

*О.Ф.МЕЛЬНИКОВ, О.Н.БОРИСЕНКО, А.Ю.МИНИНА*

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И АНТИТЕЛ К ТКАНЕВЫМ АНТИГЕНАМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У БОЛЬНЫХ АКУСТИЧЕСКОЙ НЕВРИНОМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ**

*ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко  
НАМН Украины» (дир. – акад. НАМН Украины, проф. Д.И. Заболотный)*

В настоящее время благодаря развитию молекулярной и клинической иммунологии стало возможным проведение не только клиничко-иммунологической диагностики первичной и рецидивирующей акустической невриномы (АН), но и определение влияния АН на реакции иммунной системы организма.

Иммунодиагностика на сегодняшний день, является одним из методов обнаружения некоторых опухолей мозга, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей [6].

Вместе с тем известно, что данные использования для диагностики методов общей иммунологии (определение лимфоцитов различных популяций, иммуноглобулинов, активности фагоцитоза, комплемента) не являются достоверными и характерными для АН [8].

Для ранней диагностики опухолей применяются методы определения специфических для них маркеров или характерного иммунного ответа на специфический антиген новообразования (антиген нервной ткани, соединительной или эпителиальной тканей), а также выявления некоторых белков-регуляторов и цитокинов [1].

В связи с приведенными выше данными представляет научно-практический интерес результаты сравнительных иммунологических исследований у больных с впервые выявленной АН в динамике лечения различными методами.

### ***Материал и методы***

Под нашим наблюдением находилось 43 больных с диагнозом акустической нев-

риномы (АН). Из них было 17 мужчин и 26 женщин. Левосторонняя локализация АН отмечена у 21, правосторонняя у 22 пациентов. В зависимости от характера лечения все обследуемые были подразделены на 3 группы: 1-ю составили 15 человек, находившихся под наблюдением «scan and wait», 2-ю – 15 лиц, перенесших хирургическое вмешательство, 3-ю – 13 пациентов, подвергшихся радиохирургии.

У больных, которые наблюдались «scan and wait», контроль МРТ проводился раз в полгода, год с введением контрастного вещества (гадолиний) и в режиме Ciss 3D. При этом у 4 из них наблюдались стабильные МРТ показатели с отсутствием роста АН, у 11 – имелась тенденция к росту опухоли.

При хирургическом вмешательстве у 15 пациентов тотально удалено новообразование. Из них у 7 выполнялся ретросигмоидальный, у 6 – транслабиринтный доступы, а у 2 произведено удаление опухоли через среднюю черепную ямку. При этом, согласно классификации Portmann (1965), II стадия АН определена у 3 больных, III – у 7, а IV – у 5.

Радиохирургическое лечение было проведено у 13 человек. Из них у 9 выполнена радиохирургия на установке Gamma Knife, у 4 - облучение на линейном ускорителе. Предписанная доза на край опухоли составляла не более 12 Гр по 50% изодозной кривой на Leksell Gamma Knife и 80-90% изодозной кривой при облучении на линейном ускорителе. МРТ контроль за ростом новообразования проводился раз в

полгода у больных в первый год наблюдения и раз в два года при дальнейшем контроле. После лечения у 7 пациентов отсутствовала тенденция к дальнейшему росту, диаметр опухоли сохранялся в течение всего периода наблюдений (не более 5 лет), а у 6 с АН последняя уменьшилась в размерах.

Иммунологические исследования были проведены до, а также в динамике после лечения и в группе больных с АН, находящихся под наблюдением. Кроме того, было обследовано 15 практически здоровых доноров в возрасте от 16 до 50 лет, которые составили контрольную группу. Определялось содержание иммуноглобулинов классов М, G, А, Е в сыворотке крови, антитела класса Е к антигену соединительной ткани (антиген Cole), полученному при трипсинизации соединительной ткани лимфоузлов человека [10], и к основному белку миелина (ОБМ), предоставленному для исследований Институтом нейрохирургии НАМН Украины. Для исследования IgE-антител к указанным антигенам применялся метод дегрануляции ксеногенных тканевых базофилов в присутствии антигена и исследуемой сыворотки [4]; результат выражался в виде коэффициента дегрануляции, который представляет отношение относительного количества дегранулировавшихся тканевых базофилов в опыте к таковому в контроле. Кроме того, в сыворотке крови у пациентов

