

О.Г. Лютаревич, С.И. Кривенко

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА
К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-6 В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РЕЗУЛЬТАТ
ТЕРАПИИ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ**
УЗ «9-я городская клиническая больница»

Растворимый рецептор к интерлейкину-6 (sIL-6R), наряду с мембранной формой рецептора к данному цитокину, обеспечивая передачу сигнала внутрь клетки, является важным фактором патогенеза и прогрессии ряда воспалительных и опухолевых заболеваний.

В настоящей работе показано, что исходно повышенный уровень растворимого рецептора в плазме крови пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), определяемый до начала терапии, является неблагоприятным прогностическим фактором достижения ремиссии. Уровень растворимого рецептора к интерлейкину-6 также отрицательно коррелирует с общей выживаемостью обследованных пациентов, что позволяет рассматривать возможность использования данного показателя для прогнозирования результата стандартной индукционной полихимиотерапии.

Ключевые слова: Интерлейкин-6, CD126, sIL-6R, острый миелобластный лейкоз, химиорезистентность.

O. G. Liutarevich, S.I. Krivenko

**INFLUENCE OF SIL-6R PLASMA LEVEL ON THE RESULT OF INDUCTION
THERAPY IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS**

sIL-6R is an important factor involved in pathogenesis and progression of many inflammatory and tumor diseases.

Here, we demonstrated that initially increased plasma level of sIL-6R in patients with acute myeloid leukemia (AML), registered before induction chemotherapy, can be considered unfavorable prognostic factor of remission. Moreover, plasma level of sIL-6R negatively correlated with overall survival of AML patients, thus confirming our suggestion that it can be used as a prognostic factor, which can be used to predict the result of standart chemotherapy.

Key words: Interleukin 6, CD126, acute myeloid leukemia, chemoresistance.

Интерлейкин-6 (IL-6) является важным звеном патогенеза и прогрессии ряда онкогематологических заболеваний [1, 3, 4, 9], в связи с чем данный цитокин, а также участники передачи сигнала от IL-6 внутрь клетки, представляют большой практический интерес для разработки современной таргетной терапии [2, 5, 7], а также как прогностические факторы ответа на терапию и исхода заболевания [8]. Особенность передачи сигнала посредством IL-6 заключается в том, что отвечать на его воздействие способны даже клетки, не несущие на своей поверхности специфических рецепторов к данному цитокину, что обусловлено наличием растворимой формы рецептора к IL-6 (sIL-6R) [6, 10]. В настоящей работе показана возможность использования sIL-6R как прогностического фактора для предсказания результата стандартной индукционной химиотерапии при ОМЛ.

Целью данной работы являлось оценка прогностической значимости плазменного уровня растворимого рецептора к IL-6 в терапии пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы

В исследование включен 41 пациент с первично установленным диагнозом ОМЛ, находившийся на стационарном

лечении в гематологических отделениях УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Диагноз ОМЛ верифицирован на основании цитоморфологических, иммунохимических и иммунофенотипических исследований. Определение концентрации sIL-6R в плазме крови проводилось в первые дни диагностического периода до начала специфической полихимио- и гемотрансфузионной терапии. В дальнейшем все пациенты получали терапию по стандартным протоколам лечения ОМЛ. Основными препаратами для индукции ремиссии были цитозин-арабинозид (цитарабин) в комбинации с антрациклином (рубомидин), протокол «7+3».

Образцы периферической крови здоровых доноров получены в ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» во время плановых кроводач.

Количественное определение sIL-6R в плазме крови осуществлялось с использованием набора реагентов EIA sIL-6R («Beckman Coulter») по инструкции фирмы-производителя. Исследуемые образцы инкубировали в 96-луночных планшетах с иммобилизованными на пластике антителами к IL-6R. После инкубации и последующей отмывки последовательно вносили вторичные биотинилированные

Таблица 1. Показатели плазменного уровня растворимого рецептора к интерлейкину-6 (нг/мл) у здоровых доноров и пациентов с острым миелобластным лейкозом

Здоровые доноры, n=10	Пациенты с ОМЛ, n=41
81,18 (69,82 – 102,44)	207,99 (126,12 – 355,07)*

Примечания:

- результаты представлены в значениях медианы (25 – 75 перцентили);
- * $p < 0,0005$ относительно здоровых доноров.

Таблица 2. Результат индукционной полихимиотерапии у пациентов с острым миелобластным лейкозом в зависимости от значений плазменного уровня растворимого рецептора к интерлейкину-6.

