

Стан клітинного та гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї після проведення лікування з застосуванням світлової енергії з брахітерапією St90/Ir90 (фотокоагуляція+брахітерапія, транспупілярна термотерапія + брахітерапія)

Друмі Д. А., аспірант; Полякова С. І., д-р мед. наук; Величко Л. М., д-р мед. наук;
Цуканова І. В., канд. мед. наук; Макарова М. Б., канд. мед. наук; Богданова О. В., канд. біол. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

Мета. Провести порівняльний аналіз стану показників клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій захворювання при лікуванні з застосуванням світлової енергії (фотокоагуляція (ФК) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/Ir90) та транспупілярна термотерапія (ТТТ) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/Ir90)).

Матеріал та методи. Обстежено 87 хворих на МХ стадій Т1-Т3. Основна група (1) – 31 хворий (ТТТ за розробленою методикою + БТ), друга група (2) – 56 хворих (ФК + БТ), контрольна група (3) – 44 здорових особи. Групи зіставні за віком, статтю і локалізацією пухлини.

Результати. В групі 1 відмічено статистично значуще ($p < 0,009$) підвищення більшості показників відносно контролю і групи 2: лейкоцитів (на 1,1 і на 1,3 тис.кл/мкл відповідно), абсолютного і відносного значення лімфоцитів (на 0,6 і на 1,0 тис.кл/мкл та на 5,5 і на 10,3 % відповідно), абсолютного значення CD3+ (на 376,2 і на 520,0 тис.кл/мкл відповідно), CD4+ (на 351,2 і на 362,0 тис.кл/мкл відповідно), CD8+ (на 125,8 і на 133,8 тис.кл/мкл, відповідно), абсолютного і відносного значення ФАН відносно контролю (на 953,0 тис.кл/мкл і на 18,5% відповідно), абсолютного значення NK-клітин (CD16+) відносно контролю і групи 2 (на 88,5 і на 119,2 тис.кл/мкл відповідно), CD19+ відносно групи 2 (на 167,7 тис.кл/мкл), IgA відносно контролю (на 0,5 г/л) та IgM відносно контролю і групи 2 (на 0,4 і на 0,7 г/л відповідно). Відмічено підвищення співвідношення CD4+/CD8+ відносно контролю (на 2,2) та зниження відносно групи 2 (на 1,0). В групі 1 визначено також зниження відносного значення CD3+ (на 13,3%) і CD4+ (на 14,5%) відносно групи 2, абсолютного значення IgG (на 2,0 г/л) відносно контролю.

До і після курсу лікування суттєвих змін з показниками імунітету в обох групах не відбулося, окрім підвищення відносного значення NK-клітин на 4,3% ($p = 0,02$) в групі 1 та зниження відносного значення ФАН на 15,8% ($p = 0,0000$) та підвищення IgM на 2,0 г/л ($p = 0,002$) в групі 2.

Висновок. Встановлено, що у хворих на МХ стадій Т1-3 до лікування імунна система знаходиться в активному стані і після проведення ТТТ за розробленою методикою в поєднанні з БТ St90/Ir90 значущих змін показників як клітинного, так і гуморального імунітету не відбувається, окрім підвищення відносного значення NK-клітин на 4,3% ($p = 0,02$).

Ключові слова:

меланома хоріоїдеї, транспупілярна термотерапія, фотокоагуляція, брахітерапія, імунологія, онкологія, радіологія, хоріоїдея

Актуальність. Реакція імунної системи організму хворого на лікування меланоми хоріоїдеї (МХ) є важливим фактором, особливо враховуючи той факт, що око є органом з привілейованим імунітетом [1], який на введення різних антигенів не дає запальної імунної відповіді, це, в свою чергу, обмежує опосередковані імунітетом механізми захисту від пухлини. Окрім того, низька мутаційна навантаженість при МХ у порівнянні з іншими локалізаціями меланом, такими як меланома шкіри [2], може призвести до меншої кількості потенціальних неопітопов для ефективного протипухлин-

ного імунітету [1] та зниження імуногенності цієї пухлини. Між тим, встановлений прямий кореляційний зв'язок між різними показниками імунітету хворого на МХ і прогнозом пухлинного процесу [3-11].

