

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

3.1.5. Ophthalmology, 3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.3.3. Pathological physiology /

3.1.5. Офтальмология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология

Assessing the Immune Status of Children with Retinoblastoma During Organ-Preserving Treatment and Enucleation

S.V. Saakyan^{1,2}, L.K. Oganessian¹, N.V. Balatskaya¹, I.G. Kulikova¹, A.V. Apaev¹

¹FSBI Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²FSBEI HE Russian University of Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Liliya Karenovna Oganessian – e-mail: oganessian.lilia@yandex.ru

Изучение иммунного статуса детей с ретинобластомой на фоне органосохранного и ликвидационного лечения

С.В. Саакян^{1,2}, Л.К. Оганесян¹, Н.В. Балацкая¹, И.Г. Куликова¹, А.В. Апаев¹

¹ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Оганесян Лилия Кареновна – e-mail: oganessian.lilia@yandex.ru

儿童视网膜母细胞瘤在保眼治疗及眼球摘除过程中的免疫状态评估

S.V. Saakyan^{1,2}, L.K. Oganessian¹, N.V. Balatskaya¹, I.G. Kulikova¹, A.V. Apaev¹

¹俄罗斯联邦卫生部赫尔姆霍兹国家眼病医学研究中心, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦卫生部俄罗斯医科大学, 莫斯科, 俄罗斯

联系人: Liliya Karenovna Oganessian – e-mail: oganessian.lilia@yandex.ru

Retinoblastoma is a malignant tumour of the optic part of the retina of neuroectodermal origin, occurring in young children.

Objective. To study changes in the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with advanced retinoblastoma after enucleation and organ-preserving treatment.

Material and methods. From 20 December 2023 to 1 September 2025, 45 children (90 eyes) with newly diagnosed retinoblastoma, aged between 1.5 and 84 months (mean age 28.9 months), were examined at the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology of the Helmholtz National Medical Research Center (mean age 28.9 months). The study included children with advanced retinoblastoma (aged 2–5 years) in group D – 5 patients, and group E – 12 patients. The material for immunological examination was whole blood from patients. The subpopulation composition of lymphocytes was assessed using a BD FACS Canto II flow cytometer (BectonDickinson, USA) with Multitest 6-Color TBNK Reagent monoclonal antibodies in BD Tru Count tubes (BectonDickinson, USA).

Results. Prior to treatment, an increase in the total number of lymphocytes and a significant increase in the total number of T cells were observed in the blood of children in groups D and E compared to the control group ($p < 0.05$). In both groups, significant shifts in the absolute and relative content of natural killer cells relative to the norm were found: the indicators significantly exceeded and differed from those of healthy children ($p < 0.05$). In other indicators of the immune status of children with advanced retinoblastoma of groups D and E, statistically insignificant differences were revealed. When assessing the absolute and relative number of NK cells (CD16+CD56+) in the blood of patients in group E after treatment, these indicators normalized relative to the control group, which is probably due to the removal of the tumor mass and a decrease in the impact on the immune system. In the blood of patients undergoing organ-preserving treatment (group D), a similar trend in the studied indicators was observed: a significant decrease in the absolute number of NK cells after chemotherapy. In both groups, some changes in the qualitative and quantitative composition of adaptive immune cells were noted after treatment: a slight decrease in B-lymphocytes, the total number of T-cells, and T-cytotoxic lymphocytes. In group D, there was a statistically significant decrease in the relative content of T-helpers and, as a result, a decrease in the CD4+/CD8+ ratio.

Conclusion. Both types of treatment have a pronounced effect on NK cells, significantly reducing their absolute and relative count in peripheral blood. Assessment of the dynamics of the main parameters of immune status did not reveal a pronounced adverse effect of chemotherapy on the cellular composition of the adaptive immune system. Further study of the characteristics of the subpopulation composition of lymphocytes in large clinical samples is required.

Keywords: retinoblastoma, immune status, lymphocytes, subpopulations, flow cytometry, organ-preserving treatment, radical treatment

Conflict of interest. The authors declare that the research was conducted without any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding. The work was performed without sponsorship.

For citation: Saakyan S.V., Oganessian L.K., Balatskaya N.V., Kulikova I.G., Apaev A.V. Assessing the Immune Status of Children with Retinoblastoma During Organ-Preserving Treatment and Enucleation. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(2):35–41

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.35-41

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Ретинобластома – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, встречающаяся у детей раннего возраста.

Цель исследования. Изучить изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с тяжелой формой ретинобластомы после проведенного ликвидационного и органосохранного лечения.

Материал и методы. С 20 декабря 2023 г. до 1 сентября 2025 г. в отделении офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследованы 45 ребенка (90 глаз) с первично выявленной ретинобластомой, в возрасте от 1,5 до 84 месяцев (средний возраст 28,9 месяца). В исследование вошли дети с запущенной формой ретинобластомы (возраст от 2–5 лет): группа Д – 5 человек, группа Е – 12 человек. Материал иммунологического исследования – цельная кровь пациентов. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов проведена на проточном цитометре BD FACS Canto II (BectonDickinson, США) с использованием моноклональных антител Multitest 6-Color TBNK Reagent в пробирках BD Tru Count (BectonDickinson, США).

