

УДК 612.017.1:616.831-006-089

СОСТОЯНИЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М. Мамытов, Н.И. Лисяный

В исследовании рассматривается определение роли и значения иммунологических показателей у 246 больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры до и после хирургического лечения. Для достижения поставленных целей проведено изучение состояния гуморального и клеточного иммунитета организма с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга. Были использованы различные иммунологические методы. Результаты исследований позволили нам установить четыре варианта динамического состояния иммунореактивности организма при хирургическом лечении опухолей головного мозга. Указанные варианты иммунореактивности организма, по нашему мнению, открывают перспективу для разработки целенаправленной иммунотерапии и позволяют оценить эффективность лечения опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли головного мозга; клеточный и гуморальный иммунитет; иммунный статус; иммуноглобулины; хирургия; эффективность операции.

БАШ МЭЭНИН ШИШИГИН ХИРУРГИЯЛЫК ДАРЫЛООДО ОРГАНИЗМДИН ИММУНДУК РЕАКТИВДҮҮЛҮГҮНҮН АБАЛЫ

М.М. Мамытов, Н.И. Лисяный

Бул изилдөөдө ар кандай гистологиялык түзүмдөгү баш мээнин шишиги менен жабыркаган 246 оорулунун хирургиялык дарылоого чейинки жана кийинки иммундук көрсөткүчтөрүнүн ролун жана маанисин аныктоо каралат. Бул максатка жетүү үчүн баш мээнин залалдуу жана залалдуу эмес шишик оорусунда организмдин гуморалдык жана клеткалык иммунитетинин абалына изилдөө жүргүзүлгөн. Ар түрдүү иммунологиялык ыкмалар пайдаланылды. Изилдөөнүн жыйынтыктары баш мээнин шишигин хирургиялык дарылоодо организмдин иммундук реактивдүүлүгүнүн динамикалык абалынын төрт вариантын белгилөөгө мүмкүндүк берди. Биздин оюбузча, организмдин иммундук реактивдүүлүгүнүн көрсөтүлгөн варианттары, максаттуу иммундук дарылоону иштеп чыгууга жол ачат жана баш мээнин шишигин дарылоонун натыйжалуулугун баалоого мүмкүндүк берет.

Түйүндүү сөздөр: баш мээнин шишиги; гуморалдык жана клеткалык иммунитет; иммундук статус; иммуноглобулиндер; хирургия; операциянын натыйжалуулугу.

IMMUNOREACTIVITY STATE OF BODY IN THE SURGICAL TREATMENT OF BRAIN TUMORS

M.M. Mamytov, N.I. Lisianiy

The study examines the definition of the role and value of immunological parameters in 246 patients with brain tumors of various histostuctures before and after surgical treatment. To achieve these goals, a study was made of the state of humoral and cellular immunity of the body with benign and malignant brain tumors. Various immunological methods have been used. The research results allowed us to establish four variants of the dynamic state of the body's immunoreactivity in the surgical treatment of brain tumors. In our opinion, the mentioned options of body immunoreactivity open a prospect for development of goal-directed immune therapy and let assess efficiency of brain tumor treatment.

Keywords: brain tumors; cellular and humoral immunity; Immune status; immunoglobuline; surgery; operational efficiency.

Актуальность. В опухолевом процессе, как правило, активно участвуют клетки иммунной системы, которые могут как подавлять, так и стимулировать рост опухоли [1]. В последнее десятилетие исследователи обращают особое внимание на изучение роли в опухолегенезе клеток врожденного иммунитета, в частности нейтрофильного гранулоцита, натуральных киллеров, дендритных клеток [2, 3]. В то же время большое внимание уделяется тромбоцитам, которые относят к иммунорегуляторным клеткам и которые принимают участие не только в процессах гемокоагуляции тромбоза, адгезии возбудителей, но и в подавлении функции иммунных клеток и стимуляции роста опухолей [4].

Описаны молекулярные клеточные механизмы взаимодействия тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов как с опухолевыми клетками, так и с макрофагами и лимфоцитами [4]. Для использования в качестве практических показателей рекомендовано определение в крови у онкологических больных как абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, так и их соотношение. Абсолютное и относительное содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови уже используют для прогнозирования длительности периода ремиссии при некоторых онкологических заболеваниях.