Для лікування МХ можливо використовувати як хірургічне втручання, від локальної ендорезекції до енуклеації, так і променеви терапію (брахітерапія, протонна терапія, кібер- або гама-ніж) та світлову енер-

гію (фотокоагуляція, лазеркоагуляція, транспупілярна термотерапія, фотодинамічна терапія). Незалежно від того, що більше 90% МХ можливо успішно вилікувати цими методами, у 50% пацієнтів може розвинути метастатичний процес, що погіршує виживання хворих на меланому [12-15].

У зв'язку з цим важливим є той факт, що в певних умовах імунна система може не тільки відторгнути пухлину, а й навпаки, прийняти участь в її розвитку і прогресуванні [16]. Тому для проведення адекватного лікування МХ і контролю його ефективності, особливо в залежності від стадії пухлинного процесу, важливо знати характер взаємодії імункомпетентних та пухлинних клітин.

Метою даного дослідження було провести порівняльний аналіз стану показників клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій захворювання при лікуванні з застосуванням світлової енергії (фотокоагуляція (ФК) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/It90) та транспупілярна термотерапія (ТТТ) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/It90)).

Метою даного дослідження було провести порівняльний аналіз стану показників клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій захворювання при лікуванні з застосуванням світлової енергії (фотокоагуляція (ФК) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/It90) та транспупілярна термотерапія (ТТТ) + брахітерапія (БТ) стронцієм-90/ітрієм-90 (St90/It90)).

Матеріал та методи

Проведено порівняльний аналіз показників клітинного і гуморального імунітету у 87 хворих на МХ стадій Т1-Т3, яким проводилось органозберігаюче лікування з застосуванням світлової енергії (ФК і ТТТ за розробленою методикою) з БТ (St90/It90). Було складено дві групи досліджуваних: перша група (1) – 31 хворий на МХ стадій Т1-Т3, які лікувалися ТТТ за розробленою методикою та БТ St90/It90. Друга група (2) – 56 хворих на МХ стадій Т1-Т3, які лікувалися ФК та БТ St90/It90 (архівні історії хвороби). Третю, контрольну групу (3) склали 44 здорових особи.

В першій групі середній вік пацієнтів склав 50,9 (16,0) року, мінімальний вік – 15, максимальний – 75 років. Жінок було 19 (61,3%), чоловіків – 12 (38,7%). Праве око було вражено в 38,7% випадків (12 хворих), ліве – в 61,3% випадків (19 хворих).

В другій групі середній вік пацієнтів склав 53,6 (12,0) року, мінімальний вік – 19, максимальний – 77 років. Жінок було 20 (35,7%), чоловіків – 36 (64,3%). Праве око було вражено в 60,7% випадків (34 хворих), ліве – в 39,3% випадків (22 хворих).

В третій групі середній вік обстежених склав 54,3 (13,0) року, мінімальний вік – 21, максимальний – 74 роки. Жінок було 23 (52,3%), чоловіків – 21 (47,7%).

Досліджувані групи були ідентичні за віком, статтю і локалізацією пухлини.

Лікування ФК+БТ здійснювалося за відомими методиками [3-5]. Лікування ТТТ+БТ проходило наступним чином: першим етапом проводилася дія ТТТ за розробленою методикою [17], потім БТ St90/It90, яка проводилася після закінчення курсу ТТТ у вигляді двох хірургічних втручань під загальним наркозом – підшивання бета-аплікатора до склери в місці проєкції пухлини, а потім видалення бета-аплікатора через кілька днів (від 5 до 10 днів), в середньому $(6,0 \pm 3,0)$ доби, в залежності від розрахованої дози опромінення на верхівку пухлини [3-5].

Імунологічне обстеження проведено в лабораторії імунології інституту за загальноприйнятими методиками [18, 19] з визначенням в периферичній крові наступних показників: абсолютного вмісту лейкоцитів і лімфоцитів, абсолютного і відносного вмісту Т-клітин – CD3+; абсолютного і відносного вмісту Т-хелперів – CD4+; абсолютного і відносного вмісту Т-супресорів – CD8+; абсолютного і відносного вмісту В-лімфоцитів – CD19+; абсолютного і відносного вмісту NK-клітин – CD16+ [20]; визначалася фагоцитарна активність нейтрофілів; оцінка ступеня аутоенсибілізації до антигенів ока проводилася за тестом «активних» Е-РОК; вміст імуноглобулінів А, М і G класів [21]. Забір крові проводили натщесерце перед початком лікування і наступного дня після його закінчення.

