## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»**

**ГАРТОВСЬКА Ірина Радомирівна**

УДК: 616.2.33/24-06:616.155.191/.

191-021.3-06-079.4-08

616.379-008.64-06:616.155.191/.

191-021.3-06-079.4-08

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ**

**РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ,**

**РЕКОМБІНАНТНИХ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2**

**У ХВОРИХ НА**

**ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ В СТАДІЇ АКСЕЛЕРАЦІЇ**

14.01.31– гематологія і трансфузіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім П. Л. Шупика МОЗ України.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Гусєва Світлана Анатоліївна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професор кафедри гематології та трансфузіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Виговська Ярослава Іллівна,** ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», головний науковий співробітник;

доктор медичних наук, **Дягіль Ірина Сергіївна**, ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», старший науковий співробітник, в.о. завідуючого відділенням гематологіївідділу гематологіїта трансплантології.

Захист відбудеться «10» червня 2008 р. о 15.00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.612.01 у ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» за адресою: 04060, м. Київ, вул. М. Берлинського, 12.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН Ураїни» за адресою: 04060, м. Київ, вул. М. Берлинського, 12.

Автореферат розісланий « 7 » травня 2008р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Г.П. Гащук

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) являє собою пухлину, що виникає внаслідок реципрокної злоякісної трансформації стовбурових кровотворних клітин. Близько 90% пацієнтів із ХМЛ мають у результаті транслокації t(9,22)(q34,q11) специфічний хромосомний маркер – філадельфійску хромосомому (Ph+) [Kurzrock R., 2001; Goldman J.M., 2003]. При переході ХМЛ з хронічної стадії в фазу акселерації настає поліклоновий період розвитку хвороби, за якої прогноз завжди несприятливий [Goldman J.M., 2003]. Поява додаткових хромосомних аберацій (трисомія 8 зі змінами 17 хромосоми, extra Ph-хромосома) у процесі лікування ХМЛ свідчить про клональну еволюцію, тобто про прогресування захворювання.

До початку застосування сучасних методів лікування ХМЛ прогноз захворювання був несприятливим: медіана виживання становила близько 3 роки, і тільки 5% пацієнтів переживали 5-річний рубіж.

Хіміотерапія (ХТ) традиційно продовжує займати одне з важливих місць у терапії ХМЛ [Sawyers C.L., 1999; Hochhaus A., 2002]. У сучасній терапії ХМЛ існують дві конкуруючі концепції: перша пов'язана зі спробами максимальної ерадикації пухлини, а метою другої є тактика первинного стримування пухлинного росту та максимальне подовження моноклонової хронічної фази ХМЛ. Для здійснення максимальної ерадикації пухлини почато спроби використання інтенсивних режимів ХТ, які застосовують для лікування гострої лейкемії. За допомогою високодозової ХТ можливо редукувати Ph-позитивний клон клітин в 70% пацієнтів, а в окремих осіб – домогтися повної, але короткої (6-8 місяців) цитогенетичної ремісії [Lengfelder E., 1998].

Великим досягненням у терапії ХМЛ є розробка специфічного інгібітору bcr/abl тирозин кінази – STI571 (іматініб, глівек), впровадження якого в клінічну практику дозволило домогтися в пацієнтів, рефрактерних до ІФН-терапії, цитогенетичної відповіді [Druker B.J., 2001; Bhatia R., 2003; Kantarjian H., 2003]. Почато спроби застосування глівеку в пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації: повна гематологічна відповідь спостерігалася у понад 34% пацієнтів, а велику і повну ЦВ було досягнуто в 24% й 17% пацієнтів відповідно з 4-річним виживанням – у половини пацієнтів [[Kantarjian H., 2003; Kantarjian H., 2005].

Впровадження в клінічну практику рІФН й інгібітора тирозін-кінази (глівеку) сприяло значному подовженню хронічної (моноклонової) стадії захворювання. Проте, на певному етапі еволюції ХМЛ захворювання неухильно прогресує й переходить у фазу акселерації, а потім й термінальну (поліклонову) стадію.

Незважаючи на те, що досягнуто безсумнівних успіхів в лікуванні хронічної фази ХМЛ, терапія цього захворювання у фазі акселерації залишається не вирішеною. Спроби алогенної ТКМ у пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації залишаються невтішними [Reiffers J., 1991]. Використання глівеку сприяє розвитку позитивної відповіді, проте досі не відбулося широкого впровадження даного виду терапії в клінічну практику лікування ХМЛ в стадії акселерації [Kantarjian H., 2005]. Залишаються невивченими можливості застосування різних видів цитостатичної терапії. Поодинокі дослідження присвячені застосуванню рекомбінантного інерферону (рІФН) [Cortes J., 1998; Kantarjian H., 1992], не вирішені питання щодо доз рІФН. Досі ні в закордонній, ні вітчизняній літературі немає узагальнюючих робіт, у яких знайшли б відбиття відомості про застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 (рІЛ-2) у комплексній терапії ХМЛ у стадії акселерації. Тому вивчення можливості застосування цитокінів у комплексі із цитостатичними препаратами в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації є актуальною для клінічної гематології проблемою, вирішення якої дозволить подовжити не тільки тривалість фази акселерації, але й повернути процес в хронічну стадію захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчення особливостей перебігу клініко-гематологічних рис та фенотипу субстратних клітин у пацієнтів з мієло- та лімфопроліферативними захворюваннями», яка виконується на кафедрі гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (№ державної реєстрації 0193U040741). Здобувач є співвиконавцем теми.

**Мета роботи.** Визначення рівня ефективності лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в фазі акселерації на основі вивчення клініко-гематологічних й імунологічних особливостей перебігу захворювання за умов застосування різних видів хіміотерапії й імунохіміотерапії із включенням різних доз рекомбінантного інтерферону-альфа або рекомбінантного інтерлейкіну-2.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити клініко-гематологічні й імунологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації.

2. Вивчити вплив різних видів хіміотерапії на клінічний перебіг та гематологічні й імунологічні показники пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації.

3. Вивчити вплив різних доз рекомбінантного інтерферону-альфа в комбінації із цитостатичними препаратами на клініко-гематологічні й імунологічні показники пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації.

4. Дослідити клініко-гематологічні й імунологічні особливості ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комбінації із цитостатичними препаратами.

5. Оцінити переваги різних видів хіміо- та імунохіміотерапії у пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації.

*Об'єкт дослідження:* периферична кров і кістковий мозок хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації.

*Предмет дослідження:*клініко-гематологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування різних режимів хіміо- та імунохіміотеапії.

*Методи дослідження*. З метою встановлення діагнозу ХМЛ використано загальноприйняті клініко-гематологічні методи дослідження: підрахунок кількості еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів периферичної крові; вивчення лейкоцитарної формули, концентрації гемоглобіну, трепанобіопсію з гістологічним дослідженням трепанобіоптату й цитоморфологічне дослідження кістково-мозкового пунктату, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, визначення bcr/abl-транслокації. Поряд із загальноприйнятими клінічними методами проведено комплекс імунологічних досліджень, вибір яких визначався переважно практичною спрямованістю роботи і який включав лабораторні методи, рекомендовані ВООЗ: кількісну характеристику Т-, В-лімфоцитів і фагоцитуючих клітин. Показниками стану клітинного імунітету (системи Т-лімфоцитів) були відносна й абсолютна кількість CD3+, CD4+, CD8+, CD16+-лімфоцитів. Для характеристики гуморальної ланки визначали CD22+-клітини моноклональних антитіл; концентрацію імуноглобулінів (Ig) класів А, G, М, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Фагоцитарну систему оцінювали кількістю активно фагоцитуючих мікроорганізми клітин, показниками інтенсивності й завершеності фагоцитозу. Достовірність даних і розбіжностей між групами оцінювали за допомогою методів варіаційної й непараметричної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів**. На основі аналізу результатів досліджень виявлено комплекс клінічних і гематологічних порушень, що характеризують перебіг фази акселерації ХМЛ. Охарактеризовано імунологічні порушення в пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації, що проявлялися розвитком глибокого імунодефіциту ще до початку ХТ, а також пов'язані з імуносупресивною дією цитостатичних препаратів. Уперше охарактеризовано клініко-імунологічні показники пацієнтів під впливом різних видів терапії – від режимів з помірною токсичністю до інтенсивних режимів ХТ.

