

УДК 616.155.392:616.155.342:001.18

## Прогностичні ознаки перебігу гострої мієлобластної лейкемії

*Н.М. Третяк, А.І. Коваль, М.Ю. Аношина, Н.В. Горяїнова, О.А. Кисельова*

*ДУ "Інститут гематології та трансфузіології АМН України"*

**Ключові слова:** гостра мієлобластна лейкемія, трепанобіоптат кісткового мозку, тимідинкіназа, перекисне окислення ліпідів, прогностичні критерії

Сьогодні особливу увагу медичних науковців привернуто до вивчення в патогенезі гемобластозів патологічних процесів міжклітинних взаємодій, метаболічних, імунних та генетичних взаємозв'язків. Зростання частоти ремісій внаслідок застосування сучасних схем поліхіміотерапії, інтенсифікація лікування, збільшення терміну виживання хворих, розширення показань до ало- і ауто трансплантації кісткового мозку (КМ) при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ) спонукають дослідників шукати нові чутливі маркери перебігу патологічного процесу та його наслідків, які могли б допомогти лікарю підібрати ту чи іншу патогенетично обумовлену індивідуальну програму лікування хворих, оцінити її ефективність.

Метою даної роботи було визначення нових прогностичних ознак перебігу гострої мієлобластної лейкемії.

### Матеріали і методи досліджень

Обстежено 79 хворих на ГМЛ в першому гострому періоді (переважно чоловіки), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові ДУ «ІІГТ АМН України». 77,2 % пацієнтів були молодшими за 60 років, середній вік - (42,7±3,2) років. Діагноз установлювали на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові (ПК), цитохімічного та гістологічного дослідження трепанобіоптатів КМ клубової кістки. Біохімічні дослідження, крім стандартних лабораторних, склались з визначення активності тимідинкінази (ТК) за методом [1] та показників перекисного окислення нейтральних ліпідів та фосфоліпідів в еритроцитах і плазмі крові за модифікованим спектрофотометричним методом І.А. Волчегорського зі співавт [2]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP [3]. Лікування хворих проводилось після повного гематологічного обстеження та встановлення діагнозу за стандартною схемою індукції ремісії «7+3»: цитарабін (цитозар) 100 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу через 12 годин підшкірно в 1-7 добу плюс один з антрациклінових антибіотиків – ідарубіцин (заведос) 12 мг/м<sup>2</sup> або доксорубіцин (адриабластин) 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 добу внутрішньовенною 15-30-хвилинною інфузією.

### Результати досліджень та їх обговорення

У більшості обстежених хворих захворювання розвивалося гостро (від 7 до 65 днів), середній термін хвороби до госпіталізації складав 19 днів. Лейкемія клінічно маніфестувала загальною слабкістю та втомлюваністю (92,4 % обстежених), блідістю шкірних покривів (88,6 %), підвищенням температури тіла (65,8 %), геморагічним синдромом різного ступеню вираженості (60,8 %), осалгіями та артралгіями (12,7 % хворих). У 22,8 % осіб відмічено збільшення периферичних лімфатичних вузлів: розміром від 1 до 2 см - у 10,1 % хворих, по типу мікрополіаденопатії - у 12,7 %. Спостерігалась ініціальна гепатомегалія (48,1 % обстежених, у половини з них вона була значною - від 10 до 12 см нижче реберної дуги). Спленомегалію відмічено у 31,6% хворих: незначну - у 19 % (збільшення селезінки встановлено тільки при ультразвуковому обстеженні), у 12,6 % обстежених селезінка досягала від 2 до 8 см нижче краю реберної дуги. Лейкемічне ураження шкіри у вигляді „лейкемідів” спостерігали у 2,5 % пацієнтів, в обох випадках був М5 варіант захворювання. У 2,5 % хворих (М2 варіант ГМЛ) діагностована нейролейкемія з наявністю неврологічної симптоматики та цитозом у лікворі 30/мл<sup>3</sup> за рахунок бластів. Ініціальні показники ПК та КМ у хворих на ГМЛ представлено в табл. 1.

Ініціальні показники периферичної крові та кісткового мозку у хворих на ГМЛ

| Показники                      | Середнє значення, $M \pm m$ | Довірчий інтервал |        |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------|
|                                |                             | - 95 %            | + 95 % |
| Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ | 2,34 $\pm$ 0,089            | 2,16              | 2,52   |
| Гемоглобін, г/л                | 75,04 $\pm$ 2,55            | 69,96             | 80,11  |
| Лейкоцити, $\times 10^9/л$     | 26,6 $\pm$ 5,76             | 15,18             | 38,1   |
| Тромбоцити, $\times 10^9/л$    | 87,5 $\pm$ 11,64            | 64,30             | 110,66 |
| Бласти ПК, %                   | 42,83 $\pm$ 4,47            | 33,85             | 51,80  |
| Бласти КМ, %                   | 62,3 $\pm$ 3,7              | 54,87             | 69,74  |

Статистичний і кореляційний аналізи результатів проведених досліджень переконливо показали, що сприятливий перебіг ГМЛ спостерігався у хворих з активністю тимідинкінази (ТК) менше 10,0 Од/л. Особи, що мали в дебюті захворювання рівень ТК від 10,1 до 20,0 Од/л, склали групу прогнозу середнього ризику. Значення ТК більше 20,0 Од/л вказували на значну поширеність лейкемічного процесу та поганий прогноз.

