

ПРОГНОСТИЧНІ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ МАРКЕРИ ПЕРВИННОГО І РАДІАЦІЙНО- АСОЦІЙОВАНОГО МІЕЛОФІБРОЗУ З МІЕЛОЇДНОЮ МЕТАПЛАЗІЄЮ

І. М. Прокопенко

ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”, м. Київ

Ключові слова: мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, іонізуюча радіація, мієлопроліферативні маркери.

Вплив спектру іонізуючого випромінювання (ІВ) в діапазоні доз характерних Чорнобильській аварії 1986 року вивчається вченими світу. Згідно даних Державного реєстру України, серед осіб з відомими дозами опромінення, 46,4% учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС 1986–1987 рр. (УЛНА) отримали дози нижчі 250 мЗв, у 5,6% вони перевищували 250 мЗв. Для УЛНА 1989 — 1990 рр. дозове навантаження не перевищувало 50 мЗв. Для мешканців радіаційно забруднених територій (МРЗТ) зберігається додатковий вплив поглинутих доз опромінення за рахунок інкорпорації радіонуклідів, в тому числі — остеотропних (^{89}Sr , ^{90}Sr) [1, 2]. У віддаленому періоді спостереження актуальним є визначення порогових доз опромінення, які призводять до патоморфологічних змін гемопоєзу. Серед захворювань, розвиток яких асоційовано з впливом ІВ видокремлюють мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією (МММ), цитогенетичні і молекулярні маркери якого до кінця не вивчені. У патологічний процес за МММ залучені генні мутації: $\text{JAK2}^{\text{V617F}}$, MPL^{W515} ; порушення цитокінового профілю: тромбоцитарний фактор росту ВВ (PDGF-BB), трансформуючий ростовий фактор В₁ (TGF В₁), епідермальний фактор росту (EGF) і ін., які призводять до надмірної проліферації у кістково-мозку (КМ) як кровотворних паростків, так і розвитку вторинного ретикулінового і колагенового фіброзу [4].

Метою роботи було вивчення мієлопроліферативних характеристик у пацієнтів з МММ, опромінених в результаті аварії на ЧАЕС (І група), і таких у пацієнтів з МММ, які не зазнали впливу опромінення аварійного спектру (ІІ — контрольна група) для оцінки ролі ІВ в патогенезі розвитку захворювання, визначення прогностичної значущості маркерів мієлопроліферації.

Об'єкт і методи дослідження. У ретроспективно-проспективне дослідження включено 102 пацієнти з МММ. В І групу увійшли 44 пацієнти — УЛНА (0,51–49,0 сЗв.) і 11 пацієнтів МРЗТ (0,21–0,49 сЗв). ІІ групу склали 47 пацієнтів з МММ, які не зазнали впливу факторів Чорнобильського аварійного спектру. Інформацію про індивідуальні дози опромінення отримували відповідно даних дозиметричного обстеження і ретроспективно-прогновної дозиметричної паспортизації за місцем проживання [2]. Вірогідних відмінностей за статеві-віковими характеристиками серед пацієнтів І і ІІ груп не було. Для оцінки перебігу захворювання проводили рутинне клініко-гематологічне обстеження, розраховували індекс, який підсумовує базові маркери мієлопроліферації і мієлодепресії (МПДІ), запропонований Barosi G. для оцінки ефективності лікування МММ [6]. Комплексний мієлопроліферативний маркер МПДІ визначається за підсумком балів індексів мієлопроліферації і мієлодепресії (МПІ і МДІ відповідно) в межах від 0 до 6 (табл. 1).

З метою визначення особливостей перебігу МММ, аналіз клініко-гематологічних характеристик проводили з урахуванням стадії патологічного процесу.

Визначали МПДІ в балах у загальній вибірці хворих з МММ, та здійснювали розподіл у три підгрупи із сприятливим, проміжним і несприятливим прогнозом. Прогностичну значущість МПДІ оцінювали

Таблиця 1. Оцінка в балах індексів мієлопроліферації і мієлодепресії

Показник	Бали	Індекс	
		мієлопроліферативний	мієлодепресивний
розміри селезінки	0	не пальпується	—
	1	виступає до 10 см від реберної дуги	—
	2	виступає більше 10 см від реберної дуги	—
вміст гемоглобіну в крові	0	—	≥120 г/л
	1	—	от 100 до 120 г/л
	2	—	≤100г/л
кількість тромбоцитів	0	<500×10 ⁹ /л	>150×10 ⁹ /л
	1	≥500×10 ⁹ /л	≤150×10 ⁹ /л
кількість лейкоцитів	0	<15×10 ⁹ /л	≥4×10 ⁹ /л
	1	≥15×10 ⁹ /л	≤4×10 ⁹ /л

