

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК [616.155.392–006.446–036.12:616–092:612.017.1 (045)] Оригинальная статья

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т. Н. Жевак — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра патофизиологии, старший преподаватель, кандидат медицинских наук; **Н. П. Чеснокова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Т. В. Шелехова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой профпатологии и гематологии, профессор, доктор медицинских наук.

REGULARITIES OF CYTOKINE STATUS CHANGES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF PROGRESSIVE FORMS OF DISEASE

T. N. Zhevak — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N. P. Chesnokova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. V. Shelekhova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Haematology and Professional Pathology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 06.03.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Закономерности изменений цитокинового статуса при хроническом лимфолейкозе и их роль в патогенезе прогрессирующих форм заболевания // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 203–209.

Цель работы: изучить и проанализировать результаты исследования цитокинового профиля крови больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. **Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 60 больных с В-клеточным хроническим лимфолейкозом. Больные рандомизированы в 4 группы наблюдения в соответствии со стадией заболевания (классификация Rai K.R., 1975). В целях диагностики хронического лимфолейкоза наряду с общепринятыми методами оценки общесоматического статуса и гематологических показателей использовался метод проточной цитометрии для установления иммунофенотипа В-лимфоцитов. Уровни цитокинов определялись методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Закономерной особенностью изменения цитокинового статуса на различных стадиях развития хронического лимфолейкоза является увеличение содержания в сыворотке крови интерлейкина-4, интерлейкина-6 и интерлейкина-7, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа, что может быть одним из ведущих патогенетических факторов нарушений межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани в динамике развития хронического лимфолейкоза. **Заключение.** Возрастание показателей содержания в крови указанных цитокинов может быть использовано в качестве диагностических критериев течения патологии, для оценки эффективности комплексной терапии заболевания, а также дополнить существующие классификационные признаки тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, цитокины, апоптоз.

Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. Regularities of cytokine status changes in chronic lymphocytic leukaemia and their role in pathogenesis of progressive forms of disease // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 2. P. 203–209.

The aim of the research is to study and to analyze results of investigations of cytokine blood profile in patients with B-cellular chronic lymphocytic leukaemia. **Materials and methods:** Complex investigation of 60 patients with B-cellular chronic lymphocytic leukaemia has been carried out. Patients have been randomized into 4 groups of observation according to the severity of disease (classification of Rai K.R., 1975). Accepted methods of somatic status and hematologic indices as well as method of flow cytometry for establishment of B-lymphocytes immune phenotype have been used. Cytokine levels were detected by enzyme immunodetection. **Results:** Regular peculiarity of cytokine status change in different forms of chronic lymphocytic leukaemia development has been an increase of interleukine-4, interleukine-6, interleukine-7, interleukine-10 and tumor necrosis factor-alpha levels in serum that is one of the main pathogenetic factor of intercellular interaction abnormality in lymphoid tissue in the chronic lymphocytic leukaemia development. **Conclusion:** Increased indications of cytokines content in blood may be used as diagnostic criteria of pathology severity and in evaluation of effectiveness of complex therapy of the disease, as well as a classification sign of severity of chronic lymphocytic leukaemia.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, cytokines, apoptosis.

Введение. Проблемы этиологии, патогенеза и лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) остаются актуальными в связи с тем, что, с одной стороны, указанная патология относится к категории наиболее распространенных видов лейкоза, а с другой — до настоящего момента не разработаны высокоэффек-

тивные, патогенетически обоснованные принципы комплексной терапии заболевания.

В основе иницирующих механизмов развития ХЛЛ лежит перманентная антигенная стимуляция В-системы лимфоцитов, сопровождающаяся формированием «многошагового» канцерогенеза. Как известно, функции лимфоидной ткани чрезвычайно многообразны и в значительной мере определяются гетерогенностью состава лимфоцитов крови и тканей различных органов и соответственно полиморфностью их биологических локальных и системных

Ответственный автор — Жевак Татьяна Николаевна.
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Бахметьевская, 34/42, кв. 215.
Тел.: +79272261977.
E-mail: zhevakt@rambler.ru

эффектов. Одной из важных функций лимфоидной ткани, наряду с моноцитарно-макрофагальной системой, является продукция цитокинов.

Установлено, что цитокины — это биологически активные вещества пептидной природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Термин «цитокины» был предложен Cohen S. в 1974 г. Являясь ответом на различного рода воздействия, цитокины выступают в роли регуляторов основных этапов жизнедеятельности клеток организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования, апоптоза [1–3].

Цитокины имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, отличающих их от других классов регуляторных молекул. Среди этих характеристик важнейшими считаются следующие: плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети [4].

