

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ ТРАДИЦИОННЫХ ПРИНЦИПОВ КЛАССИФИКАЦИИ СТАДИЙНОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА И ПОВЫШЕНИЯ ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Жевак Т.Н., <sup>1</sup>Чеснокова Н.П., <sup>1</sup>Шелехова Т.В., <sup>1</sup>Бизенкова М.Н.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru

В статье представлен обзор данных литературы, касающихся классификационной характеристики стадий развития В-клеточного варианта хронического лимфолейкоза, а также систематизированы сведения по результатам собственных исследований авторов относительно закономерностей развития системных паранеопластических расстройств при указанной патологии. Авторами впервые патогенетически обоснованы новые диагностические и прогностические критерии системных функциональных и метаболических расстройств на различных стадиях хронического лимфолейкоза. Рекомендованы дополнения к общепринятой в клинической практике классификации стадий развития В-клеточного хронического лимфолейкоза по K.R. Rai et al. (1975) на основе мониторинга показателей цитокинового профиля крови, эндотелиальной дисфункции, состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы.

Ключевые слова: В-клеточный вариант хронического лимфолейкоза, цитокины, эндотелиальная дисфункция, липопероксидация.

## PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF OPTIMIZATION OF TRADITIONAL PRINCIPLES OF STADIAL DEVELOPMENT CLASSIFICATION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND INCREASE OF THEIR DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

<sup>1</sup>Zhevak T.N., <sup>1</sup>Chesnokova N.P., <sup>1</sup>Shelekhova T.V., <sup>1</sup>Bizenkova M.N.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zhevakt@rambler.ru

There are presentation of literature review referring classification of stages of the development of B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia and systematization of information of own authors' investigations on the problems of regularities of systemic paraneoplastic disorders in this pathology. New diagnostic and prognostic criteria of systemic functional and metabolic disorders in different stages of chronic lymphocytic leukemia are well-founded. Additions to traditional classification of B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia (K.R. Rai et al., 1975) are recommended which using monitoring of indications of cytokine status, endothelial dysfunction, lipoperoxidation processes and activity of antioxidant system.

Keywords: B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia, cytokines, endothelial dysfunction, lipoperoxidation.

Проблемы этиологии, патогенеза, патогенетического обоснования принципов диагностики и прогнозирования В-клеточного варианта хронического лимфолейкоза остаются актуальными до настоящего момента, несмотря на значительные достижения онкогенетиков и гематологов в решении этих вопросов. Требуют расширения и значительного дополнения классификационные характеристики стадийности развития В-ХЛЛ, разработанные и широко распространенные в нашей стране и за рубежом (K.R. Rai et al., 1975, J.L. Binet et al., 1981, А.И. Воробьева, 2007). Следует отметить, что указанные классификации не отражают характер системных паранеопластических расстройств, сопутствующих В-ХЛЛ и определяющих в значительной степени тяжесть течения и прогноз заболевания.

В последние годы проводятся исследования, направленные на расширение диагностических и прогностических критериев развития В-ХЛЛ. Согласно данным ряда авторов выделяются следующие факторы неблагоприятного прогноза: диффузная инфильтрация костного мозга, абсолютное число лимфоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , время удвоения числа лимфоцитов менее 12 мес. [2,12,13].

В настоящее время выделяют генетические, иммунофенотипические и сывороточные маркеры, ассоциированные с прогнозом. Мутационный статус  $\text{IgV}_\text{H}$ -генов расценивается в качестве главного прогностического признака при ХЛЛ. Среди хромосомных аномалий атипичных В-лимфоцитов в первую очередь придается значение наличию 11q- и 17p-. Иммунофенотип, характеризующийся экспрессией Zap-70, CD38, BCL-2, свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания. Сывороточными маркерами неблагоприятного прогноза являются высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, лактатдегидрогеназы, тимидинкиназы, растворимой молекулы CD23 [2,12,13].

Следует отметить, что достижения онкогенетики сыграли, безусловно, важную роль в расширении современных представлений о патогенезе развития иницирующих стадий В-ХЛЛ и опухолевой прогрессии при указанной патологии. Однако использование онкогенетических маркеров для оценки стадийности развития патологии и эффективности комплексной терапии, к сожалению, не всегда возможно в практической онкогематологии. Следует отметить тот факт, что длительное время оставались в значительной мере неизученными характер, механизмы развития системных функциональных и метаболических паранеопластических расстройств, играющих исключительно важную роль в оценке общесоматического статуса пациентов и эффективности проводимой терапии.

В связи с этим необходимо отметить ряд исследований, проведенных на базах клиники профпатологии и гематологии (г. Саратов) и кафедры патологической физиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского в период с 2007 по 2015 годы [1,3-11,14,15]. Авторами проведен мониторинг содержания в крови больных В-ХЛЛ про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- $\alpha$ ), показателей эндотелиальной дисфункции (E-селектина, ICAM-1, эндотелина-1, нитрита азота, ангиотензина-II, протеина С, гомоцистеина), а также метаболического статуса (продуктов окислительного стресса и активности ферментов антиоксидантной защиты), соотнесенных с показателями клеточного состава периферической крови на 0-I, II, III и IV стадиях развития заболевания. Указанные исследования позволили в значительной мере дополнить и расширить классификационные диагностические и прогностические критерии стадийности развития В-ХЛЛ, широко используемые в нашей стране и за рубежом в практической гематологии.

