

РОЛЬ ИММУННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ CD4 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Полатова Джамила Шагайратовна - д.м.н., профессор. Заведующая кафедрой онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

<https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

Каримова Наргиза Мансуровна - к.м.н. Базовый докторант кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

Каххаров Алишер Жамолiddинович - д.м.н., доцент. Профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

<https://orcid.org/0009-0003-1304-3261>

Аннотация. В настоящем исследовании отмечается особое значение уровней Т-лимфоцитов с маркером CD4 в составе иммунного микроокружения сарком мягких тканей. Анализ данных показывает, что высокий уровень активных CD4+ Т-лимфоцитов внутри опухоли связан с более благоприятными морфологическими ответами на терапию, а также с улучшенными клиническими исходами. Показатели уровня CD4 служат перспективным прогностическим маркером и могут способствовать более точному прогнозированию результатов комплексного лечения, включая иммунотерапию. Полученные результаты подчеркивают необходимость расширения исследований для разработки новых индивидуализированных стратегий повышения иммунного ответа и повышения эффективности терапии сарком мягких тканей.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, микроокружение опухоли, химиотерапия, лучевая терапия

Abstract. This study highlights the particular importance of CD4 T-lymphocyte levels in the immune microenvironment of soft tissue sarcomas. Data analysis shows that high levels of active CD4+ T-lymphocytes inside the tumor are associated with more favorable morphological responses to therapy, as well as improved clinical outcomes. CD4 levels serve as a promising prognostic marker and can contribute to more accurate prediction of the results of complex treatment, including immunotherapy. The obtained results emphasize the need for expanded research to develop new individualized strategies to enhance the immune response and improve the effectiveness of soft tissue sarcoma therapy.

Key words: soft tissue sarcoma, tumor microenvironment, chemotherapy, radiation therapy

Annotatsiya. Ushbu tadqiqot yumshoq to'qimalar sarkomalarining immun mikro muhitida CD4 T-limfotsitlar darajasining alohida ahamiyatini ta'kidlaydi. Ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, o'simta ichidagi faol CD4 + T-limfotsitlarining yuqori darajasi terapiyaga yanada qulay morfologik javoblar, shuningdek, yaxshilangan klinik natijalar bilan bog'liq. CD4 darajalari istiqbolli prognostik belgi bo'lib xizmat qiladi va kompleks davolash, shu jumladan immunoterapiya natijalarini aniqroq bashorat qilishga yordam beradi. Olingan natijalar immunitetni kuchaytirish va yumshoq to'qimalar sarkomasi terapiyasining samaradorligini

oshirish uchun yangi individual strategiyalarni ishlab chiqish uchun kengaytirilgan tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: *yumshoq to'qimalar sarkomasi, o'sma mikromuhiti, kimyoterapiya, nur terapiyasi*

Введение

Актуальность исследования обусловлена высокой гетерогенной природой сарком мягких тканей и их сложностью в диагностике и лечении, что подтверждается многочисленными международными исследованиями. Согласно современным данным, саркомы мягких тканей составляют около 1% всех злокачественных опухолей и характеризуются высокой степенью морфологического и молекулярного разнообразия, что усложняет не только диагностику, но и выбор оптимальной терапии [1]. Эти опухоли отличаются высокой агрессивностью, высоким риском рецидивов и низкой выживаемостью пациентов, особенно при запущенных стадиях заболевания. Микроокружение опухоли играет важную роль в патогенезе, прогрессии и ответе опухолей на лечение. Особенно значимым является изучение его роли при саркомах мягких тканей, отличающихся высокой гетерогенностью и сложной биологией. В данном обзоре представлены основные направления и актуальные исследования в области микроокружения при саркомах мягких тканей. Микроокружение опухоли включает в себя клетки-сторонники (фибробласты, иммунные клетки, сосудистые клетки), внеклеточный матрикс (ВМ) и цитокины, которые взаимодействуют с раковыми клетками, способствуя их росту, метастазированию и сопротивлению терапии. Исследования показывают, что иммунный компонент микроокружения, такие как Т-лимфоциты, макрофаги и мои эллоидные предшественники, существенно влияют на интерактивный баланс, который может либо подавлять, либо стимулировать опухолевый рост. В условиях современных трендов мировой онкологии особое значение приобретает роль иммунного микроокружения опухоли и его компоненты — в первую очередь, активность Т-лимфоцитов с маркером CD4, которые осуществляют регуляторные и вспомогательные функции в противоопухолевом иммунном ответе. Международные исследования показывают, что наличие активных CD4+ Т-лимфоцитов внутри опухолевой ткани связано с улучшением прогноза, снижением риска метастазирования и более высокой чувствительностью опухоли к иммунотерапевтическим подходам [2].