В настоящее время уделяется достаточно большое внимание изучению роли ряда цитокинов в патогенезе онкологических заболеваний, в частности фактора некроза опухоли (TNF- α). В соответствии с данными литературы, TNF- α является одним из классических ингибиторов развития стадии промоции, обладая цитотоксическим эффектом за счет индукции образования и освобождения свободных радикалов, а также ухудшения оксигенации и трофики опухолевой ткани в связи с нарушением коагуляционного гемостаза и реологических свойств крови. Особенностью биологического действия TNF- α является и подавление апоптоза малигнизированных клеток, что приводит к их активации и развитию неконтролируемой пролиферации [4, 5]. Характер и механизмы нарушения продукции TNF- α при ХЛЛ, а также его значение в развитии опухолевой прогрессии при указанной патологии остаются в значительной степени неизученными.

В то же время представляет большую теоретическую и практическую значимость изучение баланса таких цитокинов, как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-7 (IL-7) и интерлейкин-10 (IL-10) при ХЛЛ различной степени тяжести. Это положение может быть аргументировано данными литературы, в соответствии с которыми важная роль в механизмах индукции пролиферации лимфоидных клеток В-линейной принадлежности, развитии стадии промоции в случае онкогенной трансформации клеток может быть отведена IL-4 и IL-6. В то же время созревание лимфоидного ростка кроветворения связано с действием IL-7 — ростового фактора для предшественников как Т-, так и В-лимфоцитов [4, 6, 7]. Установлено, что IL-10 — иммуномодулирующий цитокин, продуцируемый активированными CD4⁺ (клонами Th0, Th1 и Th²) и CD8⁺ Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, тучными клетками и активированными LPS моноцитами/макрофагами [8]. IL-10 изменяет нормальное протекание иммунных реакций, обладая противоречивым эффектом: с одной стороны, подавляет клеточный иммунитет, а с другой — активирует гуморальный иммунитет. Кроме того, установлено, что важная роль в механизмах элиминации малигнизированных клеток при развитии онкологических заболеваний отводится клеточному иммунитету и, следовательно, возможная

недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты в условиях нарушения продукции IL-10 является одним из патогенетических факторов перехода стадии онкогенной трансформации во II стадию канцерогенеза — стадию промоции. Тем не менее до настоящего момента не определены закономерности нарушений баланса цитокинов при ХЛЛ различной степени тяжести и, значит, не установлена их роль в нарушениях межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани, а также в развитии системных функциональных и метаболических сдвигов, способствующих или препятствующих опухолевой прогрессии при ХЛЛ.

Цель: изучение динамических сдвигов цитокинового профиля крови при ХЛЛ различной степени тяжести по содержанию в сыворотке крови IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α , а также установление патогенетической взаимосвязи между характером изменения содержания в крови указанных цитокинов и тяжестью клинических проявлений патологии для выявления новых диагностических и прогностических критериев развития ХЛЛ.

Методы. В работе представлены результаты собственных исследований и наблюдений общесоматического статуса, клеточного состава периферической крови и цитокинового профиля крови больных В-ХЛЛ, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии г. Саратова в период с 2007 по 2010 г.

Проведено комплексное обследование 60 больных с В-ХЛЛ в возрасте от 48 до 83 лет, среди которых были 31 мужчина и 29 женщин. Для решения поставленных в работе целей и задач исследования больные рандомизированы в 4 группы наблюдения в соответствии со стадией заболевания по классификации K. R. Rai, 1975 [5, 9]. В группу контроля вошли 15 практически здоровых доноров. В целях диагностики ХЛЛ наряду с общепринятыми методами оценки общесоматического статуса и гематологических показателей использовался метод проточной цитометрии, с помощью которого устанавливался иммунофенотип В-лимфоцитов. Для определения показателей периферической крови использовался гематологический автоматический анализатор «Micros-60» (ABX, Франция). Для оценки степени выраженности пролиферации периферической лимфоидной ткани применялась компьютерная томография (КТ). Иммунофенотип В-лимфоцитов устанавливался на проточном цитометре «Facs-Calibur» (BD, США, 2006). Уровень цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2006). Математическая обработка данных выполнена с применением современных статистических прикладных программ Microsoft Office: пакеты Excel и Microsoft Graf, Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.). Данные в тексте представлены в виде средних значений с указанием интерквартильного диапазона (25–75-й процентиля). Для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни, точный Z-критерий Фишера и показатель достоверности p; оценка различий проводилась по общепринятому порогу значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты. В процессе комплексного клинико-лабораторного обследования больных прове-

дена сравнительная оценка клеточного состава периферической крови и содержания указанных цитокинов в четырех группах наблюдения больных с различной степенью тяжести ХЛЛ. Пальпация и КТ-исследование периферической лимфоидной ткани больных I группы наблюдения с легкой формой ХЛЛ позволили обнаружить у большинства больных увеличение лимфоузлов, в частности подчелюстных и шейных. Температура у всех пациентов этой группы наблюдения, а также размеры селезенки и печени оставались в пределах нормы. При изучении картины периферической крови выявлены следующие изменения: развитие умеренного лейкоцитоза и абсолютного лимфо-

цитоза, относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови (табл. 1). Количество эритроцитов ($p=0,8682$) и тромбоцитов ($p=0,9174$), показатель гематокрита ($p=0,8195$) и содержание гемоглобина ($p=0,3951$) у пациентов данной группы наблюдения не отличались от показателей группы контроля. Изменение количественного и качественного состава белой крови у пациентов I группы наблюдения сочеталось с увеличением продукции исследованных цитокинов, в частности содержание IL-4 достоверно превышало аналогичный показатель группы контроля (табл. 2, рисунок).

