



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57540 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ АКТИВНОСТІ НЕОПЛАСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

1

2

(21) u200905161

(22) 25.05.2009

(24) 10.03.2011

(46) 10.03.2011, Бюл.№ 5, 2011 р.

(72) ДУБЕЙ ЛЕОНІД ЯРОСЛАВОВИЧ, ДУБЕЙ НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА, ДОРОШ ОЛЬГА ІГОРІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ", ДУБЕЙ ЛЕОНІД ЯРОСЛАВОВИЧ,

ДУБЕЙ НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА, ДОРОШ ОЛЬГА ІГОРІВНА

(57) Спосіб імунологічного моніторингу активності неопластичного процесу при гострій лімфобластній лейкемії у дітей, що полягає у дослідженні сироватки крові, який відрізняється тим, що визначають вміст IL-6, IL-8 та TNF- α у сироватці крові у гострі періоди захворювання (дебют, дуже ранній, ранній та пізній рецидиви).

Корисна модель належить до медицини, а саме до дитячої гематології, і може бути використана для моніторингу активності неопластичного процесу при гострій лімфобластній лейкемії у дітей.

Цитокіни є мультифакторними протеїнами, які залучаються у фізіологічні та патофізіологічні процеси, виконуючи імунорегуляторну та нейромодуючу функції [2, 8]. Визначення ролі інтерлейкінів у перебігу гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) свідчить про різну питому вагу отриманих даних щодо деяких з них. В одних випадках це можна пояснити особливостями конкретного інтерлейкіна, в інших - часом, який минув з моменту опису та ідентифікації того чи іншого інтерлейкіна. У ряді досліджень висвітлюються питання, пов'язані зі змінами в системі інтерлейкінів, які спостерігаються при ГЛЛ у дітей [9, 11]. За спільною думкою такі зміни можуть мати кількісний та якісний характер та проявлятися дисбалансом продукції інтерлейкінів. Однак, пояснення особливостей динаміки змін концентрації цитокінів у сироватці крові при ГЛЛ у дітей тільки з позиції дисбалансу їх продукції є спрощеним. Деякі дослідники вважають, що необхідно вивчати патогенетичну значущість інтерлейкінів у розвитку неопластичного процесу, зокрема ГЛЛ, що визначається їх основними біологічними ефектами [1,3,6].

Слід відзначити, що різні цитокіни можуть індукувати один і той самий імунологічний ефект, що дає можливість класифікувати їх в окремі групи. Наявність чи відсутність деяких цитокінів може значно змінити первинний результат цитокінової дії. Значна більшість цитокінів має плеотропну дію, впливаючи на клітини різних систем різним способом [2, 6, 12].

За даними літературних джерел відомо, що при різних неопластичних процесах, у тому числі й при ГЛЛ у дітей, концентрація IL-6, IL-8 та TNF- α у сироватці крові може бути різною. Деякі вчені вважають, що достовірне зменшення їх вмісту спостерігається, як правило, у пізній стадії захворювання [3, 5, 8]. Інші дослідники вважають, що зниження концентрації IL-8 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, спостерігається лише у пізній стадії захворювання при відсутності достовірних змін на ранній стадії гомобластозу, тоді як концентрація IL-6 значно підвищується [4, 10, 12]. Необхідно відзначити зміну концентрації IL-6, IL-8 та TNF- α у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ залежно від імунофенотипового її підваріанту. Так, деякі автори стверджують, що показники IL-6 є низькими як при В-, так і при Т-клітинному варіанті гомобластозу. Концентрація даного медіатора у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, відразу після закінчення програмної терапії наближається до вікової норми, а через 12 місяців після закінчення лікування концентрація IL-6 у сироватці крові стає такою, як у здорових дітей.

За даними ряду дослідників, у хворих на ГЛЛ виявлено підвищену концентрацію TNF- α у сироватці крові, що впливало на важкість їх клінічного стану [6, 7]. Вони вважають, що рівні даного цитокіна можуть виступати в якості прогностичного фактору виживання. За їхніми результатами, пацієнти, у яких рівень TNF- α був вищий середнього значення, мали значно нижчий рівень виживання.

Завдання корисної моделі полягає в опрацюванні такого способу імунологічного моніторингу активності неопластичного процесу при ГЛЛ у ді-

(19) UA (11) 57540 (13) U

тей, який би забезпечив використання найбільш інформативних параметрів для оцінки прогресування хвороби в окремого пацієнта на певному її етапі.