Детально охарактеризовано зміни клінічних й імунологічних параметрів під впливом ІХТ із включенням різних доз рІФН-альфа. Уперше показана відсутність достовірних змін клініко-імунологічних параметрів при використанні малих і середніх доз рІФН, на підставі чого доведено перевагу використання малих доз препарату.

Уперше виявлені особливості дії рІЛ-2 на склад периферичної крові й кісткового мозку при проведенні індукційних і консолідуючих курсів ІХТ. Установлено особливості мієлодепресії при використанні ІЛ-2, які проявляються в тривалій нейтропенії, наявністю двох піків зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче 0,7Ч109/л і відсутності при цьому епізодів фебрільної нейтропенії й значному зниженні частоти різних інфекційно-запальних ускладнень. Показано, що при ХМЛ у стадії акселерації включення рІЛ-2 у комплексну терапію сприяє нормалізації дисбалансу Т-хелперів, Т-супресорів і збільшенню кількості природних кілерних лімфоцитів. Уперше показано, що частота досягнення гематологічної ремісії й тривалість її залежить від інтенсивності ХТ й включення в протоколи терапії рекомбінантних цитокінів (ІФН й ІЛ-2).

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що на основі аналізу проведених досліджень установлено клініко-імунологічні особливості перебігу ХМЛ під впливом різних видів ХТ та ІХТ. Впроваджено в гематологічну практику застосування малих доз рІФН та рІЛ-2 у комплексі із цитостатичними препаратами для лікування пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації. Доведено**,** що включення в комплекс терапії рІФН й рІЛ-2 значно підвищує частоту досягнення ремісії та сприяє її подовженню.

Результати дисертації впроваджені в педагогічний процес кафедри гематології а трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та роботу клінік Головного військового госпіталю Міністерства оборони України, гематологічних відділень інших закладів МОЗ України, в тому числі і в роботу гематологічного відділення КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер».

**Особитий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, проведено вивчення архівних документів та клінічне обстеження хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації, виконано статистичну обробку отриманих даних, написано всі розділи дисертації, підготовлено матеріали до дисертації. Спільно з науковим керівником поставлено мету та сформульовано завдання дослідження, визначено методи дослідження, проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів, обгрунтовано висновки, забезпечено їх впровадженя в клінічну практику і педагогічний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Основніположення роботи представлені та обговорені:наІV з’їзді гематологів та трансфузіологів України (Київ, 2001); на науково-практичній конференції “Онкологія-XXI” (Київ, 2003);на III міжнародній науково-практичній школі-семінарі з гематології та трансфузіології «Актуальні питання практичної гематології» (Київ, 2004);науково-практичній конференції із міжнародною участю «Імунотерапія пухлин лімфоїдної та кровотворної тканин» (Київ, 2004)**;** на російській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2004);на науково-практичній конференції, присвяченій 5-річчю «Українського журналу гематології та трансфузіології» «Гематологія та трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання» (Київ, 2005);на науково-практичній конференції, присвяченій 40-річчю відділення гематології КОРД «Актуальні питання практичної гематології» (Київ, 2006); на науково-практичній конференції «Супровідна терапія онкогематологічних захворювань» (Судак, 2006); на російській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», присвяченій 75-річчю Російського НДІ гематології та трансфузіології (Санкт-Петербург, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надрукована 10 статей, з них 8 у виданнях, рекомендованих ВАК України і 2 тези.

**Обсяг і структура дисертації.** Роботу викладено на 176 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 40 таблицями і 15 рисунками. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 3-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 198 джерел, з них 29 робіт вітчизняних і 169 закордонних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У вступіобґрунтована актуальність теми, визначені мета і задачі дослідження, його наукова новизна і практична значимість. Надана інформація щодо апробації роботи, впровадження її результатів, публікацій автора.

У першому розділінаведені дані літератури щодо патогенезу, клінічних проявів ХМЛ, приведені критерії стадій хвороби. Особливу увагу приділено лікуванню ХМЛ в залежності від стадії хвороби. Надані літературні дані щодо переваг і недоліків різних варіантів терапії захворювання. Глибоко проаналізовані літературні дані щодо застосування в комплексній терапії ХМЛ цитокінів (альфа-ІФН та ІЛ-2).

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 136 пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації (табл. 1), які знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер» з 1995 по 2005 роки. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

*Таблиця 1*

Розподіл пацієнтів за групами в залежності від проведеного лікування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група | Кількість  пацієнтів (n) | Вид терапії |
| 1 | 20 | 6-меркаптопурін 100 мг/добу + метотрексат 25 мг двічі на тиждень протягом 2-х тижнів |
| 2 | 30 | цитозар 100 мг/м2 в/в 1–7 дні + доксорубіцин 40 мг/м2 в/в 1–3 дні |
| 2А | 16 | цитозар 100 мг/м2 в/в 1–7 дні + доксорубіцин 40 мг/м2 в/в 1–3 дні + інтерферон 5 млн. МО/добу 5 разів на тиждень |
| 2Б | 9 | цитозар 100 мг/м2 в/в 1–7 дні + доксорубіцин 40 мг/м2 в/в 1–3 дні + інтерферон 9 млн. МО/добу 5 разів на тиждень |
| 3 | 38 | цитозар 100 мг/м2 в/в 1–7 дні + мітоксантрон 10 мг/м2 в/в 1–3 дні |
| 3А | 23 | цитозар 100 мг/м2 в/в 1–7 дні + мітоксантрон 10 мг/м2 в/в 1–3 дні + інтерлейкін-2 1 млн. МО в/в 1-5 і 15-20 дні |

**Методи дослідження.** Для встановлення діагнозу ХМЛ і проведення моніторингу за станом хворих застосовували комплекс клінічних і лабораторних даних: морфологічне дослідженя периферійної крові та кісткового мозку (КМ), цитогенетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції, імунологічне дослідження крові, інструментальні (ультразвукове і електрокардіографічне) дослідження.

У дослідження були включені тільки пацієнти, якім діагноз ХМЛ було підтверджено визначенням білку bcr/abl методом полімеразної ланцюгової реакції (Інститут молекулярної біології, к.м.н. Г.Д. Тєлєгєєв).

Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували з використанням культури *Mіcrococcus lysodeіtіcus* мутності, що містить за оптичним стандартом 500 млн мікробних тіл в 1 мл. Фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) оцінено за кількістю фагоцитуючих клітин на 100 і виражено у відсотках. Фагоцитарний індекс (ФІ), що характеризує інтенсивність фагоцитозу (ІФ), визначено середнім числом фагоцитованих бактерій на один нейтрофіл. Відношення числа активних нейтрофілів через 30 хвилин інкубації до їхнього числа через 15 хвилин інкубації слугувало показником швидкості внутрішньоклітинного руйнування бактерій, тобто завершеності фагоцитозу (ЗФ). Концентрацію сироваткових Ig класів G, А, М визначали методом радіальної імунодифузії в агарі за методом Манчіні із застосуванням діагностичних моноспецифічних сироваток проти IgG, IgА, ІgМ людини виробництва ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, м. Нижній Новгород. Вміст ЦІК визначали методом осадження їх в поліетиленгліколі (ПЕГ–6000).

