**Крячок Ірина Анатоліївна. Оптимізація шляхів діагностики та лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання низького ступеня злоякісності : Дис... д-ра мед. наук: 14.01.31 / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2006. — 350арк. : табл. — Бібліогр.: арк. 286-334**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Крячок І.А. Оптимізація шляхів діагностики та лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання низького ступеня злоякісності. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ, 2006.  Дисертація присвячена вивченню клініко-гематологічних, імунофенотипових та молекулярно-генетичних ознак хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ) низького ступеня злоякісності і наступній розробці критеріїв діагностики, прогнозу перебігу захворювань та обґрунтуванню програм диференційованого лікування хворих із застосуванням новітніх засобів хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин.  На основі обстеження 540 хворих (324 хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію (ХЛЛ), 115 – на множинну мієлому (ММ), 101 хворий на неходжкінську злоякісну лімфому (НЗЛ) розроблено комплекс критеріїв, які дозволяють прогнозувати перебіг захворювання та призначити диференційовану терапію. Факторами прогнозу для хворих на ХЛЛ є: вік хворого, стадія захворювання за Rai і Binet, кількість лейкоцитів у периферичній крові, наявність попереднього лікування, рівень експресії антигену CD38, а також антигенів CD5, CD23, CD22, мутаційний статус варіабельних ділянок важких ланцюгів генів імуноглобулінів (*IgVH*). Визначення факторів прогнозу дозволяє передбачити загальну тривалість життя (мутаційний статус *IgVH* генів), відповідь на терапію, тривалість досягнутої повної та часткової ремісії (значення окремих маркерів варіює від виду терапії, що отримує хворий).  Ефективність лікування хворих на ММ (вірогідність досягнення ремісій та їх тривалість) залежить від стадії захворювання за Durie, Salmon з урахуванням підстадії та додаткових параметрів, що визначають функціональний стан нирок (концентрація креатиніну у сироватці крові, рівень протеїнурії, наявність білка Бенс-Джонса у сечі). На частоту досягнення повної ремісії впливає тип моноклонального парапротеїну та генетичні особливості хворих (присутність у генотипі HLA-Cw\*0602-07 та HLA-DQА1\*0101 алелей).  Факторами прогнозу для хворих на НЗЛ низького ступеня злоякісності є гістологічний варіант НЗЛ, рівень лейкоцитозу, індекс Карновського на момент початку терапії.  За виявленими параметрами для кожної нозологічної форми ХЛПЗ запропоновано проводити стратифікацію хворих на групи низького ризику (без наявності факторів несприятливого прогнозу), середнього (при наявності 1-2 факторів ризику) та високого ризику (при наявності 3 та більше факторів ризику). Розроблено протоколи терапії хворих на окремі форми ХЛПЗ з урахуванням групи ризику, які передбачають використання пуринових аналогів (при ХЛЛ і НЗЛ) та проведення високодозової хіміотерапії з наступною трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин периферичної крові (при ММ). Для моніторингу відповіді на терапію запропоновано визначення кількості CD5+CD20+ патологічних клітин у пунктатах кісткового мозку при ХЛЛ, експресії гена *PRAME* та проведення інфрачервоної спектроскопії сечі у хворих на ММ. | |
| |  | | --- | | 1. На основі досліджень клініко-гематологічних, імунофенотипових та молекулярно-генетичних ознак ХЛПЗ низького ступеня злоякісності розроблено комплекс діагностичних та прогностичних критеріїв перебігу захворювань та науково обґрунтовано програми диференційованого лікування хворих із застосуванням новітніх засобів хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин. 2. Застосування комплексу імунофенотипових та молекулярно-генетичних ознак дозволяє у 99,3% випадків підтвердити лінійність, ступінь диференціювання субстратних клітин та сформувати групи ризику хворих на ХЛПЗ. 3. До прогностично несприятливих факторів (факторів ризику) перебігу захворювання та тривалості ремісії у хворих на В-ХЛЛ, в комплексі з клініко-гематологічними, відносяться експресія CD38 більш ніж на 30% лімфоцитів, атиповий фенотип патологічних лімфоцитів (зниження експресії антигенів CD5, CD23 та підвищення експресії антигену CD22), відсутність мутацій у генах важких ланцюгів імуноглобулінів. 