

УДК 617.7-006

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕЛАНОМЕ ХОРИОИДЕИ

© М.А. Чернявская, А.В. Ефремов, В.В. Черных

*Ключевые слова:* меланома хориоидеи; интерлейкин-4; интерлейкин-6; интерлейкин-8; интерлейкин-10; слезная жидкость; внутриглазная жидкость.

*Цель исследования.* Изучить взаимосвязь концентрации интерлейкина-4, -6, -8, -10 в слезной и внутриглазной жидкости у пациентов с меланомой хориоидеи.

*Материалы и методы.* Исследование проведено на 72 глазах у 36 пациентов с меланомой хориоидеи, находившихся под наблюдением с 2010 по 2013 г.

*Результаты и обсуждения.* Выявлена достоверная связь концентрации интерлейкина-4, -6, -8, -10 в слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи.

### ВВЕДЕНИЕ

Внутриглазные опухоли занимают второе место среди новообразований органа зрения, уступая по частоте лишь опухолям век [1]. По данным и сведениям, опубликованным в мировой литературе, общее количество больных с новообразованиями органа зрения, ежегодно обращающихся к врачам за помощью, составляет 110–120 человек [1–3], а с меланомой хориоидеи (МХ) – 2–10 человек на 1 млн населения [1; 4–6].

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. При сравнении уровня локальной продукции провоспалительных цитокинов (в передней камере глаза, в слезной жидкости) и уровня в сыворотке крови доказано, что местная концентрация значительно превосходит системные уровни продукции [7].

**Цель:** изучить взаимосвязь концентрации интерлейкина-4, -6, -8, -10 в слезной и внутриглазной жидкости у пациентов с МХ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование концентрации интерлейкина-4, -6, -8, -10 (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в слезной жидкости (СЖ) и внутриглазной жидкости (ВГЖ) выполнено на 72 глазах у 36 больных в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст – 60,45 лет) с МХ, находившихся под наблюдением в 2010–2013 гг. в НФ 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.

Учитывая международную классификацию TNM (2011 г.) 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.

Органоуносящее лечение в виде энуклеации было проведено у 11 больных (30,56 %) с одномоментным забором внутриглазной жидкости и дальнейшим гистологическим исследованием. 25 пациентов (69,44 %) были направлены на консультацию и решение вопроса о возможности органосохранного лечения в головную организацию МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова (г. Москва).

Всем пациентам с МХ осуществлялся забор СЖ с обоих глаз до хирургического вмешательства. СЖ для исследования набирали микроканюлей 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-сканирования, по показаниям – гониоскопия, ОКТ и флюоресцентная ангиография глазного дна (при отсутствии противопоказаний).

Определение концентраций ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 проводилось при помощи метода иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики. Для сравнения количественных признаков применены регрессионный анализ и корреляционный анализ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение иммунологических реакций на уровне глаза является особенно важным, т. к. это дает пред-

ставление об особенностях иммунного ответа на локальном уровне, которые не всегда совпадают с системными сдвигами.

Наиболее доступным объектом исследования является слезная жидкость (без инвазивных вмешательств). При хирургическом лечении возможен забор внутриглазной жидкости.

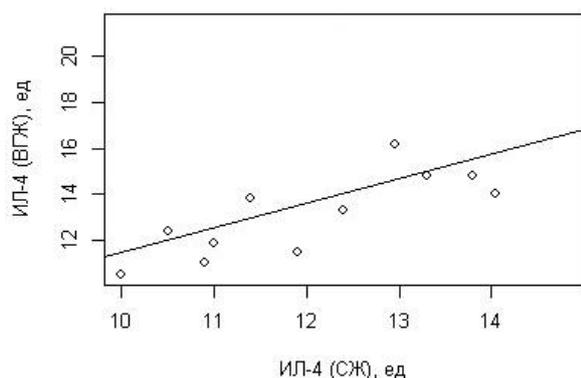
Проведен статистический анализ зависимости концентраций изучаемых показателей в слезной жидкости и внутриглазной жидкости пациентов с диагнозом МХ. Получены следующие результаты.

