

Мазур А.Г.¹,
Ткаченко М.Н.¹,
Миронова Е.В.¹,
Горяинова Н.В.²

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА 2 -МИКРОГЛОБУЛИНА И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

²ДУ "Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины"

Резюме: в статье приведены данные литературы о физико-химической характеристике одного из онкомаркеров 2-микроглобулина и его диагностическая значимость при различных заболеваниях, в том числе и онкогематологических. Показана целесообразность его исследования как прогностического фактора при некоторых лейкозных процессах.

Ключевые слова: радиоиммунологический анализ, 2-микроглобулин, онкомаркер, прогноз, онкология, гематология.

Интерес к патогенезу онкогематологических заболеваний, возможностям их ранней диагностики, прогнозирования и рационального лечения непрерывно растет во всем мире. Анализ публикаций последних лет, посвященных этим проблемам, показывает, что поиски самостоятельных критериев прогноза и эффективности лечения в онкогематологии продолжаются и по настоящее время. Клинические признаки (изменения в формуле крови, выраженность спленомегалии, лимфаденопатии, наличие аутоиммунных осложнений, поражений других органов и т.д.) дают довольно слабую корреляцию с выживаемостью, не позволяющую использовать какой-либо параметр в качестве независимого фактора. Все это стимулирует поиски новых прогностических критериев с помощью современных иммунологических, радиоиммунологических, цитогенетических и других диагностических тестов, отражающих особенности лейкозного процесса. Все факторы прогноза исследуют только в контексте возможности изменения терапии, что повысило бы ее эффективность у пациентов определенной категории. Одними из них являются онкомаркеры, определение уровня которых в сыворотке крови онкогематологических больных позволило бы выбрать оптимальную тактику лечения для конкретного больного, предсказать ответ на химиотерапию, определить сроки прекращения или возобновления терапии. Одним из онкомаркеров, представляющих интерес в онкогематологии, является $\beta 2$ -микроглобулин ($\beta 2$ -МГ), определяемый методом радиоиммунологического анализа (РИА) [24].

Присутствие $\beta 2$ -МГ практически во всех биологических жидкостях организма (в крови, моче, слюне, грудном молоке, цереброспинальной, плевральной и асцитической жидкостях) и его удивительные физико-химические свойства послужили основанием для использования его как критерия прогнозирования и контроля течения некоторых онкогематологических заболеваний. Хорошая иммуногенность $\beta 2$ -МГ позволила получить к нему специфические антисыворотки и использовать их для количественного определения данного полипептида в организме [5, 7].

$\beta 2$ -МГ — низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер с относительной молекулярной массой 11 800 дальтон. Впервые он был выделен из мочи больных с болезнью Вильсона (канальцевой протеинурии) и описан Берггардом и Берном в 1958 году [1]. Присутствие его в сыворотке обусловлено процессами деградация и репарации отдельных элементов клеток. $\beta 2$ -МГ состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 100 аминокислотных остатков и одну дисульфидную связь в положении 25-87. Аминокислотная последовательность и пространственная структура $\beta 2$ -МГ имеют выраженное сходство с константными доменами тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов, что предполагает наличие общего гена-предшественника, кодирующего их синтез [17].

$\beta 2$ -МГ может находиться в биологических жидкостях организма как в виде свободного мономера, так и в комплексе с другими структурами на поверхности практически всех зрелых клеток, кроме эритроцитов и трофоблас-

пов плаценты. Этот онкомаркер присутствует на поверхности ядросодержащих клеток в качестве лёгкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости — HLA [28, 37]. Вследствие постоянной регенерации мембранных белков происходит деградация комплекса HLA. β 2-МГ, являясь "наружным" мембранным белком, до 98% присутствует в жидкостях организма в свободной, не связанной с HLA форме, и лишь 2% его связаны с молекулой HLA [12, 22, 44].

Преимущественно этот полипептид обнаруживается в кровяных пластинках, моно- и полиядерных лейкоцитах и лимфоцитах [8]. Хотя этот белок присутствует на всех клетках, его уровень в крови отражает, главным образом, клеточный оборот и пролиферацию лимфоцитов, в которых он представлен в большом количестве [13, 18].