В основу запропонованого нами моніторингу перебігу ГЛЛ у дітей покладено власний п'ятирічний досвід дослідження імунологічних механізмів виникнення хвороби на підставі вивчення не лише морфологічної та імунотипової характеристики клітин кісткового мозку, але й дослідження імунотипових показників, зокрема, цитокінового профілю, а саме, IL-6, IL-8 та TNF- α .

За отриманими даними, до початку лікування у дітей з не-Т-клітинною лейкемією при її різних імунотипових підваріантах показники досліджуваних цитокінів у сироватці крові значно перевищували такі, які були у дітей контрольної групи. Аналогічні зміни спостерігались при порівнянні концентрації цитокінів у сироватці крові дітей з В- та Т-ГЛЛ, які суттєво не відрізнялися один від одного. На особливу увагу заслуговує той факт, що до початку лікування у сироватці крові дітей основної групи виявлено високі рівні TNF- α . Особливо це було помітно при Т- і common-B-ГЛЛ.

У сироватці крові дітей з дуже раннім рецидивом ГЛЛ середні показники IL-6, IL-8 були значно нижчими, порівняно з такими, які спостерігалися у дебюті хвороби. Вони максимально наближались до рівня контрольної групи. Зазначимо, що більш помітними виявилися зміни концентрації IL-6 при common- та pre-B варіанті дуже раннього рецидиву ГЛЛ та IL-8 при pro-B варіанті дуже раннього рецидиву ГЛЛ. Незважаючи на те, що у дітей з дуже раннім рецидивом ГЛЛ вміст IL-6, та IL-8 у сироватці крові був низьким, середня концентрація TNF- α у цих хворих залишалася високою. Вона була у два рази нижчою порівняно з тією, що спостерігалася у дебюті хвороби та суттєво відрізнялася від такої у дітей контрольної групи.

Щодо концентрації досліджуваних цитокінів у сироватці крові дітей з раннім та пізнім рецидивом ГЛЛ, то вона суттєво не відрізнялася від тієї, що була у дітей з дуже раннім рецидивом захворювання. Привертає увагу той факт, що у дітей як з раннім, так і пізнім рецидивами хвороби спостерігалися високі рівні TNF- α у сироватці крові. Нами також встановлено, що чим пізніший рецидив ГЛЛ, тим вищий рівень TNF- α у сироватці крові. Слід зазначити, найвищою концентрація TNF- α була у сироватці крові дітей з дуже раннім pre-B, раннім common-B та пізнім Т-клітинним рецидивами гострої лейкемії.

Нами також проведено аналіз кореляційних взаємозв'язків абсолютної кількості бластних клітин у периферичній крові із сироватковими цитокінами у гострі періоди хвороби: до початку лікування, при встановленні дуже раннього, раннього та пізнього рецидивів. За отриманими даними у дебюті хвороби спостерігалися в основному прямі сильні кореляційні взаємозв'язки рівнів абсолютної кількості бластних клітин із досліджуваними цитокінами. Нами не виявлено суттєвої різниці у силі кореляційного взаємозв'язку між різною абсолютною кількістю бластних клітин периферичної крові (1-10 Г/л, 11-15 Г/л, 51-100 Г/л та більше 100 Г/л)

та концентрацією досліджуваних цитокінів у сироватці крові дітей основної групи. При підтвердженні факту рецидиву ГЛЛ у дітей спостерігалися деякі відмінності у показниках кореляційних взаємозв'язків рівнів бластних клітин із цитокінами порівняно з такими, які були виявлені перед початком програмної терапії гемобластозу. Так, у дітей з дуже раннім рецидивом ГЛЛ при зростанні абсолютної кількості бластних клітин у периферичній крові кореляційний взаємозв'язок з TNF- α посилювався. У дітей з дуже раннім рецидивом ГЛЛ виявлено стабільно сильний взаємозв'язок з позитивним значенням показників абсолютної кількості бластних клітин із IL-6 і IL-8, які суттєво не відрізнялися від таких, що спостерігалися перед початком цитостатичного лікування. При ранньому рецидиві хвороби у дітей кореляційні взаємозв'язки значень IL-6 та IL-8 були середньої сили незалежно від абсолютної кількості бластних клітин у периферичній крові. Показово, що сила цього кореляційного взаємозв'язку була слабшою порівняно з тією, яка спостерігалася у дітей з дуже раннім рецидивом. Стосовно TNF- α , то взаємозв'язок цього цитокіну з бластними клітинами був сильним і незначно послаблювався при зростанні абсолютної кількості бластних клітин у периферичній крові. Аналогічна закономірність спостерігалася під час проведення аналізу кореляційних взаємозв'язків концентрації досліджуваних цитокінів у сироватці крові із абсолютною кількістю бластних клітин у периферичній крові дітей з пізнім рецидивом ГЛЛ.