Результаты. До лечения в крови детей групп Д и Е наблюдалось увеличение общего числа лимфоцитов, достоверное повышение общего числа Т-клеток по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В обеих группах обнаружены существенные сдвиги в абсолютном и относительном содержании натуральных киллеров относительно нормы: показатели достоверно превышали и отличались от таковых у здоровых детей ($p < 0,05$). В других показателях иммунного статуса детей с запущенной формой ретинобластомы групп Д и Е были выявлены различия, которые оказались статистически незначимыми. При оценке абсолютного и относительного числа NK-клеток (CD16+CD56+) в крови пациентов группы Е после лечения данные показатели нормализовались относительно группы контроля, что, вероятно, связано с удалением опухолевой массы и снижением воздействия на иммунную систему. В крови пациентов с органосохранным лечением (группа Д) определялась похожая динамика изучаемых показателей: достоверное уменьшение абсолютного числа NK-клеток после химиотерапии (ХТ). В обеих группах после лечения отмечены некоторые изменения качественного и количественного состава клеток адаптивного иммунитета: незначительное снижение числа В-лимфоцитов, общего числа Т-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов. В группе Д наблюдалось статистически значимое уменьшение относительного содержания Т-хелперов, и, как следствие, понижение соотношения CD4+/CD8+.

Заключение. Оба вида проводимого лечения обладают выраженным эффектом в отношении NK-клеток, значимо понижая их абсолютное и относительное число в периферической крови. Оценка динамики основных параметров иммунного статуса не выявила выраженного неблагоприятного действия ХТ на клеточный состав адаптивного звена иммунитета. Требуется дальнейшее изучение особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов на больших по численности клинических выборках.

Ключевые слова: ретинобластома, иммунный статус, лимфоциты, субпопуляции, проточная цитометрия, органосохранное лечение, ликвидационное лечение

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саакян С.В., Оганесян Л.К., Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Апаев А.В. Изучение иммунного статуса детей с ретинобластомой на фоне органосохранного и ликвидационного лечения. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(2):35–41

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.35-41

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Ретинобластома – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, встречающаяся у детей раннего возраста.

Цель исследования: изучить изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с тяжелой формой ретинобластомы после проведенного ликвидационного и органосохранного лечения.

Материал и методы: с 20 декабря 2023 г. до 1 сентября 2025 г. в отделении офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследованы 45 ребенка (90 глаз) с первично выявленной ретинобластомой, в возрасте от 1,5 до 84 месяцев (средний возраст 28,9 месяца). В исследование вошли дети с запущенной формой ретинобластомы (возраст от 2–5 лет): группа Д – 5 человек, группа Е – 12 человек. Материал иммунологического исследования – цельная кровь пациентов. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов проведена на проточном цитометре BD FACS Canto II (BectonDickinson, США) с использованием моноклональных антител Multitest 6-Color TBNK Reagent в пробирках BD Tru Count (BectonDickinson, США).

Результаты: до лечения в крови детей групп Д и Е наблюдалось увеличение общего числа лимфоцитов, достоверное повышение общего числа Т-клеток по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В обеих группах обнаружены существенные сдвиги в абсолютном и относительном содержании натуральных киллеров относительно нормы: показатели достоверно превышали и отличались от таковых у здоровых детей ($p < 0,05$). В других показателях иммунного статуса детей с запущенной формой ретинобластомы групп Д и Е были выявлены различия, которые оказались статистически незначимыми. При оценке абсолютного и относительного числа NK-клеток (CD16+CD56+) в крови пациентов группы Е после лечения данные показатели нормализовались относительно группы контроля, что, вероятно, связано с удалением опухолевой массы и снижением воздействия на иммунную систему. В крови пациентов с органосохранным лечением (группа Д) определялась похожая динамика изучаемых показателей: достоверное уменьшение абсолютного числа NK-клеток после химиотерапии (ХТ). В обеих группах после лечения отмечены некоторые изменения качественного и количественного состава клеток адаптивного иммунитета: незначительное снижение числа В-лимфоцитов, общего числа Т-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов. В группе Д наблюдалось статистически значимое уменьшение относительного содержания Т-хелперов, и, как следствие, понижение соотношения CD4+/CD8+.

Заключение: оба вида проводимого лечения обладают выраженным эффектом в отношении NK-клеток, значимо понижая их абсолютное и относительное число в периферической крови. Оценка динамики основных параметров иммунного статуса не выявила выраженного неблагоприятного действия ХТ на клеточный состав адаптивного звена иммунитета. Требуется дальнейшее изучение особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов на больших по численности клинических выборках.