всех групп исследовалось содержание антител к миелину, ассоциированному с гликопротеинами сыворотки (anti-MAG). Применяли набор реактивов фирмы Buhlmann (Швейцария) и иммуноферментный анализатор Stat- Fax -2100 (США). Дополнительно использовался гистохимический метод оценки антител к миелину, обрабатывались гистологические срезы периферического нерва человека исследуемой или заведомо положительной (содержащей антитела к ОБМ) сывороткой с последующим нанесением меченой люминофором антисыворотки и определением уровня свечения срезов в люминесцентном микроскопе типа ЛЮ-МАМ-М с наличием фотометрии [7].

Результаты обработаны статистически с применением непараметрического критерия «U» (Вилкоксона-Манна-Уитни) [7].

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Было установлено, что содержание иммуноглобулинов различных классов у больных с АН мало отличалось от показателей у здоровых доноров. Достоверное повышение среднего по группе содержания IgA до верхних значений физиологической нормы человека (2,9 г/л) и IgE (100,5 МЕ/мл) наблюдалось через месяц в группе пациентов после радиохирургического лечения (табл. 1).

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови у больных с АН при различных методах лечения

Группы обследуемых	n	Содержание иммуноглобулинов			
		IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	IgE, МЕ/мл
Здоровые доноры	15	1,2 (0,8-1,7)	10,5 (6,5-12,4)	1,5 (0,8-2,8)	66,6 (0-100)
Больные АН до лечения	43	1,4 (0,5-1,9)	12,2 (10-15)	1,9 (0,9-2,4)	92,5 (40-110)
Наблюдение (1 месяц)	15	1,3 (0,4-1,6)	11,8 (7-15)	2,0 (0,8-2,4)	77,5 (0-100)
Хирургическое вмешательство	15	1,45 (0,7-1,7)	11,95 (9-12,8)	1,9 (1,2-3,0)	59,5 (12-79)
Лучевое лечение	13	1,55 (0,6-1,7)	14,2 (8-16)	2,9* (2- 3,5)	100,5* (80-160)

Примечание: \* - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05)

Уровень антител к миелину, ассоциированному с гликопротеином (anti-MAG) сыворотки, был повышен до проведения операции и оставался достоверно более высоким через месяц как после хирургического вмешательства, так и после лучевого лечения (рис. 1).

Наиболее значимыми были отличия в содержании в сыворотке крови IgE-антител к ОБМ и антигену Cole (табл. 2). У больных с АН через месяц после хирургического удаления опухоли уровень антител данного класса снижался до нормы к обоим антигенам. У пациентов 1-й группы (наблюдение) и у обследуемых после радиохирургического лечения уровень IgE-антител был более высоким, чем у лиц контрольной группы.

Аналогичные этим данным были результаты, полученные при определении наличия цитофильных антител, по интенсивности свечения среза нерва (рис. 2). Наиболее интенсивное свечение частей нерва по сравнению со стандартизованной заведомо положительной гистохимической окраской выявлено при использовании сыворотки больных с АН до лечения и наименьшее после хирургического лечения.