Найзловякіший перебіг ГМЛ та вкрай несприятливий прогноз був у хворих з активністю ТК більше 30,0 Од/л. Доведено, що чим нижче показники ТК на момент діагностики хвороби, тим вища вірогідність отримання клініко-гематологічної ремісії. Виявлено зворотній корелятивний зв'язок між показниками ТК в дебюті ГМЛ та кількістю отриманих ремісій ( $r = -0,924$ ;  $p < 0,005$ ). Підвищення активності ТК в період ремісії більше 6,0 Од/л незалежно від клініко-гематологічних показників прогнозувало розвиток рецидиву хвороби. Поступове зростання вище 15,0 Од/л рівню ТК у спинномозковій рідині хворих на ГМЛ вказувало на високу вірогідність виникнення нейрорецидиву. Таким чином, встановлено, що активність ТК правомірно використовувати як прогностичний критерій перебігу та ефективності лікування хворих на ГМЛ.

Результати проведених досліджень показали, що клінічні прояви захворювання супроводжуються активуванням метаболічної інтоксикації. У дебюті захворювання в еритроцитах і плазмі крові хворих на ГМЛ на фоні значного зниження антиоксидантного захисту відбувається суттєве підвищення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Вихід хворих на ГМЛ в клініко-гематологічну ремісію супроводжується зниженням в еритроцитах і в плазмі крові концентрації продуктів пероксидації як нейтральних ліпідів, так і фосfolіпідів. В плазмі крові відбувається нормалізація показників кінцевих продуктів типу шифових основ, в еритроцитах – триєнових кон'югатів. При виникненні рецидиву активність процесів ПОЛ знов посилюється. Проведений кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок показників ПОЛ з активністю тимідинкінази, вмістом бластів в ПК і КМ, рівнем гемоглобіну, ШОЕ та кількістю еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів на всіх стадіях захворювання, що вказує на можливість використання їх як додаткових маркерів оцінки перебігу хвороби та ефективності лікування.

При гістологічному дослідженні трепанобіоптатів КМ клубової кістки звертали особливу увагу на ступінь та вид лейкозної інфільтрації, стан мегакаріоцитарного паростка, кісткової тканини, ретикулярних і колагенових волокон, ступінь пошкодження ендосту. У ранньому періоді захворювання виявлено різного ступеню проліферацію бластних клітин, які розміщувалися у вигляді скупчення або дифузно. Встановлено частковий лізис ретикулярної стромы. Кісткова тканина мала гладку резорбцію. Відмічено розширення гаверсових каналів з наявністю окремих гемопоетичних клітин, але у 38 % обстежених хворих цих патологічних змін не виявлено.

У пацієнтів з тривалішим терміном захворювання проліферація бластних клітин, як правило, мала дифузний характер, в окремих ділянках заповнювала всю кістковомозкову порожнину. Вистілка ендосту була порушена, на деяких ділянках зовсім відсутня. В гаверсових каналах відмічався активний гемопоєз. Спостерігалось порушення стромальних структур: ретикулярні та колагенові волокна місцями були відсутні або фрагментовані. Кісткові балки часто зазнавали резорбції, переважно у вигляді гладкої, іноді – паузої. В препаратах спостерігалися поодинокі мегакаріоцити.

При аналізі морфологічних характеристик враховували ступінь резорбції кісткової тканини. Дослідження показали, що у розгорнутій стадії ГМЛ вона значно виражена у 40,5 % пацієнтів і клінічно збігалася з агресивнішим перебігом захворювання. Слід зазначити, що ступінь резорбції не впливала на тривалість ремісії. У 15,2 % хворих резорбція було незначною, однак ремісія - менш тривалою. Встановлено що ступінь морфологічних ушкоджень у зоні ендосту структури кісткових трабекул, наявність ретикулярних клітин і колагенових волокон у КМ корелювали з клінічним перебігом захворювання та його подальшим прогнозом. У 20,3 % пацієнтів з менш деформованими вище вказаними компонентами стромы відмічено значно тривалішу першу ремісію.

Після курсу хіміотерапії у 22,8 % хворих при наявності осередкових скупчень бластів на фоні досить активного відновлення гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків спостерігали скорочення гема-

тологічної ремісії. У 19 % обстежених, які перебували у стані ремісії, при відновленні мієлоїдного паростку кровотворення і нормальної кількості бластів, відмічали відсутність мегакаріоцитів, що, як показало подальше спостереження за хворими, корелювало з виникненням рецидиву захворювання. Якщо в трепанобіоптаті не спостерігалось порушення кістковомозкових трабекул, дегенеративних змін вистілки ендосту та ендотелію синусів, зберігався ретикуліновий та колагеновий каркас строми, перебіг захворювання мав сприятливий прогноз з тривалою ремісією.

