

© БЕРЕЗИКОВА Е.Н., ПОПОВА А.А., ТЕПЛЯКОВ А.Т., ШИЛОВ С.Н.,
МАЯНСКАЯ С.Д., ЯКОВЛЕВА Н.Ф., ЛУКША Е.Б., ГРЕБЕНКИНА И.А.,
ЗАХАРОВА Т.И., ЕГОРОВА Л.С., КАЗЬМИНА В.Ю.

УДК 616.127-005.4:616.12-008.46-036.12-018.74-056.7

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Е.Н. Березикова, А.А.Попова, А.Т. Тепляков, С.Н.Шилов, С.Д. Маянская,
Н.Ф.Яковлева, Е.Б.Лукша, И.А. Гребенкина, Т.И. Захарова, Л.С.Егорова, В.Ю.
Казьмина

Новосибирский государственный медицинский университет,
ректор – д.м.н. проф. И.О. Маринкин; кафедра поликлинической терапии и
ОВП, зав. – к.м.н., доцент А.А. Попова; НИИ кардиологии Томского научного
центра СОРАМН, директор – акад. РАМН Р.С. Карпов; Казанская
государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.

К.Ш. Зыятдинов.

***Резюме.** С целью изучения влияния полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (CCTTT)_n, Glu298Asp и диаллельного полиморфизма в четвертом интроне - VNTR intron 4 (4a/4b полиморфизм) гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) на состояние функции эндотелия и развитие ХСН у больных ИБС было обследовано 165 пациентов с ИБС, осложненной ХСН. Группу контроля составили 114 человек. Установлены ассоциативные взаимосвязи полиморфизма генов iNOS (CCTTT)_n и eNOS (Glu298Asp) с нарушением эндотелий зависимой вазодилатации и тяжестью течения ХСН.*

***Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность полиморфизмом генов iNOS, eNOS.*

Березикова Екатерина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail: berezikova@ngs.ru, тел. 8(383) 2246465.

Попова Анна Александровна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail: ann24@ngs.ru.

Тепляков Александр Трофимович – д.м.н., проф. заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; тел. 8(3822) 555404.

Анализ данных литературы свидетельствует о важной роли эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и, в особенности, при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Убедительно показано, что выработка оксида азота (NO) регулируется NO–синтазами, представленными несколькими типами: эндотелиальной NO–синтазой (eNOS), нейрональной и индуцибельной NO–синтазой (iNOS) [7]. Одной из наиболее важных и перспективных областей исследования функции eNOS в кардиологии является возможность оценки полиморфных вариантов этого фермента в качестве объективного маркера кардиоваскулярного риска [11]. В последние годы появились работы о взаимосвязи полиморфизмов генов eNOS с поражением органов-мишеней [4, 9, 10]. Установлено, что NO, экспрессия которого контролируется NO–синтазами, играет исключительно важную роль в эндотелий зависимой вазодилатации, и при многих патологических состояниях (в частности, при АГ, ИБС, ХСН, кардиомиопатиях) обнаруживается дисфункция эндотелия [6,8]. В связи с этим интерес исследователей привлекает структурная организация гена NO–синтазы. Мутация в данном гене теоретически может быть одной из детерминант ХСН и ее осложнений. В то же время влияние структурного полиморфизма гена

индуцибельной NO–синтазы (iNOS) фактически не изучалось у больных ХСН, хотя имеются указания на более выраженное негативное ее влияние на инотропную функцию ремоделированного миокарда [2].

Генетическая детерминация сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся причиной дисфункции миокарда, ремоделирования сердца с развитием хронической сердечной недостаточности, подтверждается популяционными и генетическими исследованиями [1].

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи полиморфизма гена индуцибельной NO–синтазы (iNOS) (CCTTT)_n, Glu298Asp и диаллельного полиморфизма в 4-м интроне - VNTR intron 4 (4a/4b полиморфизм) гена эндотелиальной NO–синтазы (eNOS) с состоянием функции эндотелия у больных ИБС, осложненной ХСН.

