

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА И ТРИПТАЗЫ ПРИ МИЕЛО- И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Комарова Л.С., Михайлова Н.Б., Нестерович И.И.,
Зуева Е.Е., Афанасьев Б.В., Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток при заболеваниях пролиферативного происхождения не совсем ясна. Тучные клетки имеют общие механизмы кооперации с эозинофилами. Вмешательство терапии в ключевые события, которые управляют миграцией эозинофилов и их эффекторными функциями, возможно, является лидирующим в лечении гиперэозинофильных состояний при онкогематологических заболеваниях. Цель работы состояла в изучении значимости количественного определения триптазы и эозинофильного катионного белка (ЕСР) пациентов с миелолипролиферативными и лимфолипролиферативными заболеваниями. В исследование были включены 38 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, 18 пациентов с бронхиальной астмой и 8 пациентов с солидными опухолями. Определение концентрации триптазы и ЕСР в сыворотке крови осуществлено методом иммунофлуоресцентного анализа. Повышенный уровень ЕСР выявлен в гематологической группе ($p < 0,03$), у больных с РТПХ ($p < 0,03$) и в группе лимфолипролиферации ($p = 0,007$) по сравнению с негематологической группой. Повышенный уровень триптазы выявлен в группах РТПХ и лимфолипролиферации по сравнению с группой солидных опухолей ($p = 0,03$), а также при РТПХ по сравнению с группой лимфолипролиферации ($p < 0,05$). Выявлена прямая зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в гематологической группе пациентов ($R = 0,51$, при $p = 0,000001$); в группе пациентов с лимфолипролиферативными заболеваниями ($R = 0,9$, при $p = 0,000001$). Таким образом, определение уровня растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток целесообразно использовать для диагностики и мониторинга различных гиперэозинофильных состояний при онкогематологических заболеваниях.

Ключевые слова: эозинофильный катионный белок, триптаза, эозинофилия.

Komarova L.S., Mikhaylova N.B., Nesterovich I.I., Zueva Ye.Ye., Afanasyev B.V., Totolian Areg A.

ROLE OF SERUM EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN AND TRYPTASE IN MYELOPROLIFERATIVE AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Abstract. A role of intracellular proteins of eosinophils and mast cells remains unclear in the patients with hematological neoplasia. There is a substantial evidence that eosinophils possess some common mechanisms of cooperation with mast cells. Therapeutic interventions into key events controlling eosinophil migration may be a leading factor in treatment of hypereosinophylic states in onco-hematological disorders. Due to unknown functions of eosinophils in majority of eosinophilia-associated diseases, it would be useful to establish an algorithm of accurate diagnostics in the patients with eosinophilia, in order to choose more effective treatment in future.

Адрес для переписки

Комарова Людмила Сергеевна
197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8.
Тел./факс: +7(812) 499-71-94.
E-mail: l.s.komarova@gmail.com

We studied serum levels of secretable eosinophil and mast cells proteins in oncohematological patients with increased eosinophil counts. The aim of our study was to test a significance of quantitative assay for tryptase and ECP in the patients with myelo- and lymphoproliferative diseases. The study group included thirty-eight patients with oncohematological diseases, accompanied by a marked eosinophilia ($> 0.4 \times 10^9/L$). Eighteen patients with bronchial asthma (BA), and eight cases of solid tumors comprised a reference group for polyclonal eosinophilia. The levels of ECP and tryptase were measured in blood serum using a commercial fluoroimmunoenzyme assay («Pharmacia», Uppsala, Sweden). Total ECP levels were markedly increased in general group with hematological malignancies ($p < 0.03$), and in cases of chronic GvHD ($p < 0.03$), and in a sub-group with lymphoproliferative disorders ($p = 0.007$) as compared to the group of non-hematological diseases.

Serum levels of tryptase were significantly increased in the patients with chronic GvHD after allo-HSCT and lymphoproliferative diseases, as compared to the group of patients with solid tumors ($p = 0.03$), as well in GvHD compared with lymphoproliferative disorders ($p < 0.05$).

A direct correlation was found between serum ECP levels and absolute eosinophil counts in peripheral blood for general hematological group ($r = 0.51$; $p = 0.000001$), and for a group of patients with lymphoproliferative diseases ($r = 0.9$; $p = 0.000001$). Hence, a quantitative determination of soluble eosinophilic proteins and mast cell-specific enzymes in blood serum are useful for diagnostics and monitoring of various hypereosinophilic conditions in oncohematological disorders. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 361-370)

