

сле аутологичной ТГСК и аллогенной ТКМ приводит к уменьшению проявлений гематологической токсичности по сравнению с применением монотерапии Г-КСФ или отсутствием в лечении ГРФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белозурова, М. Б. // Практическая онкология. — Т. 4, № 3. — 2003. — С. 183–190.
2. Птушкин, В. В. // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 11. — С. 680–685.

3. Птушкин, В. В., Жуков Н. В., Миненко С. В. // Клиническая онкология. — 2005. — Т. 7, № 3.
4. Финогенова, Н. А. Характеристика гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора: показания к применению / Н. А. Финогенова // Современная онкология. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 18–20.
5. Aapro, M. S. // The Oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 376–385.
6. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 1867–1874.
7. Kuter, I. // The Oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 338–346.
8. Pusic, I. The Use of Growth Factors in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / I. Pusic, J. F. DiPersio // Current Pharmaceutical Design. — 2008. — Vol. 14. — P. 1950–1961.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

О. Г. Люtareвич¹, С. И. Кривенко¹, М. В. Белевцев²

¹9-я городская клиническая больница, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

Проведена оценка возможности использования показателя плазменного уровня ИЛ-6 и экспрессии рецептора к данному цитокину для прогнозирования течения и исхода при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ). Установлено более чем десятикратное повышение плазменного уровня ИЛ-6 у больных ОМЛ до начала получения цитостатической терапии по сравнению со здоровыми людьми. Показатели плазменного уровня ИЛ-6 у больных ОМЛ не коррелировали с экспрессией рецептора к данному цитокину ни на иммунокомпетентных клетках, ни на бластах. Число Т-клеток, несущих на своей поверхности CD126 в целом у больных было достоверно ниже, чем у здоровых доноров. Регистрируемое в исследуемой когорте больных ОМЛ статистически достоверное снижение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD126, формировалось, преимущественно, за счет показателей пациентов прогностически неблагоприятных групп. Была выявлена достоверная умеренная прямая корреляционная зависимость между числом опухолевых клеток, экспрессирующих CD126, и плотностью экспрессии данного рецептора. Число CD126-положительных бластов коррелировало также с уровнем лейкоцитов периферической крови, что подтверждает значительную роль ИЛ-6-опосредованных сигналов в опухолевой прогрессии при ОМЛ.

Ключевые слова: интерлейкин-6, острый миелобластный лейкоз, рецептор к интерлейкину-6, иммунокомпетентные клетки, опухолевая прогрессия.

INTERLEUKIN-6 AS A PROGNOSTIC FACTOR IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

O. G. Luitarevich¹, S. I. Krivenko¹, M. V. Belevtsev²

¹Municipal Clinical Hospital No.9, Minsk

²Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

To predict the course and outcome in acute myeloblastic leukemia (AML), the possibility of the application of interleukin-6 plasmic index and receptor expression to the given cytokine has been assessed. A more than tenfold increase of plasmic level of interleukin-6 had been determined in the AML patients in comparison with healthy people before they underwent the cytostatic therapy. The indices of interleukin-6 plasmic level in the patients with AML did not correlate with the receptor expression to the given cytokine neither on immunocompetent cells nor on blasts. In the whole there were reliably fewer T-cells, carrying CD126 on their surface in the patients than in the healthy donors. A statistically reliable increase in the number of T-lymphocytes expressing CD126, registered in the cohort of AML patients, was formed at the expense of the patients' indices in the predictively unfavourable groups. The reliably moderate straight correlative dependence was revealed between the number of tumorous cells, expressing CD126, and the expression density of this receptor. The number of CD126-positive blasts correlated also with the peripheral blood leukocyte level, which confirmed the significant role of the interleukin-6-associated signals in the AML tumorous progression.

Key words: interleukin-6, acute myeloblastic leukemia, receptor to interleukin-6, immunocompetent cells, tumorous progression.

Повышение плазменного уровня ИЛ-6 характерно для ряда онкологических заболеваний и ассоциировано с опухолевой прогрессией [1, 2]. Так, установлено, что уровень ИЛ-6 является

важным фактором прогноза тяжести и исхода заболевания при множественной миеломе. В настоящей работе было проведено исследование по оценке возможности использования по-

казателей плазменного уровня ИЛ-6 и экспрессии рецептора к данному цитокину для прогнозирования течения и исхода при ОМЛ.

