

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХВОРОБІ ГОДЖКІНА

С.В. Примак

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. В роботі приведено результати дослідження у 33 хворих на хворобу Годжкіна (ХГ) рівня фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α) та його розчинених рецепторів першого та другого типів, а також синтезу ФНП- α моонуклеарами периферичної крові та лімфатичними вузлами. На підставі отриманих даних зроблено висновки, що ФНП- α та його розчинені рецептори відіграють роль у розвитку анемічного та інтоксикаційного синдромів при прогресування ХГ. Патогенетично обгрунтовано потребу інтенсивної детоксикаційної терапії при ХГ.

Ключові слова: хвороба Годжкіна, лімфогрануломатоз, фактор некрозу пухлини- α , розчинені рецептори.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ХОДЖКИНА

С.В. Примак

Резюме. В работе приведены результаты исследования у 33 больных болезнью Ходжкина (БХ) уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и его растворимых рецепторов первого и второго типов, а также синтеза ФНО- α моонуклеарами периферической крови и лимфоузлами. На основании полученных данных сделан вывод, что ФНО- α и его растворимые рецепторы имеют значение в развитии анемического и интоксикационного синдромов при прогрессировании БХ. Патогенетически обоснована необходимость проведения интенсивной детоксикационной терапии при БХ.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина, фактор некроза опухоли- α , растворимые рецепторы.

PROGNOSTIC VALUE OF TNF- α AND ITS SOLUBLE RECEPTORS ON LYMPHOGRANULOMATOSIS

S.V. Prymak

Summary. Results of assessment TNF- α and soluble receptors I and II type levels in 33 patients with lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease) are described in the article. Relying on obtained data we can conclude that TNF- α and its soluble receptors play important role in development of anemic and intoxication syndrome during progression of disease. The necessity of intensive detoxication therapy in the presence of Hodgkin's disease is pathogenetically based.

Key words: lymphogranulomatosis, Hodgkin's disease, TNF- α , soluble receptors.

Адреса для листування:

Примак Софія Василівна

79010, Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

ВСТУП

Хвороба Годжкіна (ХГ) або лімфогрануломатоз (ЛГМ) - злоякісне пухлинне захворювання лімфатичної системи, при якому звичайно уражуються вторинні лімфоїдні органи (лімфатичні вузли, селезінка). Загальновідомо, що при виборі тактики та об'єму лікування при ЛГМ великого значення набуває наявність несприятливих факторів, таких як системні інтоксикаційні (В-) симптоми (підвищення температури, профузне нічне пітіння, швидка втрата ваги), прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), збільшення в сироватці крові концентрацій α -глобуліну, гаптоглобіну, церулоплазміну (при зменшенні альбуміну), анемія, наявність масивних конгломератів лімфатичних вузлів. Патогенетичні механізми розвитку вищенаведених розладів вивчені не до кінця і, можливо, саме тут слід шукати резерви поліпшення результатів лікування ХГ. Приблизно 15% хворих із локалізованою та 30% із дисемінованою класич-

ною ХГ не реагують на стандартну терапію, або у них виникає рецидив після першої лінії лікування.

Мета дослідження — вивчення рівнів фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), розчинених рецепторів ФНП- α I-го (ФНП-PI) і ФНП- α II-го (ФНП-PII) типів, а також продукції ФНП- α моонуклеарами периферичної крові (МПК) та клітинами лімфатичних вузлів у хворих з різними гістологічними варіантами та на різних стадіях ХГ в аспекті розвитку ускладнень, що усугублюють перебіг хвороби і потребують проведення детоксикаційної терапії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені у 33 хворих на ХГ, серед яких було 16 чоловіків та 17 жінок віком від 19 до 75 років. Згідно гістологічної класифікації REAL (1994) у 10 хворих діагностовано лімфоїдне виснаження, у 13 хворих — змішано-клітинний варіант хвороби та ще у 10 пацієнтів — нодулярний скле-

роз. На час обстеження у 16 хворих встановлено I або II, а у 17 — III або IV стадію хвороби.

Кількісну оцінку рівнів ФНП- α у сироватці та супернатантах культур МПК та лімфовузлів проводили біологічним методом з використанням чутливої культури клітин лінії L929. Цитотоксичну дію цитокіну на клітини L929 оцінювали за виходом радіоактивної мітки у середовище за допомогою приладу ВЕТА-2 та сцинтиляційної рідини ЖС-8 (Україна) [1]. ФНП-PI і ФНП-PII визначали на спектрофотометрі «Diagnostics Pasteur LP 300» (Франція) згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів «EASIA» («Biosource Europe Nivelles», Бельгія). Загальний аналіз периферичної крові проводився на апараті «ABX Micros 60» (ABX Diagnostics) («ABX Diagnostics», Франція). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (донори). Продукцію ФНП- α лімфовузлами хворих на ХГ порівнювали з відповідним показником при реактивних лімфаденітах. Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані проведених досліджень свідчать, що, незалежно від гістологічної класифікації, у всіх хворих значення показників ФНП- α та його розчинених рецепторів в 3–5 разів перевищували аналогічні показники контрольної групи (табл. 1). Одночасно встановлено, що найбільш високим рівень ФНП- α був у хворих з нодулярним склерозом і найнижчим — при лімфоїдному виснаженні — найбільш агресивному гістологічному варіанті ХГ.