Дополнительным фактором является то, что активность CD4+ клеток способствует активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, усилению синтеза цитокинов и развитию иммунологического микросреды, благоприятного для ликвидации опухолевых клеток. В свете быстрого внедрения иммунотерапии как инновационной методики в онкологическую практику, понимание роли CD4+ Т-лимфоцитов как прогностического и предиктивного маркера становится особенно актуальным. Внедрение оценки иммунного статуса, в частности, уровня CD4, может способствовать более точному прогнозированию результатов лечения, подбору персонализированных терапевтических схем, а также развитию новых комбинационных методов, усиливающих противоопухолевый иммунный ответ [3].

Таким образом, исследование и оценка роли CD4-лимфоцитов в микроокружении сарком мягких тканей представляют собой важнейшее направление, которое способствует повышению эффективности лечения, снижению риска рецидивов и увеличению продолжительности жизни пациентов. Эти задачи соответствуют

современным мировым тенденциям развития онкологии и требуют дальнейших научных исследований для подтверждения и внедрения в клиническую практику [4,5].

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, а также Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, и его Ташкентского городского филиала, в период с 2014 по 2024 годы. Участие в исследовании приняли 174 пациентов с диагнозом рабдомиосаркома различной локализации.

Критерии включения: диагноз саркомы мягких тканей, наличие данных о проведенной химиотерапии и материал для иммуногистохимического анализа. Исключались пациенты с предварительной иммунотерапией или недостаточным объемом биопсийного материала.

Для оценки иммунного микроокружения использовались образцы опухолевых тканей, полученные методом биопсии. Образцы фиксировались в 10% формалин и заключались в парафин. Секционные срезы толщиной 4 мкм окрашивались с использованием антител для определения статуса CD4, CD8, CD20 и CD68. Результаты патогистологического исследования оценивались двумя независимыми патологами.

Оценка локализации инфильтрации иммунных клеток проводилась путем деления образцов на интратуморальную и перитуморальную зоны. Подсчет клеток выполнялся в 5 независимых полях зрения с использованием микроскопии. Результаты записывались как процент положительных клеток от общего количества клеток в поле зрения.

Для анализа различий в уровне инфильтрации и ответе на химиотерапию использовались критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Уровень значимости устанавливался на уровне $p < 0.05$. Все расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения.

Этот подход обеспечивал детальную оценку иммунного микроокружения и его влияние на клинические исходы у пациентов с саркомами мягких тканей.

Результаты

Был проведен анализ эффективности терапии в зависимости от CD 4 статус.

Таблица 1

Анализ эффективности терапии в зависимости от CD 4 статус

Показатели	Категории	CD 4 статус		p
		отрицательный статус	положительный статус	
эффект от химиотерапии (полный-1, частичный-2, стабилизация-3, прогрессирование-4)	Полный эффект	7 (10,0)	15 (17,2)	0,320
	Частичный эффект	28 (40,0)	37 (42,5)	
	Стабилизация	32 (45,7)	29 (33,3)	
	Прогрессирование	3 (4,3)	6 (6,9)	
Степень лечебного патоморфоза	лечебный патоморфоз I	21 (30,0)	11 (12,6)	0,002*
	лечебный патоморфоз II	31 (44,3)	28 (32,2)	
	лечебный	10 (14,3)	26 (29,9)	

	патоморфоз III			
	лечебный патоморфоз IV	8 (11,4)	22 (25,3)	
Ответ на лучевую терапию	Полный эффект	6 (15,8)	12 (16,9)	0,253
	Частичный эффект	20 (52,6)	25 (35,2)	
	Стабилизация	6 (15,8)	22 (31,0)	
	Прогрессирование	6 (15,8)	12 (16,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализ представленных данных показывает, что между статусом CD4 и эффективностью терапии, в частности степенью лечебного патоморфоза, существует статистически значимая связь ($p = 0,002$). Это указывает на то, что наличие положительного CD4 статуса (присутствие активных хелперов Т-лимфоцитов) способствует более выраженной морфологической регрессии опухоли и, возможно, более эффективному ответу на проводимое лечение. Положительный CD4 статус, по всей видимости, отражает более активную иммунную реакцию организма, которая способствует снижению опухолевой массы и усилению терапевтического эффекта.

В то же время, влияние CD4 статуса на клинический ответ, измеряемый по признакам полного, частичного, стабилизационного эффекта и прогрессирования, не выявлено, поскольку статистически значимых различий в этом показателе ($p = 0,320$) не зафиксировано. Это свидетельствует о том, что макроскопическая эффективность и морфологический патоморфоз могут быть более чувствительными к иммунному статусу, чем клинический ответ с точки зрения симптоматического или гормонального улучшения.