Таблица 1

Показатели периферической крови

Показатель	Группы наблюдения				
	контрольная группа	стадия I	стадия II	стадия III	стадия IV
WBC, $10^9/\text{mm}^3$	6,51 (5,8; 7,2)	20,58 (12,8; 22,6) $p=0,000003$ $Z=-4,67$	39,33 (23,0; 48,4) $p=0,000003$ $Z=-4,67$ $p_1=0,000724$ $Z_1=-3,38$	38,02 (15,1; 70,6) $p=0,000003$ $Z=-4,67$ $p_2=0,708923$ $Z_2=0,37$	56,96 (21,2; 91,0) $p=0,000003$ $Z=-4,67$ $p_3=0,340087$ $Z_3=-0,95$
%LYM, %	31,89 (28,5; 35,4)	69,67 (54,1; 84,2) $p=0,000003$ $Z=-4,67$	78,09 (72,8; 86,0) $p=0,000005$ $Z=-4,58$ $p_1=0,124861$ $Z_1=-1,53$	76,94 (66,8; 86,0) $p=0,000003$ $Z=-4,67$ $p_2=0,633364$ $Z_2=0,48$	77,52 (73,3; 84,8) $p=0,000053$ $Z=-4,04$ $p_3=0,506915$ $Z_3=-0,66$
%MON, %	6,43 (4,90; 7,60)	3,71 (2,90; 4,30) $p=0,000044$ $Z=4,09$	4,06 (2,90; 5,0) $p=0,000622$ $Z=3,42$ $p_1=0,868226$ $Z_1=-0,17$	5,17 (2,70; 7,40) $p=0,019104$ $Z=2,34$ $p_2=0,900972$ $Z_2=-0,12$	6,34 (3,80; 10,20) $p=0,245486$ $Z=1,16$ $p_3=0,245486$ $Z_3=-1,16$
%GRA, %	61,67 (57,9; 67,0)	26,61 (11,7; 41,6) $p=0,000003$ $Z=4,67$	17,65 (10,0; 21,8) $p=0,000007$ $Z=4,50$ $p_1=0,105740$ $Z_1=1,62$	17,14 (7,7; 25,4) $p=0,000003$ $Z=4,67$ $p_2=0,755736$ $Z_2=0,31$	16,15 (5,1; 22,0) $p=0,000053$ $Z=4,04$ $p_3=0,299759$ $Z_3=1,04$
#LYM, $10^9/\text{mm}^3$	2,06 (1,99; 2,17)	15,92 (7,0; 20,1) $p=0,000003$ $Z=-4,67$	27,98 (18,1; 38,1) $p=0,000003$ $Z=-4,67$ $p_1=0,011401$ $Z_1=-2,53$	27,08 (8,5; 38,7) $p=0,000034$ $Z=-4,15$ $p_2=0,520283$ $Z_2=0,64$	27,75 (11,2; 50,9) $p=0,000053$ $Z=-4,04$ $p_3=0,966915$ $Z_3=0,041$
#MON, $10^9/\text{mm}^3$	0,41 (0,35; 0,47)	0,79 (0,3; 0,9) $p=0,130040$ $Z=-1,51$	1,52 (0,7; 2,0) $p=0,000013$ $Z=4,36$ $p_1=0,017080$ $Z_1=-2,38$	2,12 (0,5; 2,9) $p=0,007466$ $Z=-2,68$ $p_2=0,933886$ $Z_2=-0,08$	1,99 (0,7; 3,5) $p=0,003943$ $Z=-2,88$ $p_3=0,966915$ $Z_3=0,04$
#GRA, $10^9/\text{mm}^3$	4,04 (3,37; 4,74)	4,48 (3,3; 6,0) $p=0,633364$ $Z=-0,48$	5,40 (3,6; 5,8) $p=0,114988$ $Z=-1,58$ $p_1=0,467921$ $Z_1=-0,73$	3,83 (2,8; 4,8) $p=0,177647$ $Z=1,35$ $p_2=0,046488$ $Z_2=1,99$	3,15 (2,0; 3,6) $p=0,019104$ $Z=2,34$ $p_3=0,455302$ $Z_3=0,75$