Таким чином, у дебюті ГЛЛ у дітей спостерігається висока цитокінова активність, яка не залежить від імунотипового підваріанту даного гемобластозу. При рецидивах хвороби, незалежно від терміну його виникнення, зростає концентрація IL-6 і TNF- α та знижується вміст IL-8 у сироватці крові, що супроводжується сильним взаємозв'язком досліджуваних цитокінів із бластними клітинами, незалежно від їх абсолютної кількості у периферичній крові.

Отже, особливості динаміки змін концентрації IL-6, IL-8 та TNF- α у сироватці крові при ГЛЛ у дітей дозволяє виділити їх як додаткові імунотипові маркери активності неопластичного процесу.

Джерела інформації:

1. Дубей Л.Я. Концентрація інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові дітей на різних етапах перебігу гострої ліфмобластної лейкемії //Укр. журн. гемат. і трансфуз.-2008.-№ 1 (8).-С 12-16.
2. Концентрація фактора некрозу пухлин (ФНП- α) у сироватці крові дітей на різних етапах перебігу гострої ліфмобластної лейкемії /Н.В. Дубей, Дубей Л.Я., Масляк З.В., Дорош О.І. //Укр. журн. гемат. і трінсф. - 2008. -№2 (8).-С 18-22.
3. Buizer A.B., de Sonneveld L., van den Heuvel-Eibrink M. et al. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: effect of treatment intensity //Ped. Blood Cancer. - 2005. - Vol. 45, №3.-P. 281-290.
4. Hann I.P., Vora A.J., Harrison C.U. et al. Detremint of outcome after intensified therapy oh childhood acute lymphoblastic leukemia: result from Medical research council United Kingdom acute

lymphoblastic leukaemia XI protocol //Br. J. Hematol-2001.-Vol. 113, №7.-P. 103-114.

5. Hehlhans T.I., Pfeffer K.A. The intriguing biology of the tumor necrosis factor/tumor necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games //Immunol. - 2005. - Vol. 175, № 5. - P. 8438-8440.

6. Koishi S.A., Kubota M.H., Sawada M.O. et al. Biomarkers in long survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: late effects of cancer chemotherapy //Mutat. Res. - 1998. - Vol. 422, № 2. - P. 213-222.

7. Luczyński W.O., Stasiak-Barmuta A.G., Krawczuk-Rybak M.F. et al. Th1/Th2 balance in acute lymphoblastic leukemia in children //Przegl. Lek. - 2004. -Vol. 61, №9. -P. 919-923.

8. Mazur B.O., Olejnik I.V., Wylezol I.B. et al. Assessment of chosen parameters of the immune system in children with acute lymphoblastic leukaemia. //Ped. Hemat. Oncol. - 2003. - Vol. 20, № 4. - P. 303-308.

9. Minamishima I.G., Ohga S.H., Ishii E.U. et al. Serum interleukin-6 and fever at diagnosis in children with acute leukemia //Am. Jor. Ped. Hemat. Oncol. - 1993. - Vol. 15, № 2. - P. 239-244.

10. Miniero R.C., Saracco P.H., Pastore G.V. et al. Relapse after first cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year Follow-Up Study //Med. Ped. Oncol. - 1999. - Vol. 33, № 2. - P. 65-70.

11. Pituch-Noworolska A.N., Wieckiewicz J.L., Gawlicka M.E. et al. The IL-6 gene expression by leukemic cells from acute lymphoblastic leukemia common and T type and modulation of IL-6 production by TNF //Haemat. - 1998. - Vol. 29, №2.- P. 101-114.

12. Zeng B.M. Tumor necrosis factor alpha activity in peripheral blood in patients with acute leukaemia: changes and clinical implications //Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 1992. - Vol. 72, № 7. - P. 405-407.