Імунологічні дослідження (виявлення поверхневих антигенів (CD)) на лімфоцитах периферичної крові проведено в централізованій клініко-діагностичній лабораторії КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (зав. лабораторією Л. В. Продусевич). Визначення субпопуляцій лімфоцитів проведено за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів СD3, СD4, СD8, СD22, СD16. Використовували тест-системи виробництва НВЛ «Гранум», м. Харків.

Лімфоцити периферичної крові пацієнтів із ХМЛ виділяли на градієнті фікол-урографіну після видалення зі зразків крові зрілих і мієлоїдних клітин, що дозрівають. Життєздатність лімфоцитів (за тестом із трипановим синім) становила 98%.

Результати проведених досліджень оброблено методами варіаційної статистики. Для кожного ряду розраховували середнє арифметичне (М), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середнього арифметичного (m). Оцінку зв'язку між якісними показниками проведено на підставі даних, отриманих при обчисленні критерію хі-квадрат (χ2) із виправленням Йетса (Yates) згідно з формулами, наведеними в керівництвах з варіаційної статистики (Боровиків В., 2001). Достовірність розбіжностей у кількісних показниках між групами (Р) визначали за допомогою критеріїв Стьюдента й Фішера за загальноприйнятими формулами з використанням пакета статистичної обробки даних «STATІSTІKA 5.5» (США).

**Результати досліджень та їх обговоренная.** Аналіз отриманих даних показав, що настання фази акселерації ХМЛ характеризується якісними змінами перебігу захворювання. Так, у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації найбільш частими були скарги на загальну слабкість, пітливість, підвищення температури тіла, болю в кістках та лівому підребер'ї.

Гемограма в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації характеризується тими ж кількісними стосовно нормальних величин змінами, що й у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, однак з настанням фази акселерації відбувається статистично достовірне зменшення кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну та збільшення кількості тромбоцитів. Лейкоцитарна формула характеризується появою бластних клітин, збільшенням вмісту промієлоцитів, еозинофілів, базофілів, моноцитів.

Відмінною рисою мієлограми (стосовно показників мієлограми в пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі) пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації є значне (у середньому в 5 разів) підвищення кількості бластних елементів, клітин еозинофільного паростка, базофілів, моноцитів і лімфоцитів при одночасному зменшенні паличко- і сегментоядерних нейтрофілів і клітин еритроїдного паростка кровотворення.

До початку терапії в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації спостерігаються глибокі порушення імунологічної реактивності організму, які проявляються значним (практично в 2,5 рази) порівняно з нормативними показниками зниженням відносної кількості фагоцитующих нейтрофілів, однак абсолютний рівень цих клітин виявився вищим за нормативні показники. На фоні підвищення абсолютного рівня фагоцитующих нейтрофілів у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації виявлено порушення поглинання нейтрофілами мікроорганізмів, про що свідчить значне (у середньому на 48%) зниження величини ІФ. Крім того, сегментоядерні нейтрофіли крові в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації виявилися дефектними й у відношенні знищення поглинених мікроорганізмів, про що свідчить підвищення (на 54%) показника ЗФ.

Проведений аналіз антитілоутворення в пацієнтів із ХМЛ показав, що відносний рівень CD22+-лімфоцитів крові в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації виявився нижчим за нормативні величини, у середньому на 13%, тоді як абсолютна кількість В-лімфоцитів – більш ніж на 45%. Рівень сироваткових IgG і IgА до початку ХТ не відрізнявся, у той час як концентрація IgМ майже в 2 рази перевищувала показники здорових осіб. Вміст ЦІК у пацієнтів із ХМЛ перевищував нормальні показники практично в 3 рази.

Незважаючи на виявлене підвищення абсолютної кількості лімфоцитів периферичної крові у пацієнтів із ХМЛ, при оцінці показників клітинної ланки імунітету зафіксовано значні порушення. Порівняльний аналіз показав, що в пацієнтів із ХМЛ спостерігається статистично достовірне порівняно з нормальними показниками зниження відносної кількості CD3-лімфоцитів (на 59%), хелперної популяції Т-лімфоцитів (CD4+) (більш ніж на 60%), і підвищення кількості Т-супресорів (CD8+) (на 19%). Дисбаланс Т-хелперів і Т-супресорів у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації ще до початку ХТ сприяв значному (більш ніж на 50%) зменшенню величини індексу Тх/Тс, що свідчить про наявність глибокого імунодефіциту.

У пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації до початку ХТ виявлено статистично достовірне (практично на 30%) зниження відносної кількості природних кілерних клітин (CD16), що може свідчити про значне ослаблення протипухлинного захисту організму, тому що вже чітко доведена важлива роль цих клітин у реалізації протипухлинної резистентності. Рівень CD3-лімфоцитів практично не відрізнявся від даних, отриманих у здорових осіб, тоді як рівень CD4+-, CD8+- і CD16+-лімфоцитів був нижчим за нормативні величини на 16%, 70% й 35% відповідно.

При аналізі змін в периферичній крові пацієнтів з ХМЛ в стадії акселерації на фоні різних режимів ХТ достовірних змін в показниках еритроцитів не було знайдено. Інтенсифікація режимів ХТ призводить до більш значного зниження рівня лейкоцитів периферичної крові: рівень лейкоцитів у пацієнтів з ХМЛ 1-ї групи знизився тільки на 50%, 2-ї групи – в 5 разів, 3-ї групи – в 8 разів. Після проведеної ХТ у всіх пацієнтів з ХМЛ зареєстровано зменшення кількості тромбоцитів крові, але ступінь зменшення тромбоцитів виявився також різним: в пацієнтів 1-ї групи, в середньому, в 1,8 рази, у хворих 2-ї і 3-ї груп – в 2 і 4 рази відповідно. Аналогічні зміни були отримані і з боку показників лейкоцитарної формули. Після ХТ у хворих з ХМЛ 1-ї і 2-ї груп зареєстровано достовірне порівняно з початковими даними зменшення кількості бластів у крові: у пацієнтів 1-ї групи кількість бластів зменшилася в середньому в 4 рази, а у хворих 2-ї групи – в 10 разів. Повне зникнення бластів з периферичної крові після проведеної ХТ зареєстровано в пацієнтів з ХМЛ 3-ї групи.

При аналізі показників мієлограми виявилося, що після проведеної ХТ у пацієнтів із ХМЛ 2-ї і 3-ї груп кількість мієлокаріоцитів є статистично достовірно нижчою за нормальні показники, при цьому найбільш виражене зниження клітин кісткового мозку зареєстровано у пацієнтів 3-ї групи.Порівняльний аналіз клітинного складу КМ показав, що після завершення ХТ найзначне зниження кількості бластних клітин, промієлоцитів, метамієлоцитів нейтрофільних, сегментоядерних нейтрофілів і базофілів спостерігали в пацієнтів із ХМЛ 3-ї групи . Кількість інших типів клітин після проведеної ХТ у пацієнтів виділених груп практично не відрізнялася.

При аналізі показників імунологічної реактивності пацієнтів з ХМЛ на фоні різних режимів ХТ виявилося, що абсолютний рівень нейтрофілів у пацієнтів 2-ї (2,2±0,08) і особливо 3-ї групи (1,01±0,08Ч109/л) виявився нижчим не тільки від початкових даних (15,98±5,2Ч109/л і 17,8±1,2Ч109/л відповідно), але й від нормативних показників.