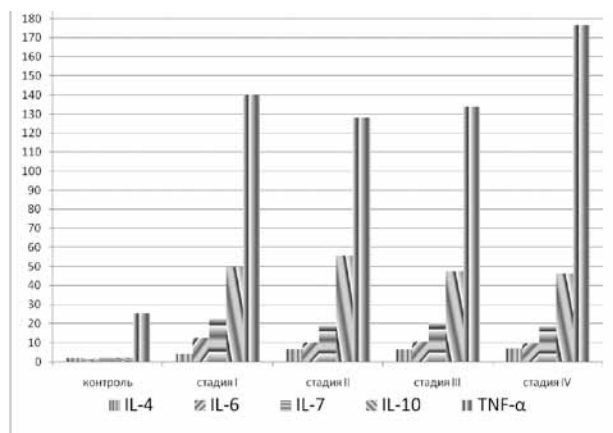
Примечание: p, Z – по сравнению с показателями группы контроля; p_1, Z_1 – по сравнению с показателями I стадии заболевания; p_2, Z_2 – по сравнению с показателями II стадии заболевания; p_3, Z_3 – по сравнению с показателями III стадии заболевания.

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови. А. I и II стадии

Показатель	Группы наблюдения		
	контрольная группа	стадия I	стадия II
IL-4, пг/мл	1,80 (1,23; 2,25)	3,99 (3,70; 4,50) $p=0,000007$; $Z=-4,48$	6,67 (5,60; 7,70) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,000003$; $Z_1=-4,67$
IL-6, пг/мл	1,38 (1,09; 1,80)	12,52 (12,15; 13,30) $p=0,000003$; $Z=-4,67$	10,36 (7,90; 12,20) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,005811$; $Z_1=2,76$

Показатель	Группы наблюдения		
	контрольная группа	стадия I	стадия II
IL-7, пг/мл	2,09 (1,60; 2,60)	22,93 (18,50; 27,50) p = 0,000003; Z = -4,67	19,24 (15,90; 21,80) p = 0,000003; Z = -4,67 p ₁ = 0,038089; Z ₁ = 2,07
IL-10, пг/мл	2,15 (1,65; 2,70)	49,87 (48,0; 55,0) p = 0,000003; Z = -4,67	55,73 (41,0; 71,0) p = 0,000003; Z = -4,67 p ₁ = 0,361497; Z ₁ = -0,91
TNF-α, пг/мл	25,53 (22,0; 28,0)	140,27 (119,0; 154,0) p = 0,000003; Z = -4,67	128,33 (101,0; 171,0) p = 0,000003; Z = -4,67 p ₁ = 0,177647; Z ₁ = 1,35



Содержание цитокинов в сыворотке крови

Относительно происхождения избыточной концентрации IL-4 в крови следует отметить, что основными продуцентами IL-4 являются активированные Т-лимфоциты, хелперы 2-го типа (Th²), уровень которых в крови, в соответствии с данными литературы, значительно возрастает при В-ХЛЛ [5]. IL-4 может также вырабатываться базофилами и тучными клетками, в меньшей степени цитотоксическими Т-лимфоцитами, Т_H17-лимфоцитами, эозинофилами и некоторыми другими клетками. Экспрессия гена и синтез IL-4 в Т-лимфоцитах возникают под влиянием антигенного воздействия через Т-клеточный антигенный рецептор [4].

Касаясь значимости выявленного нами повышения содержания IL-4, следует отметить, что к числу особенностей биологического действия данного цитокина относится не только усиление функциональной и пролиферативной активности В-лимфоцитов, но и подавление спонтанного апоптоза в культуре лимфоцитов больных ХЛЛ, коррелирующее с повышением уровня BCL-2 в лимфоцитах. В то же время у больных ХЛЛ обнаружена повышенная восприимчивость лейкоэмических лимфоцитов к антиапоптотическому действию IL-4 [5].

Как показали проведенные нами исследования в группе больных с начальной стадией ХЛЛ, уровень IL-6 в сыворотке крови также оказался резко повышенным.

Характеризуя биологическую активность IL-6, необходимо обратить внимание на тот факт, что, по данным литературы, IL-6 — это медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, вызывающий пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов и дальнейшую активацию плазматических клеток с усилением синтеза анти-

тел. В то же время IL-6 активирует пролиферацию и CD4-положительных Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов IL-2 и увеличения продукции IL-2, а также повышает функциональную активность CD8-положительных Т-киллеров [4, 7].

Далее представлялось целесообразным изучение содержания в крови больных с легкой степенью тяжести ХЛЛ IL-7, стимулирующего в большей степени пролиферативную активность Т-системы лимфоцитов, чем В-системы [4]. В ходе исследования обнаружен чрезвычайно высокий уровень IL-7 в сыворотке крови.