Введение

За последнее время изменились представления о роли эозинофилов в патогенезе онкогематологических заболеваний. Способность эозинофилов к дегрануляции и высвобождению различных катионных белков в тканях во многом связана с уровнем их дифференцировки, и, следовательно, с их происхождением [9]. Дегрануляция эозинофилов точно контролируется и позволяет клетке дифференцированно высвобождать содержимое гранул. Это предотвращает ткани от повреждения во время миграции эозинофилов [12]. Эозинофилы содержат множество пресинтезированных ферментов и катионных белков с высокой биологической активностью, хранящихся в цитоплазматических гранулах. Катионный белок эозинофилов (ECP) является белком с токсическими свойствами в отношении гельминтов и клеток организма человека. В частности, ECP, основной белок эозинофилов и эозинофильная пероксидаза индуцируют высвобождение гистамина как базофилами, так и тучными клетками [14]. ECP является одним из маркеров дегрануляции зрелых эозинофилов. Недавние исследования показали, что эозинофилы могут участвовать в тканевом восстановлении. При различных заболеваниях мобилизация эозинофилов из костного мозга в кровяное русло может происходить очень быстро, высокоселективно, особенно при ответе на IL-5 и эотаксины. Такая мобилизация регулируется серией взаимодействий рецепторов на эозинофилах с эндотелиальными клетками и внеклеточными лигандами [19].

Гранулы тучных клеток содержат широкий выбор потенциальных химических медиаторов, которые могут инициировать и модулировать

некоторые воспалительные процессы. Триптаза является высокоспецифичным маркером тучных клеток, а по ее уровню в крови можно судить о степени активации тучных клеток [7]. Предполагается, что триптаза является одним из ключевых медиаторов при взаимодействии тучных клеток и эозинофилов [9]. Триптаза поддерживает не только хроническое воспаление при бронхиальной астме, но и является мощным фактором роста фибробластов и может служить молекулярным звеном, связывающим активацию тучных клеток с формированием фиброза [14, 28]. Первоначальные наблюдения показали, что триптаза является потенциальным митогеном для фибробластов и эндотелиальных клеток [8]. Однако потенциальная активность триптазы по отношению к лимфоцитам и макрофагам неизвестна. Инъекция человеческой триптазы или химазы экспериментальным животным приводит к быстрому и длительному увеличению капиллярной проницаемости и накоплению нейтрофилов и эозинофилов в участках инъекции [3, 10, 11, 12]. Ранее нами было выявлено повышенное содержание ECP у больных с лейкозами при сравнении с пациентами с бронхиальной астмой [5], а также в группах больных лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой [4].

Многие исследователи уделяют особое внимание построению классификаций эозинофилии, основанных на понимании молекулярных и генетических мутаций различных онкогематологических заболеваний [16]. На основании этих исследований ранее классификацию эозинофилии можно было разделить на 3 категории: реактивная эозинофилия, клональная эозинофилия, необъяснимая (идиопатическая) эозинофилия.

Клональные эозинофильные заболевания главным образом представляют гематологические заболевания с поврежденными мультипотентными или плюрипотентными гемопоэтическими стволовыми клетками, которые вовлечены в эозинофильную дифференцировку [20].

Эозинофильные заболевания, при которых клетки не принадлежат к эозинофильной линии дифференцировки, а высвобождают цитокины, называют реактивной эозинофилией [13]. Поскольку эти цитокины напрямую активируют эозинофилы и/или эозинофильные предшественники, они также называются эозинофильными гемопоэтинами (IL-5, IL-3 и GM-CSF). К клональным эозинофильным заболеваниям относятся эозинофильные заболевания, в основе которых лежат мутации в плюрипотентной стволовой клетке или в мультипотентной миелоидной стволовой клетке. К реактивным эозинофильным заболеваниям относятся аллергические, аутоиммунные, инфекционные, клональные Т-клеточные заболевания, хроническая «реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ), иммунодефициты, лекарственно-индуцированные заболевания. К идиопатической эозинофилии относятся солидные опухоли, при которых эозинофилия опосредована опухолевыми клетками. Однако новые сведения, объединенные с новыми технологиями и новыми успешными методами лечения, привели к лучшему пониманию патогенетических аспектов эозинофилии [15].

В новой классификации исследователи ставят перед собой вопрос о возникновении эозинофилии из зрелых эозинофилов и/или из сохранных эозинофильных предшественников. Подобно аллергическим заболеваниям, в которых может быть разделение на IgE-опосредованный (внешний) и IgE-неопосредованный (внутренний) пути, разделение на «внешние» и «внутренние» эозинофильные заболевания отражает первичную эозинофилию, связанную или несвязанную с линией дифференцировки эозинофилов [24].

Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток при заболеваниях пролиферативного происхождения не ясна. Тучные клетки и базофилы имеют общие механизмы кооперации с эозинофилами. Актуальная прогностическая ценность триптазы как маркера при миелопролиферативных заболеваниях будет выясняться. Триптаза, возможно, будет использована как прогностический маркер при мониторинге миелолейкозов, особенно у пациентов, которые не имеют другого достоверного (генетического) маркера, связанного с заболеванием.

Изучение растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток, возможно, поможет разработать новые подходы диагностики и мониторинга различных эозинофильных состояний при миелопролиферативных и лимфолиферативных заболеваниях.