胞瘤患者: D组5例, E组12例(年龄2—5岁)。免疫学检测材料为患者全血。采用BD FACS Canto II流式细胞仪(Becton Dickinson, 美国)及Multitest 6色TBNK试剂盒, 在BD TruCount管中检测淋巴细胞亚群组成。

结果: 治疗前, 与对照组相比, D组和E组患儿外周血中淋巴细胞总数及T细胞总数显著升高($p < 0.05$)。两组患儿自然杀伤细胞(NK细胞)在绝对值和相对比例上均明显偏离正常范围, 显著高于健康儿童($p < 0.05$)。其余免疫指标差异无统计学意义。在E组患者治疗后, NK细胞(CD16+CD56+)的绝对数和相对比例恢复至接近对照组水平, 这可能与肿瘤负荷去除、对免疫系统影响减弱有关。在接受保眼治疗的D组患者中, 也观察到类似趋势: 化疗后NK细胞绝对数量显著下降。两组患者在治疗后适应性免疫细胞的组成亦出现一定变化: B淋巴细胞、T细胞总数及细胞毒性T淋巴细胞略有下降。在D组中, 辅助性T细胞(T-helper)相对比例显著下降, 导致CD4+/CD8+比值降低。

结论: 两种治疗方式均对NK细胞产生显著影响, 可明显降低其在外周血中的绝对数和相对比例。对免疫状态主要参数动态变化的评估未发现化疗对适应性免疫系统细胞组成具有明显不良影响。仍需在更大样本量中进一步研究淋巴细胞亚群变化特征。

关键词: 视网膜母细胞瘤; 免疫状态; 淋巴细胞; 亚群; 流式细胞术; 保眼治疗; 根治性治疗

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

经费来源: 本研究未获得任何经费资助。

引用格式: Saakyan S.V., Oganessian L.K., Balatskaya N.V., Kulikova I.G., Apaev A.V. Assessing the Immune Status of Children with Retinoblastoma During Organ-Preserving Treatment and Enucleation. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(2):35–41

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.35-41

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料(表格、图示、患者照片)的可能性负责。

Ретинобластома – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, встречающаяся у детей раннего возраста [1–5]. Характеризуется высокой степенью злокачественности, инфильтративным ростом в ткани глаза и орбиты, метастазированием в центральную нервную систему, легкие, костную ткань, при отсутствии лечения – 100% летальность [6–9]. Современная классификация (ICRB, Амстердам, 2001), основанная на клинической картине, размерах и локализации очага, включает 5 групп: А, В, С, D, E, из которых благоприятный прогноз имеют начальные и средние стадии заболевания (А, В, С) [10–13]. Остается высокий процент детей, поздно обратившихся к врачу. Как правило, это пациенты более старшего возраста, у которых чаще всего диагностируются запущенные формы ретинобластомы (D и E группы) и требуют более агрессивного и даже ликвидационного лечения (энуклеации) [14–16].

Показаниями для энуклеации при ретинобластоме является чаще всего сочетание 2–3 признаков: 1) крупный узел, поражающий 2/3 и более полости глаза, 2) распространение на цилиарное тело, 3) кровоизлияние на поверхности опухоли, 4) отслойка сетчатки, 5) диссеминированные опухолевые отсевы в стекловидном теле, 6) гемофтальм, 7) рубец, 8) вторичная глаукома, 9) буфтальм, 10) псевдогипопион, 11) отек роговицы, 12) отсутствие зрения, 13) риск развития экстрабульбарного роста, 14) гипотония [17, 18].

Своевременно выполненная энуклеация в комплексе с полихимиотерапией (ПХТ) повышает выживаемость больных до 98% [19–21]. В настоящее время, благодаря совершенствованию лучевой терапии, внедрению новых способов введения химиотерапевтических средств (системных и локальных), расширились показания к органосохранному лечению [14, 22, 23].

Как известно, эффективность лечения злокачественных новообразований, их прогноз в значительной степени зависит от состояния иммунной системы пациента [24]. Прогрессирование онкопатологии сопровождается серьезными нарушениями в составе иммунокомпетентных клеток, реализующих противоопухолевую защиту организма [25, 26].

Ранее было показано, что тяжелые стадии нелеченой ретинобластомы (группы D и E) связаны с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета. В трети случаев отмечено снижение содержания натуральных киллеров (NK-лимфоцитов), играющих ключевую роль в распознавании и элиминации малигнизированных клеток [27]. Выявление изменений в клетке осуществляется с помощью набора активирующих рецепторов NK-клеток. Важную группу в этом наборе составляют рецепторы натуральной цитотоксичности NCR: NKp46/ NCR1, NKp44/ NCR2 и NKp30/ NCR3, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов. Они играют основную роль в активации NK-клеток при вирусных инфекциях и опухолевых заболеваниях [28].

Применение цитостатических средств сопряжено с целым рядом побочных эффектов, в частности может привести к лимфопении, иммуносупрессии и, как следствие, к ослаблению иммунного ответа, повышенному риску присоединения инфекций, рецидиву опухолевого роста и других осложнений.

В связи с этим поддержание адекватного иммунного статуса пациентов при лечении запущенных форм ретинобластомы представляет важную клиническую проблему, которая до настоящего времени остается нерешенной.

Цель исследования: изучить изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с тяжелой формой ретинобластомы после проведенного ликвидационного и органосохранного лечения.