Оценивая значимость обнаруженного нами феномена, следует отметить, что IL-7 стимулирует пролиферацию про-В и пре-В-лимфоцитов при отсутствии других ростовых факторов, а также может действовать синергично с SCF и *flit³*-лигандом. Известно также, что IL-7 усиливает пролиферацию ранних тимоцитов независимо от IL-2, IL-4, IL-6 и других цитокинов. Отсутствие IL-7 приводит к блоку Т-клеточной дифференцировки на ранней стадии еще до начала реаранжировки бета-цепи Т-клеточного антигенного рецептора, но при этом лимфопоз не заблокирован полностью, и малая часть зрелых Т- и В-лимфоцитов (1% от нормы) появляется в периферических лимфоидных органах. Как известно, IL-7 оказывает воздействие и на поздние стадии развития Т-лимфоцитов, обеспечивая антиген-зависимую пролиферацию зрелых лимфоцитов, продукцию IL-2 и экспрессию рецепторов IL-2 на зрелых Т-лимфоцитах [6].

Известно, что биологические эффекты цитокинов в значительной мере определяются их взаимомодулирующим действием. В связи с этим представляло интерес выяснить, сочетается ли возрастание уровня IL-4, IL-6 и IL-7 с нарушением продукции IL-10, обладающего способностью активировать В-зависимые иммунные реакции на фоне подавления клеточного иммунитета. Как оказалось, изменения количественного и качественного состава белой крови у пациентов I группы наблюдения сочетались и с увеличением продукции IL-10.

Касаясь значимости выявленного нами феномена повышения содержания IL-10 в крови уже на начальной стадии развития ХЛЛ, следует отметить ряд данных литературы, согласно которым IL-10, с одной стороны, подавляет клеточный иммунитет, а с другой — активирует гуморальный иммунитет. В настоящее время очевидно, что развитие онкогенной трансформации клеток еще не означает обязательного формирования опухоли и, тем более, онкологического заболевания. Малигнизированные клетки постоянно образуются в организме, подвергаясь элиминации за счет моноцитарно-макрофагальной системы, NK-клеток, а также CD8⁺-Т-лимфоцитов-киллеров.

Подавление клеточного иммунитета на фоне обнаруженного нами увеличения содержания IL-10 в крови у больных ХЛЛ, по-видимому, является одним из факторов риска перехода I стадии канцерогенеза, стадии онкогенной трансформации клеток, во II стадию — стадию активации. Установлено, что IL-10 подавляет реакции клеточного иммунитета, а также ингибирует апоптоз малигнизированных клеток. Последнее, безусловно, является одним из патогенетических факторов нарушения активности контрольно-пропускного пункта (checkpoint G1/S), обеспечивающего или активацию процесса репликации ДНК, или, в условиях нормы, индукцию апоптоза в случаях возникновения мутации ДНК под влиянием онкогенных факторов.

Одновременно с увеличением содержания IL-10 в крови было отмечено и повышение уровня TNF- α . Как известно, TNF- α не только обладает антионкогенным действием, но и стимулирует синтез ростовых факторов и пролиферацию опухолевых клеток [4].

Таким образом, при развитии I стадии В-ХЛЛ выраженные изменения клеточного состава периферической крови, в частности развитие абсолютного лимфоцитоза и относительной нейтропении, сочетаются с возрастанием уровня в крови цитокинов — IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α . Возрастание уровня указанных цитокинов в крови играет важную роль в механизмах развития стадии промоции малигнизированных клеток лимфоидной ткани.

Очевидно, что показатели содержания в крови IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α могут дополнить существующие классификационные признаки I стадии ХЛЛ и соответственно использоваться в процессе верификации диагноза на начальной стадии ХЛЛ наряду с традиционными методами клинико-лабораторной оценки гематологических сдвигов.

Обследование второй группы наблюдения (пациенты со II стадией ХЛЛ по Rai) позволило обнаружить следующие клинические признаки заболевания: у всех больных обнаружены спленомегалия и/или ге-

патомегалия, отсутствующие у больных первой группы наблюдения. У большинства пациентов выявлено увеличение лимфоузлов. Одновременно отмечалось нарастание лейкоцитоза и лимфоцитоза, выявлено относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови, в то время как количество тромбоцитов ($p=0,1985$), показатель гематокрита ($p=0,0745$) и содержание гемоглобина ($p=0,8682$) не изменены. Выявленные нами клинические проявления заболевания и гематологические сдвиги соответствуют классификационным признакам, свойственным II стадии развития ХЛЛ [6, 9]. Тем не менее, как указывалось выше, в отечественных и зарубежных классификациях степеней тяжести ХЛЛ не используются в качестве объективных критериев оценки изменений функциональной активности лимфоидной ткани и моноцитарно-макрофагальной системы показатели содержания в периферической крови различных цитокинов.

