

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СДВИГ БАЛАНСА СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА?

Жевак Т.Н.¹, Чеснокова Н.П.², Шелехова Т.В.², Бизенкова М.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва, e-mail: zhevakt@rambler.ru;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов

В работе проведена сравнительная оценка баланса соматотропного гормона, глюкокортикоидов (кортизола) и клеточного состава периферической крови у больных с различными стадиями В-клеточного хронического лимфолейкоза, находящихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии г. Саратова в период с 2007 по 2016 гг. Показатели содержания в крови соматотропного гормона и кортизола определялись с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. Как оказалось, характерной особенностью хронического лимфолейкоза явилось отсутствие изменения центрального стимулирующего эффекта соматотропного гормона на процессы пролиферации лимфоидной ткани в динамике развития заболевания. В то же время содержание кортизола в крови при В-клеточном хроническом лимфолейкозе оставалось в пределах репрезентативных показателей на всех стадиях патологии, что косвенно свидетельствовало об отсутствии сдерживающего влияния глюкокортикоидов на пролиферативные процессы в лимфоидной ткани в условиях нарастающего уровня ростстимулирующих сигналов со стороны ряда цитокинов. Независимо от стабильности уровня соматотропного гормона и кортизола возникали закономерные изменения клеточного состава периферической крови в виде прогрессирующего лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза и присоединения анемии и тромбоцитопении на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: В-клеточный хронического лимфолейкоза, соматотропный гормон, кортизол.

IS IMBALANCE BETWEEN GROWTH HORMONE AND GLUCOCORTICOIDS A PATHOGENETIC FACTOR OF PROGRESSIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA?

Zhevak T.N.¹, Chesnokova N.P.², Shelekhova T.V.², Bizenkova M.N.²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: zhevakt@rambler.ru;

²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov

We have done the comparative analysis of balance between growth hormone, glucocorticoids (cortisole) and different cell count of peripheral blood in patients with different stages of B-cell chronic lymphocytic leukemia. The levels of growth hormone and cortisole were detected by enzyme multiplied immunoassay method. It has been discovered that characteristic peculiarity of B-cell chronic lymphocytic leukemia is the absence significant role of growth hormone in progression of this disease. Moreover it has been revealed that glucocorticoid (cortisole) content in blood was kept in range of normal reference laboratory values in all stages of this pathology that may implicitly indicate the absence of keeping effect on proliferative processes in lymphoid tissue under the influence of rising level of growth stimulating signals of some cytokines. Regular changes of cell count of peripheral blood in the pathway of leucocytosis, absolute lymphocytosis as well as anemia and thrombocytopenia associated with late stages of this disease appeared independently from stability of levels of growth hormone and cortisole.

Keywords: B-cell chronic lymphocytic leukemia, growth hormone, cortisole.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – заболевание опухолевой природы, характеризующееся клональной пролиферацией В-лимфоцитов симмунофенотипом CD19+, CD5+, CD23^{brightorintermed}, CD79b^{dim}, CD20^{dim}, CD22^{dim}, FMC7-исIg^{dim}, приводящей к накоплению лимфоцитов в костном мозге (более 30 %) и лимфоцитозу (более 5×10^9 /л) [14]. По последним данным клетки В-ХЛЛ также характеризуются гомогенной яркой экспрессией

CD200 [11]. ХЛЛ является наиболее частым видом лейкоза среди взрослого населения Европы, Северной Америки и Австралии [11].

Как известно, этиологическими факторами опухолей различной локализации являются физические, химические и биологические канцерогены [1, 10, 13]. Однако этиология В-ХЛЛ остается не выясненной, не доказана роль канцерогенов различной природы. Лишь в ряде исследований имеются указания на незначительное повышение частоты ХЛЛ у фермеров, пользовавшихся в работе ДДТ и другими пестицидами, а также у обслуживающих высоковольтные электрические линии и у проживающих вблизи них [9, 12].

Многочисленные когортные исследования указывают на наличие наследственной предрасположенности [2, 9, 12]. В то же время общепринятой является точка зрения относительно многократной экспозиции антигенов, приводящей к стимуляции лимфоидной ткани. Это положение подтверждается, в частности, уникальным стереотипом В-клеточного рецептора, позволяющим предположить, что антигены играют критическую роль в патогенезе В-ХЛЛ. Среди антигенов, способствующих развитию указанной патологии, идентифицированы аутоантигены, выделенные из апоптотических клеток, а также эпитопы, характерные для микробных антигенов [3].