Доказана его связь с опухоеспецифическими антигенами [34, 38] и с антигеном Н-У у мужчин, что возможно связано с контролем их биосинтеза и экспрессии на поверхности клеток [39]. В настоящее время считается, что биологическая роль β 2-МГ заключается в регуляции иммунологических реакций организма [20]. Размеры молекулы этого белка небольшие (радиус Стокса 16 А) и при электрофорезе он мигрирует в область β 2-2 глобулинов (откуда и название β 2-микροглобулин).

Биосинтез β 2-МГ осуществляется практически всеми клетками организма, однако наиболее высокой способностью обладают лимфоциты и опухолевые клетки [4, 15, 43]. У здоровых людей скорость синтеза β 2-МГ составляет в среднем 0,13 мг/ч/кг (0,11–0,18 мг/ч/кг), а это 100–150 мг в сутки [1]. При этом 50% от общего количества синтезируется лимфоцитами [27].

Синтез возрастает при многих состояниях, связанных с повышенным клеточным оборотом и увеличением активности иммунной системы:

1. Воспаления всех типов.
2. Аутоиммунные расстройства (в т.ч. системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит).
3. Лимфопролиферативные заболевания - множественная миелома, В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина.
4. Вирусные инфекции (СПИД, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и т.п.).

5. Почечная недостаточность.

6. Отторжение почечного трансплантата.

6. У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе.

Уровень β 2-МГ обычно стабилен в течение дня и мало отличается у различных индивидуумов, однако показана четкая его зависимость от возраста [9].

У здоровых людей концентрация сывороточного β 2-МГ составляет 0,8–3,0 мг/л. В норме максимальные уровни отмечаются у новорожденных, что связано с несовершенством фильтрационных процессов, и у пожилых, с возрастным снижением скорости гломерулярной фильтрации (или возможным повышением продукции β 2-МГ в этом периоде). Средняя концентрация β 2-МГ (1,5 мг/л) достигает к 10–12 годам [1, 20]. Следует отметить, что во взятой крови или моче β 2-МГ находится в стабильной концентрации в течение 24 часов при $t = 4^\circ\text{C}$, а в замороженном состоянии при $t = -20^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев [4, 5].

В амниотической жидкости уровень β 2-МГ возрастает до 24-й недели беременности, а далее отмечается снижение его к 35-й неделе.

В слюне в норме присутствует 0,8–2,4 мг/л β 2-МГ. В слезах нормальный уровень β 2-МГ в среднем около 14,5 мг/л.

В цереброспинальной жидкости уровень β 2-МГ изменяется с возрастом следующим образом: у новорожденных — 3,0 мг/мл; 1–3 месяца — 2,5 мг/мл; от 3 месяцев до 20 лет — 1,0 мг/мл; от 21 года до 60 лет — 1,5 мг/мл; свыше 60 лет — 2,0 мг/мл.

Основным органом выведения β 2-МГ из организма являются почки, 99,9% его свободно проходит через мембрану почечных клубочков и лишь 0,1% затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев (не более 250 мкг/л в конечной моче). Период полураспада β 2-МГ составляет приблизительно 40 мин. В моче здоровых людей уровень этого белка составляет 0,02–0,3 мг/л. Уменьшение клубочковой фильтрации способствует повышению уровня β 2-МГ в сыворотке крови, нарушение же функции почечных канальцев приводит к экскреции больших его количеств с мочой. Верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев достигается при концентрации β 2-МГ в сыворотке 5000 нг/мл [29].

Определение β 2-МГ в крови и моче проводят больным при диагностике гломерулонефрита и канальцевых нефропатий. Учитывая быстрый

оборот в организме и фактически полное отсутствие экстраренального метаболизма, $\beta 2$ -МГ является лучшим показателем СГФ, чем креатинин [6, 16]. Концентрация его в моче повышается при диабетической нефропатии, интоксикации тяжелыми металлами (соли кадмия).