за таблицями дожиття з розрахунком медіани виживаності в 14-річному інтервалі спостереження за Каплан-Майєром. Результати рахували статистично значущими при вірогідності відмінностей за критерієм Стюдента менше 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення: Верифікацію захворювання проводили відповідно діагностичних критеріїв МММ, прийнятих консенсусом Італійської конференції 1998 г. [5]. З метою визначення клініко-гематологічних особливостей перебігу радіаційно-асоційованого МММ у пацієнтів І групи, у зіставленні зі спонтанним МММ у пацієнтів ІІ групи аналіз проводили з урахуванням стадії патологічного процесу. Окремо аналізували показники мієлопоезу у підгрупах пацієнтів з радіаційно — асоційованим МММ, згідно отриманої дози опромінення для УЛНА (0,51–49,0 сЗв.) та МРЗТ (0,21–0,49 сЗв.) (табл. 2).

Для пацієнтів МРЗТ мієлопроліферативні зміни були вірогідними відносно таких в групі контролю у початковій стадії МММ (згідно

Таблиця 2. Мієлопроліферативні маркери за стадіями захворювання радіаційно-асоційованого і первинного мієлофіброзу з мієлоїдною метаплазією, ($M \pm m$)

Індекс/ (досліджувана група)	Оцінка індексів мієлопроліферації і/або мієлодепресії за стадіями		
	I	II	III
МПІ (I)	1,61±0,18	1,90±0,14	2,43±0,14
МПІ (II)	1,69±0,13	1,87±0,24	2,0±0,25
МДІ (I)	0,11±0,07	1,24±0,19	2,71±0,16
МДІ (II)	0,07±0,017	0,93±0,23	2,83±0,24
МПДІ (I)	1,72±0,19	3,09±0,24	5,14±0,23
МПДІ (II)	1,77±0,12	2,8±0,29	4,83±0,21
МПІ (УЛНА)	1,47±0,19	1,89±0,15	2,33±0,17
МПІ (МРЗТ)	2,33±0,33*; **	2,2±0,12	2,6±0,24
МДІ (УЛНА)	0,06±0,046	1,21±0,21	2,78±0,22
МДІ (МРЗТ)	0,33±0,03*; **	1,5±0,5	2,6±0,25
МПДІ (УЛНА)	1,53±0,19	3,05±0,25	5,11±0,31
МПДІ (МРЗТ)	2,67±0,33*; **	3,50±0,5	5,2±0,37

Примітки: 1. “*” — статистично вірогідна різниця для МРЗТ у зіставленні з УЛНА.
2. “**” — статистично вірогідна різниця для МРЗТ у зіставленні з ІІ групою.

МПІ $p < 0,01$, МДІ $p < 0,001$, МПДІ $p < 0,05$), та відносно таких у УЛНА на ЧАЕС, (згідно МПІ $p < 0,05$, МДІ $p < 0,001$, МПДІ $p < 0,02$). Прогностичне значення МПДІ оцінювали за таблицями дожиття з розрахунком медіани виживаності в 14-річному інтервалі спостереження. Середня сума балів МПДІ пацієнтів з МММ в загальній вибірці склала $3,14 \pm 0,16$, розкид $1,57-4,72$, (сигма $1,67$). Для підгрупи доброго прогнозу МПДІ не перевищував 2 балів, для проміжного — від 3 до 5, для підгрупи з паганим прогнозом — 6 балів. Аналіз показників дожиття в загальній групі пацієнтів з МММ продемонстрував, що у хворих з МММ з добрим прогнозом, очікувана медіана виживаності в 14-річному інтервалі спостереження на кінець періоду становила 90%, в групі проміжного прогнозу — 68%, а в підгрупі з паганим прогнозом вірогідно відрізнялась вже на 4 році спостереження — 68% і до 7 року становила 10% (рис. 1). Для пацієнтів з первинним МММ середня сума балів МПДІ становила $3,11 \pm 0,25$, розкид $1,58-4,63$, (сигма $1,52$). Для пацієнтів з МММ УЛНА середня сума балів МПДІ становила $2,88 \pm 0,24$, розкид $1,34-4,41$, (сигма $1,53$). Для пацієнтів з МММ МРЗТ середня сума балів МПДІ склала $3,45 \pm 0,48$, розкид $1,45-5,46$, (сигма $2,0$).