Что касается динамических изменений клеточного состава периферической крови на различных стадиях развития В-ХЛЛ, то указанные сдвиги были совершенно стереотипны и аналогичны таковым, описанным ранее во многих руководствах по гематологии [2,12,13].

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить важную диагностическую значимость изменения цитокинового статуса крови у больных В-ХЛЛ. Было отмечено, что формирование лейкоцитоза и лимфоцитоза на 0-I стадии сочеталось с выраженными изменениями цитокинового профиля крови в виде увеличения содержания IL-4, а также резкого повышения уровней IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- $\alpha$  [3-6].

Важную роль в процессах метастазирования и формирования лейкозных инфильтратов играет состояние адгезивно-агрегационных свойств и проницаемости сосудистой стенки, определяемых в значительной мере функциональной активностью эндотелия. Мониторинг вышеназванных широко используемых в клинко-лабораторной практике маркеров эндотелиальной дисфункции был осуществлен на различных стадиях развития В-ХЛЛ [7-9,11].

Что касается 0-I стадии патологии, то было установлено, что развитие лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза сочеталось с усилением лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия. Об этом свидетельствовало возрастание в крови уровня растворимых молекул адгезии – E-селектина и ICAM-1. В то же время содержание нитрита азота (метаболита оксида азота), эндотелина-1 и ангиотензина-II в сыворотке крови было повышено при одновременном снижении уровня в крови антикоагулянта протеина С. Определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови – фактора, способного вызывать повреждение эндотелия – позволило обнаружить резкое возрастание его уже на 0-I стадии развития патологии [8,9].

Как показали результаты многих исследований, закономерной особенностью развития онкопатологии является формирование синдрома системного воспалительного ответа, включающего развитие таких типовых патологических процессов, как лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушающих функциональную активность сердечно-сосудистой, дыхательной систем, вызывающих сдвиги гормонального баланса и цитокин-опосредованные метаболические расстройства [10,11,14].

К числу типовых проявлений синдрома системного воспалительного ответа относятся активация процессов липопероксидации и недостаточность антиоксидантной системы крови как эфферентные звенья дестабилизации биосистем при различных видах патологии, в том числе и онкологических заболеваниях [1,11,15].

Результаты исследований, проведенных на базах Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского, по изучению состояния процессов липопероксидации и активности

ферментного звена антиоксидантной защиты на различных стадиях В-ХЛЛ подтвердили вышеуказанную концепцию о роли свободно-радикального окисления в механизмах прогрессирующей дестабилизации биологических мембран при указанной патологии.

Причем системная активация процессов липопероксидации была обнаружена уже на первой стадии заболевания, о чем свидетельствовало повышение содержания в крови пациентов диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, промежуточных продуктов липопероксидации, уровень которых достоверно отличался от контрольных цифр [1,11,14,15].

Одновременное изучение активности таких ферментов антиоксидантной защиты, как церулоплазмин и глутатионпероксидаза позволило выявить разнонаправленное изменение активности ферментов антиоксидантной системы, что проявлялось снижением активности глутатионпероксидазы и возрастанием уровня церулоплазмينا в сыворотке крови. Таким образом, результаты последних исследований позволили сделать заключение о роли относительной и абсолютной недостаточности антиоксидантной системы в свободнорадикальной деградаци биомембран клеток крови различной морфо-функциональной организации [1,11,14,15].

При клинико-лабораторном обследовании пациентов со II стадией В-ХЛЛ было обнаружено повышенное содержание IL-4, превышающее аналогичный показатель пациентов с 0-I стадиями патологии. Содержание IL-10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у больных со II стадией развития ХЛЛ оставалось по-прежнему высоким, как и на 0-I стадиях 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 0-I стадий заболевания [3-6].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что 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.

Характерным признаком системных паранеопластических расстройств на II стадии В-ХЛЛ явилось нарастание содержания растворимых молекул E-селектина в периферической крови пациентов, в то же время уровень молекул sICAM-1 оставался стабильно высоким. Одновременно было обнаружено достоверное прогрессирующее увеличение содержания метаболита оксида азота – нитрита азота на фоне низкой продукции протеина С. Определение уровней эндотелина-1 и ангиотензина-II в сыворотке крови показало достоверное нарастание содержания эндотелина-1 и стабильно высокий уровень ангиотензина-II. Содержание гомоцистеина в крови на II стадии патологии прогрессирующе

возрастало [9,11].

Метаболический статус на II стадии В-ХЛЛ характеризовался увеличением содержания ДК и МДА в крови по сравнению с таковым показателем группы контроля и пациентов I группы наблюдения. В то же время наблюдалась высокая активность церулоплазмينا при некотором увеличении активности глутатионпероксидазы [1,11,14,15].