Материал и методы

С 20 декабря 2023 г. до 1 сентября 2025 г. в отделении офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследованы 45 ребенка (90 глаз) с первично выявленной ретинобластомой, в возрасте от 1,5 до 84 месяцев (средний возраст 28,9 месяца).

В данное исследование вошли дети с запущенной формой ретинобластомы (возраст 2–5 лет): группа D – 5 человек, группа

Е – 12 человек. Группу контроля составили соматически здоровые 14 доноров, сопоставимых по возрасту, без воспалительных и онкологических заболеваний глаз. Всем детям проводили общее клиническое обследование (сбор анамнеза, анализ медицинской документации), стандартное офтальмологическое обследование, которое включало в себя визометрию (проводили с помощью ориентировочных тестов слежения за беззвучными предметами на разном расстоянии у детей более старшего возраста от 2,5–3,0 лет, остроту зрения определяли по таблицам Сивцева, Орловой, кольцам Ландольта), тонометрию по Маклакову, биомикроскопию с помощью ручной щелевой лампы.

Всем пациентам было выполнено специализированное офтальмологическое обследование, которое включало офтальмоскопию во время медикаментозного сна с максимальным мидриазом на ретинальной фундус-камере, ультразвуковое исследование глаза, спектральную оптическую когерентную томографию. Данные исследования проводили для определения группы заболевания и для выбора методов лечения.

В группе D проводили системную ПХТ по схеме «VEC» (винкристин, этопозид, карбоплатин), локальную интравитреальную химиотерапию (ХТ) – ИВХТ (мелфалан и топотекан) и селективную интраартериальную ХТ – СИАХТ (мелфалан) или сочетанную ХТ ПХТ+ИВХТ+СИАХТ.

В группе E всем детям была проведена энуклеация, а в дальнейшем, после получения гистологического заключения, всем пациентам провели системную химиотерапию: (ПХТ по схеме «VEC» – винкристин, этопозид, карбоплатин) и 2 детям помимо системной ХТ провели 2 курса дистанционной лучевой терапии.

Детям групп D и E, а также группе контроля, проводили оценку клеточного иммунного статуса. Материалом иммунологических исследований явились образцы цельной крови, забранной из локтевой вены натощак в утренние часы (9.00–10.00 часов) после окончания лечения (не ранее 30 дней после последнего курса ХТ).

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом лазерной проточной цитофлуориметрии с использованием системы моноклональных антител Multitest 6-Color TBNK Reagent в пробирках BD Tru Count (Becton Dickinson, США) на проточном цитометре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США), с помощью программы Canto (Becton Dickinson, США).

Статистическая обработка данных и вариационный анализ выполнены в программах «Biostatd», «Excel» (M – среднее значение, m – ошибка отклонения, t – критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни), уровень статистической значимости: $p < 0,05$.

Результаты

Поддержание адекватного иммунного статуса детей при лечении запущенных форм ретинобластомы представляет важную клиническую проблему, которая остается нерешенной. В научной литературе нет данных об оценке иммунного статуса при этой патологии. В настоящей статье представлены результаты сравнительного анализа качественного и количественного состава иммунокомпетентных клеток крови детей с ретинобластомой групп D и E до и после лечения.

Данные иммунофенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов крови больных детей с ретинобластомой по сравнению с контролем представлены в таблице.

В ходе анализа результатов исследования установлено, что показатели субпопуляционного состава лимфоцитов сформиро-

ванной группы контроля находились в пределах диапазона нормы (для соответствующего возрастного периода 2–5 лет), установленных А.Ю. Щербиной [28].

До лечения в крови детей группы D наблюдалось увеличение общего числа лимфоцитов, достоверное повышение общего числа Т-клеток (до $2,92 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$), Т-хелперов (до $1,58 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$, табл.).

Похожие изменения указанных показателей по отношению к норме до лечения наблюдались и в группе E. В целом же при сравнении параметров иммунного статуса детей групп D и E с запущенной формой ретинобластомы выявлены некоторые отличия показателей, связанные с небольшим снижением содержания CD45+ клеток и Т-лимфоцитарного звена, однако наблюдаемые различия были статистически незначимыми.

В обеих группах обнаружены существенные сдвиги до лечения в абсолютном и относительном содержании натуральных киллеров относительно нормы: показатели были достоверно повышенными и отличались от таковых здоровых детей ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в ранее проведенном исследовании у пациентов с первично выявленной нелеченой ретинобластомой во всех группах (A, B, C, D, E) выявлена аналогичная закономерность изменений числа НК-лимфоцитов [29]. Как известно, натуральные киллеры являются клетками врожденного иммунного ответа, обладают цитотоксичностью, играют важную роль в надзоре за опухолями. Функциональная активность НК-клеток также проявляется выработкой цитокинов и стимуляцией при непосредственном контакте с опухолью [30, 31].

При оценке абсолютного и относительного числа НК-клеток (CD16+CD56+) в крови пациентов с ликвидационным лечением (группы E) до лечения было выявлено достоверное увеличение параметров по сравнению с таковыми в группе контроля: абсолютные – $0,53 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $0,25 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ($p \leq 0,035$) и относительные – $14,56 \pm 1,58$ и $8,19 \pm 1,04\%$ ($p \leq 0,011$).

