



УДК 616.1-008.9

**FEATURES OF THE STATE OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH
CHRONIC MIELOID LEUKEMIA****ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ****Maikut-Zabrodskaia I.M. / Майкут-Забродська І.М.***PhD student/aspirantka*

ORCID: 0000-0003-3945-3608

Vydyborets S.V. / Видиборець С.В.*M.D., prof./д.м.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, department of hematology and transfusiology**Dorogozitskaja Str., 9, 04112, Kyiv, Ukraine**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
кафедра гематології і трансфузіології, вул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна*

Анотація. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є клональним мієлопроліферативним захворюванням, при якому в результаті специфічної транслокації ділянок між 9 і 22 хромосомами формується химерний ген BCR-ABL, що має тирозинкіназну активність. У статті наведено результати дослідження стану імунної системи у хворих на ХМЛ. Зроблено висновок, що у хворих на ХМЛ має місце порушення показників гуморальної і клітинної ланок імунітету. Означені порушення залежать від стадії пухлинного процесу.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, імунна система, діагностика.

Вступ.

Сучасна цитостатична терапія дозволяє в значній мірі контролювати пухлинний ріст при онкогематологічних захворюваннях, зокрема, при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ) [1-4]. В той же час успіхи в лікуванні даних хворих і часто визначаються можливостями профілактики і лікування інфекційних та запальних ускладнень. Доведено, що сучасні цитостатичні засоби здатні суттєво порушувати стан системи імунітету. Внаслідок розвитку вторинного імунodefіциту інфекційні ускладнення у хворих на ХМЛ дуже поширені, часто являються причиною смертельних наслідків [1, 5-7]. Ми вважали за необхідне провести комплексну оцінку стану імунної системи у пацієнтів із ХМЛ залежно від стадій перебігу захворювання.

Мета дослідження – провести дослідження стану імунної системи у хворих на ХМЛ на різних стадіях пухлинної прогресії даного захворювання для подальшого встановлення особливостей перебігу інфекційних і запальних процесів і пошуку ефективних шляхів їх лікування.

Матеріал і методи.

Проведено дослідження основних параметрів, що характеризують стан клітинного і гуморального імунітету у 77 пацієнтів на різних стадіях перебігу ХМЛ: першу групу (I) склали пацієнти хронічної стадії (n=19), другу (II) акселерації (n=33), третю (III) – стадії з бластним кризом (n=25). Стадії перебігу ХМЛ визначали відповідно до сучасних критеріїв: I стадія хронічна, II стадія акселерації, III стадія – бластного кризу [5,6].

Аналіз клінічних проявів ХМЛ на різних стадіях прогресування



захворювання показав, що перебіг хронічної фази у обстежених пацієнтів характеризувався поступово прогресуючими змінами в гемограмі: розвивався гіперлейкоцитоз, збільшувалась кількість нейтрофілів, мало місце зрушення формули крові вліво до промієлоцитів або поодиноких бластів, відносна лімфоцитопенія, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), тромбоцитоз. Анемія для хронічної фази не характерна і ми не спостерігали пацієнтів з анемічним синдромом. У мієлограмах спостерігали підвищення загальної кількості клітин кісткового мозку за рахунок гранулоцитарного паростка (до 90-95%), збільшення загальної кількості клітин базофільного і еозинофільного паростків більше 6,5%, зниження лужної фосфатази в нейтрофілах. При гістологічному дослідженні кісткового мозку в трепанобіоптатах виявляли гіперплазію гемопоетичної тканини за рахунок клітин гранулоцитарного паростка, іноді у поєднанні з мегакаріоцитарним.

У пацієнтів другої (II) групи, які були в стадії акселерації, спостерігали поступовий розвиток резистентності до терапії, що раніше була ефективною і появу ознак прогресування гемобластозу (наростання лейкоцитозу, збільшення незрілих форм гранулоцитів, промієлоцитів і мієлоцитів, відсотка бластних клітин, збільшення тромбоцитів, мала місце прогресуюча спленомегалія, анемія, ознаки наростаючої пухлинної метаболічної інтоксикації тощо). Наразі для оцінки фази акселерації перебігу ХМЛ ми користувалися критеріями European Leukemia Net (ELN, 2009) і World Health Organization (WHO, 2008).