Обращает на себя внимание тот факт, что содержание IL-4 у пациентов на II стадии ХЛЛ было увеличено в большей степени по сравнению с аналогичными показателями пациентов с легкой степенью тяжести (I стадией). Таким образом, сравнительная оценка качественного и количественного состава периферической крови у пациентов II группы наблюдения позволила обнаружить параллелизм между увеличением содержания лейкоцитов периферической крови, развитием абсолютного лимфоцитоза и уровня IL-4.

Содержание IL-10 и TNF- α в сыворотке крови у больных со II стадией развития ХЛЛ оставалось по-прежнему высоким, как и на I стадии заболевания. Между тем уровни IL-6 и IL-7 на II стадии заболевания также превышали показатели группы контроля, незначительно снижаясь в то же время по сравнению с таковыми показателями при I стадии заболевания.

Обращает на себя внимание и тот факт, что на I и II стадиях ХЛЛ показатели красной крови и содержание тромбоцитов остаются стабильными.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови. Б. III и IV стадии

Показатель	Группы наблюдения		
	контрольная группа	стадия III	стадия IV
IL-4, пг/мл	1,80 (1,23; 2,25)	6,29 (5,60; 6,90) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,000003$; $Z1=-4,67$ $p_2=0,493731$; $Z2=0,68$	7,01 (6,20; 7,50) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,000003$; $Z1=-4,67$ $p_2=0,237157$; $Z2=-1,18$ $p_3=0,038089$; $Z3=-2,07$
IL-6, пг/мл	1,38 (1,09; 1,80)	10,46 (8,90; 12,50) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,015247$; $Z1=2,43$ $p_2=0,917411$; $Z2=-0,10$	9,45 (7,80; 12,80) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,003230$; $Z1=2,94$ $p_2=0,442877$; $Z2=0,77$ $p_3=0,254018$; $Z3=1,14$
IL-7, пг/мл	2,09 (1,60; 2,60)	20,77 (18,70; 23,70) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,205843$; $Z1=1,27$ $p_2=0,097092$; $Z2=-1,66$	19,02 (16,50; 25,50) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,017080$; $Z1=2,38$ $p_2=0,851934$; $Z2=0,19$ $p_3=0,110288$; $Z3=1,60$
IL-10, пг/мл	2,15 (1,65; 2,70)	47,53 (39,0; 52,0) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,205843$; $Z1=1,27$ $p_2=0,146577$; $Z2=1,45$	46,20 (42,0; 52,0) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,213375$; $Z1=1,24$ $p_2=0,097092$; $Z2=1,66$ $p_3=0,933886$; $Z3=-0,08$
TNF- α , пг/мл	25,53 (22,0; 28,0)	133,67 (121,0; 145,0) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,418618$; $Z1=0,81$ $p_2=0,171070$; $Z2=-1,37$	176,47 (158,0; 194,0) $p=0,000003$; $Z=-4,67$ $p_1=0,000262$; $Z1=-3,65$ $p_2=0,000533$; $Z2=-3,46$ $p_3=0,000125$; $Z3=-3,84$

При обследовании больных III группы наблюдения визуально обнаруживалась бледность кожных покровов, у части больных имело место повышение температуры тела. У большинства больных отмечалось, так же как и в I и II группах наблюдения, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Гематологическая картина характеризовалась лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом. Впервые у больных III группы наблюдения обнаружена анемия ($p=0,000089$). Количество тромбоцитов практически не изменялось по сравнению с показателями контрольной группы пациентов ($p=0,3837$).

Содержание IL-4 в крови пациентов с III стадией развития данного гемобластоза было увеличенным по сравнению с показателями группы контроля и пациентов с I стадией заболевания (табл. 3). Уровни IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови оставались стабильно высокими у больных III группы наблюдения и достоверно превышали показатели группы контроля.

Комплексное обследование больных IV группы наблюдения позволило обнаружить увеличение лимфатических узлов, развитие гепато- и спленомегалии. Картина крови на IV стадии ХЛЛ характеризовалась лейкоцитозом, абсолютным лимфоцитозом, у большинства пациентов отмечалась анемия ($p=0,0037$). Впервые фиксировалась тромбоцитопения ($p=0,000003$). Таким образом, выявленная нами динамика изменений клеточного состава периферической крови, общесоматического статуса на I, II, III и IV стадиях ХЛЛ соответствует классическим симптомам данного заболевания, указанным в общепринятых классификациях степени тяжести ХЛЛ [6, 9].

Цитокиновый статус больных с тяжелой формой ХЛЛ (IV стадия) характеризовался стабильно высоким содержанием в крови IL-6, IL-7 и IL-10. В то же время уровень IL-4 в сыворотке крови на IV стадии достоверно превышал показатели группы контроля, а также I и III стадий развития патологии.