При глиобластомах и при соотношении нг/лф больше четырех длительность послеоперационной ремиссии превышала 11 месяцев [5].

В то же время содержание в крови клеток врожденного и приобретенного иммунитета при многих опухолях, в том числе опухолях головного мозга различного происхождения и степени анаплазии, недостаточно изучено, а их прогностическая ценность приводимых показателей спорна.

Целью исследования было определение роли и значения иммунологических показателей в оценке клинико-морфологических особенностей опухолей головного мозга и эффективности их хирургического лечения, а также изучение содержания в периферической крови клеток иммунитета у больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры.

Материалы и методы исследования. Проанализировано количество лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов у 246 больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры. Кроме того, определяли уровень основных классов (А, М, G) иммуноглобулинов повреждаемости нейтрофилов (ППН) по модификации М.И. Китаева, реакции агломерации лейкоцитов (РАЛ) в модификациях David и др. Определение противомозговых аутоантител с помощью

реакции потребления комплемента в модификации В.П. Морозова и определения циркулирующих иммунных комплексов.

Согласно международной классификации (1995), опухоли головного мозга были разделены на нейроэктодермальные опухоли – глиальные 134, мезенхимальные (менингиомы – 59, эктодермальные (аденомы гипофиза – 31, прочие – 22).

Хирургическому лечению подверглись 172 (69,9 %) больных с опухолями головного мозга. Реактивность организма больных с опухолями головного мозга изучали проведением комплекса гуморальных и клеточных иммунных реакций в динамике: до операции, на 2–5-е сутки и через месяц после операционного вмешательства. Статистическая обработка результатов исследования проведена на использовании непараметрических критериев, позволяющих проводить статистический анализ при относительно малых выборках. Критерий достоверности (р) определяли по таблице Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Содержание лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови у больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры приведено в таблице 1. Из данных таблицы видно, что имеются значительные колебания содержания лейкоцитов в крови больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза. Наибольшее количество лейкоцитов отмечено при нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях, но при нейроэпителиальных опухолях (аденомах гипофиза) достоверного увеличения количества лейкоцитов не наблюдали по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Эти различия содержания лейкоцитов при опухолях различного генеза можно объяснить интенсивной воспалительной реакцией организма при первых двух типах опухолей и возможными размерами опухоли, которые при аденоме гипофиза значительно меньше, чем при менингиоме.

Таким образом, результаты исследования показали, что при нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях при сравнительно небольшом увеличении уровня лимфоцитов и тромбоцитов имели место лейкоцитоз и нейтрофилия. При нейроэпителиальных (аденома гипофиза) опухолях количество лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофильных гранулоцитов не изменено, тогда как содержание лимфоцитов увеличено.

Иными словами, различным опухолям головного мозга свойственны разные изменения содержания клеток иммунной системы.

При изучении соотношения отдельных типов клеток (таблица 2) выявлены неоднозначные

Таблица 1 – Содержание клеток иммунитета у больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза

Гистоструктура опухоли	Величина показателя (М ± m)			
	ТР, × 10 ⁹ в 1 л	Лейкоциты, × 10 ⁹ в 1 л	ЛФ, × 10 ⁹ в 1 л	НГ, × 10 ⁹ в 1 л
Нейроэктодермальные (n = 87)	236,5 ± 6,8	8,7 ± 0,36	2,4 ± 0,09	5,91 ± 0,36
Мезенхимальные (n = 32)	248 ± 12,4	8,9 ± 1,5	2,9 ± 0,20	6,09 ± 0,52
Эктодермальные опухоли (n = 28)	229 ± 9,2	6,4 ± 0,86	1,95 ± 0,10	3,92 ± 0,60
Контрольная группа (n = 29)	213,8 ± 7,2	5,2 ± 0,34	1,60 ± 0,09	3,93 ± 0,56

Таблица 2 – Содержание клеток иммунитета у больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры

