

10. O'Donnell, J. Elevated plasma factor VIII levels – a novel risk factor for venous thromboembolism / J. O'Donnell, M. Laffan // Clin. Lab. – 2001. – Vol. 47 (1–2). – P. 1–6.

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, заведующий отделением гематологии клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: sam-med@mail.ru.

Косякова Юлия Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: Kosyuy1@yandex.ru.

Гриценко Тарас Алексеевич, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: taras876@mail.ru.

Берман Юлия Олеговна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: berman.yuliya@mail.ru.

Никулина Наталья Алексеевна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50. тел./факс (846) 241-92-85.

Нетроголова Любовь Александровна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: netr12345@yandex.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 264-79-72, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: Dagi2006@rambler.ru.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 264-79-72, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

УДК 616.155.392.8-036; 616-091.818

© Д.А. Лунев, Е.Г. Овсянникова, К.Д. Капланов, 2011

Д.А. Лунев¹, Е.Г. Овсянникова¹, К.Д. Капланов²

ПОКАЗАТЕЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДУКТОРА АПОПТОЗА БЕЛКА P53 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ТЕРАПИИ ГЛИВЕКОМ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

Представлены результаты концентрации индуктора апоптоза белка p53 у 60 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в зависимости от всех видов ответа (оптимальный, субоптимальный, неудача терапии) получавших терапию гливекком.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, гливек, апоптоз, p53.

THE CONCENTRATION INDICATORS OF APOPTOSIS PROTEIN P53 IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TO THERAPY OF GLEEVEC

The article presents the results of the concentration of inducer of apoptosis protein p53 in 60 patients with chronic myeloid leukemia (CML) according to all types of response (optimal, suboptimal, the failure of therapy), treated with gleevec.

Key words: *chronic myeloid leukemia, gleevec, apoptosis, p53.*

Настоящей революцией в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в конце прошлого столетия благодаря глубокому изучению патогенеза болезни стало открытие препарата с антитирозинкиназной активностью – гливек, который позволил получить полные гематологические, цитогенетические, молекулярные ответы у большого количества больных [3, 4, 7].

Однако, несмотря на полученные положительные результаты, у некоторых больных ХМЛ возникает резистентность к гливеку. Это может быть связано с мутацией BCR-ABL гена, обладающего антиапоптотическим действием на опухолевые клетки, и появлением дополнительных клональных изменений, обладающих высокой пролиферативной активностью, угнетением апоптоза [1, 5, 7, 8, 11].

Известно, что подавление онкосупрессорной функции ключевого гена p53, который принимает участие в развитии митохондриального пути апоптотической программы, способствует возникновению опухолевых заболеваний (в частности, ХМЛ), а также развитию резистентности к химиотерапии [1, 2, 6, 9].

Цель: определить клинико-диагностическое значение концентрации индуктора апоптоза белка p53 в сыворотке крови у больных ХМЛ, получающих терапию гливеком.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 больных ХМЛ, получающих терапию ингибитором тирозинкиназы первого поколения – иматинибом мезилатом (гливек), исключены больные с сопутствующими заболеваниями, при которых может изменяться концентрация белка p53.

Средний возраст больных – $52,57 \pm 1,59$ лет, продолжительность предшествующей гливеку терапии составляла от 1 месяца до 9 лет. Анализ эффективности проводимой терапии оценивался нами согласно рекомендациям Европейского общества по изучению хронического миелолейкоза European Leukemia Net (ELN-2009) [12].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистической программы SPSS Statistics 17.0. Анализ данных включал в себя среднее значение, ошибку средней арифметической. Для определения достоверности показателей использовали двусторонний Стьюдента (t). Проверка выборки на нормальность распределения проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой по Лилли-Форю.

Со всеми больными проводились молекулярно-генетические исследования крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – количественная оценка экспрессии химерного гена BCR-ABL типа p210; исследования костного мозга: цитологические (миелограмма), цитохимические, цитогенетические – определение транслокации t (9; 22) (q34; q11), молекулярно-цитогенетические – флуоресцентная in situ гибридизация хромосом (FISH) с ДНК зондом к слитному гену BCR-ABL.

Концентрацию белка p53 определяли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения протеина p53 в человеческой сыворотке фирмы Bender MedSystems (Австрия). Использовалась аппаратура для иммуноферментного анализа (Universal Microplate Reader (США), Auto Strip Waiher (США), Vortemp, Bio Tek Instruments, Inc (США)).

В контрольную группу вошли 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой больных ХМЛ. Среднее значение концентрации p53 у здоровых лиц составило – $1,16 \pm 0,18$ Е/мл, что сопоставимо с данными сопроводительной аннотации к набору реагентов и принято за норму.