В этой же группе после лечения наблюдалось статистически значимое снижение содержания НК-клеток: $0,53 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ и $0,25 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p \leq 0,028$), $14,56 \pm 1,58\%$ и $7,77 \pm 0,95\%$ ($p \leq 0,001$). Этот показатель практически вошел в диапазон группы контроля ($0,25 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ и $0,25 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; $7,77 \pm 0,95\%$ и $8,19 \pm 1,04\%$), что, вероятно, связано с удалением опухолевой массы и снижением воздействия на иммунную систему.

В крови пациентов с органосохраняющим лечением (группа D) после лечения определялась похожая динамика изучаемых показателей: достоверное уменьшение абсолютного числа НК-лимфоцитов после индивидуально подобранной ХТ ($0,49 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$).

В обеих группах после лечения отмечены некоторые изменения качественного и количественного состава клеток адаптивного иммунитета: незначительное снижение числа В-лимфоцитов, общего числа Т-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов, в группе D наблюдалось статистически значимое уменьшение относительного содержания Т-хелперов, и, как следствие, понижение соотношения CD4+/CD8+ (табл.).

Обсуждение

Состояние основных звеньев иммунной системы, полноценность качественного и количественного состава лимфоцитов периферической крови, их функциональная активность являются критически важными в контроле роста опухолей и в значительной степени влияют на прогноз лечения. Изменения

в клеточном иммунном статусе имеют место при различных формах онкопатологии, включая новообразования органа зрения. По данным литературы, опухолевая прогрессия связана с выраженными сдвигами в составе клеток как врожденного, так и адаптивного звеньев иммунитета [32–39]. Так, при увеальной меланоме показаны нарушения в субпопуляционном составе лимфоцитов, связанные с эффекторными клетками иммунной системы NK- и T- цитотоксическими лимфоцитами [32]. По мнению целого ряда авторов, сдвиги в соотношениях между пулами эффекторных лимфоцитов способны обладать клинической информативностью и могут быть прогностически значимыми при лечении опухолевых заболеваний [40–42].

В настоящее время большинство работ в данном направлении выполнены у взрослых, в литературе отсутствует информация касательно клеточного иммунного статуса при офтальмоонкологии у детей, в частности при ретинобластоме – наиболее распространенном типе глазной опухоли, отличающийся высокой степенью злокачественности. Важность исследования субпопуляционного состава лимфоцитов крови обусловлена тем, что современные методы лечения данного заболевания, включающие разные схемы ХТ, крио-, лучевую терапию и хирургическое вмешательство, связаны с целым рядом побочных эффектов, негативно отражающихся на состоянии иммунной резистентности организма. Оценка иммунного статуса приобретает особую актуальность также в связи с активно ведущейся разработкой и обсуждением возможности применения иммунотерапевтических средств при ретинобластоме.

Ранее было проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у детей в зависимости от стадии

заболевания и в ходе индивидуального анализа. Показано, что у трети пациентов при тяжелых стадиях нелеченой ретинобластомы наблюдается изменение числа циркулирующих NK-лимфоцитов – важнейших компонентов врожденной иммунной защиты, осуществляющих противоопухолевый надзор и в большинстве случаев отмечались разнообразные сдвиги в T-клеточном звене иммунитета [27].

В данной работе впервые изучена динамика клеточного иммунного статуса у детей с запущенными формами ретинобластомы (группы Д, Е) на фоне органосохраняющего и ликвидационного лечения. Важно, что основные изменения в составе клеток, обнаруженные в нашем исследовании, также касались T-лимфоцитов (в частности, Т-хелперов), натуральных киллеров (табл.).

Определено, что до начала лечения числа натуральных киллеров в крови пациентов групп Д и Е были сопоставимы и достоверно превышали таковые у здоровых детей. Интересно, что значения циркулирующих NK-клеток, согласно сообщениям Р.С. Alves и соавт., Табакова и соавт., могут находиться в пределах нормы и даже несколько превышать ее верхнюю границу при неоплазиях яичников [40, 43]. Однако эти данные, свидетельствующие в пользу результатов нашего исследования, получены при оценке клеточного иммунного статуса взрослых пациентов.

Согласно нашим результатам, можно предположить, что усиление выработки клеток врожденного иммунитета (NK-клеток) является главной особенностью реакции детского организма на внутриглазную опухоль, поскольку ликвидационное лечение сопровождалось снижением абсолютного и относительного числа натуральных киллеров в крови до нормы (табл.)