4. Показана висока терапевтична ефективність пуринових аналогів у хворих на ХЛЛ. Загальна ефективність монотерапії флударабіном у хворих становить 70%, загальна ефективність комбінованої терапії — 83,74%, що достовірно перевищує ефективність лікування із застосуванням алкілуючих препаратів (16,53%). 5. Монотерапія флударабіном більш ефективна у первинних хворих на В-ХЛЛ, на ранніх стадіях захворювання, при експресії антигену CD38 <30%. Ефективність лікування підвищується при збільшенні числа курсів проведеної терапії. Запропонована регресійна модель визначення ефективності лікування у конкретного хворого. Монотерапія флударабіном є терапією вибору у хворих на ХЛЛ груп низького та середнього ризику. 6. До факторів прогнозу ефективності лікування хворих на В-ХЛЛ із застосуванням комбінованого режиму флударабін + циклофосфамід належать: стадія захворювання, рівень початкового лейкоцитозу, попереднє лікування, експресія антигену CD38, зменшення експресії СD5 і CD23 антигенів, підвищення кількості CD22-позитивних клітин та щільності експресії антигену CD22; адекватна кількість курсів лікування. Розроблений алгоритм прогнозування визначення ефективності лікування комбінованого режиму флударабін + циклофосфамід для конкретного хворого. Комбінована схема флударабін + циклофосфамід є терапією вибору у хворих на ХЛЛ групи високого ризику. 7. Комплекс прогностично несприятливих ознак при НЗЛ низького ступеня злоякісності включає: імунофенотиповий варіант НЗЛ (пролімфоцитарна, лімфоплазмоцитарна та НЗЛ мантійної зони vs лімфоцитарна, фолікулярна лімфома маргінальної зони); порушений загальний стан хворого (індекс Карновського менше 70 балів); лейкоцитоз за рахунок лімфоцитозу (більше 10 Г/л). 8. Курси ПХТ на основі флударабіну є методом вибору в лікуванні хворих на НЗЛ низького ступеня злоякісності в стадії лейкемізації процесу в порівнянні з курсовою ПХТ за схемами СОР, СНОР. Ефективність флударабін-вмісних режимів становить 80,32%, що суттєво перевищує ефективність ПХТ на основі алкілуючих препаратів (27,5%). 9. Формування та перебіг множинної мієломи знаходиться в тісному взаємозв’язку з деякими імуногенетичними маркерами крові та показниками мінеральної компоненти кісткової тканини. У хворих на ММ достовірно частіше виявляють специфічності HLA-Cw\*06; DQB1\*0501; DQB1\*0601 та збільшення вмісту пірофосфатів при одночасному зниженні концентрації ортофосфатів в сечі. Використання бісфосфонатів в комплексній терапії хворих на ММ при синдромі кісткової деструкції сприяє нормалізації фосфатного обміну та клінічних проявів кісткових пошкоджень. 10. Курси поліхіміотерапії за схемою VAD є високоефективним методом лікування хворих на множинну мієлому у якості терапії першої лінії, а також для хворих, рефрактерних до раніше проведеного лікування алкілуючими препаратами. Ефективність схеми становить 52,94% переважно за рахунок досягнення часткової ремісії захворювання (39,21%). 11. Високодозова хіміотерапія з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин є методом вибору у лікуванні хворих на ММ у віці до 65 років. Загальна ефективність методу становить 89,47% (повна ремісія 39,47%). Позитивна відповідь на трансплантацію асоційована з носійством алелей HLA-Cw\*06 і HLA-DQА1\*0101. Тривалість досягнутої ремісії після високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин залежить від стадії захворювання і становить 22,76 + 3,67 міс (медіана 24 міс) у хворих на ІІА*–*ІІІА стадії порівняно з 11,51 + 0,96 міс (медіана 12 міс) у хворих на ІІІВ стадії (р = 0,0039). 12. За перебігом ХЛПЗ після закінчення курсової терапії розроблений і впроваджений в практику алгоритм комплексу досліджень та термінів їх виконання. Визначена висока прогностична значущість порогового вмісту CD5+CD20+клітин укістковому мозку (20%) як показник вірогідності розвитку рецидиву та обґрунтована можливість використання експресії *PRAME* як маркера мінімальної резидуальної хвороби при ММ. | |