

**Ю.Б. Белозерова, С.В. Можаев, О.В. Остreichко, А.М. Петров**

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ**

*Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург*

**Реферат.** С целью определения особенностей иммунологического статуса были проанализированы 34 иммунограммы больных со злокачественными глиомами до и после оперативного лечения. Установлено, что у больных со злокачественными глиальными опухолями имеется исходная иммunoупрессия по клеточному звену иммунитета в 30% наблюдений, выражавшаяся снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и Т-хелперов ( $CD4^+$ ). В послеоперационном периоде отмечалось усиление иммunoупрессии по клеточному звену более чем у половины больных при повышении уровня IgM и IgG. Нарастание иммunoупрессии в клеточном звене иммунитета может быть причиной ускорения роста новообразования за счет меньшего иммунологического контроля. Подобная динамика является основанием для проведения иммунотерапии, направленной на стимуляцию клеточного звена иммунитета.

Ю.Б. Белозерова, С.В. Можаев,  
О.В. Остreichко, А.М. Петров

Д•ВАЛАУНЫ• ТӨРЛЕ ЭТАБЫНДА БАШ МИЛ•РЕ  
ЯМАН ГЛИОМА БЕЛ•Н АВЫРГАН КЕШЕЛ•РНЕ•  
ИММУНОЛОГИК СТАТУСЫ ҮЗЕНЧ•ЛЕКЛ•РЕ

Иммунологик статус үзенч•лекл•рен ачыклау максатыннан яман глиаль шеш бел•н авырган 34 кешене• операцияй• кад•р h•м операцияд•н со•гы булган иммунограммалары тикшерелг•н. Яман глиаль шеш бел•н чирл•г•н кешел•рд•, күз•түл•рне• 30 процентында иммунитетны• күз•н•кчел буыны буенча баштагы иммunoупрессия булуы исбатланган. Операцияд•н со•чаалар авыруларны• яртысыннан күбр•генд• күз•н•кчел буын иммunoупрессиясene• көч•юе беленг•н. Иммунитетны• күз•н•кчел буынында иммunoупрессиясene• көчя баруы иммунологик контролълекн• кимүе б•рабрн• шеш үсешене• тизл•нүен• с•б•пче булырга мөмкин. Моя охшаш динамика иммунитетны• күз•н•кчел буынын стимуллаштыруга юн•лдерелг•н иммунод•валая үтк•рү очен нигез булып тора.

Yu.B. Belozerova, S.V. Mozhaev, O.V. Ostreiko, A.M. Petrov

IMMUNOLOGIC STATUS PECULIARITIES IN PATIENTS  
WITH CEREBRAL MALIGNANT GLIOMAS AT  
DIFFERENT STAGES OF THERAPY

With the aim of defining peculiarities of immunologic status 34 immunograms of patients with malignant gliomas were analyzed before and after surgery. It was established that in patients with malignant gliomas there was initial immunosuppression of a cell chain immunity in 30% of cases. It was expressed by

reduction of number of mature T-lymphocytes ( $CD3^+$ ) and T-helpers ( $CD4^+$ ). In aftersurgery period there was found an immunosuppression increase of a cell chain in more than a half of patients at raising level of IgM and IgG. Immunosuppression growth in a cell chain of immunity might be a cause accelerating growth of tumor due to less immunologic control. Such a dynamics is a reason for conducting immunotherapy for stimulating a cell chain of immunity.

**Ч**астота встречаемости и неудовлетворенность результатами лечения злокачественных глиальных опухолей головного мозга определяют пристальный интерес нейрохирургов и специалистов смежных областей к данной проблеме. В последние годы в нейроонкологии все чаще исследуются возможности иммунологических методов лечения данной патологии. Интерес к их применению обусловлен взаимосвязанностью состояния иммунитета больного с течением опухолевого процесса [7]. Несмотря на многочисленные научные исследования, подтверждающие этот факт, до настоящего времени отсутствует общее приемлемое понимание процесса пролиферации и малигнизации [8, 13]. Уточнение этих механизмов может обеспечить возможность разработки адекватных способов контроля над пролиферативной активностью, методов элиминации малигнизованных тканей, а также механизмов, запускающих озлокачествление новообразований [1, 2, 5, 6, 8, 10]. Данное исследование является попыткой выяснить показатели иммунограмм у больных со злокачественными глиомами на различных этапах развития процесса и оценить влияние на них лечебных мероприятий.