З огляду на винятково важливу роль сегментоядерних нейтрофілів у захисті організму від бактеріальних і грибкових агентів, можна зазначити те, що зниження кількості клітин, основною функцією яких є фагоцитоз, може призводити до порушення неспецифічної резистентності організму з наступним розвитком інфекційно-запальних ускладнень. Після ХТ відносна кількість фагоцитуючих нейтрофілів у пацієнтів ХМЛ практично не відрізнялась від вихідних величин, у той час як абсолютний вміст ціх клітин виявився статистично достовірно нижчим. Виражене зниження абсолютної кількості фагоцитуючих нейтрофілів зареєстровано в пацієнтів з ХМЛ 2-ї й особливо 3-ї групи. Після завершення ХТ виявлено подальше зниження ІФ, особливо виражене після інтенсивних режимів ХТ (2-а і 3-я групи). ЗФ виявилася порушеною у всіх пацієнтів.

Після проведеної ХТ концентрація IgG й IgА не відрізнялася від вихідних величин, тоді як рівень IgМ у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп виявився достовірно нижчим від аналогічного показника до лікування. Після проведеної ХТ зареєстровано достовірне зменшення вмісту ЦІК у пацієнтів з ХМЛ всіх груп, однак більш значне зменшення виявлено в пацієнтів 2-ї (72,9±4,2 од. опт. густ.) і 3-ї (63,6±2,6 од. опт. густ.) груп (в 1-й групі - 89,83±6,2 од. опт. густ.).

Після ХТ зареєстровано достовірне зниження відносного й абсолютного рівнів CD3-лімфоцитів у пацієнтів із ХМЛ всіх груп, але достовірної різниці у відносному рівні цієї популяції лімфоцитів периферичної крові в пацієнтів 1-ї, 2-ї і 3-ї груп нами не виявлено. Після ХТ абсолютна кількість цих клітин виявилася достовірно нижчою не тільки вихідних величин, але й даних контрольної групи. Найбільш значне зниження абсолютної кількості CD3-лімфоцитів зареєстровано при використанні більше інтенсивних режимів ХТ (пацієнти 2-ї та 3-ї груп).

Після ХТ зареєстровано достовірно зменшення як відносної так й абсолютної кількості хелперних (CD4) лімфоцитів, причому найбільш виражене зниження виявлене після проведення інтенсивних режимів ХТ. Так, якщо відносний вміст цих клітин у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп знизився порівняно з вихідними величинами на 16,9%, 16,5% й 24,2% відповідно, то абсолютна концентрація цих клітин після завершення ХТ була нижчою вихідних даних в 3,5, 7,9 й 12,7 разів відповідно.

Після ХТ із застосуванням 6-МП і метотрексату не виявлено достовірних змін відносної кількості CD8+-лімфоцитів, тоді як абсолютний рівень цих клітин виявився нижчим за вихідні величини практично в 3 рази. Після застосування схеми цитостатичних препаратів «7+3» відзначено незначний ріст кількості CD8+-клітин, тоді як абсолютний рівень цих лімфоцитів виявився нижчим вихідних даних більш ніж в 6 разів. Після застосування схеми «цитозар+мітоксантрон» зареєстровано збільшення відносної кількості CD8-лімфоцитів, у середньому, на 14%, у той час абсолютний рівень цих клітин знизився більш ніж у 8 разів. Про посилення імуносупресії під дією різних режимів ХТ свідчить і зниження величини індексу Тх/Тс. Так, у пацієнтів 1-ї групи величина Тх/Тс знизилась порівняно з вихідними даними на 18,95%, у пацієнтів 2-ї групи – на 18,2% і у пацієнтів 3-ї групи – на 24,5% (р<0,01).

Отримані результати аналізу клініко-імунологічних показників у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації співпадають з нечисленними опублікованими даними [Абдулкадыров К.М., 1998; Гусєва С.А., 1994; Лисенко Д.А., 2002], що свідчать про значні зміни якості захворювання й виражених порушень імунологічної реактивності організму. Встановлено, що під впливом цитостатичних засобів запуск апоптозу відбувається не на всіх пухлинних клітинах, про що свідчать незначні клініко-гематологічні зміни після ХТ у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації: досягається стан клініко-гематологічного поліпшення з показниками, характерними для хронічної фази захворювання, і разом з тим, існує високий ризик прогресування захворювання [Абдулкадыров К.М., 1998; Лисенко Д.А., 2002].

Проведено аналіз дозозалежного ефекту рІФН в 25 пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації, які поряд з терапією за схемою «7+3» отримували рІФН по 5 млн. МО/добу і по 9 млн. МО/добу 5 разів на тиждень. Після завершення курсу ІХТ достовірних змін показників, що характеризують еритроцити (MCV, MCH, MCHC, кольоровий показник) як порівняно з вихідними величинами, так і між 2А і 2Б групами пацієнтів не виявлено. ШОЕ у всіх пацієнтів із ХМЛ до початку терапії значно й статистично достовірно перевищувала нормативні показники, але тільки в групі 2Б зареєстровано достовірне зменшення цього показника.

Після застосування тільки ХТ у пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації кількість лейкоцитів знизилася, у середньому на 37%, а після завершення курсу ІХТ (груп 2А і 2Б) рівень лейкоцитів знизився відповідно в 22 й 28 разів. Рівень тромбоцитів у пацієнтів ХМЛ у стадії акселерації після проведеної ХТ достовірно зменшився, однак після ІХТ відбулося більш значне зниження вмісту тромбоцитів: в 4,4 й 5,2 рази в 2А і 2Б групах пацієнтів. Після використання рІФН в дозі 5 млн. МО/добу було зафіксовано поліпшення показників лейкоцитарної формули, що проявлялося значним зменшенням кількості молодих форм лейкоцитів: бластних клітин (більш ніж в 67 разів), промієлоцитів (в 3,4 рази), мієлоцитів (в 4,3 рази) і метамієлоцитів (в 1,75 разів). При використанні рІФН у дозі 9 млн. МО/добу в комплексі із ХТ зафіксовано повне зникнення бластів з крові, а також більш значне зниження кількості промієлоцитів, мієлоцитів і метамієлоцитів (практично в 5,6 й 1,9 разів відповідно). Після закінчення ІФН-терапії відзначено статистично достовірне збільшення кількості лімфоцитів, однак ступінь збільшення кількості цих клітин не залежав від дози рІФН.

Після використання ХТ кількість мієлокаріоцитів в КМ зменшилася порівняно з вихідними даними практично в 2 рази. Після застосування рІФН у дозах 5 й 9 млн. МО/добу рівень мієлокаріоцитів також знизився – на 34% й 32% відповідно. При дослідженні клітинного складу КМ було виявилено зміни клітинного складу мієлограми, які залежали від виду застосованої терапії. Так, якщо після ХТ у пацієнтів ХМЛ відзначено статистично достовірне (практично в 2 рази порівняно з вихідними даними) зниження рівню бластних клітин, то після застосування в комплексній терапії рІФН рівень цих клітин в 2А групі знизився в 3,7 рази і в 4,3 рази в групі 2Б. Виявлено розбіжності в ступені зниження рівня промієлоцитів у мієлограмі в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації в залежності від виду терапії: після ХТ (група 2) кількість цих клітин знизилася на 43,3%, тоді як в групах 2А і 2Б – відповідно на 59% й 62%. Аналогічна динаміка спостерігалася й відносно змін кількості мієлоцитів: після ХТ рівень цих клітин знизився, у середньому, в 2,2 рази, у той час як після застосування рІФН у дозах 5 й 9 млн. МО/добу – в 2,76 і 4,1 рази відповідно. Рівень метамієлоцитів після завершення ІХТ із застосуванням різних доз рІФН практично не відрізнявся. Вміст паличкоядерних нейтрофілів у КМ в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації знижувався у всіх групах пацієнтів, при цьому достовірних змін у кількості цих клітин при застосуванні різних доз рІФН не виявлено. Кількісні зміни базофілів й еозинофілів КМ також залежали від виду проведеної терапії. Так, якщо після ХТ спостерігалося достовірне зниження тільки кількості базофілів (на 36%), то після ІХТ зареєстровано достовірні зміни в кількості обох типів клітин: базофілів – в 3,45 й 3,95 рази й еозинофілів – в 2,1 й 3,7 рази у пацієнтів 2А і 2Б груп відповідно. Після проведення різних видів терапії відзначено достовірні зміни відносної кількості лімфоцитів у КМ. Так, після проведення ХТ рівень цих клітин збільшився на 12%, а при використанні 5 млн. МО і 9 млн. МО/добу – відповідно на 24% й 26%, при цьому статистичний аналіз не виявив достовірних змін у вмісті ціх клітин залежно від дози застосованого рІФН. Не відзначено вплив як ХТ, так й ІХТ на рівень плазматичних клітин і клітин еритроїдного паростка кровотворення.