Таким образом, уровень $\beta 2$ -МГ в крови контролируется двумя процессами: скоростью синтеза и скоростью выведения. Синтез у здоровых людей является постоянным процессом, выведение же исключительно зависит от скорости гломерулярной фильтрации (СГФ). Поэтому повышение уровня этого белка в крови отражает либо повышение его секреции, либо снижение СГФ, тогда как повышение его в моче является следствием дефекта канальцевой реабсорбции.

Тесная связь $\beta 2$ -МГ с иммунной системой послужило основанием для изучения его роли в генезе аутоиммунных заболеваний (ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, системной красной волчанке, неспецифическом язвенном колите и т.д.) [30, 31]. Многочисленные исследования свидетельствуют о повышении уровня этого белка в крови при инфекционных заболеваниях [27]. Однако, наиболее значительное число работ посвящено изучению $\beta 2$ -МГ при различных злокачественных заболеваниях, в том числе и в онкогематологии. По данным литературы, возможные причины повышения этого белка в крови при солидных опухолях связаны с высокой способностью раковых клеток продуцировать $\beta 2$ -МГ, либо с их распадом [32]. Однако, не исключена связь и с лимфоцитарной инфильтрацией, часто сопровождающей злокачественный рост клеток [3]. Все это предполагает использовать $\beta 2$ -МГ как потенциальный опухолевый маркер при ряде злокачественных заболеваний (раке молочной железы, печени, желудка, легких, кожи, поджелудочной железы). Однако, ни при одном из этих заболеваний он не является специфическим онкомаркером [33].

При онкогематологической патологии, а особенно злокачественных лимфолиферативных заболеваниях, определение уровня $\beta 2$ -МГ имеет гораздо большее значение [16, 19]. Как уже говорилось, это связано с тем, что лимфоциты являются основным источником присутствующего в биологических жидкостях организма $\beta 2$ -МГ, и соответственно увеличение их количества сопровождается повышением уровня этого белка. Доказано, что при множественной миеломе, хронической лимфоцитарной

лейкемии, неходжкинских и ходжкинских лимфомах концентрация этого онкомаркера в крови существенно повышается [2, 11, 14, 19, 26].

Доказана корреляция уровня $\beta 2$ -МГ со стадией заболевания, степенью выраженности и распространенности злокачественного процесса. Причем при вовлечении в патологический процесс других органов, повышенные уровни его определяются в цереброспинальной, плевральной или асцитической жидкостях [24]. Снижение уровня $\beta 2$ -МГ после радикальной терапии и повышение его при прогрессировании течения или рецидиве заболевания, дает возможность использовать его как критерий контроля эффективности лечения, диагностики рецидивов у онкогематологических больных, особенно при злокачественных лимфолиферативных заболеваниях. [16, 20].

Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем $\beta 2$ -МГ в крови и сроком выживаемости больных при злокачественных лимфомах и множественной миеломе, что наводит на мысль об использовании этого маркера в качестве прогностического фактора [8, 13, 33, 36, 41].

Причины гиперконцентрации $\beta 2$ -МГ при ходжкинской и неходжкинской лимфомах могут быть различными. Так, при лимфомах Ходжкина основной причиной повышения $\beta 2$ -МГ является гиперпродукция его "реактивными" клетками, поскольку преобладает процесс хронической лимфоидной пролиферации [11]. При неходжкинских лимфомах, при которых нормальная лимфоидная ткань замещается пролиферирующими злокачественными клетками, более вероятным источником $\beta 2$ -МГ являются злокачественные клетки лимфоидной ткани [14, 25].

По данным литературы при острых лейкозах наибольшее повышение уровня сывороточного $\beta 2$ -МГ наблюдается при миеломонобластном и монобластном вариантах. Результаты многочисленных исследований в этом направлении показали, что при всех клинико-морфологических вариантах острого лейкоза концентрация этого онкомаркера превышала норму в 4–5 раз [23, 33]. Наибольшая частота повышения уровня $\beta 2$ -МГ в крови наблюдалась у первичных больных с эритромиелобластным, миеломонобластным, монобластным и лимфобластными вариантами (в 100%, 70%, 64%, 61% случаев соответственно). Однако, значительный разброс полученных результатов лишает возможности использовать данный онкомаркер в каче-

дифференціально-діагностического теста ідентифікації окремих клініко-морфологічних варіантів гострого лейкоза.