Гистоструктура опухоли	Величина показателя, усл. ед. (М ± m)		
	ТР/ЛФ	ТР/НГ	НГ/ЛФ
Нейроэктодермальные опухоли	138,2 ± 9,2	48,9 ± 2,1	2,56 ± 0,31
Мезенхимальные опухоли	121,42 ± 11,4	54,7 ± 6,4	2,53 ± 0,41
Эктодермальные опухоли	126,38 ± 9,8	73,5 ± 7,2	2,52 ± 0,64
Контрольная группа	138,12 ± 5,46	65,6 ± 5,8	2,16 ± 0,22

Таблица 3 – Частота выявляемости аутоантител у больных с опухолями головного мозга

Вид опухоли	Количество, n	Частота, %		Титры антител, М ± m		p
		мозговые антигены	опухолевые антигены	мозговыми антигенами	опухолевыми антигенами	
Глиальные	21	76,2	71,4	13,2 ± 4,2	9,3 ± 2,4	< 0,01
Менингиомы	13	54,2	69,2	8,9 ± 3,6	10,4 ± 3,2	< 0,1
Аденомы	10	40,0	60,0	7,3 ± 2,4	8,2 ± 3,4	> 0,05
Невриномы	6	35,6	50,0	6,2 ± 2,3	9,4 ± 2,9	< 0,05
Контроль	20	17,4	-	2,3 ± 0,9	2,14 ± 0,7	-

изменения соотношения иммунных клеток в зависимости от гистологии опухолей головного мозга, которые могут в определенной степени отражать активность иммунной системы организма. Соотношение нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов было наиболее высоким при нейроэктодермальных опухолях и незначительно повышено при мезенхимальных и нейроэпителиальных новообразованиях по сравнению с таковыми в контрольной группе. Наши исследования показали, что рост опухолей нейроэктодермального и мезенхимального происхождения сопровождался изменениями как количества, так и соотношения клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что согласуется с данными об иммуносупрессии Т-клеточного звена иммунитета и воспалительной реакцией в опухолевом очаге.

Результаты иммунологических исследований гуморального и клеточного типов показали отклонения иммунитета организма либо в сторону угнетения, либо активизации [6, 7]. Так, при доброкачественных опухолях в 62,3 % случаев определено наличие в крови противомозговых

и противоопухолевых аутоантител. Титр их колебался в пределах от 2,1 до 12,9 против контрольных данных (2,32 ± 0,9).

При злокачественных опухолях у 76 % больных определены противомозговые и противоопухолевые антитела. Титр антител с антигеном из белого вещества мозга был равен 6,7 ± 1,7 и из доброкачественной опухолевой ткани – 5,9 ± 1,3. Наиболее выраженные сдвиги отмечены с антигеном из серого вещества головного мозга и злокачественной опухоли, соответственно, 14,9 ± 2,7 и 15,1 ± 2,6. Следовательно, частота развития нейросенсибилизации, по данным содержания аутоантител, почти одинакова как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях, тогда как количественный уровень аутоантител у таких больных разный (таблица 3).

У больных со злокачественными опухолями головного мозга на 2–3-и сутки после операции титр антител уменьшался, тогда как при доброкачественных – нарастал. При ухудшении общего состояния больных в послеоперационном периоде также наблюдалось падение уровня

Таблица 4 – Динамика Т- и В-лимфоцитов после хирургического лечения больных с опухолями головного мозга

Сроки обследования	n	Т-лимфоциты		В-лимфоциты	
		%	абсолютное число, n	%	абсолютное число, n
Доброкачественные опухоли					
До операции	43	36,6 ± 4,9	721,9 ± 64,3	10,8 ± 2,2	205,1 ± 29,3
На 2–5-е сутки после операции	32	31,8 ± 4,6	778,8 ± 69,6	13,7 ± 2,3	316,6 ± 25,4
P		< 0,05	< 0,05	0,1	< 0,05
Через месяц после операции	24	42,8 ± 6,2	880,8 ± 57,3	12,1 ± 2,6	253,7 ± 22,3
P		< 0,05	< 0,05	-	0,05
Контроль	20	55,1 ± 8,18	1116,2 ± 64,1	10,6 ± 1,5	208,4 ± 16,4
Злокачественные опухоли					
До операции	25	32,3 ± 4,9	550,3 ± 37,4	16,3 ± 3,7	283,5 ± 26,7
На 2–5-е сутки после операции	19	28,6 ± 7,3	665,2 ± 51,2	13,6 ± 3,2	283,3 ± 36,4
Через месяц после операции	14	17,3 ± 6,7	711,1 ± 62,4	19,0 ± 3,6	186,2 ± 20,2