Пороговая концентрация sIL-6R, нг/мл	Число пациентов с исходным уровнем sIL-6R выше порогового значения (из них число пациентов, вышедших в ремиссию)	% выхода в ремиссию
150	26 (7)	27
200	22 (4)	18
250	16 (3)	19
300	14 (2)	14
350	11 (0)	0

Таблица 3. Общая выживаемость в подгруппах пациентов с различным исходным содержанием растворимого рецептора к интерлейкину-6 в плазме крови

Пороговая концентрация sIL-6R, нг/мл	Общая выживаемость пациентов с ОМЛ, не достигших пороговой концентрации sIL-6R, дни	Общая выживаемость пациентов с ОМЛ, достигших пороговой концентрации sIL-6R, дни
150	200 (42 – 520) n=15	52,5 (12 – 190)* n=26
200	370 (42 – 520) n=19	37,5 (9 – 120)* n=22
250	168 (42 – 430) n=25	22 (9 – 117,5)* n=16
300	168 (42 – 430) n=27	13 (9 – 80)** n=14
350	179 (45 – 430) n=30	12 (5 – 30)*** n=11
400	140 (42 – 390) n=34	9 (4 – 14)*** n=7

Примечания:

- результаты представлены в значениях медианы (25 – 75 перцентили);
- n – количество пациентов;
- * - $p < 0,05$ относительно пациентов, у которых уровень sIL-6R ниже порогового значения;
- ** - $p < 0,005$ относительно пациентов, у которых уровень sIL-6R ниже порогового значения;
- *** - $p < 0,0005$ относительно пациентов, у которых уровень sIL-6R ниже порогового значения;

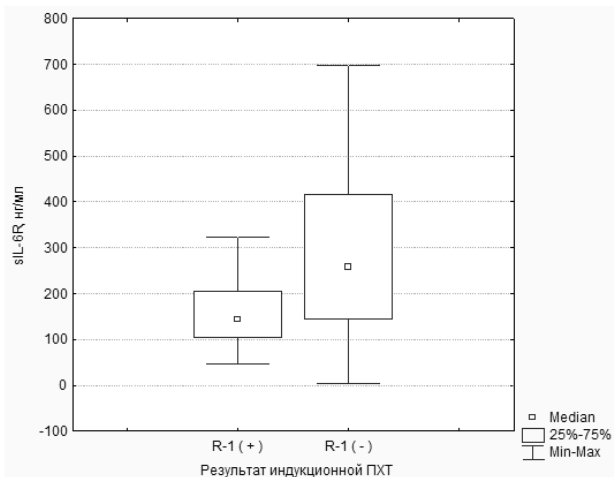


Рис. 1. Показатель плазменного уровня растворимого рецептора к интерлейкину-6 у пациентов с острым миелобластным лейкозом в зависимости от эффективности терапии индукции ремиссии

Примечания:
 группа пациентов с ОМЛ, вышедших в ремиссию (n=15);
 группа пациентов с ОМЛ, не вышедших в ремиссию (n=26);
 $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

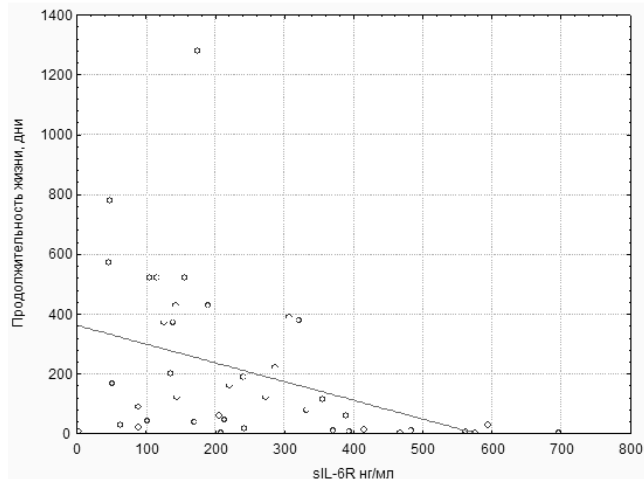


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между плазменным уровнем растворимого рецептора к интерлейкину-6 и продолжительностью жизни больных острым миелобластным лейкозом

Примечания:
 пациенты с ОМЛ (n=41);
 Spearman R = - 0,49;
 $p < 0,005$.

антитела вместе с конъюгатом стрептавидин-пероксидаза и хромогенный субстрат. Останавливали реакцию с помощью нейтрализующего раствора и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 450 нм.

Для математической обработки и статистического анализа данных, представленных виде значений медианы и диапазона (25-75 перцентили), использовали программы Microsoft Excel и Statistica 6.0. Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Оценку достоверности между зависимыми группами проводили с помощью теста Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовался ранг Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке плазменного уровня sIL-6R во всей группе обследованных пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ было отмечено значительное повышение данного показателя по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых доноров (Табл. 1).

Для оценки возможности использования плазменного уровня sIL-6R как прогностического критерия оценки эффективности полихимиотерапии при ОМЛ, было проанализированы результаты индукции ремиссии в зависимости от исходной концентрации растворимого рецептора к IL-6 в плазме крови пациентов, включенных в исследование. Всего из 41 пациента, включенного в исследование, в ремиссию вышло 15 пациентов, что составляло 37%. Установлено, что уровень sIL-6R у достигших ремиссии пациентов (143,69 (104,32 – 206,03) нг/мл) регистрировался достоверно ниже, чем в группе пациентов, резистентных к химиотерапии (258,12 (144,86 – 415,59) нг/мл) (Рис. 1).

