DOI: 10.17117/na.2014.02.114

Поступило в редакцию: 03.12.2014

<http://ucom.ru/doc/na.2014.02.114.pdf>

Воротников И.Б.
Цитокины у детей с онкогематологическими
заболеваниями

Vorotnikov I.B.
Cytokines in children with oncohaematological diseases

Анемия является частым осложнением злокачественных новообразований и их лечения. В обзоре представлены данные о распространенности у больных изменений в цитокиновом обмене, их влиянии на характер течения опухолевого процесса. Рассмотрены вопросы патогенеза анемии у больных со злокачественными новообразованиями, в том числе обсуждается роль цитокинов, как одного из факторов прогноза течения опухолевого процесса

Ключевые слова: злокачественные новообразования, анемия, цитокины

Anemia is a frequent complication of malignant tumors and their treatment. Data on the prevalence of particularities exchanges of cytokines in patients with cancer and its impact for the patients quality of life and course of tumor process are presented. The problems of anemia pathogenesis in patients with cancer are discussed, including the role cytokines are the main prognostic factor of tumor process are presents

Key words: cancer, anemia, cytokines

Воротников Иван Борисович

*Кандидат медицинских наук, врач ординатор
Областной детской онкогематологический центр
Новосибирская обл., пос. Краснообск, Новосибирская
центральная районная больница*

Vorotnikov Ivan Borisovich

*Candidate of Medical Sciences, Doctor
Regional Children Oncohaematological Center
Novosibirsk region, Krasnoobsk village, Novosibirsk
Central District Hospital*

ВВЕДЕНИЕ

Анемический синдром является одним из самых частых осложнений течения большинства онкологических и онкогематологических заболеваний в детском возрасте [1, 2, 3]. Снижение уровня гемоглобина, и как следствие, тканевая гипоксия могут негативно сказаться на эффективности лекарственного и лучевого противоопухолевого лечения, приводя к включению приспособительных механизмов опухолевой ткани и активизируя механизмы множественной лекарственной устойчивости. Глубокая гипоксия приводит к увеличению частоты спонтанных мутаций в хромосомах. Одним из следствий такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена Trp53, индуцирующего апоптоз клеток с измененным геномом [4, 5, 6, 7, 8].

Патогенез анемии при онкологических и онкогематологических заболеваниях у детей сложен и многообразен. В качестве ведущих причин можно назвать кровотечение, дефицит витаминов и железа, аутоиммунный гемолиз, метастатическое поражение костного мозга, токсичность цитостатических

препаратов. В 70-80 % случаев анемия у детей развивается без видимых причин. Такая «не спровоцированная» анемия является результатом сложных и многофакторных взаимоотношений между опухолевой тканью и иммунной системой ребенка, что приводит к активации макрофагов и гиперэкспрессии различных провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1, IL-4, IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и интерферона- γ (ИФ- γ) [9,10,11,12]. ИФ- γ , IL-1 и TNF α тормозят синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного макрофагами ретикулоэндотелиальной системы. В частности, TNF α способен тормозить утилизацию железа и повреждать мембрану эритроцитов, сокращая срок их жизни в 1,5-2 раза. Кроме того, TNF α способен взаимодействовать с рецепторами эритроидных предшественников костного мозга, способствуя их апоптозу и уменьшая, тем самым, ответную продукцию костным мозгом эритроцитов в ответ на гипоксию. Исследования последних лет выявили достоверную значимость IL-6 и, в частности, вызываемого им повышения продукции в печени гепсидина. Гепсидин способен значительно снижать абсорбцию железа энтероцитами тонкой кишки, а также тормозить выход накопленного железа из макрофагов [13]. Степень тяжести анемического синдрома при онкологических и онкогематологических заболеваниях у детей коррелирует с активностью патологического процесса, т.е. с активацией провоспалительных цитокинов, как медиаторов развития онкологических новообразований [14].