Теоретически, положительный CD4 статус способствует усилению фагоцитозных и стимуляторных функций иммунных клеток, активирует цитокиновый механизм, способствует развитию противоопухолевых Т-лимфоцитов, что вместе усиливает противоопухолевый иммунный ответ. Это способствует более выраженной регрессии опухолевых тканей под воздействием лечения, в том числе лучевой терапии. В то же время, отсутствие значимых различий в эффектах лучевой терапии при разных CD4 статусах может объясняться тем, что иммунная система в контексте лучевой терапии играет роль скорее как вспомогательного компонента, тогда как основной эффект обусловлен радиационной нагрузкой.

Обобщая, можно сказать, что наличие положительного CD4 статуса является важным биологическим фактором, предрасполагающим к более эффективной морфологической регрессии опухоли, что подтверждает активную роль иммунного механизма в лечении сарком. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для выяснения точных механизмов взаимодействия иммунных клеток и радиотерапии и для поиска иммунологических маркеров, способных прогнозировать результаты терапии и разрабатывать новые подходы к иммунорадиотерапии.

Вывод

Учитывая все приведенные данные и результаты анализа, можно сделать вывод о высоком приоритете роли иммунного микроокружения, особенно статуса CD4+ Т-лимфоцитов, в прогностическом и терапевтическом контексте сарком мягких тканей. Наличие активных CD4+ клеток внутри опухолевой ткани связано с более выраженной морфологической регрессией при лечении, что подтверждается статистической значимостью связи между положительным CD4 статусом и степенью лечебного

патоморфоза. Этот факт свидетельствует о активной иммунной реакции организма, которая способствует повышенной чувствительности опухоли к терапевтическим воздействиям, включая химиотерапию и радиотерапию.

Несмотря на отсутствие значимых различий в клиническом ответе (полный, частичный, стабилизация или прогрессирование) в зависимости от статуса CD4, важно подчеркнуть, что морфологическая регрессия и, возможно, долгосрочные исходы все же коррелируют со статусом иммунных клеток. Это открывает перспективы применения иммунологического профилирования в качестве прогностического инструмента и основы для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Понимание активации и роли CD4+ Т-лимфоцитов в микроокружении саркомы мягких тканей также способствует развитию новых иммунотерапевтических подходов, позволяющих усиливать противоопухолевый иммунный ответ. В свете современных трендов онкологии особенно актуальным становится интеграция иммунотерапии с традиционными методами, что может повысить эффективность лечения, снизить риск рецидивов и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Также важным аспектом является необходимость дальнейших исследований для выявления комбинации иммунологических маркеров, которые наиболее точно отражают терапевтический потенциал организма у конкретного пациента. Понимание механизмов взаимодействия иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты CD4+, макрофаги, дендритные клетки и другие компоненты микроокружения, позволит не только оптимизировать текущие протоколы, но и предложить новые стратегии, направленные на модуляцию микросреды опухоли для повышения чувствительности к терапии.

В целом, результаты подчеркивают важность изучения и оценки иммунного статуса в рамках комплексного подхода к диагностике и лечению сарком мягких тканей. Их интеграция в клиническую практику способна значительно повысить точность прогнозирования, персонализировать терапию и открыть новые горизонты для разработки инновационных методов борьбы с этим сложным и многообразным типом опухолей.

Наличие положительного статуса CD4 связано с более выраженной морфологической регрессией опухоли и высоким уровнем лечебного патоморфоза, что свидетельствует о важной роли Т-хелперов лимфоцитов в усилении противоопухолевого эффекта при терапии сарком мягких тканей. Однако, влияние CD4 статуса на клинический ответ (полный, частичный, стабилизация, прогрессирование) не установлено, что может указывать на более сложные механизмы взаимодействия иммунной системы и эффективности лечения. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания роли иммунных клеток и их потенциала в прогнозировании и усовершенствовании терапии сарком.

Список использованной литературы:

1. Huang H, Fan Y, Zhang S, Bai X, Wang X, Shan F. Emerging immunotherapy and tumor microenvironment for advanced sarcoma: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2025 May 21;16:1507870. doi: 10.3389/fimmu.2025.1507870. PMID: 40469285; PMCID: PMC12133756
2. van der Graaf WTA, Orbach D, Judson IR, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults: A comparison with their paediatric and adult counterparts. *Lancet Oncol.* (2017) 18:e166–e75. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30099-2
3. Lee AQ, Hao C, Pan M, Ganjoo KN, Bui N. Use of histologic and immunologic factors in sarcoma to predict response rates to immunotherapy. *J Clin Oncol.* (2024) 42:11569. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11569

4. Wood GE, Meyer C, Petitprez F, D'Angelo SP. Immunotherapy in sarcoma: current data and promising strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* (2024) 44:e432234. doi: 10.1200/edbk_432234
5. Recine F, Vanni S, Bongiovanni A, Fausti V, Mercatali L, Miserocchi G, et al. Clinical and translational implications of immunotherapy in sarcomas. *Front Immunol.* (2024) 15:1378398. doi: 10.3389/fimmu.2024.1378398