Проаналізовано вплив рІФН у різних дозах на деякі фактори імунологічного захисту організму порівняно з показниками, отриманими в пацієнтів, лікування яким проводилося тільки за допомогою ХТ. Виявилося, що абсолютна кількість нейтрофілів крові в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації після ХТ достовірно зменшилася порівняно з вихідними даними практично в 7 разів і була нижчою за нормативні величини. У пацієнтів, які одержували в ІХТ, абсолютна кількість нейтрофілів крові після лікування виявилася нижчою вихідних величин більш, ніж 3 рази. Аналіз результатів дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові в пацієнтів із ХМЛ при проведенні різних режимів терапії показав, що зміни відносної кількості фагоцитуючих нейтрофілів залежали від дози рІФН: у пацієнтів 2А групи рівень цих клітин збільшився на 12,6%, а у пацієнтів 2Б групи – на 16,6%. Після ХТ абсолютний рівень фагоцитуючих нейтрофілів зменшився порівняно з вихідними даними в 4,5 рази, тоді як при застосуванні рІФН у дозах 5 млн. МО/добу й 9 млн. МО/добу – тільки в 1,8 й 1,5 рази відповідно. Після ХТ інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів знизилася практично на 50%, то при використанні рІФН у дозах 5 й 9 млн. МО/добу – зниження цього показника фагоцитарної реакції склало 20% і 12% відповідно. Аналіз здатності нейтрофілів до знищення поглинутих мікроорганізмів, за даними показника ЗФ, показав, що після проведення ХТ у пацієнтів із ХМЛ спостерігаються порушення цієї функції нейтрофілів (підвищення величини цього показника на 12%). У той же час після застосування рІФН у дозах 5 й 9 млн. МО виявлено зниження цього показника на 8% й 21% відповідно.

Лікувальний ефект рІФН при ХМЛ зв'язують із його здатністю підсилювати імунний захист. При дослідженні впливу різних доз рІФН на концентрацію сироваткових імуноглобулінів класів М, А и G і ЦІК не знайдено достовірних змін. Проведені дослідження показали, що після завершення курсу ІХТ у пацієнтів із ХМЛ абсолютна кількість лімфоцитів крові практично не відрізнялася як від нормативних величин, так і не залежала від дози рІФН.

Результати досліджень субпопуляційного складу лімфоцитів крові показали, що якщо після ХТ спостерігалося зниження відносного рівня CD3-лімфоцитів, то після ІХТ відносний рівень цих клітин залишався на вихідному рівні. Аналіз змін абсолютної кількості цих клітин порівняно з вихідними даними показав значне (більш ніж в 9 разів) їх зниження на тлі проведення ХТ. Після ІХТ абсолютний рівень цих лімфоцитів у пацієнтів із ХМЛ, що одержували рІФН у дозі 5 млн. МО й 9 млн. МО, виявився нижчим за вихідні дані в 3,4 й 2,5 рази відповідно.

Застосування рІФН сприяло менш вираженому зниженню кількості хелперних лімфоцитів. Так, якщо після ХТ зареєстровано достовірне зменшення як відносної, так й абсолютної кількості (в 8 разів) Т-хелперних лімфоцитів, то застосування рІФН сприяло зниженню абсолютного вмісту цих клітин після терапії в 3,4 й 2,3 рази відповідно. Порівняльний аналіз не виявив достовірних відмінностей у відносному й абсолютному рівнях CD4+-лімфоцитів у пацієнтів в залежності від дози застосовуваного рІФН.

Після закінчення ІХТ із застосуванням рІФН не відзначено достовірних порівняно з вихідними даними змін відносної кількості CD8+-лімфоцитів у той час як абсолютний рівень цих клітин після завершення терапії знизився в 3,38 і 2,35 рази відповідно. Після застосування рІФН у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації не спостерігалося збільшення імунодефіциту, про що свідчить відсутність зменшення величини індексу ТХ/Тс.

Після ХТ у пацієнтів із ХМЛ зафіксовано статистично достовірне зниження відносної кількості CD16-лімфоцитів практично в 10 разів. У той же час у пацієнтів, яким призначали рІФН, спостерігалося статистично достовірне зниження відносної кількості CD16-лімфоцитів тільки в 1,76 у пацєнтів 2А групи і в 1,39 рази – у пацієнтів 2Б групи. Після ХТ у пацієнтів із ХМЛ виявлено достовірне зниження відносного вмісту CD22-лімфоцитів, тоді як після ІХТ достовірних змін у рівні цих клітин не виявлено. Після ХТ відзначено значне (більш ніж в 9 разів) зниження абсолютної кількості CD22-лімфоцитів. Застосування рІФН у комплексі із цитостатичними препаратами сприяло менш вираженому, ніж після ХТ, зниженню абсолютної кількості CD22-лімфоцитів (в 3,4 й в 2,5 рази після застосування рІФН у дозах відповідно 5 і 9 млн. МО/добу).

Аналіз змін гемограми після застосування рІЛ-2 (індукційні й консолідуючі курси) показав відсутність достовірних змін кількості еритроцитів, гемоглобіну та кольорового показника, однак рівень гемоглобіну на 56-й день після закінчення терапії достовірно перевищував аналогічний показник, що визначався на 35-й, 42-й і 49-й дні спостереження. Найнижчий рівень тромбоцитів спостерігався на 21 добу, після чого відзначено поступове зростання рівня тромбоцитів. Безпосередньо після закінчення ІХТ рівень лейкоцитів знизився в порівнянні з вихідними даними більш ніж в 40 разів. Відмінною рисою ІХТ з включенням ІЛ-2 є наявність двох піків зниження рівню лейкоцитів: значне (нижче 0,7Ч109/л) зниження рівня лейкоцитів було зареєстровано на 28-й і 42-й дні спостереження. Після 42-го дня спостерігався поступове зростання рівня лейкоцитів, і до 56 дня відзначена його нормалізація (рис. 1).

Після закінчення ІХТ із периферичної крові зникли бластні клітини, промієлоцити, мієлоцити й метамієлоцити, базофіли, еозинофіли й моноцити. Рівень метамієлоцитів і паличкоядерних нейтрофілів нормалізувався на 56-й день після курсу індукційної терапії.

Аналіз змін нейтрофілів після ІХТ показав зниження відносної кількості цих клітин нижче вихідних даних більш ніж в 2,5 – 3 рази до 42-ї доби. Після 42-ї доби почалося поступове збільшення кількості нейтрофілів, а на 56-й день їх рівень майже не відрізнявся від нормативних величин. Результати проведених досліджень показали, що при використанні в пацієнтів тільки ХТ абсолютний рівень сегментоядерних нейтрофілів зменшився практично в 17 разів, а при використанні ІХТ абсолютний рівень цих клітин зменшився тільки в 3 рази. Імовірно тому, незважаючи на тривалу нейтропенію, епізодів фебрильної нейтропенії, інфекційно-запальних ускладнень у пацієнтів із ХМЛ не було.

Іншою особливістю клінічного перебігу періоду після індукційного й консолідуючого курсів ІХТ була відсутність геморагічного синдрому на тлі тромбоцитопенії.

