

**Чернявская М.А.<sup>1,2</sup>, Ефремов А.В.<sup>2</sup>, Черных В.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава России

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
E-mail: mach.mntk@gmail.com

## **ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 НА ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ**

Изучена концентрация ИЛ-10 у пациентов с меланомой хориоидеи. Исследование проводилось на 72 глазах у 36 пациентов с меланомой хориоидеи. Концентрация ИЛ-10, как в глазу с меланомой хориоидеи, так и в «здоровом» парном глазу достоверно выше значений контрольной группы,  $p < 0,05$ . Значения ИЛ-10 при T1 и T4 стадиях были достоверно выше контрольных значений,  $p < 0,05$ . ИЛ-10 в слезной жидкости при преэкваatorialной локализации достоверно выше, чем в постэкваatorialной зоне, а содержание ИЛ-10 с преэкваatorialной и обширной локализацией достоверно выше контроля,  $p < 0,05$ .

**Ключевые слова:** интерлейкин-10, меланома хориоидеи, противовоспалительные цитокины, слезная жидкость.

### **Актуальность**

Внутриглазные опухоли занимают второе место среди новообразований органа зрения, уступая по частоте лишь опухолям век [1]. Наиболее распространенной злокачественной опухолью органа зрения является меланома хориоидеи (МХ) — до 80% случаев [2]. Утрата зрительных функций и плохой прогноз продолжительности жизни при злокачественных опухолях, таких как меланома хориоидеи (МХ), определяют медицинскую и социальную значимость данной патологии [1].

В последние годы работами многих офтальмологов доказана ведущая роль цитокинов в иммунопатогенезе заболеваний глаз как активных биорегуляторов воспалительных и репаративных процессов. Уровень содержания цитокинов может служить одним из критериев иммунообусловленности воспаления [3], [4].

Исследования последнего пятидесятилетия показали, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевой защиты, направленной на лизис злокачественных клеток, с другой стороны, цитокины синтезируются опухолевыми клетками и способствуют прогрессии и метастазированию опухолей. С точки зрения концепции иммуноредатирования опухолей иммунной системой цитокины могут непосредственно являться медиаторами всех многообразных проявлений этого процесса [5].

### **Цель**

Изучить особенности продукции интерлейкина-10 в слезной жидкости у пациентов с МХ.

### **Материал и методы**

Исследование концентрации слезной жидкости (СЖ) интерлейкина-10 (ИЛ-10) выполнено на 72 глазах у 36 больных в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст — 60,45 лет) с МХ, находившиеся под наблюдением с 2010–2013 гг. в НФ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». Из них женщины составили 21 (58,33%), мужчины 15 (41,67%). Высота МХ составляла от 1,68 до 15 мм, в среднем — 6,6 мм, максимальный диаметр от 4,73 до 20 мм, в среднем — 12,83 мм.

По локализации меланомы хориоидеи выделяли — преэкваatorialное расположение опухоли — 12 пациентов (33,33%), постэкваatorialное — 13 больных (36,11%) и обширная опухоль отмечена у 11 пациентов, что соответствовало 30,56%.

Учитывая международную классификацию TNM (2011г.) распределение МХ было следующим: стадии T1aN0M0 соответствовало 8 опухолей (22,22%), для стадии T2aN0M0 — 9 опухолей (25%), 10 опухолей (27,78%) соответствовали стадии T3aN0M0 и 9 опухолей (25%) стадии T4a,cN0M0.

Всем пациентам с МХ осуществлялся забор СЖ с обоих глаз до хирургического вмешательства. СЖ для исследования набирали микрочипами из нижнего конъюнктивального

свода глаза в сухую герметичную пробирку в количестве 0,5 мл.

В качестве нормативных значений были использованы данные обследования 20 «практически здоровых» доноров слезной жидкости – добровольцев.

Офтальмологическое обследование проводилось в виде визометрии, пневмотонометрии (при необходимости – тонометрии по Маклакову), биомикроскопии переднего отрезка глаза, прямой и обратной офтальмоскопии при помощи высокодиоптрийной линзы, А-В-сканирование, по показаниям – гониоскопия, ОКТ и флюоресцентная ангиография глазного дна (при отсутствии противопоказаний).

При сборе анамнеза у пациента выяснялось время от начала появления симптомов заболевания (если были таковые) до первичного обращения к врачу, наличие профессиональных вредностей в течение длительного периода времени, проживание в местах с неблагоприятной экологической обстановкой, отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям, а также хронических заболеваний различных органов и систем.

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики и методики межгруппового сравнения. Количественные характеристики представлены как медиана (25; 75 процентиль). Качественные признаки представлены как пропорция (%). Для сравнения количественных и качественных признаков применялись регрессионный анализ и Хи-квадрат критерий Пирсона, соответственно. Для анализа качественных признаков с малыми частотами применялся точный тест Фишера.