Очевидна роль нарушения продукции рост-стимулирующих и проапоптотических цитокинов [4, 5], а также значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе В-ХЛЛ [6, 7, 8]. Однако до настоящего момента остается практически не установленной роль гормонального дисбаланса в механизмах прогрессирующего течения В-ХЛЛ.

Как известно, соматотропный гормон является важным фактором, активирующим пролиферацию клеток различной морфо-функциональной организации, в то время как глюкокортикоиды подавляют активность лимфоидной ткани за счет развития реакций лизиса и апоптоза, что приводит к нарушению элиминации из организма поврежденных клеток и клеток, несущих генетически чужеродную информацию, в том числе и опухолевых.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния соматотропного гормона и кортизола на процесс инициации прогрессирующего течения В-ХЛЛ.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач проведено комплексное обследование 97 больных, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии (г. Саратов) в период с 2007 по 2016 гг. Обследуемые пациенты были в возрасте от 48 до 85 лет, среди которых были 49 мужчины и 48 женщин. Все больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения: первая группа включала пациентов с 0-I стадиями В-ХЛЛ по классификации RaiK.R.(1975), вторая группа – пациентов со II стадией патологии, третья группа – пациентов с III и IV стадиями

заболевания [1,2,4]. В группу контроля вошли 30 доноров без клинических проявлений патологии.

Клеточный состав периферической крови определялся с помощью гематологического автоматического анализатора «Micros-60» (ABX, Франция). Для оценки степени выраженности пролиферации периферической лимфоидной ткани применялась компьютерная томография групп лимфатических узлов различной локализации, а также выявление гепато- и спленомегалии. Иммунофенотип В-лимфоцитов устанавливался на проточном цитометре «Facs-Calibur» (BD, США, 2006).

Показатели содержания в крови соматотропного гормона и кортизола определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2011). Детекция вышеназванных показателей проведена в сыворотке крови пациентов В-ХЛЛ на различных стадиях заболевания однократно до применения комплексной полихимиотерапии.

Математическая обработка данных выполнена с применением современных статистических прикладных программ Microsoft Office: пакеты Excel и Microsoft Graf, Statistica 6.0 (StatSoftInc.). Данные в тексте представлены в виде медиан 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 и их обсуждение

При проведении комплексного клиничко-лабораторного обследования больных с 0–I-й стадией В-ХЛЛ было подтверждено соответствие клинической картины заболевания классическим признакам данной стадии развития патологии (абсолютный лимфоцитоз или абсолютный лимфоцитоз в сочетании с лимфаденопатией), описанным в ряде национальных руководств [2, 9, 12]. При гематологическом исследовании были выявлены следующие изменения: развитие умеренного лейкоцитоза ($p < 0,00001$) и абсолютного лимфоцитоза ($p < 0,00001$), относительное снижение содержания гранулоцитов ($p < 0,00001$) и моноцитов ($p < 0,0001$). В то же время количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина у пациентов данной группы наблюдения не отличались от показателей группы контроля.

Общесоматический статус пациентов со II-й стадией развития В-ХЛЛ характеризовался увеличением лимфоузлов, а также появлением спленомегалии и/или гепатомегалии, отсутствующих при легкой форме заболевания. На указанной стадии

заболевания было отмечено возрастание лейкоцитоза ($p_1 < 0,001$) и абсолютного лимфоцитоза ($p_1 < 0,02$) по сравнению с 0–I-й стадией патологии на фоне относительного снижения содержания гранулоцитов ($p < 0,00001$) и моноцитов ($p < 0,001$) в периферической крови. В то же время показатели количества тромбоцитов, гематокрита и содержания гемоглобина оставались в пределах нормы.

У пациентов III-й группы наблюдения (III и IV стадии патологии) выявлялось увеличение лимфатических узлов, наличие гепато- и/или спленомегалии, а также следующие изменения клеточного состава периферической крови: стабильные лейкоцитоз ($p < 0,00001$), абсолютный лимфоцитоз ($p < 0,0001$), а также развитие анемии ($p < 0,004$). У части больных установлено снижение количества тромбоцитов ($p = 0,000003$).