Для установления критического уровня sIL-6R, при превышении которого у пациента с ОМЛ терапия индукции ремиссии становится малоэффективной, мы сформировали ряд пороговых концентраций sIL-6R (начиная от 150 нг/мл с шагом в 50 нг/мл). Все включенные в исследование пациенты с ОМЛ были разделены на подгруппы в зависимости от концентрации sIL-6R в плазме крови до начала терапии. Анализировали достижение ремиссии пациентами в под-

группах при превышении исходного уровня sIL-6R каждого из пороговых значений (Табл. 2).

Как видно из таблицы 2, уже при уровне sIL-6R выше 150 нг/мл, индукционная химиотерапия была эффективна лишь у 7 из 26 (27%) пациентов, а из 11 пациентов, демонстрировавших исходное превышение концентрации sIL-6R 350 нг/мл, ремиссии не достиг ни один из них.

Эти данные о том, что высокое содержание sIL-6R в плазме крови пациента уменьшает вероятность достижения положительного результата индукционной химиотерапии при ОМЛ и, как следствие, снижает шансы на излечение, были подтверждены корреляционным анализом, при проведении которого установлена сильная отрицательная корреляционная зависимость между исходным уровнем sIL-6R в плазме крови пациента и продолжительностью его жизни с момента постановки диагноза (Рис. 2).

По аналогии с данными, представленными в таблице 2, мы проанализировали, как соотносится превышение различных пороговых концентраций sIL-6R в плазме крови обследованных пациентов в тех же подгруппах с их общей выживаемостью (Табл. 3).

Как видно из таблицы 3, при плазменном уровне sIL-6R выше 350 нг/мл, при котором ни один из участвующих в исследовании пациентов не достиг ремиссии, медиана общей выживаемости составляла лишь 12 дней, против 179 дней, характерных для пациентов, у которых уровень sIL-6R в плазме определялся ниже этого значения.

Таким образом, концентрация sIL-6R выше 350 нг/мл в плазме крови пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ с высокой вероятностью позволяет прогнозировать неэффективность применения стандартной терапии индукции ремиссии у таких пациентов.

Литература

1. A case of acute promyelocytic leukemia showing transient thrombocytosis caused by increased interleukin-6 and thrombopoietin after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy. / Kondo M, Nakabayashi Y, Sugiyama A, Tominaga T, Shinohara K. Gan To Kagaku Ryoho. // 2009 May;36(5):827-30.
2. Clinical value of blocking IL-6 receptor. / Mima T, Nishimoto N. // Curr Opin Rheumatol. 2009 May;21(3):224-30.

Оригинальные научные публикации



3. *Expression of the Interleukin-6 (IL-6), IL-6 Receptor, and gp130 Genes in Acute Leukemia* / K. Inoue, H. Sugiyama, H. Ogawa, T. Yamagami, T. Azuma, Y. Oka, H. Miwa, K. Kita, A. Hiraoka, T. Masaoka, K. Nasu, T. Kyo, H. Dohy, J. Hara, A. Kanamaru, T. Kishimoto // *Blood*, Vol 84, No 8 (October 15). 1994: pp 2672-2680.

4. *IL-6 controls leukemic multipotent progenitor cell fate and contributes to chronic myelogenous leukemia development.* / D. Reynaud, E. Pietras, K. Barry-Holson, A. Mir, M. Binnewies, M. Jeanne, O. Sala-Torra, J.P. Radich, E. Passegué. // *Cancer Cell* 2011 Nov 15;20(5):661-73.

5. *Interleukin-6 and Its Receptor in Cancer Implications for Translational Therapeutics* / David S. Hong, Laura S. Angelo, Razelle Kurzrock // *Cancer* 2007;110:1911–28.

6. *Interleukin-6 biology is coordinated by membrane bound and soluble receptors* / Stefan Rose-John // *Acta Biochimica Polonica* Vol. 50 No. 3/2003.

7. *Interleukin-6 Inhibition: Tolerability Profile and Clinical Implications* / Vibeke Strand, and Yusuf Yazici // *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65(Suppl 1):S21-4.

8. *IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes.* / Pardanani A, Finke C, Lasho TL, Al-Kali A, Begna KH, Hanson CA, Tefferi A. // *Leukemia.* 2012 Apr;26(4):693-9.

9. *Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in Turkish patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* / Guney N, Soydinc HO, Basaran M, Bavbek S, Derin D, Camlica H, Yasasever V, Topuz E. // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Oct-Dec;10(4):669-74.

10. *sIL-6R: more than an agonist?* / Knüpfner H, Preiss R. // *Immunol Cell Biol.* 2008 Jan;86(1):87-91. Epub 2007 Aug 28.

Поступила 14.06.2013 г.