Цель настоящей работы состояла в изучении значимости количественного определения триптазы и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови пациентов с миелолиферативными и лимфолиферативными заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были включены 38 пациентов с верифицированными онкогематологическими заболеваниями (основная группа), 18 пациентов с бронхиальной астмой (БА) (группа сравнения 1) и 8 пациентов с солидными опухолями (СО) (группа сравнения 2), находившихся на лечении в клиниках СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградской областной клинической больницы, городских клинических больницах № 31 и 17 и Российском НИИ гематологии и трансфузиологии Санкт-Петербурга за период с 2004 по 2007 гг. (табл. 1).

На основании классификации эозинофильных состояний все пациенты были разделены на несколько групп: миелолиферативные заболевания ($n = 11$); лимфолиферативные заболевания ($n = 21$); пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ТГСК) с выраженной хронической реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ) ($n = 6$). Аллогенная трансплантация была проведена на определенном этапе лечения основного онкогематологического заболевания.

У пациентов основной группы была установлена эозинофилия периферической крови, с абсолютным содержанием эозинофилов не менее $0,4 \times 10^9/\text{л}$, что составляло более 5% от общего числа лейкоцитов (табл. 2).

У всех пациентов была получена периферическая кровь, выделена и забанкирована сыворотка. Сыворотка хранилась при -20°C до проведения анализа.

На момент взятия материала все пациенты, включая пациентов с солидными опухолями (группа сравнения 2), были разделены на 2 группы: пациенты, получавшие химиотерапевтическое лечение ($n = 18$), и пациенты, которые еще не получали химиотерапевтического лечения ($n = 17$).

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Нозологическая форма гемобластозов	Количество пациентов, n
Онкогематологическая группа (основная группа)	38
<i>Миелопролиферативные заболевания</i>	11
- Хронический эозинофильный лейкоз	1
- Острый миелобластный лейкоз	1
- Хронический миелоидный лейкоз	6
- Гиперэозинофильный синдром	3
<i>Хронические лимфопрлиферативные заболевания</i>	21
- Лимфома Ходжкина	12
- Неходжкинская лимфома	9
<i>Хроническая РТПХ</i>	6
Негематологическая группа (группы сравнения)	26
<i>Бронхиальная астма (группа сравнения 1)</i>	18
- Аллергическая	12
- Смешанная	4
- Неаллергическая, инфекционная	2
<i>Солитарные опухоли (группа сравнения 2)</i>	8
- Рак молочной железы	4
- Карцинома ротоносоглотки	1
- Карцинома яичников	1
- Остеогенная саркома	1
- Нефробластома	1

Определение концентрации триптазы и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови осуществлено методом иммунофлюоресцентного анализа на анализаторе UniCap 100 («Pharmacia», Швеция). В соответствии с инструкцией производителя аналитическая чувствительность теста для триптазы составила < 1,0 мкг/л, а специфичность (при оценке кросс-реактивности с гепарином) – < 0,01%. Аналитическая чувствительность теста для ЕСР составила < 2 мкг/л, а специфичность (при оценке перекрестной реакции с эозинофильной пероксидазой) – < 0,1%.

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭОЗИНОФИЛИИ

Степень эозинофилии, %	Количество пациентов, n
до 10%	8
11-20%	12
21-30%	4
31-50%	6
51-70%	4
Более 70%	1
Всего пациентов	38

В норме в сыворотке крови концентрация триптазы находится в пределах 2-14 мкг/л, а концентрация ЕСР 0-15 мкг/л.

Статистический анализ данных. Предварительным этапом статистической обработки стала проверка полученных данных на подчинение их нормальному распределению Гаусса. Как по содержанию эозинофилов, так и по остальным изученным показателям данные обследуемых групп не отвечали нормальному распределению Гаусса. В связи с этим нами для описания результатов была использована медиана [6], а обработка полученных данных была проведена при помощи статистической программы STATISTICA 6.0 с использованием таких непараметрических критериев как двухвыборочный критерий Колмогорова–Смирнова, U-тест Манна–Уитни, критерия Вальда–Вольфовица и корреляционного анализа Спирмена [1, 2].

Результаты

Первоначально было проведено сравнение двух групп пациентов для оценки влияния химиотерапевтического лечения на содержание исследуемых показателей – ЕСР и триптазы. Достоверных различий выявлено не было, по-

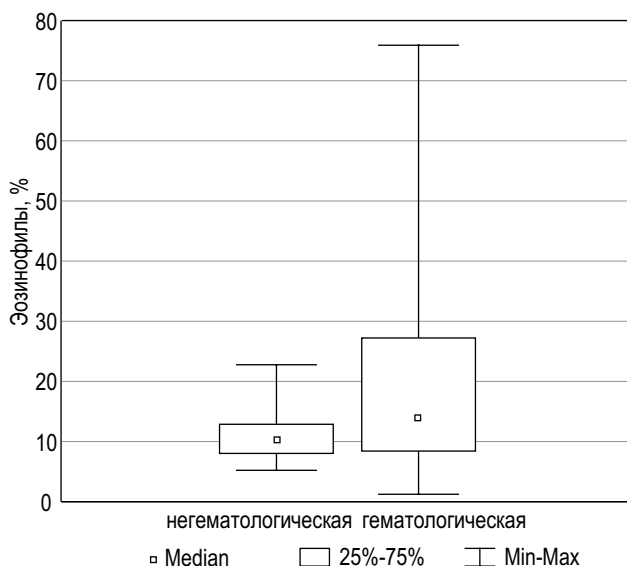


Рисунок 1. Сравнение относительного содержания эозинофилов гематологической и негематологической групп (p = 0,001)

