

УДК 616.155.392.2-036.12-036.24/.8-092:611.018.74]-07(045)

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ

Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н.*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru*

В работе проведена оценка функциональной активности эндотелия у больных с различными стадиями В-клеточного варианта хронического лимфолейкоза, находящихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии г. Саратова в период с 2007 по 2013 гг. Критериями функциональной активности эндотелия явились показатели содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II, определяемых с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. Как оказалось, характерной особенностью хронического лимфолейкоза явилось прогрессирующее повышение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и ангиотензина-II, обнаруживающее параллелизм со стадиями развития заболевания. Выявленные нами признаки эндотелиальной дисфункции могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев прогрессирующего течения В-ХЛЛ.

Ключевые слова: В-клеточный вариант хронического лимфолейкоза, эндотелин-1, ангиотензин-II

THE ROLE OF ENDOTHELIAL FUNCTIONAL ACTIVITY DISTURBANCES IN PATHOGENESIS OF DIFFERENT STAGES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N.*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zhevakt@rambler.ru*

We have done the analysis of endothelial functional activity in patients with different stages of B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia. Criteria of endothelial functional activity were the indices of endothelin-1 and angiotensin-II levels which were detected by enzyme multiplied immunoassay method. It has been discovered that characteristic peculiarity of B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia is progressive increase of levels of endothelin-1, angiotensin-II. Revealed features of endothelial dysfunction may be used as additional diagnostic and prognostic criteria of the progressive development of chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: B-cellular variant of chronic lymphocytic leukemia, endothelin-1, angiotensin-II

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным видом лейкозов и возникает в основном в пожилом возрасте: более 70 % пациентов заболевают в возрасте старше 60. Средний возраст заболевших ХЛЛ составляет 65–69 лет [1, 9, 10, 13].

При исследовании факторов риска развития ХЛЛ, в частности, наличия коморбидности, было установлено, что среди больных ХЛЛ старше 70 лет все лица имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание, а в группе пациентов в возрасте 61–69 лет только 4 % совсем не имеют сопутствующей патологии. У 40 % пациентов старше 70 лет и у 12 % пациентов моложе 60 лет вовлечены в развитие заболевания более пяти функциональных систем организма. Наиболее частой сопутствующей патологией является артериальная гипертензия (61 %), заболевания сердца встречаются в 35,3 % случаев, среди которых 4,5 % приходится на перенесенный инфаркт миокарда [11].

Обращает на себя внимание и тот факт, что адекватная терапия ХЛЛ нередко сопровождается прогрессированием сердечно-сосудистой патологии [11].

До настоящего момента в значительной степени не изучены закономерности и особенности системных функциональных и метаболических расстройств при В-ХЛЛ, в частности, не установлено значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе гипертензивных состояний, гемодинамических расстройств, полиорганных нарушений, сопутствующих указанной форме патологии.

Между тем, сосудистой стенке и продуцируемым ей цитокинам принадлежит важная роль не только в регуляции сосудистого тонуса, тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, реологических свойств крови, а также и в эмиграции клеток различной морфофункциональной организации, в том числе и малигнизированных клеток при лейкозах, из сосудистого русла в различные ткани с последующим формированием инфильтратов [2, 3, 12, 14].

В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия в соответствии с мониторингом показателей содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II на различных стадиях В-ХЛЛ.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты собственных исследований показателей функционального состояния эндотелия и общесоматического статуса больных В-ХЛЛ, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии г. Саратова в период с 2007 по 2013 гг.

Для решения поставленных в работе цели и задач проведено комплексное обследование 120 больных с 0-I-й, II-й, III-й и IV-й стадиями В-ХЛЛ по классификации Rai K.R., 1975 [1, 9, 10, 13] в возрасте от 48 до 85 лет, среди которых были 71 мужчина и 49 женщин. В группу контроля вошли 30 доноров без клинических проявлений патологии.

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

Определение содержания в крови пациентов с различными стадиями В-ХЛЛ маркеров эндотелиальной дисфункции проведено однократно до применения комплексной полихимиотерапии. Показатели содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II определялись 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 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 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении картины периферической крови больных с 0-I-й стадией В-ХЛЛ обнаружено развитие умеренного лейкоцитоза ($p = 0,000003$) и абсолютного лимфоцитоза ($p = 0,000003$), относительное снижение содержания гранулоцитов ($p = 0,000003$) и моноцитов ($p = 0,000044$). В то же время количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина у пациентов данной группы наблюдения не отличались от показателей группы контроля. Развитие лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза на 0-I-й стадии заболевания сочеталось со значительным увеличением содержания эндотелина-1 в сыворотке крови (табл. 1).