Таблица 5 – Содержание иммуноглобулинов в крови больных с опухолями головного мозга

Группа обследованных	Количество, n	Иммуноглобулин, М ± m			
		A	M	Y	P
Доноры	20	168,4 ± 18,0	122,1 ± 6,8	1604,1 ± 30,0	< 0,05
С доброкачественными опухолями	34	119,1 ± 12,3	89,2 ± 2,4	1274,8 ± 74,7	< 0,05
Со злокачественными опухолями	22	263,9 ± 22,6	67,9 ± 5,2	779,0 ± 29,0	< 0,01

титра аутоантител независимо от характера опухоли мозга. Низкий титр антител и слабая его динамика у больных со злокачественными опухолями косвенно может указывать на подавление функции иммунокомпетентных клеток, что можно рассматривать как результат токсического влияния метаболитов и антигенов на иммуногенез [8–10].

Через месяц после хирургического вмешательства продолжали определяться противомозговые и противоопухолевые антитела в 30–43 % случаев больных со всеми видами антигенов. Титр антител в крови заметно снизился у больных с доброкачественными опухолями. Необходимо отметить, что только при тотальном удалении опухолей мозга к концу месяца после хирургического вмешательства титр антител почти приближался к показателям контрольной группы, что не отмечено при частичном удалении новообразований.

Анализ изучения Т- и В-лимфоцитов крови больных с доброкачественными опухолями показал, что уровень Т-лимфоцитов был незначительно сниженным ($36,6 \pm 4,9$) при более заметном снижении их абсолютного количества ($721,9 \pm 62,2$) по сравнению с контрольными данными. Однако подобных отклонений показателей В-лимфоцитов

от нормы не отмечено. Среднее значение Т-РОК (розеткообразующих клеток) при злокачественных опухолях достоверно ниже контрольных данных. В это же время обнаружено значительное нарастание показателей В-РОК у больных со злокачественными опухолями.

На 2–5-е сутки после хирургического вмешательства у больных с доброкачественными опухолями количество Т-лимфоцитов не изменилось, тогда как число В-лимфоцитов возросло. При злокачественных опухолях содержание Т-лимфоцитов стало несколько больше, а количество В-лимфоцитов осталось неизменным. К концу месяца после хирургического вмешательства наблюдалась положительная динамика в сторону увеличения их содержания (таблица 4). Относительное количество В-лимфоцитов стало больше при уменьшении абсолютного числа их у больных со злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде.

Необходимо отметить, что течение всех видов опухолей сопровождалось уменьшением уровня иммуноглобулинов М и G при достоверном увеличении содержания иммуноглобулина А по сравнению с контрольными данными. Отмеченные

сдвиги в содержании иммуноглобулинов в крови более выражены у больных со злокачественными опухолями. Обращает на себя внимание и тот факт, что у больных со злокачественными опухолями мозга в значительной степени наращено соотношение иммуноглобулинов между собой.

Так, если у здоровых людей коэффициент Ig G/A составил 8–9, то у больных с доброкачественными новообразованиями наблюдалось снижение уровня IgG и коэффициент Ig G/A составил 5,6–6, а при злокачественных опухолях указанный коэффициент был меньше 5.

На 2–5-е сутки после хирургического лечения происходило снижение содержания иммуноглобулинов М и G по сравнению с дооперационными показателями и уровень их составил $79,2 \pm 12,4$ и $856,4 \pm 58,4$, соответственно. Через месяц после удаления опухоли наблюдалось достоверное повышение всех основных классов иммуноглобулинов, причем содержание их стало больше, чем до операции и даже приблизилось к показателям контрольной группы (таблица 5).