Примечания. По вертикальной оси представлено относительное содержание эозинофилов в периферической крови. Относительное содержание эозинофилов в норме составляет 0-5% от общего числа лейкоцитов. Негематологическая группа включает в себя пациентов с бронхиальной астмой и солидными опухолями.

этому ретроспективно было проведено сравнение концентраций ЕСР и триптазы сначала в гематологической группе и негематологической, а затем в группах, разделенных по нозологиям, а именно: миелопролиферативные заболевания, лимфопролиферативные заболевания, группа РТПХ, группа солидных опухолей и группа бронхиальной астмы. Также проведено сопоставление относительного содержания эозинофилов онкогематологической группы с группой негематологической (группа сравнения).

При сравнении относительного содержания эозинофилов в двух общих группах – гематологической (M = 12,1) и негематологической группе (M = 10,2), включающей пациентов с БА и солидными опухолями, были выявлены достоверные различия (p = 0,001). В гематологической группе содержание эозинофилов примерно в 4 раза превышало содержание эозинофилов по сравнению с негематологической группой, несмотря на то, что медиана в двух группах практически одинаковая (рис. 1).

Содержание эозинофильного катионного белка в гематологической группе и негематологической группе достоверно различалось (p < 0,03). В гематологической группе (M = 17) концентрация эозинофильного катионного белка превы-

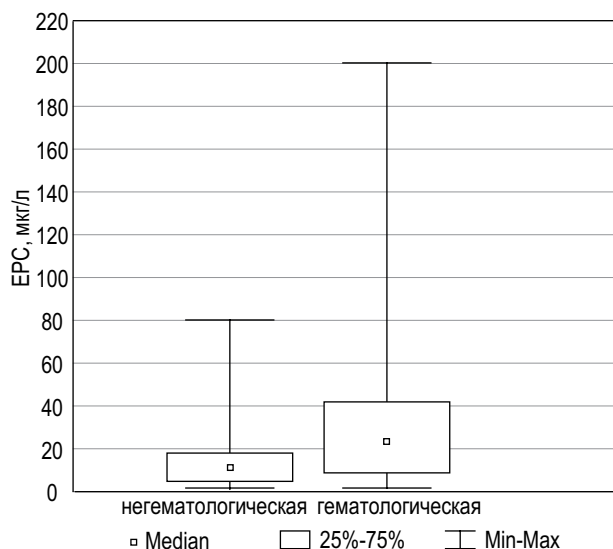


Рисунок 2. Концентрация ЕСР в сыворотке периферической крови больных гематологической и негематологической групп (p < 0,03)

Примечания. Негематологическая группа включает в себя пациентов с бронхиальной астмой и солидными опухолями. Концентрация ЕСР в сыворотке крови в норме составляет не больше 15 мкг/л.

шала содержание в группе сопоставления (M = 10,5). Максимальная концентрация ЕСР в гематологической группе составляла 200 мкг/л, в негематологической группе 80 мкг/л (рис. 2).

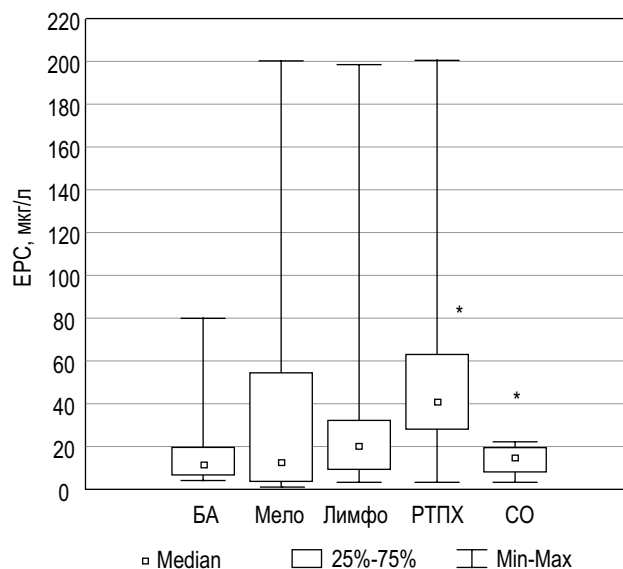


Рисунок 3. Концентрация ЕСР в сыворотке периферической крови больных, разделенных на группы по нозологиям

Примечания. * – выявлены достоверные различия между группой РТПХ и группой «солидные опухоли» (СО) (p < 0,03). Концентрация ЕСР в сыворотке крови в норме составляет не больше 15 мкг/л.