Після закінчення індукційного курсу ІХТ вміст мієлокаріоцитів у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації, клітинність КМ зменшилася практично на 50%, а після курсу консолідації – на 28%. Порівняльний аналіз між показниками мієлограми, отриманими після ХТ (цитозар+мітоксантрон) і показниками, які зареєстровано після ІХТ (цитозар+мітоксантрон +рІЛ-2) показав, що при застосуванні тільки ХТ рівень цих клітин зменшився порівняно з вихідними даними в 2,4 рази, а після індукційного курсу ІХТ відповідно в 8,4 разів. ІХТ сприяла більш вираженому зниженню кількості промієлоцитів, мієлоцитів і метамієлоцитів у КМ: після ХТ рівень цих клітин знизився у середньому в 1,8; 2,7 і 1,75 разів відповідно, а після індукційного курсу ІХТ – в 2,44; 3,7 й 2,8 разів відповідно. Вміст паличко- і сегментоядерних нейтрофілів у КМ як при проведенні ХТ, так й ІХТ не знижувався.

Наростання еозинофільно-базофільної асоціації є характерною ознакою фази акселерації ХМЛ. При використанні в комплексній терапії рІЛ-2 зареєстровано значний вплив на продукцію цих клітин у КМ. Так, якщо після проведення ХТ кількість базофілів зменшилася на 32%, а рівень еозинофілів залишився практично без змін, то після завершення індукційного курсу із включенням рІЛ-2 кількість цих клітин зменшилася порівняно з вихідними даним відповідно в 5,8 й 2,2 рази. Застосування в комплексній терапії рІЛ-2 сприяло збільшенню продукції лімфоцитів у КМ на 36% зі збереженням рівня плазматичних клітин. У той же час при використанні ХТ відзначено зниження рівня антитілопродуцентів у середньому на 39%.

Порівняльний аналіз кількісних змін клітин еритроїдного паростка кровотворення показав відсутність негативного впливу ІХТ. Так, якщо при проведенні ХТ рівень еритробластів, нормоцитів базофільних, поліхроматофільних й оксифільних зменшився відповідно на 66%; 62%; 76% і 83%, то після проведення індукційного курсу ІХТ не відзначено достовірних порівняно з вихідними даними змін у рівні цих клітин, а вміст нормобластів оксифільних навіть збільшився в 2 рази. Після завершення курсу консолідації відзначено збільшення вмісту базофільних нормоцитів – на 36%, нормоцитів поліхроматофільних – на 23% і нормоцитів оксифільних – більш ніж в 2 рази.

Дослідження впливу рІЛ-2 на фагоцитарну функцію нейтрофілів крові при ХМЛ показало, що після ХТ відносна кількість ФАН збільшилася тільки на 12%, тоді як після завершення ІХТ – на 84%. У той же час абсолютне число ФАН зменшилося порівняно з вихідними даними в 5,5 разів, а після проведення ІХТ – в 2,7 рази. Включення рІЛ-2 у комплексну терапію сприяло корекції ІФ (збільшення на 55%) порівняно з аналогічним показником у групі пацієнтів, що одержували тільки ХТ (зменшення на 78%). Після проведення ХТ зареєстровано поглиблення порушення функції знищення поглинених мікроорганізмів, про що свідчить збільшення показника ЗФ на 16%, тоді як після ІХТ цей показник зменшився на 39%.

Включення рІЛ-2 у комплексну терапію пацієнтів із ХМЛ практично не впливало на динаміку змін концентрації Ig G й Ig А, але сприяло зменшенню рівня Ig М більш ніж на 70% і нормалізації раніше підвищеного рівня ЦІК.

Аналіз змін показників клітинного імунітету після ІХТ показав, що після ІХТ абсолютний рівень лімфоцитів більш ніж в 5 разів перевищував аналогічну величину, отриману в пацієнтів після ХТ. Після проведеної ІХТ зареєстровано збільшення відносної кількості хелперних Т-лімфоцитів (більш ніж на 25%), тоді як абсолютний рівень цих клітин практично не відрізнявся від вихідних величин. При порівнянні абсолютної кількості CD4-лімфоцитів у пацієнтів із ХМЛ після ХТ й ІХТ виявилося, що в останніх кількість цих клітин була вище в 13 разів. Після проведення ІХТ відносна кількість CD8-лімфоцитів практично не відрізнялася, а абсолютний рівень цих клітин виявився нижче вихідних даних практично на 50%. При порівнянні кількості супресорних Т-лімфоцитів у пацієнтів після проведення ХТ й ІХТ виявлено статистично достовірне підвищення цих клітин після ІХТ. Отже, рІЛ-2 сприяв корекції дисбалансу хелперних і супресорних лімфоцитів, про що свідчить підвищення величини індексу Тх/Тс на 36%, у той час як після ХТ цей показник знизився на 30%.

Властивість ІЛ-2 підсилювати цитотоксичні ефекти й кількість кілерних лімфоцитів доведена в багатьох дослідженнях [Soiffer R.J., 1995; Vey N., 1999]. Аналіз отриманих даних показав, що після ХТ відносний і абсолютний рівні натуральних кілерних лімфоцитів (CD16+) знизилися в порівнянні з вихідними даними відповідно на 41% й в 14 разів, в той час як після застосування рІЛ-2 відносна кількість CD16+-лімфоцитів підвищилася на 40%, а абсолютний рівень цих клітин – на 16%.

Дослідження впливу рІЛ-2 на зміни кількості Т-лімфоцитів показало, що незважаючи на збільшення відносної кількості цих клітин (на 12%), абсолютний вміст їх зменшився на 33%. У той же час після застосування тільки ХТ відносний рівень Т-лімфоцитів знизився на 19%, а абсолютний – більш ніж в 12 разів. Це свідчить про поглиблення імунодефіциту на фоні застосування ХТ.

Аналіз ефективності проведеного лікування в залежності від виду терапії наданий в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Ефективність різних режимів терапії хворих на ХМЛ в стадії акселерації.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ефективність  терапії | Групи пацієнтів | | | | | |
| 1 (n=20) | 2 (n=30) | 3 (n=38) | 2А (n=16) | 2Б (n=9) | 3А (n=23) |
| Повна ремісія | - | - | - | - | - | - |
| Гематологічна ремісія | 1 | 5 | 12 | 10 | 9 | 18 |
| Часткова гематологічна ремісія | 5 | 14 | 22 | 6 | - | 5 |
| Гематологічне покращання | 14 | 11 | 4 | - | - | - |
| Відсутність ефекту | - | - | - | - | - | - |

Таблиця 3

Тривалість гематологічної ремісії у хворих на ХМЛ в стадії акселерації

в залежності від режиму терапії

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тривалість  ремісії | Режим терапії | | | | | |
| 1 (n=20) | 2 (n=30) | 3 (n=38) | 2А (n=16) | 2Б (n=9) | 3А (n=23) |
| Гематологічна ремісія (місяці) | - | 7,83±0,7 | 9,2±0,41 | 11,9± 0,7 | 15,6 ± 0,1 | 26,3±0,1 |

Аналіз побічних ефектів у процесі проведення різних видів терапії пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації показав, що додавання в схему терапії «цитозар+мітаксантрон» рІЛ-2 сприяло достовірному зменшенню епізодів геморагічного синдрому (в 19 разів) і мукозиту (в 7 разів). У той же час при застосуванні рІЛ-2 у комплексній терапії в пацієнтів зареєстровано достовірне збільшення частоти підвищення трансаміназ. При застосуванні ІХТ у жодного пацієнта не було зареєстровано епізодів фебрільної нейтропенії та інфекційних ускладнень.