Заключение. В результате анализа наших исследований гуморальных и клеточных реакций иммунитета, степени аутосенсibilизации нам удалось установить четыре новых варианта динамического состояния иммунореактивности организма при опухолях головного мозга.

Первый вариант – гиперергическое состояние иммунитета, которое характеризуется высокими показателями иммунологических реакций. Обнаруженные иммунологические сдвиги отличались значительной обратимостью в послеоперационном периоде.

Второй вариант – гипоергический тип течения иммунных реакций, которые характеризовались сниженными показателями как гуморальных, так и клеточных иммунных тестов. Обратимость нарушенных иммунных процессов в послеоперационном периоде незначительная.

Третий вариант – анергический тип иммунитета организма на опухолевой рост. Этот тип иммунного ответа характеризовался преимущественно сниженными иммунологическими показателями: отсутствием кожной реакции на туберкулин, низким уровнем антител и иммуноглобулинов в крови, низким процентным содержанием Т-лимфоцитов.

Четвертый вариант – «парадоксальный», который встречался у единичных больных как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях. У них имели место низкие показатели гуморального иммунитета, тогда как клеточные реакции этих же больных были на низких уровнях.

Таким образом, определение варианта иммунного ответа является, по нашему мнению, важнейшим компонентом клинического обследования. Эти варианты иммунного ответа открывают перспективу для разработки целенаправленной иммунотерапии. Определение иммунореактивности на указанные варианты оказалось клинически целесообразным, так как принадлежность к той или иной группе по иммунному статусу в значительной степени определяет дальнейшее течение опухолевого процесса и эффективность хирургического лечения опухолей головного мозга [11].

По показателям иммунных реакций мы уловили фазность течения иммунного ответа. По мере прогрессирования опухоли мозга одно состояние иммунореактивности может перейти в другое – от гиперергической до анергической и наоборот, что свидетельствовало о динамическом характере иммунных реакций при хирургическом лечении опухолей головного мозга.

Литература

1. Kim J., Bal J.S. Tumor-Associated Macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators of Inflamm.* 2016; 6058147. Pubmedpmia: 26966341.
2. Лисяный Н.И. Содержание онкогенных вирусов в медуллобластомах и глиомах головного мозга / Н.И. Лисяный // Материалы междунар. науч.-практ. конф. Киев, 2014. С. 34–36.
3. Лисяный Н.И. Влияние хирургического вмешательства на систему иммунитета при опухолях головного мозга / Н.И. Лисяный, С.А. Ромоданов, В.А. Руденко // *Клиническая хирургия.* 1990. № 12. С. 4–6.
4. Menter D.Y., Tucker S.C., Kopetz S. et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: Revisiter. *Cancer Metastasis Rev.* 2014. Mar; 33 (1), 231–269.
5. Auezova A. et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in Gliomas. *Onco targets ther.* 2016. Oct. 11: 9: 6111–6117.
6. Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко. СПб.: С.-Петербургское мед. изд-во, 2001. 324 с.
7. Черных Е.Р. Комбинированная иммунотерапия в лечении злокачественных опухолей головного мозга / Е.Р. Черных, В.В. Ступак, М.И. Центнер // *Мед. иммунология.* 2002. Т. 4. № 4–5. С. 583–592.
8. Горбунов В.И. Иммунопатология травматической болезни / В.И. Горбунов с соавт. Ульяновск: УГУ, 1996. 71 с.
9. Селюкова М.В. Особенности иммунного статуса у больных с менингиомами и глиомами полушарий

- головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Селюкова. Киров, 2004. С. 24.
10. *Dix A.R., Baooks W.H., Roszman T.L., Morfard L.A.* Immune defects observed in patients with primary malignant brain tumors // *J. Neuromunol.* 1999. Vol. 100. № 1–2. P. 216–232.
11. *Руденко В.А.* Субпопуляции лимфоцитов и их функциональная активность при опухолях головного мозга / В.А. Руденко, Н.И. Лисяный, А.А. Радзиевский // *Врачебное дело.* 1990. № 9. С. 91–94.