Как показали исследования, на 0-I-й стадии В-ХЛЛ было обнаружено и возрастание уровня ангиотензина-II в сыворотке крови (табл. 1).

Таким образом, нами были выявлены новые закономерности развития системных паранеопластических расстройств на начальных стадиях В-ХЛЛ, характеризующиеся изменением функциональной активности сосудистой стенки в виде увеличения продукции вазоконстрикторных субстанций – эндотелина-1, а также активации ренин-ангиотензиновой системы и возрастания уровня ангиотензина-II.

Далее представляло интерес установить, является ли закономерным увеличение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и ангиотензина-II, обнаруженное нами у больных с 0-I-й стадией В-ХЛЛ, и имеет ли оно место по мере утяжеления клинических проявлений патологии, т.е. на II-й стадии заболевания.

Таблица 1

Характер изменения содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у больных с 0-I-й и II-й стадиями В-ХЛЛ

Показатель	Группы наблюдения		
	Контрольная группа	I группа наблюдения (0-I стадия)	II группа наблюдения (II стадия)
Эндотелин-1, пг/мл	0,865 (0,62; 1,1)	3,10 (3,0; 3,3) $Z = 6,65$; $p < 0,000001$	3,50 (2,8; 3,9) $Z = 6,65$ $p < 0,000001$ $Z_1 = 2,00$ $p_1 = 0,045147$
Ангиотензин-II, пг/мл	10,60 (8,6; 11,7)	12,35 (11,7; 13,8) $Z = 4,70$; $p = 0,000003$	12,30 (10,8; 14,3) $Z = 3,47$ $p = 0,000512$ $Z_1 = -0,65$ $p_1 = 0,515360$

Примечание. p , Z – по сравнению с показателями группы контроля; p_1 , Z_1 – по сравнению с показателями пациентов I-й группы наблюдения.

Таблица 2

Характер изменения содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у больных с III и IV стадиями В-ХЛЛ

Показатель	Группы наблюдения	
	III группа наблюдения (стадия III)	IV группа наблюдения (стадия IV)
Эндотелин-1, пг/мл	2,75 (2,4; 3,1) $p < 0,000001$; $Z = 6,65$ $p_1 = 0,001030$; $Z_1 = -3,28$ $p_2 = 0,000129$; $Z_2 = -3,83$	2,45 (2,2; 2,9) $p < 0,000001$; $Z = 6,65$ $p_1 = 0,000002$; $Z_1 = -4,78$ $p_2 = 0,000001$; $Z_2 = -4,87$ $p_3 = 0,064596$; $Z_3 = -1,85$
Ангиотензин-II, пг/мл	14,30 (12,7; 15,4) $p < 0,000001$; $Z = 5,35$ $p_1 = 0,007451$; $Z_1 = 2,68$ $p_2 = 0,014120$; $Z_2 = 2,45$	16,20 (15,4; 16,8) $p < 0,000001$; $Z = 6,65$ $p_1 < 0,000001$; $Z_1 = 6,03$ $p_2 < 0,000001$; $Z_2 = 5,54$ $p_3 = 0,000005$; $Z_3 = 4,58$

Примечание. p – по сравнению с показателями группы контроля; p_1 – по сравнению с показателями пациентов I-й группы наблюдения; p_2 – по сравнению с показателями пациентов II-й группы наблюдения; p_3 – по сравнению с показателями пациентов III-й группы наблюдения.

Как оказалось, и в этом периоде развития В-ХЛЛ было обнаружено дальнейшее нарастание содержания эндотелина-1 в крови, в то же время уровень ангиотензина-II был стабильно высоким по отношению к таковым показателям группы контроля и пациентов с начальной стадией развития заболевания (табл. 2).

Изучение содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции на III-й стадии ХЛЛ свидетельствовало о том, что содержание эндотелина-1 и ангиотензина-II в крови превышало соответствующие показатели контрольной группы наблюдения и больных с предыдущими стадиями заболевания (табл. 2).