Дослідження проводилися з участю людей з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та відповідали чинному законодавству України. Дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики (протокол № 1, від 24.10.2022 р.) і проведено в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити патогенетичні механізми реакції клінічного ефекту комбінованого лікування меланом увеального тракту середніх і великих розмірів і злоякісних новоутворень кон'юнктиви повік, напівмісячної складки і слізного м'ясяця», держреєстрація № 01224U00149. Всі досліджувані підписали інформовану згоду на проведення дослідження.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програми «JASP G*Power 3.1». Визначалися середні значення показників (M) з середньоквадратичним відхиленням (SD). Рівень значущості відмінностей показників (p) визначався за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса і вважався значущим при $p < 0,05$.

Результати

Порівняльний аналіз показників клітинного та гуморального імунітету хворих на МХ до лікування в досліджуваних групах представлений в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, у хворих групи 1, які отримували ТТТ+БТ, відмічено статистично значуще підвищення більшості показників відносно контролю і хворих групи 2: лейкоцитів (на 1,1 тис.кл/мкл,

Таблиця 1. Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на МХ до лікування (фотокоагуляція + брахітерапія і транспупілярна термотерапія + брахітерапія) та здорових осіб

Показники імунітету	Групи дослідження			р
	Основна група 1, n=31	Основна група 2, n=56	Контрольна група 3, n=44	
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,6 (1,3) ↑	5,3 (1,2) ↓	5,5 (1,2)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,0003$ $P_{2-3}=0,41$
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	2,2 (0,7) ↑	1,2 (0,4) ↓	1,6 (0,6)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,0001$
Лімфоцити (%) – В	33,4 (9,0) ↑	23,1 (5,5) ↓	27,9 (6,9)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,004$ $P_{2-3}=0,0002$
Т-лімфоцити –CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1492,3 (653,4) ↑	972,3 (386,6) ↓	1116,1 (558,3)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,009$ $P_{2-3}=0,13$
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	66,2 (11,9) ↓	79,5 (12,3) ↑	69,7 (10,5)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,18$ $P_{2-3}=0,0001$
Т-хелпери–CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1157,3 (513,2) ↑	795,3 (347,7) ↓	806,1 (454)	$P_{1-2}=0,0002$ $P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,89$
Т-хелпери–CD4 ⁺ (%) – В	50,1 (12,6) ↓	64,6 (13,3) ↑	49,0 (12)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,71$ $P_{2-3}=0,0000$
Цитотоксичні Т-лімфоцити – CD8 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	320,0 (195,2) ↑	186,2 (126,2) ↓	194,2 (132,5)	$P_{1-2}=0,0002$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-3}=0,76$
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	15,4 (8,5) ↑	14,3 (4,4) ↓	16,5 (4,6)	$P_{1-2}=0,43$ $P_{1-3}=0,47$ $P_{2-3}=0,02$
Співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,9 (1,2) ↓	4,9 (1,8) ↑	1,7 (1,3)	$P_{1-2}=0,007$ $P_{1-3}=0,0000$ $P_{2-3}=0,0000$
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	277,1 (123,6) ↑	109,4 (86,9) ↓	233,9 (110,7)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,12$ $P_{2-3}=0,0000$
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	12,9 (4,6) ↑	9,2 (6,1) ↓	14,5 (4,7)	$P_{1-2}=0,08$ $P_{1-3}=0,57$ $P_{2-3}=0,007$
ФАН – А (тис.кл/мкл)	3013,9 (913,0) ↑	3012,4 (959,8) ↑	2060,9 (1028,0)	$P_{1-2}=0,99$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0000$
ФАН (%) – В	73,1 (14,5) ↑	76,7 (5,9) ↑	54,6 (21,3)	$P_{1-2}=0,11$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0000$
НК-клітини– CD16 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	260,0 (162,4) ↑	140,8 (82,1) ↓	171,5 (87,2)	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,25$
НК-клітини CD16 ⁺ (%) – В	11,5 (4,6)	12,1 (4,4) ↑	11,4 (4,2)	$P_{1-2}=0,68$ $P_{1-3}=0,92$ $P_{2-3}=0,59$