### Результаты и обсуждение

При исследовании концентрации ИЛ-10 в слезной жидкости, была выявлена статистически достоверная прямая положительная связь показателя пораженного и здорового глаз пациентов с меланомой хориоидеи (рисунок 1).

Из рис.1 следует, что на 1 пг/мл повышения концентрации ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного глаза приходится в среднем 0,88 пг/мл возрастания концентрации маркера в слезной жидкости интактного органа.

Уровень концентрации ИЛ-10 глаза пораженного меланомой хориоидеи составило 15,3 (13,6; 17,0) пг/мл, а парного «здорового» гла-

за равнялось 15,4 (12,9; 17,4) пг/мл и достоверно друг от друга не отличался. Для сравнения среднее содержание ИЛ-10 в слезной жидкости контрольной группы составило 13,4 (11,3; 14,9) пг/мл.

Уровень концентрации ИЛ-10 в слезной жидкости у пациентов с МХ достоверно выше ( $p < 0,05$ ), как глаза с МХ ( $n=36$ ), так и парного «здорового» глаза ( $n=36$ ), по сравнению с ИЛ-10 контрольной группы (рисунок 2).

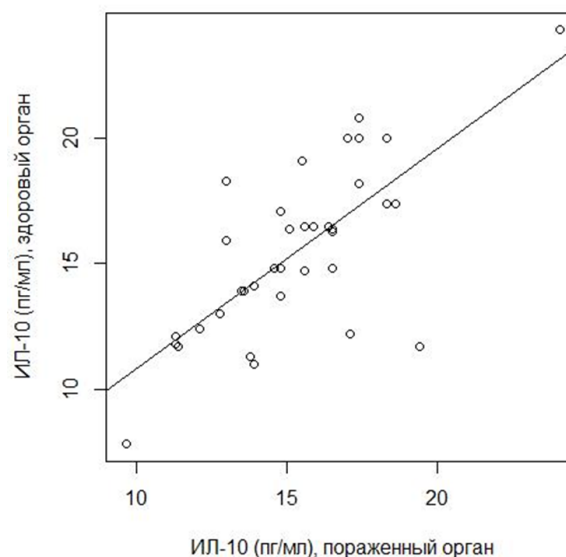
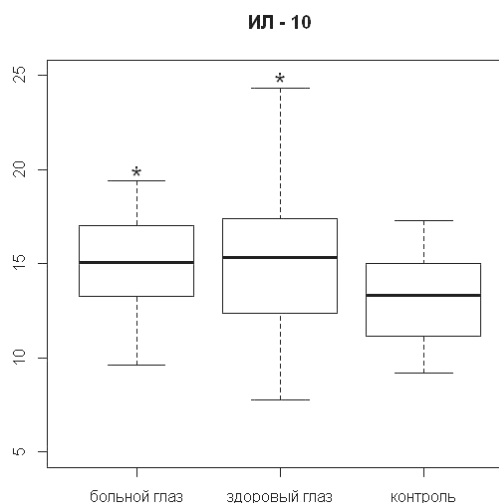


Рисунок 1. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в слезной жидкости пораженного и здорового глаз. Коэффициент регрессии (95% доверительный интервал) 0,88 (0,58; 1,17),  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции (95% доверительный интервал) 0,72 (0,51; 0,85),  $p < 0,05$



\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Рисунок 2. Концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости пациентов с МХ (больной глаз и парный «здоровый»), в сравнении с нормативными показателями контрольной группы

Таблица 1. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в слезной жидкости пораженного глаза в зависимости от локализации процесса и по сравнению с контролем

	преэкватор.	постэкватор.	обширная	все	контроль
ИЛ-10, пг/мл	16,5(15,0;17,6)*#	13,9(13,0;14,8)	15,9(14,2;17,2)*	15,3(13,6;17,0)*	13,4(11,3;14,9)

\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем. #  $p < 0,05$  по сравнению с постэкваториальной локализацией

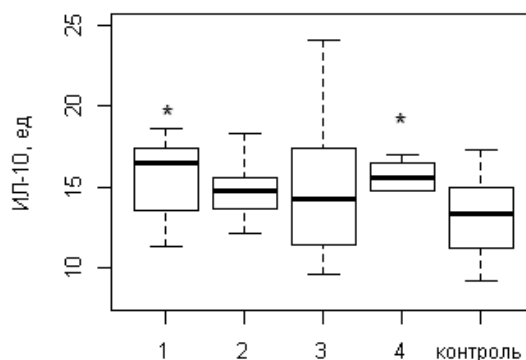
Достоверное повышенное содержание ИЛ-10 глаза пораженного меланомой хориоидеи говорит о выраженных противовоспалительных свойствах в ответ на развитие опухолевого процесса. Повышение концентрации ИЛ-10 в парном «здоровом» глазу может свидетельствовать о защитных иммунных реакциях организма от возникновения двустороннего опухолевого процесса. Как известно из источников литературы, встречаемость билатеральной меланомы хориоидеи среди населения составляет не более 1,5%.