Материалы и методы

В исследование включено 165 больных ИБС со стенокардией напряжения I–III ФК (121 мужчина и 44 женщины) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст – $56,7 \pm 5,3$ лет с ХСН I–IV по NYHA. В группу контроля вошли 114 человек (54 мужчины и 60 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст – $53,2 \pm 4,9$, не имевших по данным клинического обследования и электрокардиографии признаков сердечно-сосудистых нарушений.

Всем пациентам производился забор генетического материала (букальный эпителий) с последующим типированием аллелей генов eNOS (полиморфные локусы Glu298Asp и VNTR intron 4 (4a/4b полиморфизм) и iNOS (количество повторов полиморфного пентануклеотида (CCTTT)_n). Для выделения ДНК использовали метод фенол - хлороформной экстракции [3].

Генотипирование проводилось методом ПЦР, использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН).

Эндотелиальная дисфункция оценивалась доплерометрическим измерением диаметра плечевой артерии (аппарат «Sonolim Versa Plus», Simens, Германия) по методике Celermajer S. [12] в покое и в пробе с реактивной гиперемией и

нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗД) проводили пробу с реактивной гиперемией. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗД) оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина 0,0005г.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13,0. Сравнение частот встречаемости генотипов полиморфных локусов в различных популяциях проводили методом χ^2 . Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Диаметр плечевой артерии в покое, по сравнению с группой контроля, у всех больных отличался в меньшую сторону, что свидетельствовало, что у пациентов ХСН была нарушена как эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗД), так и эндотелий независимая вазодилатация (ЭНЗД). Причем, эндотелиальная дисфункция прямо коррелировала с тяжестью процесса ($r=0,7354$, $p<0,05$), о чем свидетельствует явное снижение эндотелий зависимой вазодилатации у пациентов с высокими функциональными классами по отношению к пациентам с начальными классами ХСН.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис. 1.

При изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в исследованной выборке больных чаще встречались аллель Glu и генотип Glu/Glu. Подобное распределение частот

аллелей и генотипов данного полиморфизма наблюдается также в московской популяции [5], в греческом исследовании [14] и польской [13] выборках.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS в целом в группе больных и в группе контроля соответствует закону Харди–Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис. 2.

Достоверно значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей гена eNOS (VNTR intron 4) в целом у больных ХСН и в группе контроля не установлено.

Результаты исследования сосудодвигательной функции эндотелия у больных с разными генотипами полиморфных локусов Glu298Asp и VNTR intron 4 гена eNOS представлены в табл. 1.

В связи с небольшим количеством пациентов с генотипами Asp/Asp полиморфного локуса Glu298Asp и 4a/4a полиморфного локуса VNTR intron 4 эти больные были объединены с пациентами, имеющими генотипы Glu/Asp и 4a/4b, соответственно. Как видно из табл. 1., среди пациентов с генотипом Glu/Glu полиморфного локуса Glu298Asp - ЭЗВД и ЭНЗВД были существенно снижены по сравнению таковыми у пациентов с аллелем Asp ($6,8 \pm 0,26$ против $7,9 \pm 0,29$ и $12,1 \pm 0,39$ против $14,6 \pm 0,36$ соответственно, $p < 0,05$). Вместе с тем, статистически значимых различий значений данного показателя у пациентов с разными генотипами полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS не было обнаружено.

Распределение частот встречаемости количества повторов полиморфного пентануклеотида (CCTTT)_n гена iNOS в группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса (CCTTT)_n гена iNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис 3.

По данным распределения частот генотипов гена iNOS (CCTTT)_n у больных ХСН установлены достоверные ($p < 0,05$) различия с группой здоровых: частота

повторов (CCTTT)₁₃ и (CCTTT)₁₄ преобладала в группе больных по сравнению с контролем (27,3% и 12,3% для (CCTTT)₁₃, 9,8% и 1,8% для (CCTTT)₁₄ соответственно), а количество повторов (CCTTT)₁₀ чаще регистрировалось в группе контроля по сравнению с группой больных (5,2% против 2,4%, $p < 0,05$).