Обращает на себя внимание факт резкого увеличения содержания в крови и TNF- α на IV стадии заболевания не только по сравнению с показателями группы контроля, но и с таковыми показателями в группах больных с I, II и III стадиями. Нарастание уровня TNF- α , с одной стороны, обеспечивает развитие реакций адаптации, а с другой — обладает эффектом стимуляции пролиферативных процессов в лимфоидной ткани. Как известно, TNF- α — полипептид, выполняющий регуляторные и эфферентные функции в иммунном ответе. Системные эффекты TNF- α характеризуются развитием нарушений коагуляционного гемостаза, активацией системы фибринолиза. Последнее является одним из факторов повышения инвазивности опухолевых клеток и создания благоприятных условий для метастазирования. Тем не менее TNF- α , в отличие от IL-10, в соответствии с данными литературы обладает преимущественно антиканцерогенным действием за счет избирательной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток, развития геморрагического некроза в зоне неоплазии, обусловленного усилением экспрессии под влиянием этого цитокина эндотелиальных адгезивных белков и, соответственно, адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, развитием явлений тромбоза, эмболии, нарушением трофики, васкуляризации и оксигенации опухоли [10].

Обсуждение. Резюмируя приведенные данные в целом, следует заключить, что закономерным признаком развития ХЛЛ является изменение цитокинового профиля крови. Причем содержание IL-4

в крови прогрессирующе возрастает при I и II стадиях ХЛЛ, оставаясь стабильно высоким на III и IV стадиях заболевания. Уровни IL-6, IL-7 и IL-10 резко возрастали независимо от тяжести клинических проявлений патологии. Содержание TNF- α на I, II и III стадиях заболевания значительно превышало показатели контрольной группы наблюдения, прогрессивно нарастая на IV стадии заболевания. В связи с этим резкое повышение уровня TNF- α по сравнению с таковым показателем на предшествующих стадиях заболевания является одним из признаков терминальной стадии ХЛЛ наряду с тромбоцитопенией.

Анализ проведенных нами исследований на основе данных литературы делает очевидным тот факт, что в динамике развития ХЛЛ различной степени тяжести, как и при других формах патологии, возникает динамическое взаимодействие реакций адаптации и повреждения не только на системном и органном уровнях, но и на уровне молекулярно-клеточных механизмов воздействия таких цитокинов, как IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α , отличающихся своей биохимической принадлежностью, селективностью рецепции, локальными и системными эффектами [2–4, 6–8].

Выявленные нами закономерности изменения цитокинового профиля периферической крови при I, II, III и IV стадиях развития ХЛЛ значительно расширяют существующие представления о молекулярно-клеточных механизмах развития ХЛЛ и позволяют патогенетически обосновать новые классификационные признаки В-ХЛЛ в динамике развития опухолевой прогрессии и, следовательно, расширить существующие в отечественной и зарубежной литературе принципы классификации В-ХЛЛ.

Оценка цитокинового статуса по показателям содержания в крови IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α на различных стадиях В-ХЛЛ позволила сделать ряд значимых выводов.

Выводы:

1. Закономерной особенностью изменения цитокинового статуса на различных стадиях развития В-ХЛЛ является увеличение содержания в сыворотке крови IL-4, IL-6 и IL-7, IL-10 и TNF- α , обладающих полипотентным локальным и системным действием.

2. Возрастание интенсивности секреции IL-4, IL-6 и IL-7, IL-10 и TNF- α при различной степени тяжести течения заболевания свидетельствует о важной роли указанных цитокинов в механизмах аутокринной и паракринной стимуляции пролиферативных процессов лимфоидной ткани и является одним из ведущих патогенетических факторов нарушений межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани в динамике развития ХЛЛ.

3. Одномоментное возрастание показателей содержания в крови IL-6, IL-7 и IL-10 может быть использовано в качестве дополнительных диагностических критериев при верификации диагноза ХЛЛ уже на начальной стадии заболевания наряду с традиционными методами клинико-лабораторной оценки гематологических сдвигов, и, следовательно, дополнить существующие классификационные признаки тяжести течения ХЛЛ.

4. Обнаружен параллелизм между увеличением содержания в крови IL-4, TNF- α , усугублением тяжести патологии и нарушением клеточного состава периферической крови: уровень указанных цитокинов в крови возрастает уже на I стадии ХЛЛ, достигая максимальных величин на IV стадии развития ХЛЛ. Мониторинг показателей содержания в крови IL-4 и TNF- α в качестве объективных диагностических и

прогностических критериев прогрессирующего течения В-ХЛЛ, может сыграть важную роль для оценки эффективности комплексной терапии.

Конфликт интересов. Работа выполняется в рамках зарегистрированного во ФГНУ «ЦИТиС» научного направления «Фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактики, создания новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля», номер государственной регистрации 01200959764.