Выявлена статистически достоверная прямая линейная положительная связь концентрации ИЛ-4 в слезной и внутриглазной жидкостях пораженного опухолью глаза,  $p < 0,05$ .

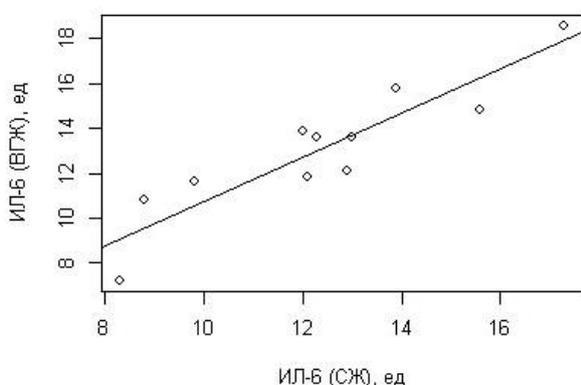
Графические данные представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, повышение концентрации ИЛ-4 в СЖ пораженного глаза на 1 пг/мл сопровождается возрастанием данного показателя во ВГЖ в среднем на 0,84 пг/мл.

Определена статистически достоверная прямая линейная положительная связь концентрации ИЛ-6 в слезной и внутриглазной жидкостях пораженного опухолью глаза. Данные представлены на рис. 2.



**Рис. 1.** Концентрация ИЛ-4 (пг/мл) в слезной и внутриглазной жидкостях (СЖ и ВГЖ соответственно) пораженного глаза. Коэффициент регрессии 0,84 (0,58; 1,47),  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции 0,82 (0,43; 0,92),  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Концентрация ИЛ-6 (пг/мл) в СЖ и ВГЖ глаза с МХ. Коэффициент регрессии 0,98 (0,64; 1,32),  $p < 0,01$ . Коэффициент корреляции 0,91 (0,68; 0,98),  $p < 0,01$

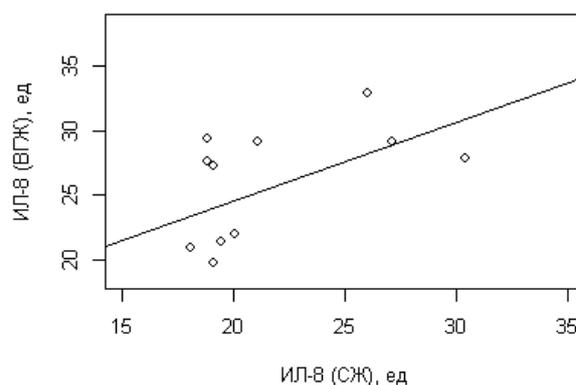
Как видно из рис. 2, повышение концентрации ИЛ-6 в СЖ пораженного глаза на 1 пг/мл сопровождается возрастанием данного показателя во ВГЖ в среднем на 0,98 пг/мл.

Выявлена статистически достоверная прямая линейная положительная связь концентрации ИЛ-8 в СЖ и ВГЖ пораженного опухолью глаза,  $p = 0,05$ . Данные представлены в виде рис. 3.

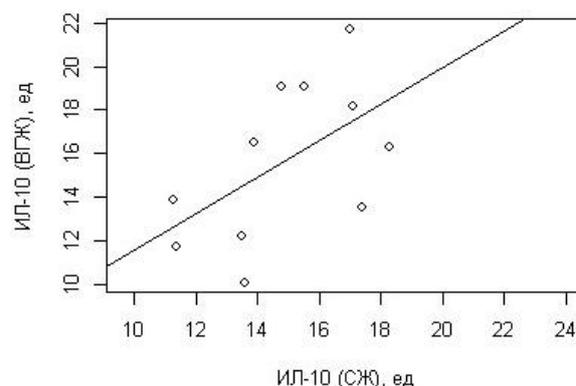
Как видно из рис. 3, повышение концентрации ИЛ-8 в СЖ пораженного глаза на 1 пг/мл сопровождается возрастанием данного показателя во ВГЖ в среднем на 0,82 пг/мл.