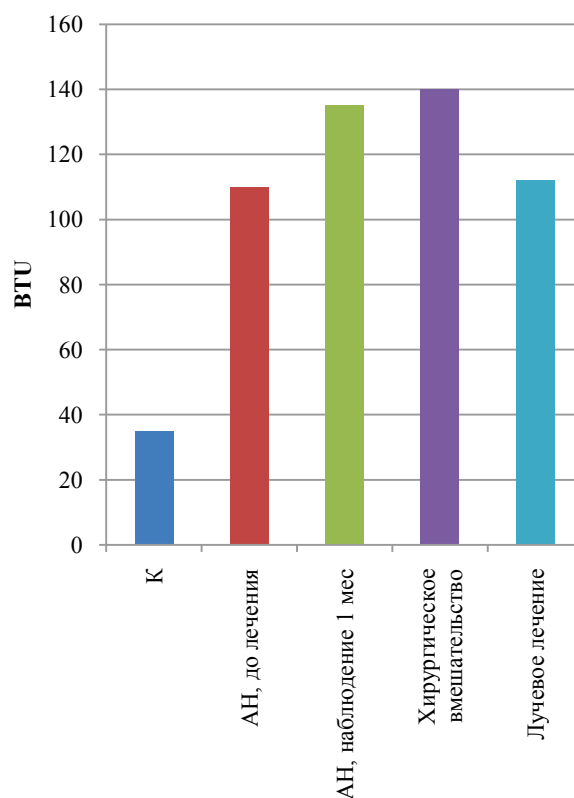


Рис. 1. Содержание anti-MAG в сыворотке крови у больных с АН до и через 1 мес после различных вариантов лечения; К – группа здоровых доноров.

Таблица 2  
Содержание специфических IgE-антител в сыворотке крови у обследованных различных групп через 1 мес после хирургического вмешательства и лучевого лечения

Группы обследуемых	Число наблюдений	Содержание специфических IgE-антител	
		коэффициент дегрануляции	
		тканевые антигены	
		Cole	ОБМ
Контроль	15	1,1 (0,4-1,5)	1,15 (0,6-1,50)
АН, до лечения	43	2,6 (1,5-5,6)*	2,5 (1,7-4,8)*
АН, через 1 мес	15	2,3 (1,6-3,8)*	2,8 (1,8-5,4)*
Хирургическое вмешательство, через 1 мес	15	1,2 (0,5-2,0)	1,45 (1,0-2,2)
Радиохирургическое лечение, через 1 мес	13	1,65 (1,1-2,7)*	2,25 (1,1-3,7)*

Примечание: \* - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05)

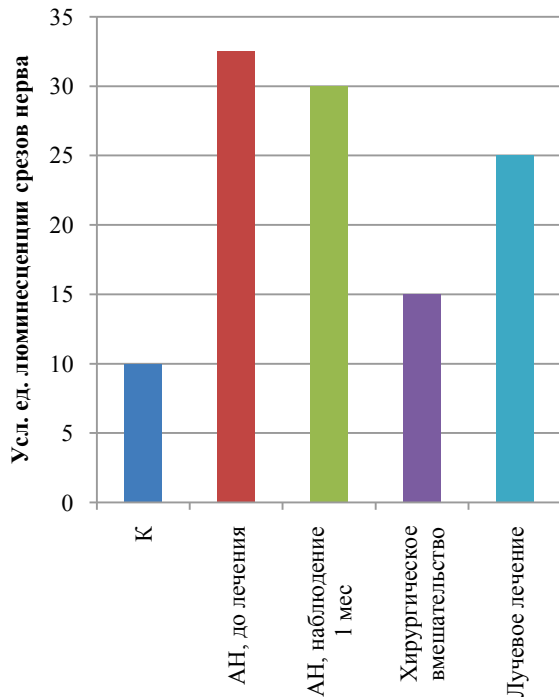


Рис. 2. Содержание цитофильных антител в сыворотке крови у обследуемых различных групп.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают данные о том, что при АН повышается уровень IgE-антител к миелину и антигенам белково-полисахаридного комплекса соединительной ткани [8], при этом результаты определения содержания anti-MAG (класс иммуноглобулина М) дополняют исследования в том плане, что у

большинства больных с АН имеют место новые поступления ОБМ. Тот факт, что IgE-антитела к антигену Cole и ОБМ выявляются примерно с одинаковой частотой, свидетельствует о разрушении как соединительнотканной (Шванновские клетки), так и миелиновой оболочки (ОБМ) слухового нерва. Изучение интегрального уровня иммуноглобулинов классов М, G, А и Е в сыворотке крови у пациентов с АН как в диагностическом, так и прогностическом плане малоэффективно, т.к. все отклонения в содержании иммуноглобулинов и классов А и Е находятся в пределах физиологических колебаний. Определение уровня IgE-антител к тканевым антигенам перспективно и в отношении сравнения методов лечения больных с АН – при хирургическом удалении опухоли значительно снижается антигенная нагрузка на систему иммунитета в виде тканевых антигенов слухового нерва, что подтверждается меньшим содержанием IgE-антител в сыворотке крови и менее интенсивной цитофильной люминесцирующей реакцией. Исходя из существующих концепций оценки иммунного статуса в различных группах больных при хирургических манипуляциях [5, 9], можно считать, что такая элиминация АН является прогностически оправданной и более эффективной, чем использование с этой целью радиохимики.