Среди пациентов, где количество повторов гена iNOS составило (CCTTT)₁₄ - ЭЗВД и ЭНЗВД были достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению таковыми у пациентов, где количество повторов гена iNOS составило (CCTTT)₁₀ и (CCTTT)₁₁ ($6,8 \pm 0,26$ против $7,9 \pm 0,29$ и $12,1 \pm 0,39$ против $14,6 \pm 0,36$ соответственно, $p < 0,05$).

В ходе проведенного исследования выявлено, что увеличение количества повторов полиморфного локуса (CCTTT)_n гена iNOS до 14 ассоциировано с прогрессированием дисфункции эндотелия, развитием и ФК тяжести клинических проявлений ХСН, в то время как при уменьшении количества повторов (CCTTT)₁₀ наблюдалось снижение тяжести течения заболевания. У лиц, гомозиготных по аллелю Glu полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS, диагностировались более выраженные нарушения ЭЗВД по сравнению с носителями аллеля 298Asp. В ходе исследования не было обнаружено взаимосвязи полиморфизма VNTR intron 4 гена eNOS с развитием и тяжестью ХСН, а также развитием дисфункции эндотелия у больных ИБС.

GENETIC PREDICTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE

E.N.Berezikova, A.A.Popova, A.T.Teplyakov, S.N.Shilov, S.D.Mayanskaya,
N.F.Yakovleva, E.B.Luksha, I.A. Grebenkina, T.I. Zaharova, L.S. Egorova, V.U.

Kazmina

Abstract. Endothelial dysfunction plays an important role in patients with ischemic heart disease (IHD) especially with chronic heart failure (CHF). We studied the influence of polymorphism of inducible NO-synthase (iNOS) (CCTTT)_n, Glu298Asp gene of and diallele polymorphism in the fourth introne - VNTR intron

4 (4a/4b polymorphism) of gene of endothelial NO-synthase (eNOS) on endothelial function and CHF development in 165 patients with IHD complicated by CHF. The control group included 114 persons. The associative relations of polymorphism of iNOS (CCTTT)n and eNOS (Glu298Asp) genes with disturbances in endothelial dependent vasodilatation and severity of CHF were determined.

Key words: endothelial dysfunction, chronic heart failure, polymorphism of genes iNOS, eNOS.

Литература

1. Батюшин М.М. Популяционно-генетические аспекты прогнозирования ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – №7. – С. 25-28.
2. Гарматина О. Ю., Ткаченко М. Н., Мойбенко А. А. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца // Журнал академии медицинских наук. – 2005. – Т. 11, №4. – С. 645-650.
3. Денисов Е. Н., Коц Я. И., Метельская В. А. и др. О роли оксида азота в эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2007. – 8, 1. – 52-54.
4. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, №3. – С. 86-90.
5. Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П., Гаврилов Д.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp гена эндотелиальной NO – синтазы и C242Trp22phox гена NADPH-оксидазы // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т.8, №6. – С. 274-278.

6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин эффективно влияет на все компоненты метаболического синдрома. В чем секрет? // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – Т.2, №2. – С. 76-80.
7. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестник ДВО РАН.- 2006, 6. -7-80.
8. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // Тер архив. – 2000.. – Т.4. – С. 75-77.
9. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни //Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, №3. – С. 107-114.
10. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И. и др. Полиморфизм гена NO-синтазы и структурно- функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, №3. – С. 67-71.
11. Casas J. P., Cavalleri G. L., Bautista L. E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am J Epidemiol. – 2006. – Т. 164, №10. – С. 921-935.
12. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis// Lancet. – 1992. – Т.340. – С. 1111-1115.
13. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study // J Hum Hypertens. – 2005. –Vol. 19, №5. – С. 413-420.
14. Wolf B., Grabe H. J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample // J Hypertens. – 2005. – Vol. 23, №7. – С. 1361-1366.

© ВОРОТНИКОВ И.Б., ПОСПЕЛОВА Т.И., ЛЯМКИНА А.С., ГРИЦАЙ Л.Н., ЧЕРНЯВСКИЙ Д.Б.