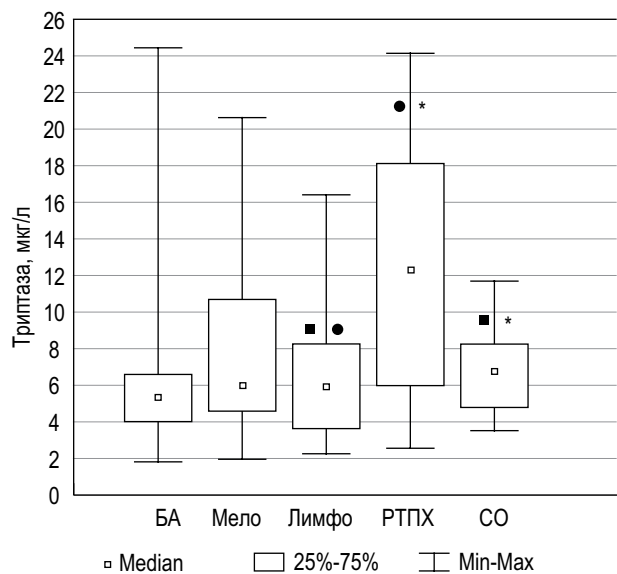


Рисунок 4. Концентрация триптазы в сыворотке периферической крови больных, разделенных на группы по нозологиям

Примечания.

■ – выявлены достоверные различия концентрации триптазы между группами лимфопролиферации и солидных опухолей (СО) ($p = 0,03$);
 * – РТПХ и группы СО ($p = 0,03$);
 ● – и между группами РТПХ и лимфопролиферации ($p < 0,05$).
 Концентрация триптазы в сыворотке крови в норме составляет 2-14 мкг/л.

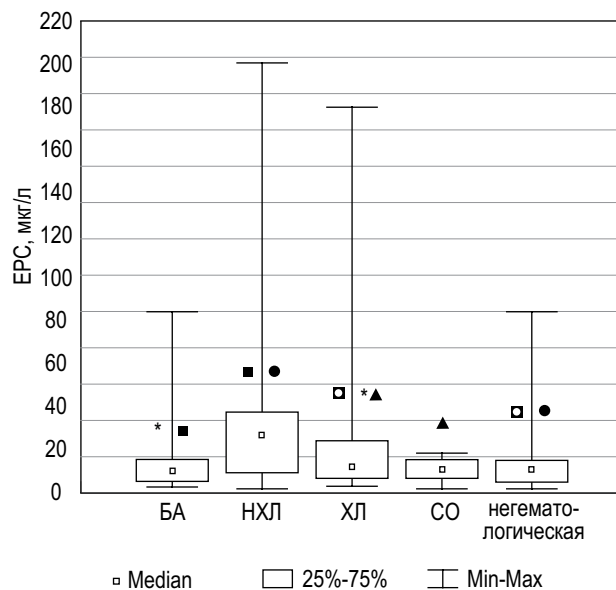


Рисунок 6. Сравнение концентраций ЕСР группы лимфопролиферации (ХЛ и НХЛ) и негематологической группы (БА и СО)

Примечания.

■ – выявлены достоверные различия концентрации ЕСР между группами НХЛ и БА ($p = 0,007$);
 * – БА и ХЛ ($p = 0,007$);
 ■ – ХЛ и негематологическая ($p = 0,02$);
 ▲ – ХЛ и СО ($p = 0,03$);
 ● – НХЛ и негематологическая (БА + СО) ($p = 0,02$).

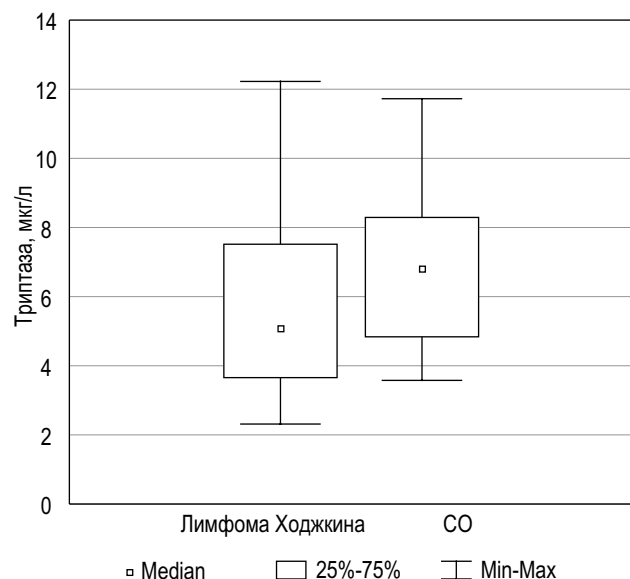


Рисунок 5. Сравнение уровня триптазы в сыворотке периферической крови больных группы лимфопролиферации (лимфома Ходжкина) и группы солидные опухоли (СО) ($p = 0,03$)

Примечание. Концентрация триптазы в сыворотке крови в норме составляет 2-14 мкг/л.