Параллельно проведенная сравнительная оценка содержания соматотропного гормона свидетельствовала о незначительном повышении его уровня на начальной стадии развития В-ХЛЛ с последующей нормализацией этого показателя у пациентов со II-й, а также с III–IV-й стадиями заболевания (таблица).

Значения показателей соматотропного гормона и кортизола
в группе контроля и у больных с 0–I, II и III–IV стадиями В-ХЛЛ

Показатель	Группы наблюдения			
	Контрольная группа	I группа наблюдения (0–I стадии)	II группа наблюдения (II стадия)	III группа наблюдения (III–IV стадии)
СТГ, мМЕ/л	11,825 (10,88; 13,14)	13,515 (11,44; 14,58) $Z = -2,46$; $p = 0,013832$	12,66 (11,35; 13,85) $Z = -1,40$; $p = 0,162460$; $Z_1 = -1,18$; $p_1 = 0,239334$	12,15 (11,28; 13,62) $Z = -1,37$; $p = 0,169986$; $Z_1 = 1,298258$; $p_1 = 0,194199$; $Z_2 = -0,06$; $p_2 = 0,950001$
Кортизол, нмоль/л	426,075 (343,23; 459,47)	429,945 (398,16; 459,47) $Z = -0,61$; $p = 0,544408$	417,85 (347,55; 455,14) $Z = 0,39$; $p = 0,694897$; $Z_1 = 0,99$; $p_1 = 0,321751$	431,62 (344,18; 494,86) $Z = -0,40$; $p = 0,691458$; $Z_1 = -0,05$; $p_1 = 0,957084$; $Z_2 = -0,71$; $p_2 = 0,474703$

Как известно, соматотропный гормон – это гормон белковой природы, характеризующийся преимущественно мембранным типом рецепции, обеспечивающий рост-стимулирующий эффект на клетки различных органов и тканей через инсулиноподобный фактор роста, или соматомедин С[15]. По всей вероятности, увеличение содержания этого

гормона в крови на начальных стадиях патологии является одним из патогенетических факторов развития стадий малигнизации и промоции. Нормализация содержания соматотропного гормона на II-й и III–IV-й стадиях заболевания указывает на отсутствие значения этого гормона в прогрессирующем течении заболевания.

Параллельно проведенное определение уровня кортизола у пациентов тех же групп наблюдения свидетельствовало о стабильном содержании этого гормона в крови в пределах нормы (таблица). Таким образом, глюкокортикоиды не оказывают сдерживающего, рост-ингибирующего, влияния на процессы пролиферации лимфоидной ткани у пациентов на различных стадиях В-ХЛЛ. В то же время как результаты проведенных нами ранее исследований свидетельствовали об усилении проонкогенного действия ряда цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α) [4, 5].

Выводы:

1. В процессе мониторинга показателей клеточного состава периферической крови у пациентов с различными стадиями В-ХЛЛ отмечено развитие прогрессирующего лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза.

2. Исследование содержания в крови соматотропного гормона на различных стадиях В-ХЛЛ свидетельствует об отсутствии центрального стимулирующего эффекта этого гормона на процессы пролиферации лимфоидной ткани в динамике развития заболевания.

3. Содержание кортизола в крови при В-ХЛЛ остается в пределах репрезентативных показателей на 0–I-й, II-й и III–IV-й стадиях патологии, что косвенно свидетельствует об отсутствии сдерживающего влияния глюкокортикоидов на пролиферативные процессы в лимфоидной ткани в условиях нарастающего уровня рост-стимулирующих сигналов.

Список литературы

1. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. Цикл лекций. – М.: Изд-во «Династия», 2007. – 152 с.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
3. Глузман Д.Ф., Склярченко Г.М., Надгорная В.А. и др. // Здоровье Украины. – 2009. – Тематичный номер. Листопад 2009. – С.38-40.
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, № 2. – С. 203-209.

5. 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.

6. 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. – М., 2015. – № 3. – С. 26-29.

7. 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.

8. 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; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15867>.

9. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой (2-е изд.). – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. – 1120 с.

10. Копнин Б.П. современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 165–185.

11. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 4-е изд., доп. – Москва; Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2016. – 434 с.

12. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева (4-е изд.). – Т.3. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.

13. 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.

14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood. – 2008. – 111(12). – P. 5446–5456.

15. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th Edn. / Edited by V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster. – Philadelphia: Elsevier, 2015. – 1391 p.