Таблица. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с тяжелой формой ретинобластомы до-/после проведенного органосохраняющего и ликвидационного лечения
Table. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with advanced retinoblastoma before/after organ-preserving treatment and enucleation

Параметры <i>Parameters</i>	Контроль <i>Control</i> (n=14)	Группа D (n=5) <i>Group D (n=5)</i>		Группа E (n=12) <i>Group E (n=12)</i>	
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
Лимфоциты (CD45+), $\times 10^9/\text{л}$ <i>Lymphocytes (CD45+), $\times 10^9/\text{L}$</i>	3,0 \pm 0,2	4,43 \pm 0,96	3,46 \pm 1,15*	3,53 \pm 0,28	3,3 \pm 0,3
Общая популяция Т-лимфоцитов (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>Total T-lymphocyte population (CD3+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	2,1 \pm 0,1 70,4 \pm 1,78	2,92 \pm 0,5* 67,93 \pm 2,54	2,22 \pm 0,71 64,29 \pm 2,09	2,3 \pm 0,19 65,75 \pm 1,79	2,27 \pm 0,23 69,04 \pm 5,8
Т-хелперы (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>T-helpers (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	1,17 \pm 0,05 39,95 \pm 2,66	1,58 \pm 0,2* 38,03 \pm 3,19	0,88 \pm 0,39 23,78 \pm 2,59**	1,32 \pm 0,13 37,2 \pm 1,64	1,32 \pm 0,15 40,54 \pm 5,3
Т-цитотоксические (CD3+CD8+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>T-cytotoxic (CD3+CD8+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	0,8 \pm 0,08 26,5 \pm 1,84	1,13 \pm 0,32 24,32 \pm 2,09	1,15 \pm 0,34 28,86 \pm 0,86	0,86 \pm 0,09 24,77 \pm 1,72	0,77 \pm 0,13 23,2 \pm 3,37
Т-«дубль позитивные» лимфоциты (CD3+CD4+CD8+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>T-double positive lymphocytes (CD3+CD4+CD8+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	0,01 \pm 0,002 0,37 \pm 0,07	0,02 \pm 0,007 0,58 \pm 0,2	0,011 \pm 0,002 0,37 \pm 0,05	0,01 \pm 0,001 0,37 \pm 0,04	0,01 \pm 0,004 0,37 \pm 0,12
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>B-lymphocytes (CD19+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	0,64 \pm 0,08 20,8 \pm 1,4	0,8 \pm 0,16 18,5 \pm 0,64	0,72 \pm 0,37 19,0 \pm 4,16	0,68 \pm 0,05 19,3 \pm 0,87	0,78 \pm 0,2 22,9 \pm 5,54
Натуральные киллеры (CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{л}$, % <i>Natural killers (CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{L}$, %</i>	0,25 \pm 0,04 8,19 \pm 1,04	0,69 \pm 0,3* 13,3 \pm 2,6*	0,49 \pm 0,1* 15,36 \pm 2,17*	0,53 \pm 0,09* 14,56 \pm 1,58*	0,25 \pm 0,03** 7,77 \pm 0,95**
Соотношение хелперы-индукторы/цитотоксические лимфоциты CD4+/CD8+, расщ. ед <i>Helper-inducer/cytotoxic lymphocyte ratio CD4+/CD8+, calc. units</i>	1,57 \pm 0,18	1,67 \pm 0,31	0,83 \pm 0,09**	1,63 \pm 0,18	1,88 \pm 0,34

Примечание. n – число обследуемых в группе, * – достоверность различия параметров у больных исследуемых групп по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), ** – достоверность различия параметров у больных исследуемых групп до и после лечения.

Note. n – number of subjects in the group, * – significance of differences between the study groups and the control group ($p < 0.05$), ** – significance of differences between the values before and after treatment in the study groups.