УДК 616.155.194:616-006.04:616.1-02

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И.Б. Воротников, Т.И. Поспелова, А.С. Лямкина, Л.Н. Грицай,
Д.Б. Чернявский

Областной детский онкогематологический центр, Новосибирская обл., гл. врач – Заслуж. врач РФ В.Д. Злобина; Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.О. Маринкин; кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, зав. – д.м.н. проф.

Т.И. Поспелова.

Резюме. *Анемия является частым осложнением злокачественных новообразований (ЗН). В обзоре рассмотрены вопросы патогенеза анемии у больных со ЗН, в том числе обсуждается роль рекомбинантного человеческого эритропоэтина, как основного метода лечения анемии на фоне противоопухолевой терапии.*

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, анемия, эритропоэтин, гемотрансфузии.*

Воротников Иван Борисович – к.м.н., соискатель кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

Поспелова Татьяна Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

Лямкина Анна Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

Современные эффективные программы полихимиотерапии значительно улучшили прогноз при злокачественных новообразованиях (ЗН) у детей.

Вместе с тем, во многих клинических исследованиях было показано, что у большинства пациентов со ЗН наблюдается снижение уровня гемоглобина как вследствие основного заболевания, так и в результате проводимой противоопухолевой терапии [25]. В ряде исследований, включавших данные о 25093 пациентах, показано, что около 80% больных детского возраста онкогематологических клиник Европы имели анемию различной степени тяжести, особенно в более выраженных стадиях прогрессивного роста опухолевых клеток [27]. Принято считать, что причинами анемии у детей с онкологическими заболеваниями являются: повреждение нормального гемопоэза в костном мозге злокачественными опухолевыми клетками, желудочно-кишечные кровотечения, аутоиммунный гемолиз, недостаточность железа, фолиевой кислоты и витамина В12, поражение почек и печени злокачественным новообразованием и миелосупрессивные эффекты проводимой полихимиотерапии и лучевой терапии (явления панцитопении в периферической крови). В то же время, у 50 - 70 % пациентов, по данным различных авторов, не выявляется ни одной из вышеперечисленных причин, хотя отмечаются сниженные уровни гемоглобина [2, 5, 25, 26].

Хроническая анемия у детей со злокачественными новообразованиями является частью так называемого гематологического стресс-синдрома (ГСС), который проявляется в виде гематологических реакций на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, травмой или опухолевым процессом. Гематологические реакции ГСС включают анемию, лейкоцитоз и тромбоцитоз на фоне соответствующих гемопоэтических факторов роста, цитокинов, а также метаболических изменений, касающихся железа, трансферрина, фолатов, холестерина и факторов свертывания. ГСС включает также важные изменения системы макрофагов-моноцитов. Анемия у детей с инфекционными, воспалительными и неопластическими заболеваниями обычно нормохромная и нормоцитарная, умеренной степени тяжести с уровнями гемоглобина от 90 до 110 г/л. По степени выраженности выделяют легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию. В табл. 1 показаны критерии анемии, принятые в настоящее

время Всемирной организацией здравоохранения (WHO), Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) и Национального института рака США (NCI).

Анемия злокачественных новообразований (АЗН) «Cancer-related anemia» относится к эритропоэтиндефицитным анемиям [8]. Эта группа анемий относится к гипопролиферативным, гипорегенераторным анемиям с низкими числами ретикулоцитов (ретикулоцитопения), не соответствующим степени анемии. Характерным патофизиологическим механизмом развития анемического синдрома у детей с онкогематологическими заболеваниями является интенсивное взаимодействие иммунной системы с популяцией опухолевых клеток, как чужеродного антигена, что приводит к укорочению периода жизни эритроцитов и супрессии ранних эритроидных предшественников, уменьшению реутилизации железа клетками костного мозга и неадекватной продукции эритропоэтина (ЭПО). Анемия, развивающаяся при неопластических процессах, из-за повышенной секреции фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), вызвана действием интерферонов (ИФ), которые напрямую вызывают угнетение высвобождения железа из макрофагов и уменьшение включения железа в эритроциты, увеличение продукции ферритина, нарушение связывания трансферрина с сывороточным трансферриновым рецептором (с-ТФР) [8]. Так, строматическая костная ткань под действием факторов некроза опухолей продуцирует интерферон- β , а Т-лимфоциты под действием ИЛ- 1β – интерферон- γ . ФНО может стимулировать высвобождение ИЛ- 1β из макрофагов, которые, в свою очередь, могут стимулировать освобождение ИФ- γ из Т-лимфоцитов. Цитокины, влияя на обмен железа, негативно воздействуют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза, а также подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда через снижение концентрации информационной (мессенджер) РНК и супрессию чувствительности эритропоэтин-чувствительных клеток к гормону. Кроме того, активированные мононуклеарные фагоциты при новообразованиях