В качестве объекта исследований использовалась периферическая кровь 10 здоровых доноров крови (контрольная группа) и 41-го больного с первично установленным диагнозом ОМЛ до начала цитостатической терапии. Все пациенты были разделены на группы в соответствии со стандартными клиническими критериями благоприятного и неблагоприятного прогноза течения и исхода ОМЛ: по возрасту (моложе и старше 60 лет), по результату индукционной терапии (вышедшие и не вышедшие в ремиссию) и общей выживаемости с момента постановки диагноза (более и менее 30 дней). Количественное определение уровня ИЛ-6 в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов BD OptEIA Human IL-6 Kit II («Becton Dickinson», США). Экспрессия рецептора к ИЛ-6 детектировалась методом проточной цитометрии с использованием R-фикоэритрин-конъюгированных мышинных моноклональных антител к α -цепи CD126 человека («Becton

Dickinson», США). Для математической обработки и статистического анализа данных, представленных в виде значений медианы и диапазона (25–75 перцентили), использовали программы «Microsoft Excel» и «Statistica» 6.0. Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Оценку достоверности между зависимыми группами проводили с помощью теста Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовался ранг Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Нами было установлено более чем десятикратное повышение плазменного уровня ИЛ-6 (26 (12,7–66,9) пг/мл, $n = 41$) у больных ОМЛ до начала получения цитостатической терапии по сравнению со здоровыми людьми (2 (1,8–2,30) пг/мл, $n = 10$, $p < 0,000001$). Однако при сравнении между собой групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения заболевания проведенный анализ корреляционных зависимостей не выявил взаимосвязей между данным показателем и клинико-гематологическими показателями больных (таблица 1).

Таблица 1 — Плазменный уровень интерлейкина-6 (пг/мл) в благоприятных и неблагоприятных прогностически значимых группах больных острым миелобластным лейкозом

Показатель	Группа благоприятного прогноза	Группа неблагоприятного прогноза
Возраст (моложе 60 лет/старше 60 лет)	16,45 (2,9–27,4) $n = 22$	44 (16,9–94,8)* $n = 19$
Результат индукции ремиссии (есть/нет)	26 (14,2–66,9) $n = 15$	25,35 (6,2–75,3) $n = 26$
Общей выживаемости (более 60 дней/менее 60 дней)	26 (14,2–75,3) $n = 27$	23,15 (5,8–49,8) $n = 14$

Примечание: * $p < 0,05$

Аномально высокий уровень ИЛ-6 не коррелировал также и с данными апоптотического ответа мононуклеарных клеток периферической крови пациентов указанных групп на *in vitro* воздействие цитостатиков, применяемых для индукционной терапии при ОМЛ (данные не приведены).

Лишь для пациентов, отнесенных в прогностически неблагоприятную группу по возрастному критерию (старше 60 лет), был характерен достоверно более высокий плазменный уровень ИЛ-6 по сравнению с молодыми пациентами.

Учитывая имеющиеся данные об аутокринном механизме регуляции опухолевого роста при ОМЛ с участием системы ИЛ-6-sIL-6R (растворимый рецептор к ИЛ-6), нами была исследована экспрессия рецептора к данному цитокину на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток и на бластах. Установлено, что показатели плазменного уровня ИЛ-6 не коррелировали с экспрессией рецептора к данному цитокину ни на иммунокомпетентных клет-

ках (Т-, В-лимфоциты, нейтрофилы), ни на бластах. В то же время, у здоровых доноров отмечалась высокодостоверная зависимость содержания ИЛ-6 в плазме от числа Т-лимфоцитов, несущих рецептор к данному цитокину ($R = 0,94$, $n = 10$, $p < 0,0001$), а также от плотности экспрессии CD126 на В-клетках ($R = 0,67$, $n = 10$, $p < 0,05$).

Следует отметить, что число Т-клеток, несущих на своей поверхности CD126 в целом у больных было достоверно ниже, чем у здоровых доноров (44 (35–51) %, $n = 25$ и 56 (47–65) %, $n = 10$, соответственно, $p < 0,05$), в то время как процент бластных клеток составлял 75 (32–92) % при степени иммунофлуоресценции 32 (22–44). Причем регистрируемое в исследуемой когорте больных ОМЛ статистически достоверное снижение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD126, относительно значений данного показателя в группе здоровых людей сформировалось, преимущественно, за счет показателей пациентов прогностически неблагоприятных групп.