Таблиця 1. (продовження) Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на МХ до лікування (фотокоагуляція + брахітерапія і транспупілярна термотерапія + брахітерапія) та здорових осіб

Показники імунітету	Групи дослідження			P
	Основна група 1, n=31	Основна група 2, n=56	Контрольна група 3, n=44	
IgA(0), г/л	2,6 (1,0) ↑	2,5 (0,7) ↓	2,1 (0,6)	P ₁₋₂ =0,71 P ₁₋₃ =0,009 P ₂₋₃ =0,03
IgM(0), г/л	1,2 (0,4) ↑	0,5 (0,2) ↓	0,8 (0,2)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000
IgG(0), г/л	11,4 (2,8) ↓	12,1 (3,5) ↓	13,4 (2,9)	P ₁₋₂ =0,38 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,14

Примітка: n – кількість пацієнтів, p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; ↑ – середнє значення показника більше ніж в іншій групі; ↓ – показник нижче, ніж в іншій групі; А – абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; НК – натуральні кілери; Ig – імуноглобулін.

p=0,0003 і на 1,3 тис.кл/мкл, p=0,0000 відповідно), абсолютного і відносного значення лімфоцитів (на 0,6 тис.кл/мкл, p=0,002, на 1,0 тис.кл/мкл, p=0,0000 і на 5,5%, p=0,004, на 10,3%, p=0,0000 відповідно), абсолютного значення CD3+ (на 376,2 тис.кл/мкл, p=0,009 і на 520,0 тис.кл/мкл, p=0,0000 відповідно), CD4+ (на 351,2 тис.кл/мкл, p=0,003 і на 362,0 тис.кл/мкл, p=0,0002 відповідно), CD8+ (на 125,8 тис.кл/мкл, p=0,001 і на 133,8 тис.кл/мкл, p=0,0002 відповідно), також підвищення абсолютного і відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів відносно контролю (на 953,0 тис.кл/мкл і на 18,5%, p=0,0001 відповідно), підвищення абсолютного значення НК-клітин (CD16+) відносно контролю і групи 2 (на 88,5 тис.кл/мкл, p=0,003 і на 119,2 тис.кл/мкл, p=0,01), підвищення абсолютного значення CD19+ відносно групи 2 (на 167,7 тис.кл/мкл, p=0,0000), підвищення абсолютного значення імуноглобулінів IgA відносно контролю (на 0,5 г/л, p=0,009) та IgM відносно контролю і групи 2 (на 0,4 і на 0,7 г/л, p=0,0000 відповідно). Відмічено підвищення співвідношення CD4+/CD8+ відносно контролю (на 2,2, p=0,0000) та зниження відносно групи 2 (на 1,0, p=0,007). В групі 1 визначено також зниження відносного значення CD3+ (на 13,3%, p=0,0000) і CD4+ (на 14,5%, p=0,000) відносно групи 2, абсолютного значення IgG (на 2,0 г/л, p=0,003) відносно контролю.

Результати дослідження імунологічного статусу до і після проведення лікування представлені в таблиці 2, з даних якої видно, що у хворих групи 1, які отримували ТТТ+БТ, до і після курсу лікування суттєвих змін з показниками імунітету не відбулось, окрім підвищення відносного значення НК-клітин на 4,3% (p=0,02). В групі 2, в якій хворі отримували ФК+БТ, також суттєвих змін показників не сталось, окрім статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% (p=0,0000) та підви-

щення IgM на 0,2 г/л (p=0,002). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування відзначено статистично значуще підвищення більшості показників у хворих групи 1 відносно хворих групи 2.

Таким чином, перебіг пухлинного процесу у хворих на МХ стадій Т1-3 обумовлений зміною імунологічного статусу, що виражається підвищенням показників як клітинного (CD3+, CD4+, CD8+ та CD16+), так і гуморального імунітету (підвищення абсолютного значення CD19+), а також протипухлинної резистентності організму (підвищення абсолютного і відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів).