освобождают не только провоспалительные цитокины, но и реактивные перекисные соединения, которые также подавляют экспрессию гена эритропоэтина в почечной и печеночной ткани. Сами гиперактивированные моноциты-макрофаги и цитокины (ИФ- γ , ФНО, ИЛ-1 β), действуя синергетически [20], повышают экспрессию друг друга и способны приводить к апоптозу эритроцитов, дисэритропоэзу и анемии, обусловленной снижением образования эритроидных клеток и уменьшением периода их жизни в циркуляции со 120 дней (в норме) до 90-60 дней, преждевременной их секвестрации и деструкции, путем разрушения мембраны [3], а также путем активации внеэритроцитарного гемолиза, эритрофагоцитоза, приводя потенциально к возникновению анемии (рис.1). Цитокины косвенно ответственны за отсутствие эффекта эритропоэтина на костный мозг, а проводимое эффективное терапевтическое лечение рекомбинантным эритропоэтином у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями может быть частично объяснено преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники. Приблизительно у 50% детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и практически у всех детей с тяжелыми повреждениями почек на фоне злокачественных солидных опухолей реакция эритроидных предшественников на ЭПО нарушена, то есть отсутствует нормальный механизм обратной связи, при котором повышение уровня ЭПО соответствует падению уровня гемоглобина. Доказательства того, что у пациентов с анемией злокачественных новообразований (АН) продукция эндогенного ЭПО неадекватна, впервые получены в ряде исследований [7, 8, 11, 28].

Обнаружен фактор, индуцирующий развитие анемии (ФИА) [21], вырабатываемый клетками опухолевой ткани. ФИА обнаруживается не только в плазме, но также в цитозоле и ядерной фракции неопластических клеток. Фактор является специфичным для анемии злокачественных новообразований в далеко зашедших стадиях опухолевого роста и не связан с патофизиологией хронических воспалительных заболеваний. Данный фактор, ингибируя

метаболизм в эритроцитах (поступление глюкозы, активность пируваткиназы и снижая концентрацию АТФ), уменьшает осмотическую резистентность клеток, приводя к клеточному гемолизу.

В последние годы большое внимание уделяют действию ИЛ-6 и, в частности, вызываемому им повышению продукции гепсидина в печени. Гепсидин значительно снижает абсорбцию железа энтероцитами тонкой кишки, а также тормозит выход накопленного железа из макрофагов [14]. Кроме того, связываясь с мембранным белком ферропортином – основным экспортером железа из клетки, вызывает его интернализацию и последующую деградацию в цитоплазме клетки.

Отличительными чертами анемии при онкологических и онкогематологических заболеваниях у детей, как и других АХЗ являются: низкие уровни сывороточного железа, снижение ОЖСС, низкое насыщение трансферрина на фоне присутствия адекватных запасов ферритина в сыворотке крови и по исследованию костного мозга. Так, цитокины (ФНО, ИЛ-1 β), активируя экспрессию цепей ферритина, действуя, по-видимому, на уровне транскрипции и трансляции, способны нарушать метаболизм железа и приводить к гипоферремии путем индукции синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах. В результате ферритин остается в этих клетках значительно насыщенным включенным железом, быстро захватывающим последнее и относительно медленно освобождая его [33]. Ферритин может действовать в качестве «ловушки» для железа, которое иначе могло бы быть доступно для эритропоэза. ИЛ-1 β и ФНО вызывают супрессию кишечной ассимиляции железа, уменьшение перехода железа из макрофагов в плазму и повышенный синтез ферритина. Вместе с ФНО, ИЛ-1 β стимулируют костномозговые стромальные клетки и Т-лимфоциты к выработке ИФ- β и ИФ- γ соответственно, оба интерферона приводят к супрессии ранних эритроидных предшественников.