Цель исследования — установить особенности иммунного статуса у больных со злокачественными глиомами в до- и послеоперационном периодах.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

В процессе выполнения работы изучены 34 иммунограммы периферической крови у 28 больных (15 мужчин, 13 женщин) со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. Возраст пациентов варьировал от 26 до 70 лет. 26 больных были прооперированы в НХО №2 клиники ИМЧ РАН. Двум больным с тотальным поражением мозолистого тела было назначено только химиотерапевтическое и лучевое лечение, а верификация диагноза проводилась с учетом анамнеза, данных комплексного обследования с использованием результатов МРТ и ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином. При гистологическом исследовании в 16 случаях были выявлены глиомы

$\text{CD4}^+$ / $\text{CD8}^+$  клеток — иммунорегуляторного индекса (ИРИ), иммуноглобулинов классов A, G, M, чувствительности (сенсибилизации) иммуноцитов в присутствии нейроспецифических антигенов (белка S-100, антигена нейрональных мембран, основного белка миелина — ОБМ, галактоцереброзидов-1 типа). Иммунологические исследования выполнялись до операции и в периоде 5—7 дней после по стандартным методикам [13, 14]. Результаты статистически обработаны и представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение результатов проводили с применением критериев достоверности Стьюдента и Фишера (соответственно  $t$  и  $F$ ) [15].

Таблица 1

**Показатели иммунограмм у больных со злокачественными глиальными опухолями в дооперационном и послеоперационном периодах**

Показатели	Средние до операции ( $M \pm m$ ) (n=15)	Средние после операции ( $M \pm m$ ) (n=19)	Отклонение от нормы до операции, %	Отклонение от нормы после операции, %
Кол-во зрелых Т-лимф. ( $\text{CD3}^+$ ), %	46,9 $\pm$ 10,08	43,6 $\pm$ 10,7	26*	58*
Кол-во Т-хелп. $\text{CD4}^+$ ), %	29,4 $\pm$ 5,47	27,2 $\pm$ 7,14	30*	63*
Кол-во $\text{CD8}^+$ , %	19,87 $\pm$ 10,04	17 $\pm$ 3,02	6,6	10,6
ИРИ ( $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ )	1,45 $\pm$ 0,5	1,61 $\pm$ 0,35	53	42
Кол-во В-лимф ( $\text{CD20}^+$ ), %	17,5 $\pm$ 1,15	17,7 $\pm$ 0,82	0	0
Ко-во Ig A, г/л	1,58 $\pm$ 0,9	1,48 $\pm$ 0,84	31	53
Ig G, г/л	9,59 $\pm$ 1,98	12 $\pm$ 6,47	27	41
IgM, г/л	1,19 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,89	7,7*	35,2*
Белок S100 (ИА)	0,75 $\pm$ 0,17	0,72 $\pm$ 0,16	60	63
Мембранный антиген (ИА)	0,81 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,08	0	10,6*
Основной белок миелина (ИА)	0,84 $\pm$ 0,08	0,82 $\pm$ 0,15	13,3	15,8
Галактоцереброзиды Gal — C1тип (ИА)	0,75 $\pm$ 0,16	0,72 $\pm$ 0,16	73,3	53,6
Кол-во лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	5,98 $\pm$ 1,5	8,4 $\pm$ 3,19	50	40
Кол-во лимфоцитов, %	28 $\pm$ 14,6	18,9 $\pm$ 7,47	30	40

\* Различие показателей значимо по F-критерию Фишера (при  $\alpha \leq 0,05$ ).

III ст. анаплазии, в 14 — глиомы IV ст. анаплазии. Большинство больных поступили в субкомпенсированном состоянии, что соответствовало 60—80 баллам по шкале Карновского, а 5 пациентов — в состоянии декомпенсации и были оценены на 40—50 баллов. В половине наблюдений (50%) опухоль локализовалась в левом полушарии мозга, в 10 (36%) — было поражено правое, а в 4 (14%) — новообразование распространялось на оба полушария.