Рівень розчинених рецепторів ФНП- α I типу достовірно не відрізнявся від здорових осіб, в той час як рівень розчинених рецепторів ФНП- α II типу 2–3 рази перевищував показник здорових осіб і був найвищим у хворих з лімфоїдним виснаженням (на противагу до найнижчого при цьому варіанті рівня ФНП- α . Продукція ФНП- α мононуклеарами периферичної крові достовірно не відрізнялась при окремих гістологічних варіантах ХГ, однак, подібно до інших показників також у 2–4 рази перевищувала показники у здорових осіб. Продукція ФНП- α лімфатичними вузлами також була в 2–3 рази вищою за контрольні цифри, при цьому найнижчий показник спостерігався при нодулярному склерозі і найвищий — при змішано-клітинному варіанті ХГ.

Аналіз рівня ФНП- α у хворих на різних стадіях хвороби показав, що у пацієнтів з I–II стадіями він був достовірно вищим як у порівнянні зі здоровими, так і хворими з III–IV стадіями. Зворотня тенденція спостерігалась при визначенні розчиненого рецептора II типу. Як і при різних гістологічних варіантах ХГ, так і при різних стадіях хвороби не спостерігалось достовірних змін рівня розчиненого рецептора I типу (табл. 2). Що стосується продукції ФНП- α мононуклеарами периферичної крові та лімфатичними вузлами, то, при достовірно вищих їх рівнях порівняно зі здоровими, перший показник був майже в 3 рази вищим у пацієнтів з I–II стадіями, а другий, навпаки, був найвищим у хворих з III–IV стадіями ХГ.

Особливістю пізніх стадій хвороби Годжкіна є наростання анемічного синдрому, який спостерігався у половини хворих з III–IV стадіями: рівень гемоглобіну у цих пацієнтів становив $88,0 \pm 4,64$ г/л, а кількість еритроцитів була $3,03 \pm 0,20$ Т/л (показники були достовірно нижчими порівняно зі здоровими та пацієнтами без анемічного синдрому). Дослідження рівнів ФНП- α та його розчинених рецепторів показало, що вони були вищими у пацієнтів з анемічним синдромом, причому рівень ФНП-PII був вищим у два рази. Вищою у хворих з анемічним синдромом була продукція ФНП мононуклеарами ПК, і, особливо, лімфатичними вузлами (табл. 3). Таким чином, у хворих в III–IV ст ХГ є підстави вважати анемічний синдром зв'язаним з рівнями ФНП, його розчинених рецепторів та продукцією мононуклеарами крові та клітинами лімфовузлів.

Ще однією патогенетичною ланкою ХГ є інтоксикаційний синдром, причини якого до цього часу до кінця нез'ясовано. Провівши аналіз досліджуваних у роботі параметрів, вдалось встановити, що у пацієнтів, що були віднесені у першу підгрупу (IC+) спостерігались вищі рівні ФНП, його розчинених рецепторів, особливо другого типу, а також вища продукція ФНП мононуклеарами периферичної крові. Продукція ФНП лімфовузлами була однаковою при наявності або відсутності симптомів інтоксикації.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити наступні узагальнення. У хворих на ХГ спостерігається достовірно збільшення порівняно зі здоровими, рівнів ФНП- α та його розчиненого рецептора II типу. Причому, прогресування хвороби

Таблиця 1

Рівень ФНП- α та його розчинених рецепторів I і II типу у плазмі крові хворих з різними гістологічними варіантами хвороби Годжкіна

Варіант хвороби Годжкіна	Рівень ФНП- α , нг/мл	Продукція ФНП- α МПК, нг/мл	Продукція ФНП лімфовузлами, нг/мл	Рецептор ФНП-I, нг/мл	Рецептор ФНП-II, нг/мл
Здорові	$0,089 \pm 0,017$	$0,07 \pm 0,002$	$0,044 \pm 0,011$	$1,210 \pm 0,014$	$4,170 \pm 0,231$
ХГ, лімфоїдне виснаження	$0,260 \pm 0,068$	$0,202 \pm 0,031$	$0,111 \pm 0,033$	$3,222 \pm 0,230$	$13,28 \pm 1,470$
ХГ, змішано-клітинний	$0,476 \pm 0,071$	$0,128 \pm 0,023$	$0,136 \pm 0,044$	$2,175 \pm 0,170$	$7,975 \pm 1,240$
ХГ, нодулярний склероз	$0,515 \pm 0,053$	$0,370 \pm 0,200$	$0,096 \pm 0,030$	$2,06 \pm 0,330$	$8,175 \pm 0,440$

Таблиця 2

Рівень ФНП- α та його розчинених рецепторів у плазмі крові хворих на різних стадіях хвороби Годжкіна