В современной литературе обсуждается применение для диагностики дефицита железа и хронических воспалительных и онкологических процессов

высокочувствительного и высокоспецифичного метода определения концентрации с-ТФР [8]. с-ТФР - трансмембранный гликопротеин, локализующийся на интенсивно делящихся клетках и обеспечивающий поступление железа внутрь клетки. Степень его экспрессии связана с пролиферативным статусом клеток. Приблизительно 80% с-ТФР сосредоточены на незрелых клетках эритроидного ряда. Уровень с-ТФР существенно повышается при дефиците железа и остается в пределах референтных значений в условиях воспаления, таким образом, может предлагаться как перспективный критерий для дифференциальной диагностики дефицита железа при различных, в том числе воспалительных заболеваниях. Выявлено, что динамика содержания с-ТФР может косвенно отражать изменения пролиферативного потенциала костного мозга, что позволяет мониторировать процессы, происходящие в костном мозге при лечении больных с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от длительности проведения химиотерапевтического лечения [1, 15, 16]. К недостаткам метода определения концентрации с-ТФР пока еще относится отсутствие четкой международной стандартизации. В связи с этим референтные диапазоны значительно варьируют в соответствии со спецификацией производителя.

Конечным результатом снижения уровня гемоглобина является уменьшение кислородной емкости крови и, соответственно, тканевая гипоксия. В связи с развитием гипоксии анемия существенно влияет на биологию опухоли, активируя рост опухоли и метастазирование [22]. Опухолевая клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, включает механизмы приспособления. В частности, это продукция индуцируемого гипоксией фактора α (hypoxia-inducible factor α – HIF: HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), являющегося в комплексе с β -субъединицей рецептора ядерного транслокатора (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator – ARNT) фактором транскрипции ряда генов, в частности, гена сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) [9]. Цитокин VEGF является

основным промотором неоангиогенеза и способствует росту опухоли и ее метастазированию. В условиях нормального содержания кислорода в тканях белки HIF быстро разрушаются и активации ангиогенеза не происходит. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом – спонтанных мутаций. Одним из следствий такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена Trp53, индуцирующие апоптоз клеток с измененным геномом [18]. Нарушения работы этого гена могут значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатическим препаратам и сделать ее агрессивной. При гипоксии компенсаторно увеличивается кровоснабжение опухоли, она начинает расти быстрее [2]. Коррекция анемии улучшает оксигенацию опухоли. Неадекватность в продукции ЭПО у детей с онкогематологическими заболеваниями может быть объяснена множественными патогенетическими механизмами. Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО в этих условиях: 1) воспалительный компонент, присущий опухоли; 2) повреждение почек, обусловленное развитием или прогрессированием опухолевого роста; 3) химиопрепараты, используемые при проведении специфического полихимиотерапевтического лечения опухоли [23, 32, 37].

В современной литературе большинство авторов пишут о необходимости своевременной коррекции анемии, сопровождающей опухолевый процесс, так как ранняя коррекция анемии может повысить выживаемость больных, предупредить ухудшение качества жизни (КЖ), связанное с проведением химиотерапии, лучевого лечения и купировать проявления анемического синдрома [19]. Трансфузии эритроцитов дают немедленный эффект и долгое время являлись единственным способом лечения анемии у детей с онкогематологическими заболеваниями [4]. Однако, проведение гемотрансфузии связано с определенными рисками, такими как вероятность развития острых и хронических трансфузионных реакций, аллоиммунизации, реакции трансплантат против хозяина, инфицирования ВИЧ, вирусными гепатитами В и С, цитомегаловирусной инфекцией и др. Переливание

эритроцитарной массы нередко сопровождается перегрузкой железом печени и миокарда [11, 34, 36]. Таким образом, преимущества трансфузий ограничены, а недостатки составляют довольно большой список факторов риска [10]. Поэтому большим успехом в коррекции или облегчении анемии у пациентов с различными новообразованиями явилась рациональная терапия препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Рч-ЭПО), имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузионной политикой [10].