Проведений аналіз морфологічних характеристик трепанобіоптатів КМ клубової кістки виявив деякі особливості перебігу ГМЛ, що можуть використовуватися як прогностичні критерії перебігу та ефективності лікування захворювання (табл. 2).

Табл. 2

**Морфологічні прогностичні ознаки перебігу гострої мієлобластної лейкемії**

| Сприятливі ознаки   | Не сприятливі ознаки  |
|---|---|
| Дифузна інфільтрація бластними клітинами на початку захворювання чи у стадії загострення після ремісії        | Вогнищеві скупчення бластних клітин на фоні відновлення мієлоїдного кровотворення |
| Збереження ендотеліальної вистілки, структури кістковомозкових трабекул, стромальної основи кісткового мозку. | Відсутність мегакаріоцитів при збереженому мієлоїдному кровотворенні.             |
| Відсутність активного гемопоєзу у гаверсових каналах.   | Неповноцінне відновлення комплексу строми кісткового мозку.                       |

Встановлено, що ступінь резорбції кісткової тканини не знаходиться у прямій корелятивній залежності від ефективності протилейкемічної терапії та тривалості ремісії. Наявність пошкоджень в зоні ендосту структури кісткових балок, кількісне представництво остеобластів, ретикулярних та колагенових волокон прямо залежать від ступеню клінічних проявів захворювання.

Вогнищеві скупчення бластних клітин, навіть на фоні досить активного відновлення мієлоїдного та мегакаріоцитарного паростків після закінчення ремісії, слід вважати несприятливою прогностичною ознакою. Ремісія у таких випадках не була тривалою (15,2 % хворих). Такою ж несприятливою ознакою слід вважати і відсутність мегакаріоцитів при відновленому гемопоєзі. Порушення та неповноцінне відновлення комплексу кістковомозкової строми, які мали місце у 2,5 % пацієнтів під час проведення хіміотерапії, корелювали із розвитком ускладнень у вигляді нейролейкемії.

Отже, існування в трепанобіоптаті КМ клубової кістки грубих порушень структури кістковомозкових трабекул, дегенеративних змін ендостальної вистілки та ендотелію синусів, невеликих вогнищ мієлоїдного гемопоєзу з поодинокими мегакаріоцитами і остеобластами, ознак резорбції кісткової тканини та скупчення безструктурних мас, свідчать про відсутність повної гематологічної ремісії. Якщо ж вищевказані зміни виявляються в період ремісії, слід прогнозувати виникнення рецидиву захворювання.

Таким чином, внаслідок проведених досліджень запропоновані додаткові прогностичні критерії перебігу ГМЛ. Урахування встановлених позитивних та негативних прогностичних чинників дозволило індивідуалізувати призначення терапії та покращити результати лікування, а саме: зменшити органотоксичність хіміотерапії у хворих із сприятливим прогнозом; збільшити кількість та тривалість ремісій у хворих з несприятливими ознаками перебігу ГМЛ; попередити розвиток рецидиву у певній категорії хворих. Все це дало змогу підвищити якість життя більшості пацієнтів.

**Література**

- Горяінова Н.В. Радіоензиматичний аналіз в гематології: визначення тимідінкінази при гострій мієлобластній лейкемії / Горяінова Н.В., Мирінова О.В., Третьяк Н.М. // Проміньова діагностика, проміньова терапія. Актуальні питання ядерної медицини. – 2006.- С.59-63.
- Аношина М.Ю. Оцінка свободнорадикального окислення ліпидів в еритроцитах і плазмі крові /Аношина М.Ю., Лановенко П.П. //Фізіологічний журнал. – 1994. - №40 (5-6). – С. 51-56.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П. Н. - К.: Морион, 2000. - 320 с.

**Прогностические признаки течения острой миелобластной лейкемии**

Н.Н. Третьяк, А.И. Коваль, М.Ю. Аношина, Н.В. Горяінова, Е.А. Киселёва

В результате проведенных исследований предложены дополнительные морфологические и биохимические прогностические критерии течения острой миелобластной лейкемии, что позволяет назначать патогенетически

обоснованную индивидуальную программу лечения больных и оценить её эффективность.

**Ключевые слова:** острая миелобластная лейкемия, трепанобиоптат костного мозга, тимидинкиназа, перекисное окисление липидов, прогностические критерии

### Prognostic signs of the current of acute myeloid leukemia

*N.N. Tretjak, A.I. Koval, M. JU Anoshina, N.V. Gorjainova, E.A. Kiselyova*

Additional morphological and biochemical prognostic criteria of the current of acute myeloid leukemia are offered as a result of the spent researches that allows to appoint pathogenetically grounded individual program of treatment of patients and to estimate its efficiency.

**Key words:** acute myeloid leukemia, trepanobiopstat of bone brain, thymidinekinase, lipid peroxidation, prognostic criteria