Обговорення

Як свідчать проведені нами дослідження стану показників клітинної і гуморальної ланок імунітету у хворих на МХ стадій Т1-3 у порівнянні із здоровими особами, вже до початку лікування у них існує активна імунна відповідь на пухлинні антигени, що призводить до зміни активації лімфоцитів периферичної крові, і це підтверджує вже відомі результати досліджень інших авторів [3-6, 17].

Між різними клітинними субпопуляціями лімфоцитів формуються складні взаємовідносини. Якщо раніше автори відмічали, що є статистично значуще зниження ефektorів цитотоксичної активності лімфоцитів CD8+ у хворих на МХ, які лікувались ФК+БТ [3-5], що підтверджено також нашими даними аналізу архівного матеріалу, то у хворих на МХ, які отримували лікування ТТТ+БТ, цей показник статистично значуще вище, ніж в контролі і групі порівняння (p=0,001 і p=0,0002 відповідно).

Отримані результати свідчать про різний рівень активації лімфоцитів на поєднану дію ФК+БТ і ТТТ+БТ. Різний ефект від дії фотокоагуляції і транспупілярної термотерапії на пухлину викликає відповідно і різну

Таблиця 2. Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на меланому хоріоїдеї в динаміці проведення лікування (ТТТ+брахітерапія (Група 1) і фотокоагуляція+брахітерапія (Група 2))

Показники імунітету	Група 1, n=31		Група 2, n=56		р
	До лікування (1)	Після лікування (2)	До лікування (3)	Після лікування (4)	
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,6 (1,3) ↑	6,1 (1,6) ↑	5,3 (1,2)	5,3 (1,4)	$p_{1-2}=0,29$ $p_{3-4}=1,0$ $p_{2-4}=0,1$
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	2,2 (0,7) ↑	2,2 (0,7) ↑	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	$p_{1-2}=1,0$ $p_{3-4}=1,0$ $p_{2-4}=0,0000$
Лімфоцити (%) – В	33,4 (9,0) ↑	37,3 (9,1) ↑	23,1 (5,5)	22,5 (5,7)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{3-4}=0,61$ $p_{2-4}=0,0000$
Т-лімфоцити –CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1492,3 (653,4) ↑	1424,8 (514,6) ↑	972,3 (386,6)	979,4 (314,9)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{3-4}=0,92$ $p_{2-4}=0,0006$
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	66,2 (11,9) ↓	63,9 (10,7) ↓	79,5 (12,3)	83,5 (9,4)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{3-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,0000$
Т-хелпери–CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1157,3 (513,2) ↑	1121,3 (461,2) ↑	795,3 (347,7)	798,9 (276,2)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{3-4}=0,96$ $p_{2-4}=0,004$
Т-хелпери–CD4 ⁺ (%) – В	50,1 (12,6) ↓	50,0 (11,6) ↓	64,6 (13,3)	68,3 (11,7)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{3-4}=0,98$ $p_{2-4}=0,0000$
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	320,0 (195,2) ↑	278,4 (75,2) ↑	186,2 (126,2)	175,7 (104,6)	$p_{1-2}=0,67$ $p_{3-4}=0,48$ $p_{2-4}=0,003$
Цитотоксичні Т- Лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	15,4 (8,5) ↑	12,8 (2,3) ↓	14,3 (4,4)	14,8 (5,8)	$p_{1-2}=0,31$ $p_{3-4}=0,63$ $p_{2-4}=0,25$
Відношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,9 (1,2) ↓	4,1 (1,4) ↓	4,9 (1,8)	5,3 (1,9)	$p_{1-2}=0,49$ $p_{3-4}=0,3$ $p_{2-4}=0,05$
В-лімфоцити – CD19 ⁺ – А (тис. кл/мкл)	277,1 (123,6) ↑	273,0 (71,9) ↑	109,4 (86,9)	99,9 (115,3)	$p_{1-2}=0,91$ $p_{3-4}=0,65$ $p_{2-4}=0,0000$
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	12,9 (4,6) ↑	12,5 (3,2) ↑	9,2 (6,1)	7,1 (4,5)	$p_{1-2}=0,78$ $p_{3-4}=0,07$ $p_{2-4}=0,0003$
ФАН – А (тис.кл/мкл)	3013,9 (913,0)	2657,5 (1195,1) ↓	3012,4 (959,8)	3191,6 (1335,3)	$p_{1-2}=0,29$ $p_{3-4}=0,45$ $p_{2-4}=0,22$
ФАН (%) – В	73,1 (14,5) ↓	72,3 (16,2)	76,7 (5,9)	61,4 (10,3)	$p_{1-2}=0,88$ $p_{3-4}=0,0000$ $p_{2-4}=0,008$
НК-клітини – CD16 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	260,0 (162,4) ↑	377,1 (184,0) ↑	140,8 (82,1)	119,8 (63,9)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{3-4}=0,54$ $p_{2-4}=0,001$
НК-клітини CD16 ⁺ (%) – В	11,5 (4,6) ↓	15,8 (5,1) ↑	12,1 (4,4)	12,9 (4,1)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,68$ $p_{2-4}=0,19$

