

Анастасія Геннадіївна Мазур¹,
Олена Валеріївна Миронова¹,
Михайло Миколайович Ткаченко¹,
Надія Валеріївна Горяїнова²

¹Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ,

²ДУ «Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України», Київ

Дослідження β -2 мікроглобуліну і тимідинкінази як прогностичних факторів при гострій лімфобластній лейкемії та хронічному лімфолейкозі

Investigation of beta-2 microglobulin and thymidine kinase as prognostic markers in acute lymphoblastic leukemia and chronic lympholeucosis

Summary. The authors present the results of determining the levels of TK and β_2 -MG in the blood serum of patients with ALL and CLL during the treatment. It is proved that TK is an independent predictor of malignancy course of ALL and an important criterion for effectiveness of therapy, and β_2 -MG is not. Its level has no differential diagnostic value in identification of individual variants of ALL, but can be used as a criterion for completeness of remission and early detection of recurrence. At the same time, β_2 -MG is an independent predictor of the course of CLL, which even at the stage of diagnosis of the disease can establish risk groups. The values of TK and β_2 -MG did not correlate with the number of leukocytes in the blood and the number of blast cells in the bone marrow neither in ALL, nor CLL. It was found that the lower the initial value of TK and β_2 -MG, the higher the likelihood of remission. At incomplete remission their levels decrease but do not reach the standard. The increase of concentration of TK and β_2 -MG after treatment predicts a further progression of the disease in the nearest future.

Key words: tumor markers, prognostic factors, thymidine kinase, beta-2 microglobulin, myeloblastic acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, prognosis, chemotherapy, remission, relapse

Резюме. В статтю представлені результати определения уровня тимидинкиназы (ТК) и бета-2 микроглобулина (β_2 -МКГ) в сыворотке крови больных острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в динамике лечения. Доказано, что ТК является независимым прогностическим фактором злокачественности течения ОЛЛ и важным критерием эффективности терапии, а β_2 -МКГ нет. Уровень β_2 -МКГ не имеет дифференциально-диагностического значения при идентификации отдельных вариантов ОЛЛ, но может использоваться как критерий полноты ремиссии и ранней диагностики рецидивов. В то же время β_2 -МКГ является независимым прогностическим фактором течения ХЛЛ, что еще при диагностике заболевания позволяет установить группы риска среди больных. Значения ТК и β_2 -МКГ не коррелируют с количеством лейкоцитов в крови и количеством бластных клеток в костном мозге ни при ОЛЛ, ни при ХЛЛ. Установлено, что чем ниже инициальные значения ТК и β_2 -МКГ, тем выше вероятность получения ремиссии. При неполной ремиссии их уровни если и снижаются, то не достигают нормы. Рост концентрации ТК и β_2 -МКГ после лечения прогнозирует дальнейшее прогрессирование заболевания в ближайшее время.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, прогностические факторы, тимидинкиназа, бета-2 микроглобулин, острая лимфобластная лейкемия, хронический лимфолейкоз, прогноз, химиотерапия, ремиссия, рецидив.

Ключові слова: пухлинні маркери, прогностичні фактори, тимідинкіназа, бета-2 мікроглобулін, гостра лімфо-

бластна лейкемія, хронічний лімфолейкоз, прогноз, хіміотерапія, ремісія, рецидив.

Сучасна онкогематологія приділяє велику увагу прогностичним факторам (ПФ), які відіграють вагомую роль в індивідуалізації лікування хворих із різним перебігом захворювання. Повсюдно визнаною є прогностична значущість пухлинних маркерів (ПМ). [1–3]. Останнім часом все частіше при гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) і хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ) використовують тимідинкіназу (ТК) та бета-2 мікроглобулін (β_2 -МКГ) [3–6].