Рч-ЭПО, предложенный в качестве терапии анемического синдрома, является безопасным и эффективным средством в коррекции анемии злокачественных новообразований и резко уменьшает потребность в гемотрансфузиях [17, 24, 29]. ЭПО не является фактором, влияющим на рост опухоли [30, 31, 35]. Рч-ЭПО может быть абсолютно безопасно использован при миелосупрессивной терапии или облучении без повреждения эритроидных и миелоидных предшественников [13, 20]. Терапия рч-ЭПО может влиять на основные патогенетические механизмы развития анемического синдрома у больных опухолями. При добавлении рч-ЭПО к среде *in vitro* может быть отменено эритроидное ингибирование, вызванное ИФ-бета или гамма. Эти результаты указывают, что терапевтический эффект рч-ЭПО, наблюдаемый у пациентов с АЗН, может быть частично обусловлен преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники [3]. Терапия препаратами рч-ЭПО имеет значительные преимущества перед традиционными гемотрансфузиями: физиологичность воздействия, возможность амбулаторного лечения, отсутствие факторов риска терапии, значительное улучшение качества жизни пациента [6, 14].

Таким образом, в реальной клинической ситуации у детей с онкогематологическими заболеваниями назначение рч-ЭПО, как альтернативного, патогенетического метода лечения анемического синдрома, является основным рекомендованным методом лечения. Рч-ЭПО - безопасное и эффективное средство, позволяющее успешно «синхронизировать» лечение анемического синдрома с введением цитостатических препаратов в

большинстве схем химиотерапии у детей. Широкое внедрение в отечественную практику рч-ЭПО позволяет значительно улучшить сопроводительную терапию злокачественных новообразований у детей.

MECHANISMS OF ANEMIA SYNDROME DEVELOPMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES IN CHILDREN

I.B. Vorotnikov, T.I. Pospelova, A.S. Lyamkina, L.N. Gricay,
D.B. Chernyavskiy

Regional Children Oncohaematological Center, Novosibirsk region
Novosibirsk State Medical University, Russian Federation
Novosibirsk Clinical Hospital № 2, Russian Federation

Abstract. Anemia is a frequent complication of malignant neoplasms (MN). The paper presents pathogenesis of anemia in patients with MN. The role of recombinant human erythropoietin in anemia treatment in combination with anti-tumor therapy is discussed.

Key words: malignant neoplasm, anemia, erythropoietin, hemotransfusion.

Литература

1. Бокова Е.В., Ковригина Е.С., Румянцева Ю.В. и др. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей // Рос. педиатр. журн. – 2006. – №6. – С. 9-12.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Этиология и патогенез анемии при злокачественных новообразованиях // Вопр.гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т.1, 3 (1). – С. 50-55.
3. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М., 2003. – 448с.

4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей // СПб: Изд-во «Питер». – 2000. – 320 с.
5. Barrett-Lee P.J., Ludwig H., Birgegard G. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey // *Oncology*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 34-48.
6. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, №10. – P.1611-1618.
7. Begnin Y., Yerna M., Loo M. et al. Erythropoiesis in multiply myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production // *Br. J. Haematol.* – 1992. – Vol.82. – P.648-653
8. Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey // *Eur. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 77. – P. 378-386.
9. Bunn H.F., Poyton R.O. Activation of the HIF pathway in cancer // *Curr Opin Gen Dev.* – 2001. – №11. – P. 293-299.
10. Couture F., Turner A.R., Melosky B. et al. Prior red blood cell transfusions in cancer patients increase the risk of subsequent transfusions with or without recombinant human erythropoietin management // *Oncologist*. – 2005. – № 10 (1). – P. 63-71.
11. Cox R., Musial T., Gyde O.H.B. Reduced erythropoietin levels as a cause of anaemia in patients with lung cancer // *Eur. J. Cancer. Oncol.* – 1986. – Vol.22. – P.511-514.
12. Crawford J. Erythropoietin: high profile, high scrutiny // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, №9. – P. 1021-1023.
13. Crawford J., Robert F., Perry M.C. et al. Anemia Prevention in NSCLC Group. A randomized trial comparing immediate versus delayed treatment of anemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small cell lung cancer scheduled