Таблиця 2. Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на меланому хоріоїдеї в динаміці проведення лікування (ТТТ+брахітерапія (Група 1) і фотокоагуляція+брахітерапія (Група 2))

Показники імунітету	Група 1, n=31		Група 2, n=56		p
	До лікування (1)	Після лікування (2)	До лікування (3)	Після лікування (4)	
IgA (0), г/л	2,6 (1,0) ↑	2,8 (0,8) ↑	2,5 (0,7)	2,3 (1,2)	p ₁₋₂ =0,54 p ₃₋₄ =0,49 p ₂₋₄ =0,25
IgM (0), г/л	1,2 (0,4) ↑	1,3 (0,3) ↑	0,5 (0,2)	0,7 (0,2)	p ₁₋₂ =0,44 p ₃₋₄ =0,002 p ₂₋₄ =0,0000
IgG (0), г/л	11,4 (2,8) ↓	11,9 (2,6)	12,1 (3,5)	11,7 (2,8)	p ₁₋₂ =0,60 p ₃₋₄ =0,75 p ₂₋₄ =0,86

Примітка: n – кількість пацієнтів, p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; ↑ – середнє значення показника більше при порівнянні між групами 1-3, 2-4; ↓ – середнє значення показника менше при порівнянні між групами 1-3, 2-4; А – абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; Ig – імуноглобулін.

імунову відповідь як безпосередньо в клітинах пухлини, так і імуного стану хворого, що відображає протипухлинну реактивність організму.

Разом з тим, можливо відмітити, що наші групи досліджених на МХ відрізнялися тим, що отримували різне лікування і були сформовані у різні періоди (за роками), коли проводилося лікування. Хворі в 1-й групі отримували лікування ТТТ+БТ в період з 2021 по 2024 роки – після пандемії COVID-19 і в період воєнного часу в Україні, що також впливає на стан імунітету. Шкода, але порівняти отримані нами дані з даними літератури неможливо, бо такі дані відсутні. Між тим, вивчення механізмів взаємодії пухлинних і імунокомпетентних клітин важливе для розуміння процесів реалізації лікувального ефекту органозберігаючого лікування МХ, зокрема ТТТ+БТ, особливо для розуміння доцільності призначення імунокоригуючої терапії, а також визначення можливості розвитку метастатичного процесу і життєвого прогнозу [22-27].

Заключення. Встановлено, що у хворих на МХ стадій Т1-3 до лікування імуна система знаходиться в активному стані і після проведення ТТТ за розробленою методикою в поєднанні з БТ St90/It90 значущих змін показників як клітинного, так і гуморального імунітету не відбувається, окрім підвищення відносного значення NK-клітин на 4,3% (p=0,02).

Література

1. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;2045(17):1-11.
2. Reiman A, Kikuchi H, Scocchia D, et al. Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma. *BMC Cancer.* 2017;17(1):150.
3. Величко ЛМ. Імунокорекція $\alpha 2\beta$ -інтерфероном – елемент оптимізації лікування хворих на увеальну меланому:

автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. «Онкологія». Київ. 2000;19.