Библиографический список

1. Cohen S., Bigazzi P., Yoshida T. Similarities of T-cell function in cell-mediated immunity and antibody production // Cell. Immunol. 1974. Vol. 12. P. 150–159.
2. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 3. С. 131–139.
3. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 211–218.
4. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. 552 с.
5. Клиническая онкогематология: рук-во для врачей/под ред. проф. М.А. Волковой. 2-е изд. М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2007. 1120 с.
6. Webb L., Foxwell B., Feldmann M. Interleukine-7 activates human naïve CD4+ cells and primes for interleukine-4 production // Eur. J. Immunol. 1997. Vol. 27. P. 633–640.
7. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // Arthritis Res. Ther. 2006. Vol. 8, suppl. 2. P. 2–14.
8. Moore K., de Waal Malefyt R., Coffman R. L. Interleukine-10 and interleukine-10 receptor // Ann. Rev. Immunol. 2001. Vol. 19. P. 683–765.
9. Руководство по гематологии/под ред. акад. А.И. Воробьева. 4-е изд. М.: Ньюдиамед. 2007. 1275 с.
10. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты/под общ. ред. В.М. Полкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. 600 с.

Translit

1. Cohen S., Bigazzi P., Yoshida T. Similarities of T-cell function in cell-mediated immunity and antibody production // Cell. Immunol. 1974. Vol. 12. P. 150–159.
2. Kadagidze Z.G. Citokiny // Prakticheskaja onkologija. 2003. T. 4, № 3. S. 131–139.
3. Teletaeva G.M. Citokiny i protivooopuholevyj immunitet // Prakticheskaja onkologija. 2007. T. 8, № 1. S. 211–218.
4. Kettinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb.: ООО «Izd-vo Foliyant», 2008. 552 s.
5. Klinicheskaja onkogematologija: ruk-vo dlja vrachej/pod red. prof. M.A. Volkovoj. 2-e izd. M.: ОАО «Izd-vo Medicina», 2007. 1120 s.
6. Webb L., Foxwell B., Feldmann M. Interleukine-7 activates human naïve CD4+ cells and primes for interleukine-4 production // Eur. J. Immunol. 1997. Vol. 27. P. 633–640.
7. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // Arthritis Res. Ther. 2006. Vol. 8, suppl. 2. P. 2–14.
8. Moore K., de Waal Malefyt R., Coffman R. L. Interleukine-10 and interleukine-10 receptor // Ann. Rev. Immunol. 2001. Vol. 19. P. 683–765.
9. Rukovodstvo po gematologii/pod red. akad. A. I. Vorob'eva. 4-e izd. M.: N'judiamed. 2007. 1275 s.
10. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty/pod obw. red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V. Ju. Barsukova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2011. 600 s.

УДК 612.171.7:159.91]–053.81–055.1/2–071.1 (045)

Оригинальная статья.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО ПОЛА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

М. М. Курако — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра нормальной физиологии им. И. А. Чувеского, аспирант; **В. Ф. Киричук** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувеского, профессор, доктор медицинских наук; **А. И. Кодочигова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Н. Ю. Папшицкая** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **Е. С. Оленко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, доцент, доктор медицинских наук; **Л. С. Сулковская** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент, кандидат медицинских наук.

PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF MALE AND FEMALE YOUNG PATIENTS WITH MINOR HEART ANOMALIES DEPENDING ON DEGREE OF THEIR INTENSITY

M. M. Kurako — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Normal Physiology. n.a. I.A. Chuevsky, Post-graduate; **V. F. Kirichuk** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Normal Physiology. n.a. I.A. Chuevsky, Professor, Doctor of Medical Science; **A. I. Kodochigova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **N. J. Papshitskaya** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. S. Olenko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **L. S. Sulkovskaya** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 10.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Курако М. М., Киричук В. Ф., Кодочигова А. И., Папшицкая Н. Ю., Оленко Е. С., Сулковская Л. С. Психофизиологические особенности лиц мужского и женского пола молодого возраста с малыми аномалиями сердца в зависимости от их степени выраженности // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 209–213.

Цель: сравнительный анализ особенностей личностного реагирования у лиц молодого возраста с малыми аномалиями сердца (МАС) с учетом пола и степени выраженности МАС. **Материалы и методы.** С помощью Торонтской алекситимической шкалы, сокращенного многофакторного опросника для исследования личности, психометрического теста были обследованы 124 человека мужского и женского пола молодого возраста (средний возраст 22,16±2,42 года) с проявлениями дисплазии соединительной ткани сердца. **Результаты.** Выявлено, что и у женщин, и у мужчин с умеренной степенью выраженности МАС имеются полярные интрапсихические тенденции, более высокий уровень алекситимии, чем у тех, у кого в меньшей степени проявляются признаки дисплазии соединительной ткани сердца. **Заключение.** У лиц с умеренной степенью выраженности МАС