Варіант хвороби Годжкіна	Рівень ФНП- β , нг/мл	Продукція ФНП- β МПК, нг/мл	Продукція ФНП лімфовузлами, нг/мл	Рецептор ФНП-I, нг/мл	Рецептор ФНП-II, нг/мл
Здорові	0,089 $\pm$ 0,017	0,07 $\pm$ 0,002	0,044 $\pm$ 0,011	1,210 $\pm$ 0,014	4,170 $\pm$ 0,231
ХГ, I–II ст	0,729 $\pm$ 0,053	0,324 $\pm$ 0,075	0,092 $\pm$ 0,011	2,20 $\pm$ 0,170	7,68 $\pm$ 0,370
ХГ, III–IV ст	0,432 $\pm$ 0,061	0,190 $\pm$ 0,037	0,124 $\pm$ 0,007	2,833 $\pm$ 0,190	15,310 $\pm$ 3,451

Таблиця 3

Рівень ФНП- α та його розчинених рецепторів в залежності від наявності анемічного синдрому у хворих з III–IV стадією ХГ

Варіант хвороби Годжкіна	Рівень ФНП- β , нг/мл	Продукція ФНП- β МПК, нг/мл	Продукція ФНП лімфовузлами, нг/мл	Рецептор ФНП-I, нг/мл	Рецептор ФНП-II, нг/мл
ХГ, III–IV ст, анемічний с-м	0,405 $\pm$ 0,064	0,224 $\pm$ 0,053	0,221 $\pm$ 0,044	3,12 $\pm$ 0,083	15,136 $\pm$ 0,998
ХГ, III–IV ст, без анемії	0,381 $\pm$ 0,072	0,159 $\pm$ 0,027	0,087 $\pm$ 0,023	2,525 $\pm$ 0,064	7,966 $\pm$ 1,763

Таблиця 4

Рівень ФНП- α та його розчинених рецепторів у хворих на ХГ з наявністю/відсутністю симптомів інтоксикації

Досліджуваний показник	Рівень ФНП- α у крові, нг/мл	Продукція ФНП МПК, нг/мл	Продукція ФНП лімф. вузлами, нг/мл	Рецептор ФНП I у крові, нг/мл	Рецептор ФНП II у крові, нг/мл
ХГ, без с-мів інтоксикації	0,305 $\pm$ 0,036	0,141 $\pm$ 0,027	0,102 $\pm$ 0,009	2,990 $\pm$ 0,081	8,230 $\pm$ 0,620
ХГ, зі с-ми інтоксикації	0,515 $\pm$ 0,043	0,211 $\pm$ 0,014	0,140 $\pm$ 0,028	3,680 $\pm$ 0,045	13,010 $\pm$ 1,690

або більш агресивно протікаючий процес супроводиться зниженням плазматичного рівня ФНП та підвищенням рівня його розчиненого рецептора II типу. Одночасно спостерігається зниження продукції ФНП- α мононуклеарами периферичної крові, що, очевидно, можна пов'язати з наростанням абсолютної лімфопенії та цитопенії на пізніх стадіях хвороби. В той же час відбувається активація синтезу ФНП лімфатичними вузлами, яку можна розглядати у двох аспектах. По-перше, враховуючи можливість синтезу ФНП клітинами, що відносяться до пухлинного клону, зростання цього показника можна розглядати як маркер пухлинної прогресії на фоні загального зниженого рівня ФНП у крові внаслідок пригнічення його синтезу або блокування розчинним рецептором типу II. Останній деякими авторами розглядається як негативний прогностичний чинник у перебігу злоякісних пухлин [2, 3, 6]. По-друге, ФНП здатний активувати синтез васкулярного ендотеліального фактору росту, який є важливою ланкою в процесах метастазування злоякісних пухлин.

Свою роль ФНП- α відіграє також у патогенезі анемії при ЛГМ, гальмуючи продукцію еритропоетину (ЕПО) у відповідь на розвиток анемії або знижуючи чутливість еритроїдних клітин-попередників у кістковому мозку до нього. Існує думка, що ФНП- α та - β , як і інтерлейкіни (ІЛ)-1 α та -

1 β , які вивільнюються під впливом цитокіну, інгібують продукцію ЕПО, що приводить до зменшення числа еритроїдних клітин-попередників (ЕКП) в кістковому мозку і розвитку анемії [4].

Що стосується ролі ФНП- α у розвитку інтоксикаційного синдрому, то цілком імовірно, що це обумовлено дією безпосередньо самого цитокіна як прозапального медіатора [5–7]. З іншого боку інтоксикаційні симптоми можуть ініціюватись біологічно активними речовинами, які вивільнюються під впливом ФНП- α . До них у першу чергу відносяться ІЛ-1, простагландин Е2, а також вільні радикали кисню, що пошкоджують впливають на структуру та функцію різноманітних клітин [5, 8].

ВИСНОВКИ

1. ФНП- α та його розчинені рецептори I та II типів відіграють важливу роль у розвитку анемічного та інтоксикаційного синдромів при ХГ.

2. Патогенетично обґрунтованою поряд із хіміотерапією є інтенсивна інфузійно-трансфузійна терапія з метою детоксикації, регулювання активності цитокінової системи і поліпшення ефективності лікування хворих на ЛГМ.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)