Для III стадии В-ХЛЛ было характерно развитие лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза и анемии, а также было установлено прогрессирующее увеличение содержания IL-4 в крови, превышающее соответствующие показатели группы контроля и пациентов с 0-I стадией заболевания. Уровни IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови были стабильно высокими [3-6].

Изучение содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции на III стадии ХЛЛ позволило выявить следующее. Уровни E-селектина, эндотелина-1 и ангиотензина-II в сыворотке крови продолжали прогрессирующе нарастать, содержание растворимых молекул ICAM-1, нитрита азота и гомоцистеина в сыворотке крови было стабильно высоким. Третья стадия патологии характеризовалась по-прежнему низким уровнем протеина C в сыворотке крови [9,11].

У той же группы пациентов наблюдалась стабильная активация перекисного окисления липидов, о чем, в частности, свидетельствовал высокие уровни ДК и МДА в крови. Активность глутатионпероксидазы по-прежнему была низкой, в то время как активность церулоплазмينا стабилизировалась на высоких цифрах [1,11,14,15].

Картина крови на IV стадии ХЛЛ характеризовалась лейкоцитозом, абсолютным лимфоцитозом, у большинства пациентов отмечалась анемия, впервые фиксировалась тромбоцитопения.

Цитокиновый статус больных с тяжелой формой В-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 заболевания прогрессирующе нарастал. Обращает на себя внимание факт резкого увеличения содержания в крови и TNF- $\alpha$  на IV стадии заболевания по сравнению с показателями всех предыдущих стадий заболевания [3-6].

Функциональное состояние эндотелия больных с тяжелой формой ХЛЛ (IV стадия) характеризовалось высоким содержанием в крови молекул адгезии (E-селектина и ICAM-1), стойким увеличением содержания в крови эндотелина-1 и нитрита азота. Одновременно уровни ангиотензина-II и гомоцистеина в сыворотке крови были высокими по сравнению с показателями группы контроля и больных с 0-I, II и III стадиями заболевания [7,9,11].

Закономерной особенностью метаболических сдвигов у больных с IV стадией ХЛЛ была активация процессов липопероксидации: уровень МДА прогрессирующе нарастал по

сравнению со значениями такового показателя пациентов с 0-I, II и III стадиями развития ХЛЛ. Содержание ДК оставалось высоким, как и на II и III стадиях развития заболевания, достоверно превышая контрольные цифры и значение соответствующего показателя на 0-I стадии заболевания. Параллельно выявленное изменение активности ферментов антиоксидантной системы сохраняло разнонаправленный характер: отмечалось стабильное повышение активности церулоплазмينا на фоне низкой активности глутатионпероксидазы. Причем, активность глутатионпероксидазы была сниженной не только по сравнению с контрольными цифрами, но и по отношению к значению данного показателя на II и III стадиях развития ХЛЛ [1,11,14,15].

Таким образом, исследования последних лет, проведенные на базах Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, имеют не только теоретическое, но и практическое значение, свидетельствуя о необходимости включения в комплексную клиничко-лабораторную диагностику В-ХЛЛ методов оценки системных паранеопластических расстройств, в частности цитокинового и метаболического статусов, позволяющих дать объективный анализ эффективности проводимой терапии и прогнозировать течение заболевания.

#### Список литературы

1. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / Под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. Саратов, Москва, 2012. 365 с.
2. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. [и др.]; Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
3. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом лимфолейкозе // Клиническая лабораторная диагностика. М., 2013. № 2. С. 33-36.
4. 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. Саратов, 2012. Т. 8, N2. С. 203-209.
5. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести // Фундаментальные исследования.- 2011.- № 10.- С. 65-69.
6. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е. О патогенетической взаимосвязи динамических сдвигов клеточного состава белой крови и цитокинового статуса

- на различных стадиях хронического лимфолейкоза, их диагностическое и прогностическое значение // Вестник новых медицинских технологий. –Тула, 2012. –Т. XIX, N4. –С. 139-143.
7. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе терминальной стадии хронического лимфолейкоза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №6; <http://science-education.ru/120-15867>.
8. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Показатели изменения функциональной активности сосудистой стенки как новые диагностические критерии развития начальных стадий хронического лимфолейкоза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 3. – С. 26-29.
9. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (6). – С. 1156-1160.
10. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / Под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова.- Саратов: Изд-во СГМУ, 2011.- 600 с.
11. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий / Под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова.– Саратов: Изд-во СГМУ, 2014.–379 с.
12. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой (2-е изд.). – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. – 1120 с.
13. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4-е изд.). – Т.3. – М: Ньюдиамед, 2007. –1275 с.
14. Современная онкология: проблемы и возможности их решения / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – 431 с.
15. Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Жевак Т.Н. Механизмы повреждения мембран клеток под влиянием свободных радикалов при хроническом лимфолейкозе // Сборник трудов III межрегиональной научной конференции "Актуальные проблемы медицинской науки и образования" / под ред. д.м.н., проф. А.Н. Митрошина.- Пенза: Изд-во ПГУ, 2011.- С. 142-143.

#### **Рецензенты:**

Понукалина Е.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувешского ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», г. Саратов;

Моррисон В.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии им. акад.

А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», г. Саратов.