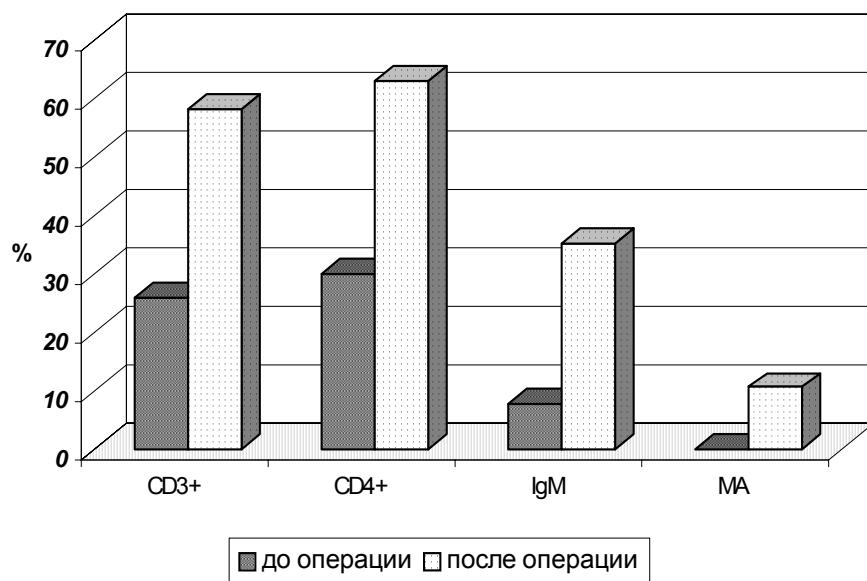
Оценка состояния иммунной системы включала определение в периферической крови следующих количественных и функциональных показателей: субпопуляций лимфоидных клеток (зрелых Т-лимфоцитов —  $\text{CD3}^+$ , Т-лимфоцитов хелперов —  $\text{CD4}^+$ , Т-лимфоцитов супрессорных/цитотоксических —  $\text{CD8}^+$ , В-лимфоцитов —  $\text{CD20}^+$ ), соотношения

Результаты иммунологического обследования представлены в табл. 1. К особенностям субпопуляционного спектра лимфоидных клеток у больных следует отнести тенденцию к снижению общего количества зрелых Т-лимфоцитов и некоторый дисбаланс в составе иммунорегуляторных субпопуляций, сопровождающихся повышением чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам. Нами не зафиксированы значимые отклонения исследованных средних иммунологических показателей от соответствующих величин у здоровых доноров, однако при применении непараметрических методов анализа установлено, что для больных с глиальными опухолями характерно преимущественно сокращение пул хелперных Т-лимфоцитов ( $\text{CD4}^+$ ), сопряженное с нарушением ИРИ

более чем в 50% случаев. Интересным с точки зрения нейроонкоиммунологии представляется феномен гиперсенсибилизации к глиальному маркеру — белку S-100 и галактоцеребозидам. Гиперсенсибилизация лимфоцитов к нейро-специфическим антигенам отмечена в 85% наблюдений, что может быть, по нашему мнению, следствием повышения реактивности процессов, в которых участвуют мембранные нейронов и глия, в частности наружные мембранные миелина и олигодендроцитов.

В ближайшем послеоперационном периоде был обнаружен рост абсолютного числа лейкоцитов, что может быть связано с проведенным оперативным вмешательством. На фоне развившейся небольшой лимфопении относительный уровень хелперных Т-клеток статистически значимо понизился ( $\alpha<0,01$ ). Средние показатели иммуноглобулинов и значения индекса адгезии в присутствии нейроантигенов сохранялись на прежнем уровне. Вместе с тем отмечалось уменьшение показателя сенсибилизации иммунокомпетентных клеток к галактоцеребозидам.

цитов ( $CD3^+$ ) и Т-хелперов ( $CD4^+$ ) при  $\alpha<0,01$ . При отсутствии отклонений от нормы количества В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) и незначительном снижении абсолютного числа лимфоцитов повышаются (при  $\alpha<0,01$ ) уровень сывороточного иммуноглобулина класса M и сенсибилизация лимфоцитов к мембранным антигенам. Прослеживается тенденция к росту уровня сывороточного IgG. По нашему мнению, изменения гуморального звена характерны, с одной стороны, для нормального послеоперационного состояния, с другой — указывают на усиление агрессивных аутоиммунных влияний. На рис. 1 отображены статистически значимые долевые отличия в показателях иммунограмм у больных до и после операции, показывающие долю больных (в %), у которых показатель иммунограммы выходил за пределы нормы. Таким образом, выявленные изменения иммунного статуса у больных со злокачественными глиомами можно охарактеризовать как невыраженную иммуносупрессию со снижением субпопуляции зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, сопровождающуюся гиперсенсибилизацией лимфоцитов к различным компо-