Ввиду того, что работа является комплексной (первые фрагменты по изучению концентрации белка p53 были выполнены А.К. Сарсенгалиевой [10] – анализ больных ХМЛ с 0 до 18 месяцев терапии гливеком), мы проанализировали значения концентрации p53 у больных ХМЛ с 18 до 36 месяцев лечения гливеком.

Отобранные для анализа больные были разделены на 3 группы: группа 1 (n = 24) – неудача терапии, группа 2 (n = 18) – оптимальный ответ, группа 3 (n = 18) – субоптимальный ответ (по критериям ELN-2009 на 18 месяцев терапии гливекком).

Результаты исследования. Определены средние значения концентрации белка p53 в сыворотке крови для каждой группы больных ХМЛ в нескольких контрольных точках (18, 24, 30, 36 месяцев от начала терапии гливекком). Распределение значений представлено в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1

Средние значения концентрации белка p53 у больных ХМЛ группы 1 (неудача терапии к 18 месяцам терапии гливекком) (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n = 25	18 месяцев от начала терапии гливекком, n = 24	24 месяца от начала терапии гливекком, n = 24	30 месяцев от начала терапии гливекком, n = 23	36 месяцев от начала терапии гливекком, n = 21
Концентрация p53 в сыворотке крови (Е/мл)	1,16 ± 0,18	1,81 ± 0,14 (p < 0,005)	1,93 ± 0,21 (p < 0,01) (p1 > 0,05)	1,78 ± 0,21 (p < 0,05) (p1 > 0,05) (p2 > 0,05)	1,74 ± 0,13 (p < 0,01) (p1 > 0,05) (p2 > 0,05) (p3 > 0,05)

Примечание: P – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

P1 – достоверность различия показателей по сравнению с 18 месяцами терапии гливекком;

P2 – достоверность различия показателей по сравнению с 24 месяцами терапии гливекком;

P3 – достоверность различия показателей по сравнению с 30 месяцами терапии гливекком.

Из представленной выше таблицы видно, что в группе 1 (неудача терапии) наблюдается достоверное увеличение концентрации белка p53 по сравнению с контрольной группой (p < 0,005; p < 0,05; p < 0,01). Следовательно, у данных больных повышение p53 свидетельствует как о наличии Ph⁺ клонна, так и о способности организма запускать апоптоз через белок p53, что способствует при пролонгации терапии гливекком достижению у больных полного цитогенетического ответа (ПЦО) (ПЦО к 18 месяцам терапии не наблюдается, через 36 месяцев ПЦО выявлен у 19 % больных) и большого/полного молекулярного ответов (БМО/ПМО) (БМО/ПМО к 18 месяцам терапии не наблюдается, через 36 месяцев БМО/ПМО отмечается у 23,8 % больных).

В таблице 2 приведены данные по концентрации индуктора апоптоза белка p53 в сыворотке крови у больных группы 2 с оптимальным ответом.

Было выявлено, что к 18 и 24 месяцам от начала терапии гливекком значения белка p53 не отличаются от показателя p53 контрольной группы (p > 0,05). Однако в более поздние сроки от начала терапии гливекком наблюдается повышение концентрации белка p53 до 3,72 Е/мл в 30 месяцев и до 3,39 Е/мл в 36 месяцев (p < 0,001).

Таблица 2

Средние значения концентрации белка p53 у больных ХМЛ группы 2 (оптимальный ответ к 18 месяцам терапии гливекком) (M±m)

Показатель	Контрольная группа n = 25	18 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18	24 месяца от начала терапии гливекком, n = 18	30 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18	36 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18
Концентрация p53 в сыворотке крови (Е/мл)	1,16 ± 0,18	1,29 ± 0,10 (p > 0,05)	1,08 ± 0,09 (p > 0,05) (p1 > 0,05)	3,72 ± 0,28 (p < 0,001) (p1 < 0,001) (p2 < 0,001)	3,39 ± 0,15 (p < 0,001) (p1 < 0,001) (p2 < 0,001) (p3 > 0,05)

Примечание: P – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

P1 – достоверность различия показателей по сравнению с 18 месяцами терапии гливекком;

P2 – достоверность различия показателей по сравнению с 24 месяцами терапии гливекком;

P3 – достоверность различия показателей по сравнению с 30 месяцами терапии гливекком.

Можно считать, что у больных ХМЛ через 18–36 месяцев терапии гливекком нормальные значения концентрации белка p53 на 18 и 24 месяца терапии свидетельствуют об элиминации опухолевого клона. Увеличение концентрации белка p53 к 30 и 36 месяцам происходит из-за возникновения вторичной резистентности у ряда больных в связи с утратой цитогенетических и молекулярных ответов. Таким образом, белок p53 отражает патогенез ХМЛ (при отсутствии Ph⁺ клона нет необходимости в активации апоптоза, возврат Ph⁺ клона стимулирует ответную реакцию организма: запуск апоптоза через белок p53).