При сопоставлении концентрации эозинофильного катионного белка в исследуемых группах выявлено достоверное увеличение концентрации ЕСР в группе РТПХ ($M = 39,8$) по сравнению с негематологической группой ($M = 13,7$) ($p < 0,03$) (рис. 3).

При сопоставлении содержания триптазы в сыворотке крови пациентов всех исследуемых групп выявлены достоверные различия концентрации триптазы между группами РТПХ ($M = 12,3$), лимфопролиферации ($M = 6$) и группы солидных опухолей ($M = 6,8$) ($p = 0,03$) и между группами РТПХ и лимфопролиферации ($p < 0,05$) (рис. 4). Максимальная концентрация триптазы составила 24,1 мкг/л в группе РТПХ.

Концентрация триптазы в группе лимфопролиферации ($M = 6$) и негематологической (солидные опухоли) ($M = 7$) не выходила за пределы нормы, но достоверно отличалась меньшим содержанием в группе лимфопролиферации ($p = 0,03$). Максимальная концентрация триптазы в группе составила 12,2 мкг/л (рис. 5).

При сравнении концентраций ЕСР группы лимфопролиферации (ходжкинские и неходжкинские лимфомы) и негематологической

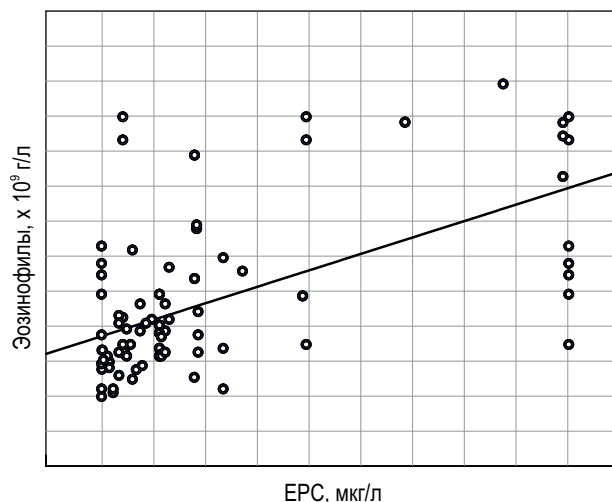


Рисунок 7. Корреляционная зависимость между уровнем ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в гематологической группе ($R = 0,51$, при $p = 0,000001$)

группы (БА и СО) выявлены следующие различия. Увеличение концентрации ЕСР в группе лимфопролиферации ($M = 19$) по сравнению с негематологической ($M = 10,5$) ($p = 0,007$). Для более детального сравнения группы лимфопролиферации проведено разделение на подгруппы ЛХ и НХЛ и сравнение этих подгрупп с группой сопоставления (БА и СО). Было выявлено повышенное содержание ЕСР в подгруппе с ХЛ ($M = 12$, при максимальном значении 172 мкг/л) и БА ($M = 10,5$) ($p < 0,01$) и в подгруппе с НХЛ ($M = 29,1$, при максимальном значении 197 мкг/л) и БА ($p = 0,02$) (рис. 6).

Концентрация ЕСР подгруппы ХЛ ($M = 12,6$, при максимальном содержании 172 мкг/л) в среднем достоверно ниже, чем в негематологической группе (солидные опухоли) ($M = 13,7$, при максимальном содержании 20,9 мкг/л) ($p = 0,03$).

При сравнении концентраций ЕСР подгруппы НХЛ и негематологической группы (БА и солидные опухоли) были выявлены различия ($p = 0,02$). Медиана гематологической группы составила 10,5 при максимальной концентрации ЕСР 80 мкг/л, в то время как медиана подгруппы НХЛ достоверно выше и составила 29,1 при максимальной концентрации 197 мкг/л. При сравнении концентраций ЕСР подгруппы ХЛ и негематологической группы (БА и солидные опухоли) также были выявлены различия ($p = 0,02$). Концентрация ЕСР подгруппы ХЛ достоверно выше ($M = 12,6$, при максимальном содержании 172 мкг/л), чем в гематологической группе ($M = 10,5$, при максимальной концентрации ЕСР 80 мкг/л).

Проведенный корреляционный анализ выявил следующие взаимосвязи между изучаемыми

признаками: достоверную прямую зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в гематологической группе пациентов ($R = 0,51$, при $p = 0,000001$) (рис. 7).

Отмечена достоверная прямая зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в группе пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями ($R = 0,9$, при $p = 0,000001$). Выявлена корреляционная зависимость между НХЛ ($R = 0,9$, при $p = 0,003$), ХЛ ($R = 0,8$, при $p = 0,002$) и абсолютным содержанием эозинофилов.