Для пацієнтів третьої (III) групи, які були в термінальній стадії (бастний криз) властивою була наявність бластних клітин при дослідженні мієлограми понад 30% (критерій ELN, 2009), або 20% (критерій WHO, 2008), з'являлися ділянки екстрamedулярного кровотворення в інших, окрім печінки і селезінки, органах. В гемограмах в період бластного кризу спостерігали анемію важкого ступеня, тромбоцитопенію і агранулоцитоз. За даними морфологічних, цитохімічних і імунологічних досліджень бластних клітин у подавляючій кількості пацієнтів (n=12) при бластному кризі виявляли мієлобластний варіант, у частини пацієнтів (n=8) лімфобластний і у меншій (n=5) – недиференційований варіант.

Підтвердженням діагнозу ХМЛ було виявлення в клітинах крові і кісткового мозку характерного цитогенетичного маркера – Ph-хромосоми t(9;22)(q34;q11) і гена *BCR-ABL* при молекулярному дослідженні.

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. У дослідження були включені пацієнти із ХМЛ і здорові особи, які надали письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали вимогам критеріїв включення/виключення. Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та



спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Усі донори обстежені відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

У обстежених пацієнтів із ХМЛ і осіб контрольної групи було вивчено основні параметри, що характеризують стан імунної системи. Показники клітинної ланки імунітету визначали за реакцією спонтанного розеткоутворення клітин, а рівень сироваткових імуноглобулінів (Ig) основних класів А, М, G – методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі за Манчіні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати та їх обговорення

Наводимо гендерно-антропологічні показники обстежених первинних донорів і пацієнтів із ХМЛ (табл. 1).

Таблиця 1 - Демографічні дані обстежених пацієнтів із ХМЛ і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Пацієнти із ХМЛ (n=77)	Контрольна група (n=20)	Вірогідність відмінності (p)
Вік, роки	47,5±12,1	44,3±9,01	>0,05
Стать (чоловіки/жінки)	35/42	10/10	>0,05
Зріст, см	169,9±7,3	171,4±6,9	>0,05
Маса тіла, кг	80,4±14,3	79,6±12,7	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,8±4,6	27,2±4,1	>0,05

Результати дослідження імунітету у первинних донорів наводимо в табл.2.

Таблиця 2 - Основні імунологічні показники у контрольній групі (M±m)

Показник, одиниця виміру	всі донори (n=20)	чоловіки (n=10)	жінки (n= 10)	достовірність різниці (p)
Кількість лімфоцитів, ·10 ⁹ /л	1,96±0,14	1,97±0,25	1,98±0,27	p>0,1
T-лімфоцити, відн.од.	69,14±1,24	67,72±1,22	69,70±0,91	p>0,1



Т-лімфоцити, абс.од.	1,28±0,22	1,26±0,24	1,29±0,12	p>0,1
Т-хелпери, відн.од.	42,41±0,91	40,29±1,01	42,62±1,69	p>0,1
Т-хелпери, абс.од.	0,91±0,08	0,90±0,09	0,92±0,08	p>0,1
Т-супресори, відн.од.	29,31±0,89	30,41±0,91	29,11±0,75	p>0,1
Т-супресори, абс.од.	0,56±0,08	0,57±0,07	0,55±0,09	p>0,1
Т-хелпери/ Т-супресори	1,44±0,09	1,43±0,22	1,45±0,12	p>0,1
В-лімфоцити, відн.од.	8,64±0,49	8,63±0,57	8,65±0,53	p>0,1
В-лімфоцити, абс.од.	0,14±0,02	0,13±0,03	0,15±0,02	p>0,1
Кількість лейкоцитів, ·10 ⁹ /л	5,95±0,35	5,91±0,71	6,05±0,29	p>0,1
IgA	2,14±0,19	2,16±0,25	2,12±0,12	p>0,1
IgG	10,41±0,29	11,03±0,41	10,11±0,17	p>0,1
IgM	0,94±0,07	0,89±0,08	0,98±0,06	p>0,1

Примітка: p – достовірність різниці показників залежно від статі.

Аналіз даних, що наведені в табл. 2, показав, що всі основні імунологічні показники у крові обстежених здорових осіб перебували в межах нормальних значень. Нами не виявлено достовірних відмінностей стосовно основних імунологічних параметрів залежно від статі та віку обстежених (p>0,1).

Дані стосовно результатів дослідження імунного статусу у хворих на ХМЛ наводимо в табл. 3.