Тимідинкіназа є онкофетальним ензимом і у здоровому організмі присутня в незначних кількостях. За даними літератури, її активність у сироватці крові при гострих та хронічних лейкеміях значно вища, ніж при інших видах неоплазій, і може досягати декількох десятків Од/л [3, 7, 8]. Відомо, що рівень ТК є важливим ПФ при ГЛЛ, і його підвищення корелює зі стадією та перебігом захворювання [6, 8]. Існують лише окремі зарубіжні публікації щодо зв'язку рівня ТК з ефективністю хіміотерапії (ХТ) при ГЛЛ та ХЛЛ; узагалі немає даних стосовно паралельного аналізу відношення рівня ТК та значень β_2 -МКГ у процесі лікування.

Бета-2 мікроглобулін є імуноглобуліном, який відображає біосинтетичну активність тканин та проліферацію лімфоцитів [9]. Доведено, що при ХЛЛ його концентрація у крові суттєво збільшується, маючи пряму кореляційну залежність від стадії захворювання і зворотну — від терміну виживаності хворих, що наводить на думку про використання β_2 -МКГ як ПФ. Зниження концентрації β_2 -МКГ після ХТ і підвищення при прогресуванні або рецидиві ХЛЛ дає можливість використовувати цей критерій для контролю терапії і діагностики рецидиву [5, 10]. Втім, даних літератури про визначення β_2 -МКГ як ПФ при ГЛЛ і дослідження зв'язку з ТК при оцінюванні ефективності лікування немає. Тому ми намагалися виявити взаємозв'язок між концентраціями ТК та β_2 -МКГ у сироватці крові хворих на ГЛЛ і ХЛЛ і відповіддю на лікування.

Було обстежено 87 пацієнтів (54 чоловіки і 33 жінки) віком 30–78 років (середній вік $52,2 \pm 1,7$ р.) з ХЛЛ, а також 36 пацієнтів з ГЛЛ (21 чоловіка і 15 жінок) віком 17–69 років (середній вік $41,0 \pm 1,1$ р.), яким проведено, крім загальноприйнятих аналізів, дослідження ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові до початку та після завершення індукції ремісії. Всі хворі перебували на лікуванні в КМКЛ №9 в гематологічному відділенні №1, яке є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Рецидив вважали раннім при його виникненні протягом 6 місяців після досягнення первинної ремісії, пізнім — через 6 місяців після неї. Первинну резистентність констатували при недосягненні ремісії після 2 курсів ХТ, вторинну — при виникненні рецидиву на фоні ХТ після її досягнення.

Зразки сироватки крові на вміст ТК та β_2 -МКГ методом радіоімунологічного аналізу (RIA) досліджували згідно з інструкціями до відповідних наборів (IMMUNOTESCH, Чехія) на кафедрі радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця. Сироватку зберігали при $t < -18^\circ\text{C}$ не більше 6 місяців. Набори для визначення цих ПМ дозволяли виявити їх концентрацію в діапазоні: ТК 0–80,0 Од/л, β_2 -МКГ 0,48–52,0 мг/л [2, 11]. Було проведено дослідження ТК і β_2 -МКГ у 18 здорових добровольців та встановлено їх діапазон норми: ТК $1,3 \pm 0,5$ Од/л, β_2 -МКГ $1,5 \pm 0,1$ мг/л. Хворі на ГЛЛ та ХЛЛ отримували програмне цитостатичне лікування згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» МОЗ України [12].

Із хворих на ГЛЛ за імунологічною FАВ-класифікацією 31 пацієнт мав В-клітинну форму, 5 — змішано-клітинну.

За результатами лікування їх розділили на групи:

ІА (n = 11) — з тривалістю повної ремісії > 2 років;

ІБ (n = 10) — резистентні до лікування, які загинули на етапі індукції ремісії;

ІВ (n = 15) — з рецидивом захворювання після періоду ремісії.

Клінічні прояви ХЛЛ стадіювали за класифікацією Binet, 1981 (А-С): А (n = 16); В (n = 52); С (n = 19). Всі пацієнти з ХЛЛ залежно від результатів лікування були розподілені на групи:

І (n = 26) — з повною або частковою ремісією після завершення ХТ.

ІІ (n = 44) — з поліпшенням після завершення ХТ.

ІІІ (n = 17) — резистентні до ХТ.