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. – К.: ДИА, 2000. – 224 с.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – К.: ДИА, 2005. – 524 с.
3. Гублер Е.В. математические методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
4. Дюговская Л.А. Экспериментальное исследование механизмов и фармакологической регуляции IgE-антителообразования в органах дыхания: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.36/ Киевский медицинский институт. – Киев, 1986. – 31 с.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. – М.: Медицинская книга, 2003. – 442 с.
6. Лисяний М.І., Скитяк С.А. Динаміка субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих з гліомою різного ступеня аплазії // Імунологія та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 29-31.
7. Мельников О.Ф., Чашева Е.П., Весова Е.П., Тимофеев А.А., Шматко В.И., Сидоренко Т.В. Гистоиммунофлюоресцентный метод определения цитофильных антител к основному белку миелина // Імунологія та алергологія. – 2003. – №2. – С. 3-10.
8. Мельников О.Ф., Борисенко О.Н., Шамрай Е.О. Иммунологические тесты в диагностике акустической невриномы // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2005. - № 2. - С.9-12
9. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.

10. Яковенко В.Д. Экспериментально-клиническое обоснование аллергодиагностики

хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1985. – 26 с.

Поступила в редакцию 06.11.12.

© О.Ф.Мельников, О.Н. Борисенко, А.Ю.Минина, 2013

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ТА АНТИТІЛ ДО ТКАНЕВИХ АНТИГЕНІВ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ У ХВОРИХ З АКУСТИЧНОЮ НЕВРИНОМОЮ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЛІКУВАННЯ**

*Мельников О.Ф., Борисенко О.М., Минина Г.Ю.  
(Київ)*

*Резюме*

Досліджувався вміст реакінових і цитопільних антитіл до тканинних антигенів слухового нерва – сполучнотканинного (Cole) та основного білку мієліна (ОБМ) в сироватці крові у хворих з акустичною невриномою до і через 1 місяць після операції хірургічного втручання та променевого лікування, а також у практично здорових донорів. Додатково визначались рівні імуноглобулінів класів М, G, E, вміст антитіл до мієліна, асоційованого з глікопротеїнами плазми (anti-MAG). Виявлено підвищення вмісту антитіл до ОБМ, антигену Cole та в системі anti-MAG. Нормалізація рівня антитіл до тканинних антигенів нерва спостерігалась через 1 місяць тільки в групі хворих з АН після хірургічного видалення пухлини.

**Ключові слова:** акустична невринома, лікування, тканинні антигени.

**COMPARISON OF LEVELS OF IMMUNOGLOBULINS AND ANTIBODIES TO ANTIGENS FABRIC PERIPHERAL NERVES IN THESE PATIENTS WITH ACOUSTIC NEUROMAS WITH DIFFERENT METHODS OF TREATMENT**

*Melnikov O.F., Borissenko O.N., Minina A.Yu.  
(Kiev)*

*Summary*

The authors investigated the content cytophilous antibodies to tissue antigens auditory nerve – the connective tissue (Cole) and myelin basic protein (MBP) in serum of patients with acoustic neuromas before and one month after the observation, surgery and radiation therapy as well as in healthy donors. Further investigated the levels of immunoglobulin classes M, G, A, E and antibodies to myelin, associated with a plasma glycoprotein (anti-MAG). Found elevated antibodies to MBP, Cole antigen and in the system anti-MAG. Normal levels of antibodies to nerve tissue antigens was observed in a month only in AN patients after surgical removal of the tumor.

**Key words:** acoustic neuroma, treatment, tissue antigens.