Таким чином, проведений аналіз клінічних даних і статистична обробка матеріалу дозволили встановити, що до початку ХТ у пацієнтів ХМЛ у стадії акселерації відзначено пригнічення Т-клітинної й фагоцитарної ланок імунітету на тлі дисбалансу сироваткових імуноглобулінів. Для ХМЛ у стадії акселерації є характерним переважання лімфоцитів із супресорною активністю й зменшення вмісту природних клітин-кілерів. Постцитостатичний імунологічний дефект має різну виразність залежно від інтенсивності ХТ. Дія ХТ на імунологічну реактивність організму пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації проявляється в переважному пригніченні параметрів фагоцитарної реакції нейтрофілів і збільшенні Т-клітинної ланки імунітету. Застосування рІФН у хворих із ХМЛ у стадії акселерації сприяє корекції порушень імунологічної реактивності. Після застосування рІФН не спостерігалося такого вираженого зниження кількості лейкоцитів, як після застосування ХТ.

Інтерферонотерапія у пацієнтів із ХМЛ впливає на фагоцитоз нейтрофілів периферичної крові. Після застосування рІФН абсолютна кількість фагоцитуючих нейтрофілів практично не відрізнялася від нормативних даних, однак після ІФН-терапії не відбувалося нормалізації здатності нейтрофілів крові до поглинання й кілінгу мікроорганізмів. Достовірних змін параметрів фагоцитарної реакції нейтрофілів, вмісту сироваткових імуноглобулінів і ЦІК залежно від дози рІФН не зареєстровано.

Особливістю перебігу періодів після індукції й консолідації ремісії при застосуванні рІЛ-2 є тривалість нейтропенії та наявність двох піків зниження кількості нейтрофілів. Незважаючи на тривалу нейтропенію, епізодів фібрильної нейтропенії, інфекційно-запальних ускладнень у пацієнтів із ХМЛ не було. Особливостями клінічного перебігу періоду постіндукційної ІХТ було повне зникнення бластних клітин, промієлоцитів і мієлоцитів і відсутність геморагичного синдрому на тлі тромбоцитопенії. Застосування рІЛ-2 сприяло поліпшенню клітинного складу кісткового мозку. Включення в комплексну терапію рІЛ-2 сприяло поліпшенню імунологічної реактивності організму пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації.

Таким чином, ефективність терапії пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації залежить від виду терапії: включення в комплексну терапію рІФН або рІЛ-2 сприяє збільшенню частоти досягнення гематологічних ремісій і подовженню їх тривалості.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації обґрунтовано нове рішення наукової проблеми, що полягає в підвищенні ефективності лікування ХМЛ в стадії акселерації. На підставі вивчення клінічних, гематологічних й імунологічних особливостей перебігу ХМЛ в стадії акселерації обґрунтовано застосування різних видів ХТ й ІХТ із включенням рекомбінантних ІФН-альфа та ІЛ-2.

2. Фаза акселерації ХМЛ характеризується глибокими порушеннями імунологічної реактивності організму, які проявляються пригніченням фагоцитозу, дисбалансом антитілоутворення за рахунок підвищеної продукції IgМ, підвищенням концентрації ЦІК, значним Т-залежним імунодефіцитом, зниженням кількості натуральних кілерних лімфоцитів.

3. Вплив ХТ на імунологічну реактивність пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації проявляється в переважному пригніченні параметрів фагоцитарної реакції нейтрофілів і збільшенні Т-клітинної ланки імунітету й супроводжується значним зниженням кількості натуральних кілерних лімфоцитів.

4. Інтенсифікація режимів ХТ сприяє збільшенню частоти досягнення гематологічних ремісій і подовженню її тривалості. Після застосування схем «6-меркптопурин+метотрексат», «цитозар+доксорубіцин», «цитозар+мітоксантрон» загальна відповідь досягнута в 30%, 63% і 89% хворих із тривалістю ремісії до 4 місяців, 6 – 8 місяців і 6 – 9,5 місяців відповідно.

5. Застосування рІФН-альфа в пацієнтів із ХМЛ стадії акселерації сприяло поліпшенню клініко-гематологічних показників і корекції порушень імунологічної реактивності. Після застосування рІФН загальна відповідь досягнута у більшості хворих із тривалістю ремісії до 12 – 15,8 місяця.

6. Застосування рІЛ-2 у пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації сприяє поліпшенню клініко-гематологічних показників і корекції порушень фагоцитарної ланки імунологічної реактивності та значному підвищенню кількості натуральних кілерних лімфоцитів.

7. Особливістю перебігу постіндукційного періоду при застосуванні ІЛ-2 у хворих на ХМЛ в стадії акселерації є тривалість нейтропенії до 49 днів і наявність двох піків зниження рівня нейтрофілів (нижче 0,7Ч109/л), що реєструється на 21-й й 42-й дні після закінчення терапії. Тривала нейтропенія на фоні застосування ІЛ-2 не супроводжується епізодами фебрильної нейтропенії та інфекційно-запальними ускладненнями.

8. Після завершення ІХТ із включенням ІЛ-2 загальна відповідь досягнута у більшості хворих. Використання в комплексній терапії ІЛ-2 сприяє збільшенню тривалості гематологічної та часткової гематологічної ремісій до 19,8 – 27,8 місяця.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації доцільною є проведення інтенсифікації лікування із застосуванням режимів ПХТ з включенням комбінації цитозару в дозі 100 мг/м2 (1 – 5 дні) та мітоксантрону в дозі 10 мг/м2 (1 – 3 дні). Всього необхідно провести 2 – 3 цикли.

2. З метою одночасної дії на пухлинний клон і корекції імунологічних порушень у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації обгрунтованим є проведення режимів ІХТ з включенням цитокінів – ІФН-альфа або ІЛ-2.

3. У виборі схеми ІХТ у хворих на ХМЛ в стадії акселерації при наявності початкового гіпетромбоцитозу (рівень тромбоцитів понад 600,0Ч109/л) превагу необхідно віддавати режимам з включенням рІФН.

4. При проведенні ІХТ з включенням рІЛ-2 рекомендовано застосування малих доз препарату – 1 млн. МО на добу з 1-го по 5-й дні та з 15-го по 20-й дні. Всього є доцільним проведення двох курсів ІЛ-2 протягом одного циклу ІХТ.

5. При проведенні ІХТ із включенням рІЛ-2 у хворих на ХМЛ в стадії акселерації необхідним є довготривалий, протягом двох місяців, моніторинг загального стану хворого та лабораторних показників.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Иммунотерапия в лечении хронической миелоидной лейкемии // Гематологія і трансфузіологія. – 2000. – № 1. – С. 10 – 15.

Дисертантом проаналізовано відомості вітчизняної та закордонної літератури, зроблено висновки та оформлено роботу.

1. Гартовська І. Р., Гусєва С. А. Лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2004. – № 1 – 2 (19). – С. 3 – 10.

Дисертантом проаналізовано відомості вітчизняної та закордонної літератури, зроблено висновки та оформлено роботу.

1. Гусева С. А., Гартовская И. Р. Интерлейкин-2 в комплексной терапии онкогематологических заболеваний // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – № 2. – С. 48 – 54.

Дисертантом проаналізовано відомості вітчизняної та закордонної літератури, зроблено висновки та оформлено роботу.

1. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Клинико-гематологические особенности хронического миелолейкоза в стадии акселерации после использования в комплексном лечении альфа-интерферона (биоферона) // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – № 1. – С. 18 – 24.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Особенности иммунологической реактивности пациентов с хронической миелоидной лейкемией в стадии акселерации в динамике различных режимов химиотерапии // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – № 2. – С. 13 – 19.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Клинико-иммунологический эффект альфа-интерферона (Биоферона) при хроническом миелолейкозе в стадии акселерации // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – № 3. – С. 11 – 18.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гусева С. А., Гартовская И. Р., Стельмах Е. А. Особенности изменения периферичесой крови пациентов с хронической миелоидной лейкемией в стадии акселерации // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2007. – № 1. – С. 9 – 15.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гусева С. А., Гартовская И. Р. Особенности иммунологической реактиности пациентов с хронической миелоидной лейкемией в стадии акселерации при проведении иммунохимиотерапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2007. – № 2. – С. 9 – 15.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гусева С.А., Гартовская И.Р. Особенности действия низких и високих доз рекомбинантного интерферона у пациентов с хроническим миелолейкозом в стадии акселерации // Вестник гематологии. – 2007. – том III. – № 1. – С.35 – 40.