Концентрации ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного органа были разделены в соответствии со стадией процесса (T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0, T4N0M0). Четыре полученные группы были сравнены друг с другом и с контрольными значениями (рисунок 3).

Концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного глаза при стадиях процесса T1 составила 15,8 (14,4; 17,6) пг/мл, при стадии T4 15,9 (14,8; 17,1), что достоверно выше контрольных значений (13,4 (11,3; 14,9) пг/мл),  $p < 0,05$ . При стадии T2 концентрация ИЛ-10 составила 13,9 (13,0; 15,6), а при стадии T3 составила 14,6 (12,9; 16,9), но достоверно от контрольных значений не отличались.

Данные концентрации ИЛ-10 в зависимости от локализации процесса представлены в таблице 1.

Как свидетельствуют данные таблицы 1, концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного органа при преэкваториальной составила 16,5 (15,0; 17,6) пг/мл, при обширной локализации процесса составила 15,9 (14,2; 17,2) пг/мл и являлись достоверно выше контрольных значений (13,4 (11,3; 14,9) пг/мл,  $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного органа при постэкваториальной локализации составило 13,9 (13,0; 14,8) пг/мл и было выше значений группы контроля, но достоверно не отличалось. Так же концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости при преэкваториальной локализации достоверно выше уровня ИЛ-10 в группе с распо-



\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Рисунок 3. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в слезной жидкости пораженного глаза в зависимости от стадии процесса (1 – T1N0M0, 2 – T2N0M0, 3 – T3N0M0, 4 – T4N0M0) и по сравнению с контролем

ложением в постэкваториальной зоне,  $p < 0,05$ . Концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного глаза вне зависимости от локализации была достоверно выше контрольных значений,  $p < 0,05$ .

Установлена прямая положительная связь между концентрацией ИЛ-10 в слезной жидкости пораженного глаза и возрастом пациентов, коэффициент регрессии (95% ДИ) 0,08 (0,01; 0,16),  $p < 0,05$ , коэффициент корреляции (95% ДИ) 0,37 (0,05; 0,62),  $p < 0,05$ . Это свидетельствует о том, что концентрация ИЛ-10 в СЖ глаза с меланомой хориоидеи увеличивается с возрастом пациента.

### Выводы

1. У пациентов с МХ выявлена прямая положительная связь между концентрацией ИЛ-10 в СЖ глаза с меланомой хориоидеи и парного «здорового» глаза.

2. Ранняя (T1) и поздняя стадии (T4) меланомы хориоидеи сопровождаются повышенным уровнем концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, относительно стадии T2, T3, что может служить дополнительным критерием диагностики стадийности МХ.

3. Преэкваториальная локализация МХ характеризуется высоким уровнем продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, относительно МХ с расположением в постэкваториальной области.

4. Выявлена связь уровня концентрации ИЛ-10 с возрастом пациента с МХ. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 увеличивается с возрастом пациента.

2.10.2014

**Список литературы:**

1. Руководство для врачей «Офтальмоонкология» под редакцией А.Ф. Бровкиной / Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., Жильцова М.Г., Зарубей Г.Д., Каплина А.В., Лихванцева В.Г., Пантелеева О.Г., Саакян С.В., Шеина А.И., Юрская Н.Н. — «Медицина» Москва, 2002. — С. 424.
2. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. — М., 2006. — 156 с.
3. Зиангирова Г.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г.Г.Зиангирова, В.Г. Лихванцева.-М.: Последнее слово, 2003. — 456с.
4. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз// Цитокины и воспаление. 2005.Т.4, №2. С.13-15
5. Dunn, G.P.; Ikeda, H.; Bruce, A.T.; Koebel, C.; Uppaluri, R.; Bui, J.; Chan, R.; Diamond, M.; White, J.M.; Sheehan, K.C.; Schreiber, R.D. Interferon-gamma and cancer immunoediting. Immunol. Res. 2005, 32, 231-245.

Сведения об авторах:

**Чернявская Мария Александровна**, аспирант кафедры патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета, врач 7-го офтальмологического отделения Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова Минздрава России

**Черных Валерий Вячеславович**, директор Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

630096 г. Новосибирск, ул. Колхидская 10, e-mail: mach.mntk@gmail.com

**Ефремов Анатолий Васильевич**, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедры патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России

6300091, г. Новосибирск, Красный проспект 52, e-mail: eav48@yandex.ru