

Чернявская М.А.^{1,2}, Ефремов А.В.², Черных В.В.¹

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

²Новосибирский 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 иммуноредирования 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 микрочипом 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).

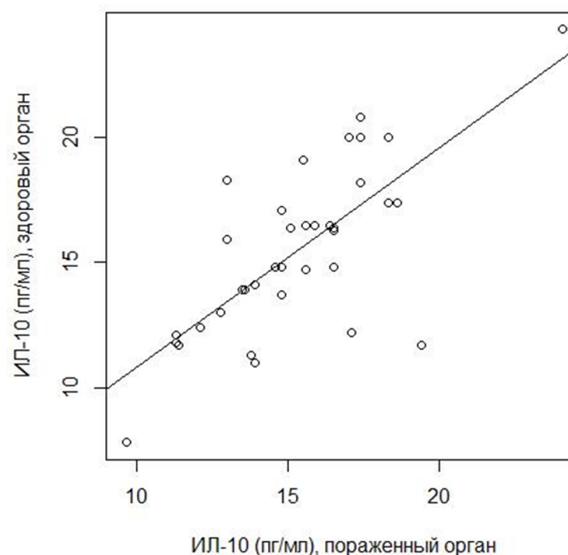
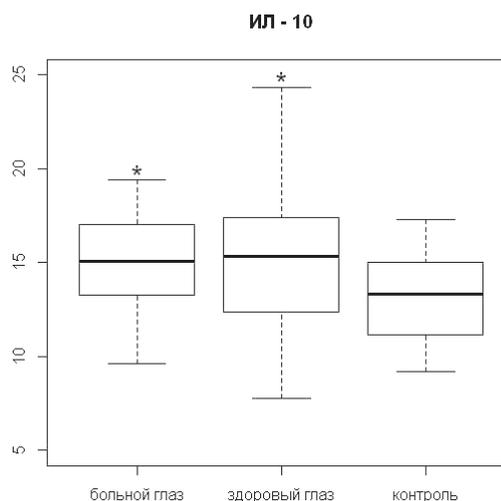


Рисунок 1. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в слезной жидкости пораженного и здорового глаз. Коэффициент регрессии (95% доверительный интервал) 0,88 (0,58; 1,17), $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (95% доверительный интервал) 0,72 (0,51; 0,85), $p < 0,05$



* $p < 0,05$ 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

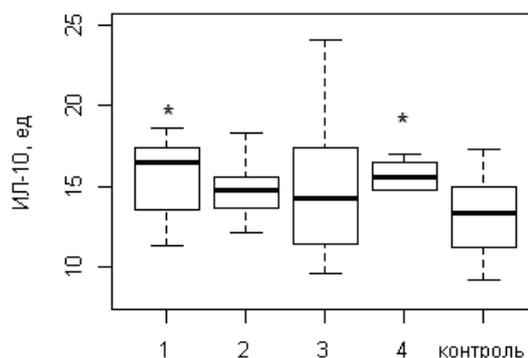
Достоверное повышенное содержание ИЛ-10 глаза пораженного меланомой хориоидеи говорит о выраженных противовоспалительных свойствах в ответ на развитие опухолевого процесса. Повышение концентрации ИЛ-10 в парном «здоровом» глазу может свидетельствовать о защитных иммунных реакциях организма от возникновения 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 «Офтальмонкология» 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