Касаясь биологической значимости выявленного нами феномена, следует отметить, что эндотелин-1 – это биологически активное вещество пептидной природы, содержащее 21 аминокислоту, обладающее выраженным вазоконстрикторным действием. Эндотелин-1 не накапливается в эндотелии в условиях нормы, но очень быстро образуется под влиянием многих провоцирующих факторов, в частности, избыточных концентраций адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [2, 3, 12]. В связи с этим не случаен факт обнаруженного нами одномоментного возрастания уровней в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II. В то же время становится очевидной значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих ХЛЛ.

Останавливаясь на молекулярно-клеточных механизмах гипертензивного влияния избыточных концентраций ангиотензина-II в динамике развития В-ХЛЛ, следу-

ет отметить наличие двух основных типов рецепторов к ангиотензину-II: AT_1Rc и AT_2Rc . Сосудосуживающая активность ангиотензина II определяется его взаимодействием с рецепторами эндотелиоцитов I типа (AT_1Rc). При стимуляции AT_1Rc вазоконстрикция связана с образованием эндотелиальными клетками эндотелина-1 и 20-НЕТЕ, а стимуляция AT_1Rc гладкомышечных клеток вызывает их сокращение. Известно также, что лиганд-рецепторный комплекс (ангиотензин-II- AT_1Rc) активирует НАД-Н-оксидазу, образующую супероксид, который, в свою очередь, инактивирует вазорелаксирующий фактор – оксид азота (NO) [3].

Важная роль в патогенезе гипертензивного синдрома при ХЛЛ должна быть отведена и гормональному дисбалансу, в частности, гиперпродукции минералокортикоидов, вазопрессина, активации симпатно-адреналовой системы, усиливающих под влиянием гиперпродукции ангиотензина-II [15].

В то же время установлено, что ангиотензин-II активирует апоптоз эндотелиоцитов, способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и соответственно ремоделированию сосудов и обеспечению реакций адаптации в условиях гипертензивного состояния. Однако ангиотензин-II обладает и протромботическим эффектом, регулируя адгезию, агрегацию тромбоцитов и синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2 [15].

Таким образом, обнаруженная нами закономерность развития эндотелиальной дисфункции в виде гиперпродукции вазоконстрикторных соединений на различных стадиях развития В-ХЛЛ свидетельствует о многокомпонентности патогенеза онкопа-

тологии. При этом на фоне главного звена патогенеза В-ХЛЛ, включающего процессы малигнизации клеток лимфоидной ткани, их промоции, автономизации и метастазирования, разворачиваются вторичные неспецифические функциональные и метаболические расстройства, усугубляющие тяжесть и исход онкозаболевания.

Как показали последующие исследования, у больных с тяжелой формой В-ХЛЛ (IV стадия) также имеет место стойкое увеличение содержания в крови эндотелина-1 (табл. 2), в то время как уровень ангиотензина-II в сыворотке крови был повышен не только по сравнению с показателями контроля, но и с таковыми показателями в группах пациентов с 0-I, II и III стадиями заболевания (табл. 2).

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов изменения функциональной активности сосудистой стенки при ХЛЛ, следует отметить возможное влияние на активность эндотелия ряда про- и противовоспалительных цитокинов. Аргументацией этого заключения являются результаты проведенного нами ранее исследования цитокинового статуса у пациентов в динамике В-ХЛЛ, свидетельствующие о прогрессирующем увеличении содержания в крови цитокинов (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10) [4–7]. Выявленный нами факт высокого содержания гомоцистеина в крови пациентов с В-ХЛЛ свидетельствует о возможности развития нарушений не только функций, но и повреждения структуры эндотелиальной выстилки сосудов [8].

Оценка функционального состояния эндотелия по показателям содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II на различных стадиях В-ХЛЛ позволила значительно расширить существующие представления о механизмах индукции и прогрессирования течения В-ХЛЛ, характеризующегося полиморфизмом клинических проявлений.

Выводы

1. Выраженное нарушение функциональной активности эндотелия сосудов возникает уже на начальных стадиях развития патологии и проявляется возрастанием содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II, прогрессирующим по мере развития патологии.

2. Развитие эндотелиальной дисфункции свидетельствует о патогенетической значимости нарушения продукции эндотелина-1 и ангиотензина-II в механизмах расстройств сосудистого тонуса, адгезивно-агрегационной способности сосудистой стенки, коагуляционного потенциала крови и ее реологических свойств.

3. Установление патогенетической взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений патологии и прогрессированием эндотелиальной дисфункции свидетельствует о возможности использования мониторинга показателей содержания в крови эндотелина-1 и ангиотензина-II для расширения общепринятых диагностических и прогностических критериев развития В-ХЛЛ.