to receive first-line chemotherapy // J. Thorac. Oncol. – 2007. – Vol. 2, № 3 – P. 210-220.

14. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. // Blood. – 2005. – №106. – p. 746 – 748.

15. Feelders R.A., Vreugdenhil G., van Dijk J.P. et al. Decreased affinity and number of transferrin receptors on erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis // Am. J. Hematol. – 1993. – №43. – P. 200-204.

16. Fillet G., Beguin Y., Baldelli L. Monitoring of erythropoiesis by the serum transferrin receptor and erythropoietin // Acta Clin. Belg. – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 146-154.

17. Gascon P., Jones M., Justy J. Once-weekly 40000 IU epoetin alfa mixed tumor studies: Meta-analysis // Ann. Oncol. – 2006. – Vol.17. – P. 294.

18. Graeber T.G. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours // Nature. – 1996. – № 379. – P. 88-91.

19. Grogan M., Thomas G.M., Melamed J. et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix // Cancer. – 1999. – № 86. – P.1528-1536.

20. Henry D.H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1994. – № 8. – P. 961-974.

21. Howrourian M.R., Kasper C., Oberhoff C. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. – In: Erythropoietin in cancer supportive treatment // M. Ehmer. Marcel Dekker Inc., N.Y. – 1996 – P. 13-34.

22. Hurter B., Bush N.J. Cancer-related anemia: clinical review and management update // Clin. J. Oncol. Nurs. – 2007. – Vol. 11, №3. – P. 349-59.

23. Kokhaei P., Abdalla A.O., Hansson L. et al. Expression of erythropoietin receptor and in vitro functional effects of epoetins in B-cell malignancies // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol.13, № 12. – P. 3536-3544.

24. Littlewood T.J., Schenkel B., Liss M. Effect of patient exclusion criteria on the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cancer-related anemia // *Oncologist*. – 2005. – Vol.10, № 5. – P.357-360.
25. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients // *Semin. Oncol.* – 1998. – №25. – P. 2-6.
26. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease // *Blood*. – 1992. – Vol. 80. – P. 1639-1647.
27. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 448-450.
28. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1689-1692.
29. Moebus V., Lueck H., Thomssen C. et al. The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial) // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 18.
30. Moyo V., Lefebvre P., Duh M.S. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis // *Ann. Hematol.* – 2008. – Vol.87, №7. – P.527-536.
31. Nowrousian MR. Regarding "randomized comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa in anemic patients with cancer receiving chemotherapy" // *Oncologist*. – 2006. – Vol.11, №5. – P. 535-536.
32. Rafanelli D., Grossi A., Longo G. et al. Recombinant human erythropoietin for treatment of myelodysplastic syndromes – *Leukemia* – 1992. – № 6. – P. 323-327.
33. Salvazini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukin 1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1991. – № 9. – P. 241-246.

34. Stockman J.A. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1986. – № 33. – P. 111-128.
35. Vanstraelen G., Baron F., Willems E. et al. Recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen: low donor chimerism predicts for poor response // *Exp. Hematol.* – 2006. – Vol. 34, №7. – P.841-850.
36. Weiss, G., Goodnough, L. T. (2005). Anemia of Chronic Disease. // *NEJM* . – 2005. – Vol.352. – P.1011-1023.
37. Wolff M., Jelkmann W. Effects of chemotherapeutic and immunosuppressive drugs on the production of erythropoietin in human hepatoma cultures // *Ann. Hematol.* – 1993. – № 66 – P.27-31.