Также в исследуемых группах были выявлены аналогичные взаимосвязи между относительным содержанием эозинофилов и ЕСР.

Обсуждение

В последние годы актуальной и неизученной проблемой среди гемобластозов стала эозинофилия, развивающаяся при онкогематологических заболеваниях [13]. Особую клиническую значимость среди гемобластозов представляют заболевания с высокой степенью эозинофилии, патогенез которой не ясен. К ним относятся гиперэозинофильный синдром и хронические миелоидные лейкозы, ходжкинские и неходжкинские лимфомы, ассоциированные с эозинофилией [22].

Различия в содержании эозинофилов и эозинофильного катионного белка в исследованных группах больных связаны с различной ролью эозинофилов в патогенезе аллергических и онкогематологических заболеваний. Природа эозинофилии при онкологических и онкогематологических заболеваниях может быть сопряжена как с повышенным выходом эозинофилов собственно из опухолевого клона, так и с привлечением эозинофилов в результате продукции опухолевыми клетками различных цитокинов и хемокинов [23].

Различия в содержании ЕСР в группах лимфопролиферации и солидных опухолях, скорее всего, связаны с тем, что при хронических лимфопролиферативных заболеваниях трансформированные Т-клетки секретируют IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, эотаксин, принимающие участие в контроле дифференцировки стволовых клеток-предшественников эозинофильного ряда и, как следствие, вызывающие реактивную эозинофилию. IL-5 является ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов. Он способствует вовлечению этих клеток в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту [18].

Эозинофилия при злокачественных новообразованиях пока изучена недостаточно хорошо, но предположительно может быть рассмотрена как часть противоопухолевой защиты [21]. Эозинофилия периферической крови и опухолевая эозинофилия часто ассоциирована с некоторыми типами опухолей, а также возникает после иммунотерапии IL-2 и GM-CSF [18]. Инfiltrация солидной опухоли эозинофилами связана с положительным прогнозом, в то время как отсутствие эозинофилов более характерно для высокозлокачественных солидных опухолей. Показано, что бессобытийная выживаемость у онкологических пациентов, получавших лучевую терапию и ответивших на нее эозинофилией периферической крови, была в два раза больше, чем у больных, у которых такая терапия не индуцировала эозинофильного ответа [19].

Также выявлено достоверное увеличение концентрации ESR в группе РТПХ при сравнении с группой солидных опухолей. Данные литературы об эозинофилии, связанной с РТПХ, противоречивы. Было установлено, что у тех пациентов, у которых развивается эозинофилия после аллотрансплантации, наблюдается более благоприятный прогноз и низкий риск развития хронической РТПХ, в отличие от пациентов без эозинофилии, которые имеют большой риск развития хронической РТПХ (47% против 12%). В то же время другие авторы указывают, что эозинофилия может быть предиктором развития хронической РТПХ и даже ее единственным признаком, особенно в случае склеродермической формы РТПХ. В свою очередь многими авторами подтверждено, что нетяжелая форма хронической РТПХ ассоциируется с лучшей выживаемостью [21]. Таким образом, посттрансплантационная эозинофилия может рассматриваться как прогностический фактор хронической РТПХ, вероятности развития этой реакции и возможности выживания пациента [10].

Достоверные различия триптазы между группами лимфопролиферации и РТПХ, и группой солидных опухолей представляются затруднительными для объяснения, поскольку практически не имеют подтверждения или опровержения в литературе. Известно, что триптаза поддерживает не только хроническое воспаление при бронхиальной астме, повышая сосудистую проницаемость, хемотаксис эозинофилов и секрецию медиаторов, повышая экспрессию молекул межклеточной адгезии на эндотелиоцитах и эпителиальных клетках, но и является мощным фактором роста фибробластов и может служить

молекулярным звеном, связывающим активацию тучных клеток с фиброзом [17, 25]. Представляется возможным направленное действие триптазы на пролиферацию бластов при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) [27, 28]. У пациентов с острым миелоидным лейкозом, у которых было повышенное содержание триптазы после химиотерапии, при достижении полной ремиссии концентрация триптазы стала нормальной или близкой к нормальной. У пациентов, находившихся в полной клинико-гематологической ремиссии, но сохранивших повышенное содержание триптазы, гематологический рецидив основного заболевания развивался во всех случаях [29]. Триптаза также может быть использована как иммуногистохимический и прогностический маркер в диагностике мастоцитоза, при мониторинге миелолейкозов, особенно у пациентов, которые не имеют другого достоверного (генетического) маркера, связанного с заболеванием [27].