Слід відзначити, що не була встановлена кореляційна зв'язь між концентрацією сировоточного $\beta 2$ -МГ і кількостями лейкоцитів, лімфоцитів і бластних кліток в периферическій крові, а також процентним вмістом останніх в кістковій мозку ні при одних варіантах гострого лейкоза [23]. Присоединившиеся інфекційні захворювання також призводять до підвищення рівня $\beta 2$ -МГ в крові у онкогематологічних хворих [29]. Підвищення рівня $\beta 2$ -МГ в спинномозковій рідині хворих з лейкозиею свідечує про вовлечення в процес ЦНС. Значення $\beta 2$ -МГ у пацієнтів з гострими лейкозами до призначення лікування також не коррелювали з показателями виживаності, розрахованими при допомозі лог-нормального розподілу спостереження і не мали паралельної зв'язності від частоти досягнення повних ремісій. В результаті напрашивался висновок, що опрделення вихідних значень даного онкомаркера в сироватці крові у хворих гострими лейкозами в період встановлення діагнозу не має практического значення. Однак, у боль-

шинства хворих з повною клініко-гематологіческою ремісией встановлена пряма, статистически достовірна корреляційна зв'язь між рівнем сировоточного $\beta 2$ -МГ і фазою течія хвороби - в процесі проведення індукції ремісії он зніжується, досягаючи нормальних значень при її досягненні [32]. У часті пацієнтів рівень $\beta 2$ -МГ в період ремісії достовірно вище контрольних [34]. Вероятно, цей факт характеризує степеню повноти досягаємих ремісій і сировоточний $\beta 2$ -МГ можна використовувати як параметр контролю за ремісией.

Таким образом, определение уровня сывороточного $\beta 2$ -МГ у хворих гострими лейкозами не має дифференціально-діагностического значення при ідентифікації окремих клініко-морфологіческих варіантів, но може бути використано як критерій контролю за повнотою ремісії і ранньої діагностики рецидивів [23, 24]. Використання сировоточного $\beta 2$ -МГ у хворих хроніческим лімфолейкозом (ХЛЛ) як критерія активності лейкозного процесу і прогнозування течія захворювання в літературі не зустрічалось, а як критерія оцінки ефективності терапії і ранньої діагностики обострень зустрічається в ряду робіт.

ХАРАКТЕРИСТИКА $\beta 2$ -МІКРОГЛОБУЛІНА ТА ЙОГО ДІАГНОСТИЧЕ ЗНАЧЕННЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГІЇ

Мазур А.Г., Ткаченко М.М., Миронова О.В., Горяїнова Н.В.

Резюме: У статті наведені дані літератури, щодо фізико-хімічної та біологічної характеристики одного з онкомаркерів $\beta 2$ -мікроглобуліна та зміни його концентрації в сироватці крові при деяких онкологічних та онкогематологічних захворюваннях. Показана доцільність дослідження $\beta 2$ -мікроглобуліну при злоякісних захворюваннях крові в якості критерію контролю за повнотою ремісії і ранньої діагностики рецидивів, особливо при лімфопроліферативних процесах.

Ключові слова: радіоімунологічний аналіз, $\beta 2$ -мікроглобулін, онкологія, гематологія, прогноз, ремісія, рецидив.

THE CHARACTERISTICS OF $\beta 2$ -MICROGLOBULIN AND ITS DIAGNOSTIC VALUE IN ONCOGEMATOLOGY

A.G. Masur, M.N. Tkachenko, E.V. Mironova, N.V. Goryainova

Abstract: The article presents the literature data, concerning the physico-chemical and biological characteristics of one of tumor markers $\beta 2$ microglobulin and changes in its concentration in blood serum of some oncological and oncohematological diseases. Shown feasibility study $\beta 2$ microglobulin in malignant diseases of the blood as a marker of control over completeness of remission and early detection of recurrence, especially in lymphoproliferative processes.

Key words: radioimmunological analysis, $\beta 2$ microglobulin, oncology, haematology, prognosis, remission, relapse.

Список літератури у редакції: visnyk_nmu@mail.ru