Заключение

Таким образом, в ходе общего анализа результатов исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с ретинобластомой, находящихся на органосохранном и ликвидационном лечении, установлено, что оба вида проводимого лечения обладают выраженным эффектом в отношении NK-клеток, значимо понижая их абсолютное и относительное число в периферической крови. Оценка динамики основных параметров иммунного статуса не выявила выраженного неблагоприятного действия ХТ на клеточный состав адаптивного звена иммунитета. Требуются дальнейшее изучение особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов, их изменений, в частности натуральных киллерных клеток, в зависимости от тяжести ретинобластомы и применяемого лечения на больших по численности клинических выборках с целью определения параметров для прогноза заболевания, иммунологического мониторинга у детей, получающих длительные курсы ХТ для своевременной коррекции лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Byroju V.V., Nadukkandy A.S., Cordani M., Kumar L.D. Retinoblastoma: present scenario and future challenges. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):226. Doi: 10.1186/s12964-023-01223-z.
- Chochaeva A.M., Volodin D.P., Kotova E.S., Yarovoy A.A. Complications of local treatment of retinoblastoma and their management (literature review). *Ros. J. Detsk. Gematol. Onkol.* 2022;9(3):65–74. Doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-65-74.
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., et al. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA. Oncol.* 2020;6(5):685–95. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- Yang Y., Sun T., Cao B., Shen H. Pseudoretinoblastoma of 9 enucleated eyes simulating retinoblastoma in 70 enucleated eyes. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017;10(9):9475–81.
- Mendes T.B., Oliveira I.D., Gamba F.T., et al. Retinoblastoma: Molecular Evaluation of Tumor Samples, Aqueous Humor, and Peripheral Blood Using a Next-Generation Sequence Panel. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(8):3523. Doi: 10.3390/ijms26083523.
- Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A.O., et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012;379(9824):1436–46. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
- Azimi F., Mirshahi R., Naseripour M. New horizons in retinoblastoma treatment: an updated review article. *Mol. Vis.* 2022;28:130–46.
- Kremens B., Wieland R., Reinhard H., et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(4):281–4. Doi: 10.1038/sj.bmt.1703832.
- Vempuluru V.S., Shields C.L., Berry J.L., Kaliki S.; High-Risk Retinoblastoma Collaborative Study Group. Retinoblastoma Outcomes Based on the 8th Edition American Joint Committee on Cancer Pathological Classification in 1411 Patients. *Ophthalmology.* 2025;132(3):317–26. Doi: 10.1016/j.ophtha.2024.08.037.
- Fabian I.D., Reddy A., Sagoo M.S. Classification and staging of retinoblastoma. *Community Eye Health.* 2018;31(101):11–3.
- Schachuevich P., Francis J.H., Cancela M.B., et al. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front. Oncol.* 2022;12:822330. Doi: 10.3389/fonc.2022.822330.
- Yanagihara R.T., Takayasu J.S.K., Crotty E.E., et al. Clinical stage of retinoblastoma based on presenting signs of 4578 patients from 121 countries. *Ophthalmology.* 2025;132(9):1045–53. Doi: 10.1016/j.ophtha.2025.04.030.
- Wong E.S., Choy R.W., Zhang Y., et al. Global retinoblastoma survival and globe preservation: a systematic review and meta-analysis of associations with socioeconomic and health-care factors. *Lancet Glob. Health.* 2022;10(3):e380–9. Doi: 10.1016/S2214-109X(21)00555-6.
- Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Tatskov R.A., et al. Modern strategy of combined eye-preserving treatment of children with retinoblastoma. *Ros. Oftalmol. J.* 2019;12(3):66.
- Pai V., Parra-Fariñas C., Shaikh F., et al. An updated review of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Radiologia (Engl Ed).* 2025;67(2):162–75. Doi: 10.1016/j.rxeng.2025.02.001.
- Nag A., Khetan V. Retinoblastoma – A comprehensive review, update and recent advances. *Indian J. Ophthalmol.* 2024;72(6):778–88. Doi: 10.4103/ijo.ijo_2414_23.
- Mendoza P.R., Specht C.S., Hubbard G.B., et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;159(4):764–76. Doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.014.
- Martínez Arce C.A., Villegas V.M., et al. Update on retinoblastoma therapies. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(7):1219. Doi: 10.3390/medicina61071219.
- Shields C.L., Shields J.A. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr. Opin Ophthalmol.* 2010;21(3):203–12. Doi: 10.1097/ICU.0b013e328338676a.
- Kaur K., Patel B.C. Retinoblastoma. 2025 Feb 17. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.*
- He X., Han M., Zhou M., et al. Effect of intra-arterial chemotherapy drug regimens on globe salvage outcomes of retinoblastoma patients. *Br. J. Ophthalmol.* 2025;109(8):888–93. Doi: 10.1136/bjo-2024-326452.
- Ramos-Dávila E.M., Williams B.K., Di Nicola M. Managing retinoblastoma in 2025. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2025;36(5):421–7. Doi: 10.1097/ICU.0000000000001093.
- Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(11):2356–65. Doi: 10.4103/ijo.ijo_721_20.
- Saakyan S.V., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Y., Ivanova O.A. Second tumors in retinoblastoma patients in long-term follow-up (case series). *Head and Neck. Rus. J.* 2021;9(1):83–90. Doi: 10.25792/HN.2021.9.1.83-90.
- Saakyan S.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., et al. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma. *Med. Immunol.* 2019;21(4):765–72.
- Saakyan S.V., Oganessian L.K., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Features of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with primary untreated retinoblastoma. *Vestn. Oftalmol.* 2025;141(4):5–11. Doi: 10.17116/oftalma20251410415.
- Shcherbina A.Y., Pashanova E.D., ed. *Immunology of childhood: practical guide to pediatric diseases.* M., 2006. 432 p. (Russ.).
- Brandt C.S., Baratin M., Yi E.C., et al. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. *J. Exp. Med.* 2009;206(7):1495–503.
- Masmoudi D., Villalba M., Alix-Panabières C. Natural killer cells: the immune frontline against circulating tumor cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2025;44(1):118. Doi: 10.1186/s13046-025-03375-x.
- Yang Y., Sun T., Cao B., Shen H. Pseudoretinoblastoma of 9 enucleated eyes simulating retinoblastoma in 70 enucleated eyes. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017;10(9):9475–81.
- Mendes T.B., Oliveira I.D., Gamba F.T., et al. Retinoblastoma: Molecular Evaluation of Tumor Samples, Aqueous Humor, and Peripheral Blood Using a Next-Generation Sequence Panel. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(8):3523. Doi: 10.3390/ijms26083523.