Дослідження ТК і β_2 -МКГ у хворих на ГЛЛ. Клінічна картина ГЛЛ на початку захворювання була досить одноманітною серед пацієнтів усіх груп. Після завершення ХТ 6 пацієнтів групи ІБ (16,7%) визнані резистентними до неї, 4 (11,1%) загинули, а у 26 пацієнтів груп ІА та ІВ (72,2%) констатовано клініко-гематологічну ремісію. Її тривалість виявилася різною: у групі ІА ~154 тижні, у групі ІВ ~52 тижні. Ранній рецидив констатовано у 5 хворих (33,3%), пізній — у 10 (66,7%). Динаміка вмісту ТК і β_2 -МКГ на початку захворювання та під час проведення індукції ремісії наведена в таблиці 1.

Ініціальний рівень ТК був підвищений у пацієнтів всіх груп. Пацієнти з досягнутою ремісією мали нижчі ініціальні значення ТК (< 20 Од/л), ніж резистентні хворі. Після завершення індукції ремісії відмінності середніх значень ТК стали помітними в усіх групах. На відміну від

пацієнтів груп ІА (зі зменшенням ТК) і ІБ (незмінна ТК після ХТ), у хворих групи ІВ спостерігалось зниження рівня ТК після завершення І фази індукції ремісії без подальших її змін. Сійка тенденція її зменшення протягом лікування до граничних значень (5,0-9,0 Од/л), дає підстави віднести таких пацієнтів до групи зі сприятливим прогнозом перебігу захворювання. До групи середнього ризику належать особи з ініціальними значеннями ТК $\leq 20,0$ Од/л, а в ремісії $\geq 10,0$ Од/л, що може прогнозувати рецидив захворювання. Їм рекомендується інтенсивніша ХТ, ніж пацієнтам зі сприятливим прогнозом. Якщо первинна концентрація ТК $\geq 20,0$ Од/л — це є ознакою несприятливого прогнозу та свідчить про високу вірогідність розвитку первинної резистентності до ХТ. Відсутність нормалізації ТК після ХТ свідчить про неповну ерадикацію лейкоемічного клону та підтверджує необхідність продовження лікування, незважаючи на повну нормалізацію рівнів гематологічних показників.

Ініціальний рівень β_2 -МКГ був значно підвищений тільки в групі ІБ. При повній ремісії його рівень знижувався, але однаково не досягав норми. У резистентних хворих спостерігалось зменшення цього ПМ на 5%. Середні значення ТК та β_2 -МКГ знижувались у процесі індукції ремісії в групі ІА, не змінюючись у групі ІВ. В групі ІБ навпаки, рівні β_2 -МКГ та ТК спочатку зменшувались після завершення І фази індукції ремісії, а потім знову наростали майже до значущих рівнів по завершенні ХТ. Збільшення рівнів показників ТК та β_2 -МКГ в періоді індукції ремісії до значень $\geq 20,0$ Од/л та $\geq 11,0$ мг/л, відповідно, є ознакою несприятливого прогнозу. Динаміка їх значень в періодах ремісії та рецидиву наведена в таблиці 2.

Таблиця 1

Вміст ТК і β_2 -МКГ у хворих на ГЛЛ в періоді індукції ремісії

Період захворювання	Група					
	ІА (n = 11)		ІБ (n = 10)		ІВ (n = 15)	
	ТК	β_2 -МКГ	ТК	β_2 -МКГ	ТК	β_2 -МКГ
Ініціальні значення	16,4 ± 1,3	6,5 ± 3,7	25,4 ± 1,7	10,9 ± 3,3	18,8 ± 1,0	6,9 ± 3,8
І фаза індукції ремісії	11,8 ± 1,2	4,5 ± 2,6	17,4 ± 1,2	7,5 ± 2,9	11,4 ± 1,1	6,6 ± 3,7
Після індукції ремісії	6,6 ± 0,6	3,6 ± 2,7	22,2 ± 2,1	9,1 ± 1,8	11,6 ± 0,8	6,5 ± 2,9