**Рис. 1. Отклонение иммунологических показателей в группах больных.**

При сравнении показателей иммунограмм в двух группах больных с применением непараметрических методов нами выявлено, что после операции значительно увеличивается доля больных со снижением количества зрелых Т-лимфо-

цитам нервной ткани и гиперглобулинемией по классам M и G. В литературе мы встретили описание иммунного статуса больных с глиобластомами (ГЛБ) с выводом о разнообразии и многофакторности выявляемых изменений [9, 10].

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Для ГЛБ характерна многостадийность, учитываяшая интерференцию целого ряда патофизиологических механизмов и формирование определенной картины иммунопатологии [11, 12]. Особенности иммунного статуса при ГЛБ могут быть обусловлены неоднородностью клинико-морфологических вариантов опухолей. Описаны две основные клинико-иммунологические группы — синдром опухлево-ассоциированного вторичного иммунодефицита и опухлево-ассоциированного аутоиммунного синдрома в сочетании со вторичным иммунодефицитом. По описанию авторов, [11,12] в крови больных второй группы присутствовали антинейрональные и антимиelinовые аутоантитела, а содержание В-лимфоцитов и иммуноглобулинов заметно превышало норму. У подавляющего числа больных нашей группы (85%) картина иммунограмм соответствовала вышеописанной, но количество В-лимфоцитов не отличалось от нормы. Послеоперационный период характеризовался усугублением снижения Т-клеточной субпопуляции лимфоцитов и изменением направленности сенсибилизации лимфоцитов.

В целом, разнонаправленные изменения в иммунитете создают для опухоли благоприятное микроокружение, способствующее ее выживанию и дальнейшему росту. Полученные данные нацеливают на поиск методик, направленных на коррекцию иммунодефицита.

### ВЫВОДЫ

1. В группе обследованных больных со злокачественными глиальными опухолями выявлена исходная иммуносупрессия по клеточному звену иммунитета в 30% наблюдений, выражавшаяся снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов ( $CD 3^+$ ) и Т-хелперов ( $CD 4^+$ ).

2. В послеоперационном периоде отмечается усиление иммуносупрессии по клеточному звену более чем у половины больных со злокачественными глиальными опухолями (у 58% больных по числу  $CD3^+$  Т-лимфоцитов, у 63% — по числу  $CD4^+$  Т-лимфоцитов).

3. В отличие от клеточного звена иммунитета, показатели гуморального звена в послеоперационном периоде повышаются.

4. Нарастание иммуносупрессии в клеточном звене иммунитета больных со злокачественными глиальными опухолями может быть причиной ускорения роста новообразования за счет недостаточного иммунологического контроля. Подобная динамика является основанием для проведения иммунотерапии, направленной на стимуляцию клеточного звена иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Егорова Д.Н., Вардосанидзе К.В. и др. Нервная и иммунная системы в канцерогенезе. — Новосибирск, 1998.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М., 2003.
3. Ивантер Э.В., Коросов А.В. Элементарная биометрия. Учеб. пособ. — Петрозаводск, 2005.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. — СПб, 1998.
5. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. и др. Нейроиммунопатология. — М., 2003.
6. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. — М., 2005.
7. Новиков В.И., Карапашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. — М., 2002.
8. Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга в 2-х частях. — СПб, 2001.
9. Фримель Г. Иммунологические методы. — М., 1987.
10. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург, 2002.
11. Чумаков В.А., Пронина О.А., Качков И.А. и др. // Мед. Иммунол. — 2006. — Т 8. — № 1. — С. 37—50.
12. Dix A. R., Brooks W. H. et al. // J. Neuroimmunol. — 1999. — Vol. 100. — P. 216—232.
13. Ena Wang, Monica C. Panelli, Marincola F.M. // Springer Semin. Immun. 2005. — Vol. 27. — P. 105—117.
14. Fadok V.A., Bratton D.L., Rose D.M. et al. // Nature. — 2000. — Vol. 405. — P. 6785—6790.
15. Hauwel M., Furon E., Canova E. et al. // Brain Res. Rev. — 2005. — Vol. 48. — P. 200—230.

Поступила 04.03.07.