Мы проанализировали значения концентрации белка p53 в сыворотке крови у больных ХМЛ группы 3 (субоптимальный ответ). Полученные значения продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3

Средние значения концентрации белка p53 у больных ХМЛ группы 3 (субоптимальный ответ к 18 месяцам терапии гливекком) (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n = 18	18 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18	24 месяца от начала терапии гливекком, n = 18	30 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18	36 месяцев от начала терапии гливекком, n = 18
Концентрация p53 в сыворотке крови (Е/мл)	1,16 ± 0,18	0,99 ± 0,05 (p > 0,05)	1,54 ± 0,12 (p < 0,05) (p1 < 0,001)	1,68 ± 0,15 (p < 0,05) (p1 < 0,001) (p2 > 0,05)	0,69 ± 0,10 (p < 0,01) (p1 < 0,001) (p2 < 0,001) (p3 < 0,001)

Примечание: P – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

P1 – достоверность различия показателей по сравнению с 18 месяцами терапии гливекком;

P2 – достоверность различия показателей по сравнению с 24 месяцами терапии гливекком;

P3 – достоверность различия показателей по сравнению с 30 месяцами терапии гливекком.

Больные группы субоптимального ответа являются самыми непредсказуемыми по дальнейшим результатам (одни больные достигают большого молекулярного ответа, другие могут потерять все виды генетических и молекулярных ответов). Из представленных в таблице данных следует, что концентрация белка p53 ведет себя лабильно. Самым настораживающим фактом по неблагоприятному прогнозу является низкая концентрация белка p53 в этой группе при наличии Ph⁺ клона (отсутствует необходимый запуск апоптоза через белок p53).

Заключение. Проведенный анализ показал практическую значимость выполненного определения концентрации белка p53. Доказано, что апоптоз через белок p53 у больных ХМЛ в большинстве случаев работает по требованию. Соответственно, есть Ph⁺ клон – программа апоптоза работает, нет Ph⁺ клона – нет необходимости усиления апоптоза через белок p53.

Список литературы

1. Абелев, Г. И. Клиническая онкогематология : руководство для врачей / Г. И. Абелев, Н. Е. Андреева, Б. В. Афанасьев и др.; под ред. М. А. Волковой. – М. : Медицина, 2001. – 576 с.
2. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 47. – № 2. – С. 35–40.
3. Волкова, М. А. Хронический миелолейкоз / М. А. Волкова // Клиническая онкогематология : руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. – М. : Медицина, 2001. – С. 237–258.
4. Домрачева, Е. В. Цитогенетика хронического миелолейкоза / Е. В. Домрачева, А. В. Захарова, Е. А. Асеева // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50. – № 2. – С. 44–49.
5. Зарицкий, А. Ю. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза : данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России / А. Ю. Зарицкий, Е. Г. Ломаиа, О. Ю. Виноградова и др. // Терапевтический архив. – 2007. – № 8. – С. 17–22.
6. Иванова, А. А. Влияние тимических пептидов на апоптоз клеток крови человека / А. А. Иванова, В. И. Дейгин, Е. Б. Владимирская и др. // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45. – № 4. – С. 9–10.

7. Кузнецов, С. В. Новые подходы к лечению хронического миелолейкоза / С. В. Кузнецов // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52. – № 2. – С. 41–46.
8. Петухов, В. Е. Роль Fas-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта α -интерферона при хроническом миелолейкозе / В. Е. Петухов // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45. – № 4. – С. 29–33.
9. Райхлин, Н. Т. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях / Н. Т. Райхлин, А. Н. Райхлин // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 159–171.
10. Сарсенгалиева, А. К. Значение маркера апоптоза P53 у больных хроническим миелолейкозом в диагностике и прогнозировании стандартных ответов на терапию гливектом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. К. Сарсенгалиева. – Астрахань, 2010. – 23 с.
11. Современная диагностика и лечение хронического миелолейкоза : учеб. пос. / Л. В. Заклякова, Е. Г. Овсянникова, А. К. Сарсенгалиева – Астрахань : АГМА, 2010. – 65 с.
12. Vaccarani, M. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Vaccarani, J. Cortes, F. Pane et al. // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27 (35). – P. 6041–6051.

Лунев Дмитрий Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: (8512) 26-07-10, e-mail: lunev-agma@mail.ru

Овсянникова Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: (8512) 26-07-10, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Капланов Камил Даниялович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», Россия, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 78.

УДК 616.126-089
© О.В. Петрова, 2011

О.В. Петрова

ДИНАМИКА ФЕРРИТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России,
г. Астрахань

Изучено содержание ферритина в сыворотке крови больных, оперированных по поводу инфекционного эндокардита. Показано, что ферритин отражает степень активности инфекционного эндокардита. Динамическое наблюдение за уровнем ферритина у пациентов с инфекционным эндокардитом позволяет прогнозировать исход лечения и состояние пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ферритин, белки острой фазы, инфекционный эндокардит.