Таблиця 3 - Показники імунного статусу у хворих на ХМЛ (M±m)

Показник, одиниця виміру	Пацієнти із ХМЛ, стадії захворювання (n=77)			Достовірність (p)
	I – хронічна, (n=19)	II – акселерації, (n=33)	III – бластний криз (n=25)	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,9±0,3	4,4±0,6	3,9±0,3	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Лімфоцити, %	35,1±1,9	43,8±1,3	48,9±2,0	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Лімфоцити, абс.	2,2±0,2	1,9±0,5	1,9±0,4	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05



В-лімфоцити, % CD20	15,5±0,5	15,9±1,6	16,2±1,3	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
В-лімфоцити, % CD22	10,8±0,3	11,2±0,5	11,4±0,6	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
IgM	1,1±0,01	1,1±0,02	1,0±0,01	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
IgG	4,5±0,08	4,9±0,05	4,1±0,04	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Т-лімфоцити, % CD3	58,5±3,5	52,2±3,6	46,2±3,3	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Т-лімфоцити, % CD4	29,8±1,3	19,2±1,5	17,4±1,3	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Т-лімфоцити, % CD8	21,9±1,2	20,4±0,7	18,9±1,1	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Фагоцитоз, %	57,2±1,1	56,1±1,5	49,1±1,7	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Фагоцитарний індекс	4,9±0,2	3,4±0,2	3,4±0,1	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05

Примітки: p1 – достовірність в I групі порівняно з контролем: p2 – достовірність в II групі порівняно з контролем: p3 – достовірність в III групі порівняно з контролем.

Як видно із аналізу показників у табл.3, у пацієнтів із ХМЛ на III стадії перебігу захворювання, порівняно із I і II стадіями, відзначали найбільш виразні зміни показників імунограми. По мірі прогресування ХМЛ відмічали зниження показників як клітинного так і гуморального імунітету. Раніше нами було встановлено, що у пацієнтів із ХМЛ має місце суттєве порушення білкового, вуглеводного обмінів на фоні змін, що характеризують функціонування печінки [8,9].

Цілком очевидно, що виявлені нами зміни імунітету при ХМЛ носять неспецифічний, вторинний характер, і обумовлені, окрім основного захворювання, загальним соматичним станом хворого, наявністю супутньої патології, стадією пухлинного процесу тощо.

Висновки

У хворих на ХМЛ спостерігається порушення показників гуморальної і клітинної ланок імунітету. Означені порушення залежать від стадії прогресування мієлопроліферативного пухлинного процесу.



Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що ХМЛ супроводжується значними вторинними порушеннями з боку імунної системи, є перспективним дослідження особливостей перебігу інфекційних і запальних процесів і пошук ефективних шляхів їх лікування у хворих на ХМЛ.

Література

1. Maikut-Zabrodska I. M., Derpak Y. Y., Vydyborets S. V. Chronic myeloid leucemia: issues of pathogenesis, features of metabolic disorders, risk factors, prognostication of development. /In: Entwicklung der soziokulturellen sphere und des gesundheitssystem in der modernen gesellschaft. Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft“, Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany), 2021. Buch 7, Teil 5. S. 86-100. DOI: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011
2. Etienne G, Dulucq S, Huguet F, Schmitt A, Lascaux A, Hayette S, et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. Cancer Med. 2019 Sep; 8(11): 5173-82.
3. Yoo HL, Kim SH, Choi SY, Lee SE, Kim DW. Optimal Time Points for BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Domain Mutation Analysis on the Basis of European LeukemiaNet Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Jul; 19(7): 406-412.
4. Kaleem B, Shahab S, Ahmed N, Shamsi TS. Chronic myeloid leukemia – prognostic value of mutations. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(17):7415-23.
5. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Sep; 16(9): 1108-35.
6. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018 Dec; 93(3): 442-59.
7. Krishna Chandran R, Geetha N, Sakthivel KM, Suresh Kumar R, Jagathnath Krishna KMN, Sreedharan H. Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. Front Oncol. [Internet]. 2019 Mar 5; 9:88. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00088>.
8. Майкут-Забродська І. М. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. К.: МГБП «ГОРДОН», 2021. Випуск 41. С.143-151. DOI: 10.33741/0435-1991.41.12
9. Майкут-Забродська І. М. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6(5): 193-198. DOI: 10.26693/jmbs06.05.193

Abstract. Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease in which as a result of specific translocation of chromosomal sites between 9 and 22 chromosomes, a chimeric BCR-ABL gene with tyrosine kinase activity is formed. The article presents the results of a study of the immune system in patients with chronic myeloid leukemia (CML). It is concluded that patients with CML have disorders of humoral and cellular immunity. These disorders are depend on the stage of tumor.

Key words: chronic myeloid leukemia, immune system, diagnostics.

Стаття відправлена: 10.09.2022 р. © Майкут-Забродська І.М. Видиборець С.В.