Дисертант безпосередньо брала участь в обстеженні, лікуванні хворих, зробила статистичний аналіз, висновки та оформила роботу.

1. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Опыт применения α-2β-интерферона в лечении хронической миелоидной лейкемии // Гематологія та переливання крові. Міжвідомчий збірник. – Київ "Нора-прінт", 2001. – С. 40.
2. Гартовская И. Р., Гусева С. А. Опыт использования интерферона в фазе акселерации хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) // Материалы Российской научно-практической конференции "Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии". – Санкт-Петербург: Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии. – 2004. – С. 18.
3. Гартовская И. Р., Стельмах Е.А., Гусева С.А. Случай успешного применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) при бластном кризе хронической миелоидной лейкемии // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання практичної гематології" – Київ "Логос" – 2006. – С.22 – 24.

**АНОТАЦІЯ**

**Гартовська І. Р. Клініко-імунологічні особливості дії різних режимів хіміотерапії, рекомбінантних інтерферону та інтерлейкіну-2 у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ "Інститут гематології та трансфузіології АМН України", Київ, 2008.

Вивчались клініко-гематологічні та імунологічні особливості у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в хронічній стадії та у стадії акселерації.

Вивчались особливості дії різних режимів хіміотерапії, комбінованої імунохіміотерапії із застосуванням рекомбінантного інтерферону та інтерлейкіну-2 на показники крові, мієлограми та імунного статусу у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації.

Проведено порівняльний аналіз і доведено переваги включення цитокінів в комплексну терапію хворих. На основі проведених досліджень доведено, що включення цитокінів в комплексне лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію не тільки не призводить до подальшого поглиблення імунодефіциту в порівнянні з виключно цитостатичним лікуванням, а й покращує показники імунного статусу хворих.

В результаті проведених досліджень доведено, що інтенсифікація режимів хіміотерапії та включення в комплексне лікування інтерферону та інтерлейкіну-2 підвищує ефективність лікування, що проявляється в досягненні часткових та повних гематологічних ремісій і подовженні тривалості ремісій.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, фаза акселерації, лікування, інтерферон, інтерлейкін-2.

**АННОТАЦИЯ**

**Гартовская И. Р. Клинико-иммунологические особенности действия различных режимов химиотерапии, рекомбинантных интерферона и интерлейкина-2 у больных с хронической миелоидной лейкемией в стадии акселерации. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 – гематология и трансфузиология. – ГУ "Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины", Киев, 2008.

Изучались клинико-гематологические особенности течения стадии акселерации хронической миелоидной лейкемии. В проведен анализ особенности действия различных режимов химиотерапии («6-меркатопурин+метотрексат», «7+3», «цитозар+митоксантрон») на показатели крови, миелограммы и иммунного статуса у больных ХМЛ в стадии акселерации. На основе полученных результатов доказано, что интенсификация режимов химиотерапии приводит к увеличению эффективности лечения. Однако на фоне проведения интенсивных схем лечения происходит дальнейшее углубление иммунодефицита, которое проявляется в угнетении параметров фагоцитарной реакции нейтрофилов практически в 2 раза и увеличении Т-клеточного звена иммунитета.

Использование рекомбинантного интерферона у пациентов с ХМЛ в стадии акселерации способствовало улучшению клинико-гематологических показателей и коррекции нарушений иммунологической реактивности. Так, после окончания курсов иммунохимиотерапии с включением интерферона, зафиксирована нормализация уровня циркулирующих иммунных комплексов и абсолютного уровня лимфоцитов периферической крови. Не выявлено достоверных расхождений в изменении показателей крови, костного мозга и иммунограммы и достижении эффекта терапии в зависимости от дозы рекомбинантного интерферона, однако применение малых доз (5 млн МО/сут. 5 раз в неделю) способствовало снижению частоты побочных эффектов интерферонотерапии. После применения рекомбинантного интерферона в комплексе с химиотерапией по схеме «7+3» общий ответ развился у всех пациентов в обоих группах.

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в сочетании с химиотерапией по схеме «цитозар+митоксантрон» у пациентов с ХМЛ в стадии акселерации способствовало улучшению клинико-гематологических показателей и коррекции нарушений фагоцитарного звена иммунологической реактивности. Особенностью течения постиндукционного периода при использовании интерлейкина-2 есть длительность нейтропении (до 49 дней) и наличие двух пиков снижения уровня нейтрофилов (ниже 0,7Ч109/л), что регистрируется на 21-й и 42-й дни после окончания лечения. Несмотря на длительную нейтропению, эпизодов фебрильной нейтропении, инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с ХМЛ не было. После завершения иммунохимиотерапии с включением интерлейкина-2 общий ответ зарегистрирован у всех пациентов группы. Включение интелейкина-2 в комплексную терапию способствовало увеличению длительности гематологической и частичной гематологической ремиссии в 2,8 и 2,4 раза соответственно в сравнении с данными, полученными после проведения химиотерапии. Длительность полученных ремиссий у пациентов с хронической миелоидной лейкемией в стадии акселерации зависит от вида терапии. У 6 пациентов гематологическая ремиссия остается стабильной на протяжении 2,5 лет (наблюдение за этими пациентами продолжается).

**Ключевые слова:** хроническая миелоидная лейкемия, фаза акселерации, лечение, интерферон, интерлейкин-2.

**Annotation**

**I. R. Gartovska. Clinical-immunological features of different chemical-therapy regimens, recombinant interferon and interleukin-2 action upon patients with chronic myeloid leukemia at acceleration stage. - Manuscript.**

Dissertation for obtaining scientific degree of candidate of medical sciences according to specialty 14.01.31 – Hematology and Transfusiology – The State organization "Institute of Hematology and Transfusiology of the Ukrainian Academy of Medical Sciences", Kyiv, 2008.

There have been studied clinical-hematological and immunological features within patients with CML an acceleration stage. There have been studied peculiarities of action of different chemical-therapy regimens, the combined immunochemical therapy including recombinant interferon and interleukin-2 upon indices of blood, myelogram and immunity status within patients with CML at acceleration stage. Comparative analyses have been held and advantages of including cytokines into complex therapy of the patients have been proved. On the basis of the carried out researches there have been proved that including cytokines into complex treatment of patients with CML not only uncases the further intensification of immunodeficit in comparison with absolutely chemotherapy cure but it also improves the indices of immunity status of the patience. As a result of the having been done research the was proved the fact that intensification f chemotherapy routines and including interferon and interleukin-2 into complex treatment increases the efficiency of cure, that becomes apparent in the achievement of partial and complyte hematological remissions and prolongation of duration of the remission.

**Key words**: chronic myeloid leukemia, acceleration stage, б-2в-interferon, interleukin-2, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ЗФ – завершеність фагоцитозу

ІЛ – інтерлейкін

ІФ – інтенсивність фагоцитозу

ІФН – інтерферон

ІХТ – імунохіміотерапія

КМ – кістковий мозок

МО – міжнародна одиниця

МСН – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

MCV – середній об'єм еритроцитів

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

од. опт. густ. – одиниця оптичної густини

ТКМ – трансплантація кісткового мозку

ТХ/ТС – хелперно-супресорний індекс

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ФАН – функціональна активність нейтрофілів

ФІ – фагоцитарний індекс

ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія

ХТ – хіміотерапія

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>