Заключение

Показана значимая роль количественного определения триптазы и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Определение уровня растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток целесообразно использовать для диагностики и мониторинга различных гиперэозинофильных состояний при онкогематологических заболеваниях.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за сотрудничество заведующей химиотерапевтическим отделением НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова – Вере Ивановне Антипенковой, заведующей гематологическим отделением городской клинической больницы № 17 – Альфии Сахабовне Незамутдимовой, заведующей гематологическим отделением городской клинической больницы № 31 – Алексеевой Юлии Алексеевне; врачу-гематологу первого терапевтического отделения СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Стадник Елене Александровне и Алексееву Сергею Михайловичу – врачу-гематологу Института детской гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Список литературы

1. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.: ил.
4. Комарова Л.С., Зуева Е.Е., Михайлова Н.Б., Буравцова Н.А., Нестерович И.И., Афанасьев Б.В., Тотолян А.А. Опыт определения триптазы и эозинофильного катионного белка у пациентов с эозинофилией различного происхождения // Мед. иммунология. — 2004. — Т. 6, № 3-5. — С. 353.
5. Комарова Л.С., Зуева Е.Е., Нестерович И.И., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В., Тотолян А.А. Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток в развитии эозинофилии при различных заболеваниях // Рос. иммунол. журн. — 2007. — Т. 1, № 10. — С. 27-33.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
7. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. / Под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и допол. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
8. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. — СПб., 1998. — 194-298 с.
9. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Т. 3-5. — СПб., 2000. — С. 204.
10. Aisa Y., Mori T., Nakazato T., Shimizu T., Yamazaki R., Ikeda Y., Okamoto S. Blood eosinophilia as a marker of favorable outcome after allogeneic stem cell transplantation // *Transpl. Int.* — 2007. — Vol. 20, Iss. 9. — P. 761-770.
11. Andreas R., Grimwade D., Cross N.C.P. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilia-associated chronic myeloproliferative disorders // *Haematologica/Hematol. J.* — 2007. — Vol. 92, N 9. — P. 1153-1158.
12. Ayalew Tefferi A., Patnaik M.M., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic // *Br. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 133. — P. 468-492.
13. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Review // *Br. J. Haematol.* — 2003. — Vol. 121. — P. 203-223.
14. Fletcher S., Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes // *Curr. Opin. Hematol.* — 2006. — P. 1-6.
15. Fletcher S., Bain B. Eosinophilic leukaemia // *Br. Med. Bull.* — 2007. — P. 1-13.
16. Gotlib J., Cross N.C.P., Gilliland D.G. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy // *Best Practice & Research Clinical Haematology.* — 2006. — Vol. 19, N 3. — P. 535-569.
17. Klion A.D., Noel P., Akin C., Law M.A., Gilliland D.G., Cools J., Metcalfe D.D., Nutman T.B. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 4660-4666.
18. Lotfi R., Lee J.J., Lotze M.T. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors // *J. Immunother.* — 2007. — Vol. 30, N 1. — P. 16-28.
19. Mingomataj E.C. Eosinophil-induced prognosis improvement of solid tumors could be enabled by their vesicle-mediated barrier permeability induction // *Med. Hypotheses.* — 2007. — P. 1-3.
20. Pardanani A., Reeder T., Li C-Y., Tefferi A. Eosinophils are derived from the neoplastic clone in patients with systemic mastocytosis and eosinophilia // *Leuk. Res.* — 2003. — Vol. 23. — P. 883-885.
21. Robinson D.S., Kay A.B., Wardlaw A.J. Eosinophils // *Clin. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 43-75.
22. Sade K., Mysels A., Levo Y., Kivity S. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients // *Eur. J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 18. — P. 196-201.
23. Schwartz R.S. The hypereosinophilic syndrome and the biology of cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, N 13. — P. 1199-1201.
24. Simon D., Simon H-U. Eosinophilic disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — P. 1291-1300.
25. Sperr W.R., Hauswirth A.W., Valent P. Tryptase a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia // *Leuk. Lymphoma.* — 2002. — Vol. 43, N 12. — P. 2257-2261.
26. Sperr W.R., Jordan J.H., Baghestanian M., Kiener H.P., Samorapoompichit P., Semper H., Hauswirth A., Scherthaner G.H., Chott A., Natter S., Kraft D., Valenta R., Schwartz L.B., Geissler K., Lechner K., Valent P. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia // *Blood.* — 2001. — Vol. 98, N 7. — P. 2200-2209.
27. Sperr W.R., Mitterbauer M., Mitterbauer G., Kundi M., Lechner U.K., Valent P. Quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia by tryptase monitoring identifies a group of patients with a high risk of relapse // *Clin Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, N 18. — P. 6536-6543.

28. Valent P., Samorapoompichit P., Sperr W.R., Horny H.P., Lechner K. Myelomastocytic leukemia: myeloid neoplasm characterized by partial differentiation of mast cell-lineage cells // Hematol. J. – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 90-94.

29. Wilkinson K., Velloso E.R.P., Lopes L.F., Lee C., Aster J.C., Shipp M.A., Aguiar R.C.T. Clo-

ning of the t(1;5)(q23;q33) in a myeloproliferative disorder associated with eosinophilia: involvement of PDGFRB and response to Imatinib // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 4187-4190.

поступила в редакцию 26.01.2008

принята к печати 30.05.2008