Таблиця 2

Вміст ТК та β_2 -МКГ у хворих на ГЛЛ у періодах ремісії та рецидиву

Період захворювання	Група			
	ІА (n = 11)		ІВ (n = 15)	
	ТК	β_2 -МКГ	ТК	β_2 -МКГ
Консолідація ремісії	4,8 ± 1,2	3,6 ± 2,7	7,2 ± 0,8	6,3 ± 3,7
Підтримувальна терапія	4,5 ± 0,7	4,0 ± 1,1	9,9 ± 1,3	7,5 ± 2,9
Рецидив захворювання	—	4,5 ± 3,2	20,2 ± 2,9	9,0 ± 1,3

Таблиця 3

Вміст ТК і β_2 -МКГ у хворих на ХЛЛ за стадіями захворювання

Стадія ХЛЛ	Кількість досліджень	β_2 -МКГ, мг/л	ТК, Од/л	P (в порівнянні зі здоровими)
Контроль	18	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,5	—
А	16	4,8 ± 1,4	15,1 ± 1,8	< 0,05
В	52	14,7 ± 4,5	19,3 ± 1,3	
С	19	19,6 ± 4,6	20,3 ± 0,9	< 0,01

Примітка. P < 0,05 t-критерій вірогідності Стьюдента.

Література

1. Gukbuget N., Hoelzer D. // *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.)*. – 2006. – № 8. – P. 133–141.
2. Jacobs E.L., Haskell C.M. // *Curr. Probl. Cancer.* – 2010. – № 3. – P. 299–360.
3. Köllander C.F.R., Hagberg H., Gronowitz J.S. // *Cancer.* – 2008. – № 54. – P. 2450–2455.
4. Ellegaard J., Mogensen C.E., Kragballe K. // *Scand. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 275–285.
5. Gentile M., Cutrona G., Neri A. et al. // *Haematologica.* – 2009. – № 6. – P. 887–888.
6. Schena F.P., Liso V., Losuriello V. et al. // *Biomedicine.* – 2009. – Vol. 33. – P. 12–15.
7. Hagberg H., Gronowitz J.S., Killander A. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 49. – P. 537–540.
8. Russo S.A., Harris M.B., Greengard O. // *Leuk. Res.* – 2011. – № 11. – P. 149–154.
9. Evrin P.E. et al. // *Scand. J. Lab. Invest.* – 2009. – Vol. 29. – P. 69–74.
10. Delgado J., Pratt G., Phillips N. et al. // *Br. J. Haematol.* – 2009. – № 6. – P. 801–805.
11. Immunotech (a Beckman coulter company) // *Онколевые маркеры и их обследование.* – 2008. – P. 22–25.
12. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» / Львів: ЗУКЦ, 2011. – 202 с.*

Сергій Сергійович Макеєв¹,
Юліанна Дмитрівна Залісна²,
Наталія Костянтинівна Мурашко²

¹ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ,

²Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Особливості регіонарного об'ємного мозкового кровотоку у хворих на гіпертензивну енцефалопатію з помірними когнітивними порушеннями

The peculiarities of regional volume brain blood flow in patients with hypertensive encephalopathy with moderate cognitive disorders

Summary. The findings of single photon emission computed tomography (SPECT) suggest that the patients suffering from hypertensive encephalopathy (HE), vascular factor plays an important role in development of mild cognitive disorders.

Key words: single photon emission computed tomography, hypertensive encephalopathy, mild cognitive disorder, cerebral perfusion.

Резюме. Данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) позволяют предположить, что у пациентов, страдающих гипертензивной энцефалопатией, в развитии умеренных когнитивных нарушений важную роль играет сосудистый фактор.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гипертензивная энцефалопатия, умеренные когнитивные нарушения, церебральная перфузия.

Ключові слова: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, гіпертензивна енцефалопатія, помірні когнітивні порушення, церебральна перфузія.

Церебральні судинні зміни, що виникають внаслідок артеріальної гіпертензії, призводять до гіпертензивної енце-

Рівень ТК у пацієнтів групи ІА після завершення консолідації ремісії відповідав межах норми, а в групі ІВ був граничним, хоча статистично не відрізнявся від середніх значень групи ІА. В період рецидиву спостерігалось значне ($\geq 20,0$ Од/л) підвищення рівня ТК, що свідчило про перехід захворювання до стадії неконтрольованого перебігу.