32. Saakyan S.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., et al. Subpopulation profile of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma, *Medical Immunology (Russ.)*. 2019;21(4):765–72. Doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-765-772.
33. Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Serebryakova I.N., et al. Comparative analysis of the subpopulation composition of bone marrow lymphocytes in children with small cell sarcomas. *Immunology*. 2012;1.
34. Lapeshin P.V., Savchenko A.A., Dykhno Yu.A., et al. Features of the phenotypic composition of blood lymphocytes and lymph nodes in patients with adenocarcinoma and squamous cell lung cancer. *Siber. Oncol. J.* 2005;2.
35. Russkikh O.O., Kostenko E.I. Indicators of systemic immunity in patients with basal cell skin cancer. *Man. Sport. Med.* 2010;37(213).
36. Hurdogan O., De Logu F., Galli F., et al. Digital Quantification of Intratumoral CD8+ T-Cells Predicts Relapse and Unfavorable Outcome in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5959. Doi: 10.3390/cancers14235959.
37. Fu J., Xu D., Liu Z., et al. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2328–39. Doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.102.
38. Wu S.Y., Fu T., Jiang Y.Z., et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol. Cancer*. 2020;19:120.
39. Yenyuwadee S., Sanchez-Trincado Lopez J.L., Shah R., et al. The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer. *Sci. Adv.* 2022;8(33):eabo5871. Doi: 10.1126/sciadv.abo5871.
40. Tabakov D.V., Zabolina T.N., Zakharova E.N., et al. The subpopulation balance of effector cells in the peripheral blood of cancer patients. *Immunologiya*. 2019;40(3):20–7. Doi: 10.24411/0206-4952-2019-13003.
41. Cristiani C.M., Palella E., Sotile R., et al. Human NK cell subsets in pregnancy and disease: toward a new biological complexity. *Front. Immunol.* 2016;7:656.
42. Waggoner S.N., Cornberg M., Selin L.K., Welsh R.M. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells. *Nature*. 2012;481:394–8.
43. Alves P.C., Andrade L.A., Petta C.A., et al. Ex vivo expansion of CD56+ NK and NKT-like lymphocytes from peripheral blood mononuclear cells of patients with ovarian neoplasia. *Scand. J. Immunol.* 2011;74:244–52.

Получена 03.12.2025

Получены положительные рецензии 18.02.26

Принята в печать 25.02.26

Received 03.12.2025

Positive reviews received 18.02.26

Accepted 25.02.26

Вклад авторов. С.В. Саакян – концепция и дизайн исследования. Л.К. Оганесян, А.В. Апаев – сбор и обработка материала. И.Г. Куликова – статистическая обработка данных. Л.К. Оганесян – написание текста. Н.В. Балацкая – редактирование.

The contribution of the authors. S.V. Saakyan – research concept and design. L.K. Oganessian, A.V. Apaev – data collection and processing. I.G. Kulikova – statistical data processing. L.K. Oganessian – text writing. N.V. Balatskaya – editing.

Оганесян Лилия Кареновна – диссертант, тема работы «Клинико-морфологические и иммунологические признаки, влияющие на выбор тактики лечения и прогноза ретинобластомы».

Liliya Karenovna Oganessian – candidate for the degree of Cand.Med.Sci., research topic: “Clinical, morphological and immunological signs influencing the choice of treatment tactics and prognosis of retinoblastoma.”

Информация об авторах:

Саакян Светлана Вагвовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. Адрес: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, заведующий учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО, ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава РФ, врач-офтальмолог, врач-радиолог, врач-онколог. Адрес: 127473 Москва, ул. Дегагатская, д. 20, стр.1; e-mail: svsaakyan@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Оганесян Лилия Кареновна – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. Адрес: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; e-mail: oganessian.lilia@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8219-2086>

Балацкая Наталья Владимировна – к.биол.н., начальник отдела иммунологии и вирусологии, ведущий научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. Адрес: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; e-mail: balnat07@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Куликова Ирина Геннадиевна – биолог вирусологической-микробиологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. Адрес: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; e-mail: ig-kulikova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1005-5633>

Апаев Александр Вячеславович – к.м.н., научный сотрудник, врач-офтальмолог ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. Адрес: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; e-mail: doc229@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7669-1256>

Information about the authors:

Svetlana Vagovna Saakyan – Dr.Med.Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062 Moscow; Head of the Academic Unit, Department of Eye Diseases, Faculty of Continuing Professional Education, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; Ophthalmologist, Radiologist, and Oncologist. Address: 20/1 Delegatskaya St., 127473 Moscow; e-mail: svsaakyan@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Liliya Karenovna Oganessian – Postgraduate Student of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062 Moscow; e-mail: oganessian.lilia@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8219-2086>

Natalya Vladimirovna Balatskaya – Cand.Biol.Sci., Head of the Department of Immunology and Virology, Leading Researcher, Clinical Laboratory Diagnostics Physician of the Highest Category, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062 Moscow; e-mail: balnat07@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Irina Gennadievna Kulikova – Biologist, Virology and Microbiology Laboratory, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062 Moscow; e-mail: ig-kulikova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1005-5633>

Aleksander Vyacheslavovich Apaev – Cand.Biol.Sci., Researcher, Ophthalmologist, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062 Moscow; e-mail: doc229@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7669-1256>