Так, в группе больных ОМЛ старше 60 лет число CD126⁺-Т-лимфоцитов составило 42,5 (30–46) %, $p < 0,01$, в группе больных, не вышедших в ремиссию — 43 (30–51) %, $p < 0,05$; а для пациентов, умерших в течение 1 месяца после постановки диагноза, этот показатель составил 39 (24–46) %, $p < 0,01$ (достоверность различий для всех исследованных групп приведена относительно значений здоровых людей).

У больных ОМЛ была выявлена достоверная умеренная прямая корреляционная зависимость ($n = 25$, Spearman $R = 0,44$, $p < 0,05$) между числом опухолевых клеток, экспрессирующих CD126, и плотностью экспрессии данного рецептора, т. е., чем большее количество бластов несло рецептор к ИЛ-6 на своей поверхности, тем выше была и плотность его экспрессии. Интересно, что в прогностически благоприятных группах больных число опухолевых клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ-6, достоверно не отличалось от аналогичного показателя в прогностически неблагоприятных группах, хотя и имело тенденцию к снижению. Число CD126-положительных бластов коррелировало ($n = 17$, Spearman $R = 0,50$, $p < 0,05$) также с уровнем лейкоцитов периферической крови больных ОМЛ, что еще раз подтверждает значительную роль ИЛ-6-опосредованных сигналов в опухолевой прогрессии при ОМЛ.

Полученные данные позволяют сделать вывод об участии рецепторного механизма ИЛ-6-CD126 в регуляции опухолевого роста при ОМЛ на фоне нарушения противоопухолевого иммунитета, обеспечиваемого иммунокомпетентными клетками посредством того же самого рецепторного механизма. Известно, что передача сигналов через трансмембранную форму ИЛ-6-рецептора на Т-лимфоцитах способствует пролиферации Т-клеток и их дифференцировке в цитотоксические Т-лимфоциты, играющие важную роль в противоопухолевом иммунитете. По нашему мнению, снижение числа Т-лимфоцитов, чувствительных к действию ИЛ-6, нарушает данное звено иммунитета, помогая опухолевым клеткам уходить от элиминирующего действия цитотоксических Т-клеток. Это, по-видимому, может быть связано с появлением в периферической крови опухолевых клеток,

несущих на себе данный рецептор. Таким образом, вероятно, опухолевые клетки берут на себя часть иммунорегуляторных функций, обеспечивая тем самым дисрегуляцию иммунной системы, позволяющую лейкоцитным клеткам активно уходить из-под противоопухолевой защиты.

Рассматривая влияние передачи сигналов через CD126 на обеспечение противоопухолевого иммунитета, сохранение которого повышает вероятность достижения длительной ремиссии у больных ОМЛ, следует также обратить внимание на высокую экспрессию CD126 на В-лимфоцитах у больных ОМЛ, вышедших в ремиссию после первого курса индукционной терапии, а также у больных с высокой продолжительностью жизни с момента постановки диагноза. Это может говорить о том, что действие ИЛ-6 на В-клетки, характеризующееся стимуляцией их дифференцировки в плазматические клетки и активацией процессов антителообразования при ОМЛ, играет положительную роль в динамике заболевания и может являться маркером благоприятного прогноза.

Феномен действия ИЛ-6 заключается в том, что помимо положительного участия в процессах регуляции гуморального иммунитета, он способен также играть негативную роль, будучи вовлеченным в поддержание опухолевого роста. Это подтверждается высокой степенью экспрессии рецептора к ИЛ-6 опухолевыми клетками и прямой корреляцией процентного числа CD126-положительных бластов с уровнем лейкоцитоза, высокий исходный уровень которого, сформированный за счет выхода бластов в периферическую кровь, является неблагоприятным прогностическим признаком ОМЛ и зачастую совпадает с отсутствием ответа на химиотерапию и быстрой гибелью пациентов. Очевидно, что повышенная экспрессия рецептора к ИЛ-6 бластными клетками таких больных — это показатель участия данного рецепторного механизма в поддержании жизни трансформированных клеток и опухолевой прогрессии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence / M. Trikha [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2003. — Vol. 9. — P. 4653–4665.
2. Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia / R. Lai [et al.] // *Cancer*. — 2002. — Vol. 95, № 5. — P. 1071–1075.

УДК 616.155.392-003.24-036.12-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: МЕСТО РИТУКСИМАБА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Ф. Миланович

9-я городская клиническая больница, г. Минск

Рассматриваются современные подходы к лечению хронического лимфолейкоза, обосновывается применение при ритуксимаба — моноклонального антитела к CD20-рецепторам. Представлены результаты собственного ретроспективного анализа и рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности ритук-