У більшості хворих групи ІА з ремісією встановлено статистично вірогідне зниження до норми β_2 -МКГ, але у деяких пацієнтів його рівень був вище контрольного, що вірогідно характеризує ступінь повноти ремісії. Середні значення β_2 -МКГ в групі ІВ майже в 2 рази перевищували показники групи ІА, і в період підтримувальної терапії були теж значно вищими. В період рецидиву спостерігалось підвищення β_2 -МКГ $\geq 9,0$ мг/л, що свідчило про значне порушення функції нирок внаслідок ХТ. Таким чином, цей ПМ можна застосовувати як критерій контролю за повнотою ремісії і ранньої діагностики рецидивів.

Дослідження ТК і β_2 -МКГ у хворих на ХЛЛ. Виявлена пряма залежність рівнів ТК і β_2 -МКГ від стадії захворювання, що представлено в таблиці 3.

Найнижчі рівні показників цих ПМ спостерігались у стадії А. Збільшення їх рівнів порівняно з нормою було в стадії В: β_2 -МКГ в 6 разів, а ТК — в 4 рази. У пацієнтів групи С концентрація β_2 -МКГ виявлялась тим вищою, чим важчим був перебіг хвороби, але в усіх випадках його середні значення перевищували рівні пацієнтів груп А та В. Рівень ТК теж був вищим, але в усіх випадках його середні значення майже не відрізнялися від рівнів групи В. Встановлено слабку залежність ТК від стадії, на відміну від концентрації β_2 -МКГ, яка прямо пропорційна активності лейкоцитарного процесу. Особливо значне підвищення β_2 -МКГ ($\geq 32,6$ мг/л) констатовано у хворих з порушеннями функції нирок внаслідок різних причин, що відображає не тільки ступінь поширення процесу та його активність, але і втягнення в пухлинний процес дистальних відділів сечовидільної системи.

У випадках ефективного лікування хворих І групи стадії А рівень β_2 -МКГ знижувався у 2 рази, а при стадіях В та С — в 3 рази. При задовільних результатах лікування у 49 хворих ІІ групи стадії В рівень β_2 -МКГ зменшувався майже в 2 рази, а в стадії С — в 1,5 рази. При відсутності лікувального ефекту зниження β_2 -МКГ в ІІІ групі стадій В та С було $< 17\%$. Визначення β_2 -МКГ через 2 місяці після лікування продемонструвало, що в І групі незалежно від стадії його рівень був стабільним, в ІІ групі спостерігалось незначне зростання, а в ІІІ групі його концентрація сягала ініціальних даних. Таким чином, визначення ініціального β_2 -МКГ у хворих на ХЛЛ може бути підґрунтям для виділення груп ризику швидкого прогресування лейкоцитарного процесу: при значеннях $\leq 10,0$ мг/л встановлюється група низького ступеня ризику; $\leq 19,0$ мг/л — середнього та якщо ≥ 22 мг/л — високого ступеня ризику.

Значних змін активності ТК порівняно з ініціальною по групах не відбувалось, але протягом всієї ХТ її рівень був підвищений і між групами майже не відрізнявся. Це, найімовірніше, пов'язане з кількістю клітин пухлини, що діляться, оскільки рівень ТК корелює з їх проліферативною активністю. Висока ініціальна концентрація ТК свідчить про вірогідну швидку прогресію захворювання.

Отже, незалежними ПФ для хворих на ГЛЛ є ТК, а на ХЛЛ — β_2 -МКГ. Чим нижчі ініціальні рівні ТК і β_2 -МКГ, тим вищою є вірогідність отримання клініко-гематологічної ремісії. При неповній ремісії вміст ТК і β_2 -МКГ не досягає норми. Відсутність нормалізації рівнів ТК і β_2 -МКГ після лікування прогнозує прогресування захворювання в найближчі терміни.