Список литературы

1. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршкова Е.Ф. [и др.]; Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
2. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб.: НИЦ ВМА, 2007. – 296 с.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб, 2003.
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., 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, № 4. – С. 139–143.
7. 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.
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://science-education.ru/120-15867>.
9. Злокачественные образования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИСИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2014. – 250 с.
10. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой (2-е изд.). – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. – 1120 с.
11. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2014. – 202 с.
12. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клиническая патофизиология: курс лекций / Под ред. В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыгана. – СПб.: СпецЛит, 2012. – С. 166–179.
13. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева (4-е изд.). – Т. 3. – М: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
14. Aird W.C. Spatial and temporal dynamic of the endothelium // J. Thromb. Haemost. – 2005. – № 3(7). – P. 1392–1406.
15. Свободная энциклопедия Википедия. Available at: <http://ru.wikipedia.org/wiki/> (дата обращения 15 апреля 2015).

References

1. Gematologija / Rukavicyn O.A., Pavlov A.D., Morshhako-va E.F. [i dr.]; Pod red. O.A. Rukavicyna. SPb.: OOO «D.P.», 2007. 912 p.
2. Disfunkcija jendotelija. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrekcii / Pod red. prof. N.N. Petrishheva. SPb.: NIC VMA, 2007. 296 p.
3. Disfunkcija jendotelija. Prichiny, mehanizmy, farmakologicheskaja korrekcija / Pod red. prof. N.N. Petrishheva. SPb., 2003.
4. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelehova T.V. Zakonomernosti izmenenij citokinovogo statusa pri hronicheskom limfolejkoe i ih rol' v patogeneze progressirujushih form zabojevanija // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. Saratov, 2012. T. 8, no. 2. pp. 203–209.
5. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelehova T.V. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie uvelichenija soderzhani-ja v krvi provospalitel'nyh i protivovospalitel'nyh citokinov pri hronicheskom limfolejkoe // Klinicheskaja laboratornaja diag-nostika. M., 2013. no. 2. pp. 33–36.
6. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelehova T.V., Care-va O.E. O patogeneticheskoi vzaimosvjazi dinamicheskikh sd-vigov kletocnogo sostava beloju krvi i citokinovogo statusa na razlichnyh stadijah hronicheskogo limfolejkoe, ih diagnostich-eskoe i prognosticheskoe znachenie // Vestnik novyh medicin-skih tehnologij. Tula, 2012. T. XIX, no. 4. pp. 139–143.
7. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelehova T.V., Care-va O.E. Zakonomernosti izmenenija citokinovogo profilja krvi pri hronicheskom limfolejkoe razlichnoj stepeni tjazhesti // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 10. pp. 65–69.
8. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelehova T.V., Bizenko-va M.N. Rol jendotelial'noj disfunkcii v patogeneze terminal'noj stadii hronicheskogo limfolejkoe // sovremennye problemy nauki i obra-zovanija. 2014. no. 6; URL: <http://science-education.ru/120-15867>.
9. Zlokachestvennye obrazovanija v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost i smertnost) / Pod red. Kaprina A.D., Starin-skogo V.V., Petrovoj G.V. M.: FGU «MNISI im. P.A. Gercena Rosmedtehnologii», 2014. 250 p.
10. Klinicheskaja onkogematologija: rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. M.A. Volkovoj (2-e izd.). M.: OAO Izd-vo Medicina, 2007. 1120 p.
11. Nikitin E.A. Differencirovannaja terapija hronicheskogo limfolejkoe: dis. ...dokt. med. nauk. M., 2014. 202 p.
12. Petrishhev N.N., Vlasov T.D. Tipovye formy disfunkcii jendotelija // Klinicheskaja patofiziologija: kurs lekcij / Pod red. V.A. Cheresheva, P.F. Litvickogo, V.N. Cygana. SPb.: SpecLit, 2012. pp. 166–179.
13. Rukovodstvo po gematologii / Pod red. A.I. Vorob'eva (4-e izd.). T. 3. M: N'judiamed, 2007. 1275 p.
14. Aird W.C. Spatial and temporal dynamic of the endothe-lium // J. Thromb. Haemost. 2005. no. 3(7). pp. 1392–1406.
15. Svobodnaja jenciklopedija Vikipedija. Available at: <http://ru.wikipedia.org/wiki/> (data obrashhenija 15 aprelja 2015).

Рецензенты:

Понукалина Е.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, 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.