4. Величко ЛМ. Імунопатогенетичні механізми прогресування пухлинного процесу при увеальній меланомі та їх корекція в процесі органозберігаючого лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.00.18 «Офтальмологія». Одеса. 2018:268.
5. Малецький АП. Ефективність органозберігаючого лікування хворих увеальною меланомою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини та протипухлинної резистентності організму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.18 «Очні хвороби». Одеса. 2001;32.
6. Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова АВ, Цуканова ІВ. Стан природної протипухлинної резистентності організму хворих на увеальну меланому малих розмірів. *Офтальмол. журн.* 2016;1:27-30.
7. Blank C, Kuball J, Voelkl S, et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro. *Int.J.Cancer.* 2006;119:317-327.
8. Mantovani A, Germano G, Marchesi F, et al. Cancer-promoting tumor-associated macrophages: new vistas and open questions. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41:2522-2525.
9. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454:436-444.
10. Singh AD, Aronow ME, Sun Y, et al. Chromosome 3 status in uveal melanoma: a comparison of fluorescence in situ hybridization and single-nucleotide polymorphism array. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(7):3331-3339.
11. Fridman WH, Galon J, Pages F, et al. Prognostic and predictive impact of intra and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res.* 2011;71(17):5601-5605.
12. Verma V, Mehta MP. Clinical outcomes of proton radiotherapy for uveal melanoma. Cham: Springer International Publishing; 2016.
13. Burgmans MC, de Leede EM, Martini CH, Kapiteijn E, Vahrmeijer AL, van Erkel AR. Percutaneous isolated hepatic perfusion for the treatment of unresectable liver malignancies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(6):801-814.

14. Reddy SK, Kesmodel SB, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(4):180-194.
15. Hughes MS, Zager J, Faries M, et al. Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care for patients with melanoma liver metastases. Ann Surg Oncol. 2016;23(4):1309-1319.
16. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. Lancet. 2001;357:539-545.
17. Цуканова ІВ. Ефективність модифікованої методики транспульлярної термотерапії в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T1N0M0: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спеціальність 14.01.18 «Офтальмологія». Одеса. 2021;20.
18. Мейл Д, Бростофф Д, Ройт ДБ. Імунологія. М. Логосфера. 2007; 555 с.
19. Ванечкин ОА, Бушуева ММ, Дегтяренко ТВ, Усов МІ. Методичні рекомендації. Прискорена первинна оцінка імунологічного статусу людини. Одеса. 1990;22 с.
20. Дегтяренко ТВ, Бушуева ММ, Усов НІ. Методичні рекомендації. Прискорена первинна оцінка імунологічного статусу людини. Одеса. 1999;24 с.
21. Moreno PMD, Pego AP. Therapeutic antisense oligonucleotides against cancer: hurdling to the clinic. Front Chem. 2014;2(October):1-7.
22. Khvorova A, Watts JK. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. Nat Biotechnol. 2017;35(3):238-248.
23. Posch C, Latorre A, Crosby MB et al. Detection of GNAQ mutations and reduction of cell viability in uveal melanoma cells with functionalized gold nanoparticles. Biomed Microdevices. 2015;17(1):15.
24. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;2045(17):1-11.
25. Reiman A, Kikuchi H, Scocchia D, et al. Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma. BMC Cancer. 2017;17(1):150.
26. Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM, Uveal melanoma as a target for immune-therapy. Ann Transl Med. 2016;4(9):172-172. DOI: 10.21037/atm.2016.05.04.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Друмі Д.А. – drumi9669@gmail.com

Авторський внесок Друмі Д. А. – збір та аналіз даних, написання рукопису; Полякова С.І. – проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису; Величко Л.М. – аналіз результатів дослідження, редагування рукопису; Макарова М.Б. - проведення досліджень, аналіз даних; Цуканова І.В. - збір та аналіз даних, створення електронної бази; Богданова О.В. - проведення досліджень, аналіз даних. З усіма авторами узгоджено результати та схвалено остаточний варіант рукопису.

Відомови від відповідальності: Автори свідчать про те, що погляди, висловлені в поданій статті, є їх власними, а не офіційною позицією установи або спонсора.

Джерела підтримки. Відсутні.

Конфлікт інтересів. Автор засвідчує про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Суб'єкт дослідження. Дослідження проводилося з участю людей з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні, яке було схвалено місцевим комітетом з біоетики (протокол № 4 від 12.04.2021 р.).

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень. БТ – брахітерапія, МХ – меланома хоріоїдеї, ТТТ – транспульлярна термотерапія, ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів, ФК – фотокоагуляція, Іg – імуноглобулін, НК – натуральні кілери.

Надійшла 07.12.2024