Обнаружена статистически достоверная прямая линейная положительная связь концентрации ИЛ-10 в СЖ и ВГЖ пораженного опухолью глаза. Данные представлены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, повышение концентрации ИЛ-10 в СЖ пораженного глаза на 1 пг/мл сопровождается возрастанием данного показателя во ВГЖ в среднем на 0,84 пг/мл.



**Рис. 3.** Концентрация ИЛ-8 (пг/мл) в слезной и внутриглазной жидкостях (СЖ и ВГЖ соответственно) глаза с МХ. Коэффициент регрессии 0,82 (0,12; 1,73),  $p = 0,05$ . Коэффициент корреляции 0,67 (0,19; 0,85),  $p = 0,05$



**Рис. 4.** Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в СЖ и ВГЖ глаза с МХ. Коэффициент регрессии 0,84 (0,01; 1,81),  $p = 0,05$ . Коэффициент корреляции 0,60 (0,01; 0,85),  $p = 0,05$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена статистически достоверная прямая линейная положительная связь противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10 в слезной и внутриглазной жидкостях, провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8 в слезной и внутриглазной жидкостях, это свидетельствует о том, что концентрация цитокинов в СЖ отражает концентрацию цитокинов в ВГЖ, что позволяет использовать СЖ для исследования процессов воспаления, иммунных нарушений на локальном уровне у пациентов с меланомой хориоидеи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей. М., 2002. 424 с.
2. Intraocular collision tumour: case report and literature review / Coupland S.E. [et al.] // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013. V. 251. № 5. P. 1383-1388.
3. Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival // JAMA Ophthalmol. 2014. V. 132. № 5. P. 605-613.

4. Гришина Е.Е. Организация офтальмоонкологической службы в Москве // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: сб. науч. тр. М., 2010. С. 191-193.
5. Incidence of uveal melanoma in Europe / Virgili G. [et al.] // Ophthalmology. 2007. V. 114. № 12. P. 2309-2315.
6. Petousis V., Finger P.T. Current Methods for the Diagnosis and Treatment of Choroidal Melanoma // Touch Briefings. 2012. P. 62-69.
7. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Цитокины и воспаление. 2005. № 2. С. 13-15.

Поступила в редакцию 8 февраля 2015 г.

## Chernyavskaya M.A., Efremov A.V., Chernykh V.V. INTERRELATION OF CYTOKINES IN THE LACRIMAL AND INTRAOCULAR FLUID IN MELANOMA OF THE CHOROID

*Purpose.* To study correlations between of concentration of interleukin-4, -6, -8, -10 in the tear and intraocular fluid of patients with choroidal melanoma.

*Materials and methods.* Investigation was performed on 72 eyes of 36 patients with choroidal melanoma, are being monitored for 2010–2013.

*Results and discussion.* A significant interrelation concentrations of interleukin-4, -6, -8, -10 in the lacrimal and intraocular fluid of patients with choroidal melanoma.

*Key words:* choroidal melanoma; interleukin-4; interleukin-6; interleukin-8; interleukin-10; lacrimal fluid; intraocular fluid.

Чернявская Мария Александровна, Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Новосибирск, Российская Федерация, врач 7-го офтальмологического отделения; Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Российская Федерация, аспирант, кафедра патофизиологии, e-mail: mach.mntk@gmail.com

Chernyavskaya Mariya Aleksandrovna, Academician S.N. Fyodorov FSBI IRTC “Eye Microsurgery”, Novosibirsk branch, Novosibirsk, Russian Federation, Doctor of 7<sup>th</sup> Ophthalmologic Department; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation, Post-graduate Student, Pathophysiology Department, e-mail: mach.mntk@gmail.com

Ефремов Анатолий Васильевич, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии, e-mail: eav48@yandex.ru

Efremov Anantoliy Vasilievich, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of Science of RF, Corresponding Member of RAS, Head of Pathophysiology Department, e-mail: eav48@yandex.ru

Черных Валерий Вячеславович, Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Новосибирск, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, директор, e-mail: mach.mntk@gmail.com

Chernykh Valeriy Vyacheslavovich, Academician S.N. Fyodorov FSBI IRTC “Eye Microsurgery”, Novosibirsk branch, Novosibirsk, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Director, e-mail: mach.mntk@gmail.com