Таким образом, учитывая важную патофизиологическую роль цитокиновой экспрессии при развитии анемического синдрома у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, актуальным является изучение особенностей изменений концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей со злокачественными новообразованиями до проведения интенсивных курсов комбинированной полихимио- и радиотерапии, что и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 80 детей (46 мальчиков, 34 девочки) в возрасте от 3 до 17 лет, медиана возраста 7 лет, страдающих онкологическими или онкогематологическими заболеваниями и находившихся в областном детском онкогематологическом отделении г. Новосибирска. У 15 из них был диагностирован острый лимфобластный лейкоз. У 65 детей опухолевый процесс был представлен злокачественными солидными новообразованиями: примитивная нейроэктодермальная опухоль выявлена у 25 человек, рабдомиосаркома – у 20, злокачественная опухоль головного мозга – у 10, нефробластома – у 10 пациентов. У 20 обследованных были диагностированы – I-II стадия заболевания, а у 45 – III-IV стадия. По наличию выявленных клинико-лабораторных признаков анемического синдрома все больные были разделены на две группы. В основную группу были включены 50 детей, у которых, наряду с онкологическим или онкогематологическим процессом, имелись типичные проявления анемии, средний уровень гемоглобина в группе составил – $84,2 \pm 4,8$ г/л. У 10 детей из основной группы был диагностирован острый лимфобластный лейкоз, примитивная нейроэктодермальная опухоль – у 14, раб-

домиосаркома – у 10, нефробластома – у 10, и злокачественная опухоль головного мозга – у 6 пациентов. В группу сравнения вошли 30 пациентов со злокачественными новообразованиями без клинико-лабораторных признаков анемического синдрома, из них с острым лимфобластным лейкозом было 5 пациентов, примитивная нейроэктодермальная опухоль – у 5, рабдомиосаркома – у 10, злокачественная опухоль головного мозга – у 8 и нефробластома – у 2 пациентов, средний уровень гемоглобина в группе составил – $124,5 \pm 5,6$ г/л. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей (16 мальчиков, 14 девочек) в возрасте 3-16 лет без указаний в анамнезе на анемический синдром как у самих обследованных, так и членов их семей. Подавляющее число детей – школьники, сопоставимые по возрасту, у которых с согласия родителей во время проведения планового диспансерного наблюдения в условиях поликлиники определялись значения цитокинов сыворотки крови.

Уровни интерлейкинов сыворотки крови (IL-1 β , IL-6, TNF- α , ИФ- γ) определялись с помощью набора реагентов ProCon IL-1 β , ProCon IL-6, ProCon TNF- α , ProCon – ИФ- γ (производство ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). При определении уровня интерлейкинов использовался твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 Windows`98, с применением методов вариационной статистики и вычислением средней арифметической величины (M), среднего квадратичного отклонения (C), ошибки средней арифметической (m), критерий Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $P < 0,05$. Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), который являлся достоверным при величине $r = \pm 0,5$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании показателей уровня цитокинов в исследуемых группах выявлено, что до начала проведения комплексного химиотерапевтического лечения у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями концентрация цитокинов была повышена, в отличие от контрольных значений. Так, показатели провоспалительных цитокинов группы сравнения, без анемии – ИЛ-1 β (в 3,04 раза), TNF α (в 3,6 раза), ИФ- γ (в 2,8 раза), ИЛ-6 (в 1,8 раза) и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 (в 7,15 раза), ИЛ-4 (в 2,6 раза) достоверно превышали контрольные значения ($p < 0,001$) (табл. 1). Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов основной группы с анемией были еще более выражены и достоверно превышали как показатели группы контроля – ИЛ-1 β (в 12,5 раза), TNF α (в 8,7 раза), ИФ- γ (в 7,03 раза), ИЛ-6 (в 9,16 раза), ИЛ-10 (в 17,9 раза), ИЛ-4 (в 11,8 раза) ($p < 0,001$), так и показатели группы сравнения – ИЛ-1 β (в 4,1 раза), TNF α (в 2,4 раза), ИФ- γ (в 2,5 раза), ИЛ-6 (в 5,1 раза), ИЛ-10 (в 2,5 раза), ИЛ-4 (в 4,5 раза) ($p < 0,001$) (табл.1).

Таким образом, выявленные лабораторные изменения подтверждают результаты предыдущих исследований, свидетельствующие о формировании

интегрированного ответа со стороны иммунной системы, опосредованного гуморальными факторами – цитокинами, усугубившегося явлениями анемии, конечной целью которого является определение характера течения онкологического процесса в организме пациента.

Повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1 β , TNF α , ИФ- γ , ИЛ-6), так и противовоспалительных цитокинов сыворотки (ИЛ-4, ИЛ-10) в основной группе, превосходящие в 2,4 – 5,1 раз значения группы сравнения и в 7,03 – 17,9 раз группы контроля, указывает на активное участие цитокинов в развитии анемического синдрома у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

Установлено, что изменение содержания цитокинов может указывать на степень распространенности и тяжести течения онкологического процесса. Нами проведен сравнительный анализ уровней цитокинов у пациентов с примитивной нейроэктодермальной опухолью с анемическим синдромом. I-II стадия заболевания диагностирована у 4 пациентов, у 8 III-IV ст. Средний уровень гемоглобина у детей с разными стадиями онкологического процесса достоверно не отличался между собой и составил 88,6 $\pm$ 5,4 г/л у детей с I-II ст. и 84,7 $\pm$ 6,3 г/л у детей с III-IV ст. ($p>0,05$). У детей с III-IV стадиями онкологического процесса уровень изучаемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови достоверно превосходил показатели больных с I-II стадией злокачественного новообразования – ИЛ-1 β (в 1,6 раза), TNF α (в 1,4 раза), ИФ- γ (в 1,4 раза), ИЛ-6 (в 1,5 раза), ИЛ-10 (в 1,7 раза), ИЛ-4 (в 1,6 раза) ($p<0,001$) и показатели в группе контроля – ИЛ-1 β (в 14,3 раза), TNF α (в 10,8 раза), ИФ- γ (в 8,4 раза), ИЛ-6 (в 11,2 раза), ИЛ-10 (в 25,2 раза), ИЛ-4 (в 15,4 раза) ($p<0,001$) (табл.2). Исходя из данных, представленных в табл. 2, следует, что увеличение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов III-IV стадии, превосходящие в 1,4 – 1,7 раз показатели у детей с I-II стадией и в 8,4 – 25,2 раза контрольную группу находятся в прямой зависимости от стадии и распространенности злокачественного новообразования у детей.

Выявленные изменения предопределили глубокий дефект клеточно-опосредованного иммунитета, объясняющий степень распространенности и тяжести течения онкологического заболевания у пациентов III-IV стадией онкологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования показал, что у больных с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями изменения цитокинового профиля свидетельствуют о нарушении баланса в иммунной системе организма. Повышение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови служит проявлением нарушения цитокинового баланса при онкологическом процессе, показателем его избыточной распространенности и тяжести. Анемический синдром, имеющий сложный и многофакторный патогенез развития при онкологическом процессе у детей, еще в большей степени приводит к цитокиновой дизадаптации.

Список литературы:

1. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития высоких технологий в детской гематологии и онкологии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2007. Т.6. №3. С. 7-26.
2. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Патогенез и клиническое значение анемического синдрома у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Журнал экспериментальной и клинической медицины. Новосибирск, 2005. №1-2. С. 99-105.
3. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey // Med. Pediatr. Oncol. 2002. №39(4). Pp. 448-450.
4. Вазиянов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова Думка. 1999. 313 с.
5. Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. М., 2001.
6. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев: Диа, 2000. 224 с.
7. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. №2. С. 8-10.
8. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т.4. №3. С. 131-139.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические свойства // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. №3. С. 16-22.
10. Distler J.H., Jungel A., Huber L.C. et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 8. Pp. 2892-2897.
11. Eijnden S.V., Goriely S., De Wit D. et al. IL-23 up-regulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human // Eur. J. Immunol. 2005. Vol. 35. №2. P. 469-475.
12. Lebedeva I.V., Su Z.Z., Sarkar D. et al. Induction of reactive oxygen species renders mutant and wild-type K-ras pancreatic carcinoma cells susceptible to Ad.mda-7-induced apoptosis // Oncogene. 2005. Vol. 24. №4. Pp. 585-596.
13. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // Blood. 2002. 100. Pp. 3776-81.
14. Mehta D.S., Wurster A.L., Grusby M.J. Biology of IL-21 and the IL-21 receptor // Immunol. Rev. 2004. Vol. 202. Pp. 84-95.

© 2014, Воротников И.Б.

Цитокины у детей с онкогематологическими заболеваниями

© 2014, Vorotnikov I.B.

Cytokines in children with oncohaematological diseases