Отримані результати відповідають раніше визначеним в експериментальних дослідженнях даним про підвищення вмісту тромбоцитарного фактора росту PDGF-BB, який має проліферативний потенціал, у зразках кісткового мозку, а також більш високій клітинності гістоморфологічних препаратів КМ у хворих з радіаційно-асоційованим МММ, у зіставленні з групою первинного МММ, в початковій і розгорнутій стадіях захворювання [3].

Висновки

1. Прогнозованим клініко-гематологічним маркером перебігу мієлофіброза з мієлоїдною метоплазією визначено індекс мієлопроліферації та мієлодепресії, розподілених за бальною оцінкою на групи сприятливого (до 2 балів),

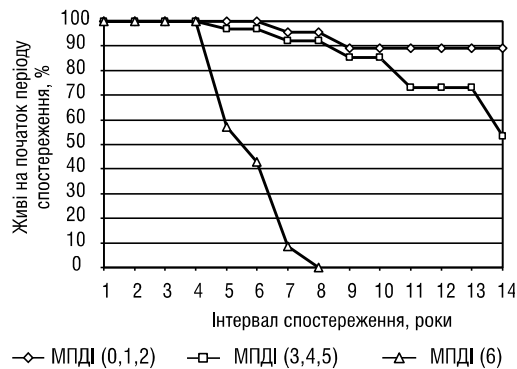


Рис. 1. Групи дожиття (%) пацієнтів з МММ, відносно МПДІ, з сприятливим, проміжним і несприятливим прогнозом перебігу захворювання

проміжного (від 3 до 5) та несприятливого (6 балів) прогнозу перебігу захворювання, продемонстровано його високу чутливість для оцінки очікуваної медіани виживаності.

2. Ступінь проліферативних змін мієлопоезу у початковій I стадії захворювання, згідно індексів мієлопроліферації та мієлодепресії, була вірогідно вищою у мешканців радіаційно забруднених територій, опромінених в діапазоні низьких доз (0,21–0,49 сЗв) у зіставленні з такими у пацієнтів з МММ учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і пацієнтів з МММ контрольної групи.

3. Проведення подальших досліджень для розробки диференційного підходу терапії пацієнтів з радіаційно-асоційованим МММ, з урахуванням отриманих доз опромінення та відповідно стану мієлопоезу за МПДІ, може бути перспективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берковский Ю. В. Облучение населения за счет радиоизотопов стронция и трансураниевых элементов (ТУЭ). Дозы облучения населения Украины [Text] В. В. Берковский // Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. В.А. Бузунова, И.А. Лихарева. — К.: “МЕДЭКОЛ” МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 2. — С. 38–39.
2. Ретроспективно-прогнозные дозы опромещения населения та загально дозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії / Лихарев І. А. [та ін.] — Київ, 1998. — Збірка 7. — 155 с.
3. Содержание тромбоцитарного фактора роста ВВ при миелофиброзе с миелоидной метаплазией у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения / В. Г. Бебешко [и др.] // Онкология, 2006. — Т. 8. — № 3. — С. 250–254.
4. Detection of MPL exon10 mutations in 103 Chinese patients with JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms [Text] / X. Chen [et al.] // Blood Cells Mol. Dis., 2011. — Vol. 15, № 47(1). — P. 67–71.
5. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia [Text] / G. Barosi, A. Ambrosetti, C. Finelli [et al.] // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 104, № 730. — P. 37–45.
6. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: A pooled-analysis of individual patient data from 5 studies [Text] / G. Barosi, M. Elliott, L. Canepa [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2002. — Vol. 43. — P. 2301–2307.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ПЕРВИЧНОГО И РАДИАЦИОННО-АССОЦИИРОВАННОГО МИЕЛОФИБРОЗА С МИЕЛОИДНОЙ МЕТАПЛАЗИЕЙ

И. Н. Прокопенко

ГУ “Национальный научный центр радиационной медицины
Национальной академии медицинских наук Украины”, г. Киев

Представлен анализ миелопролиферативных характеристик 55 пациентов с радиационно-ассоциированным и 47 со спонтанным миелофиброзом с миелоидной

метаплазией. Учитывая индивидуальные дозы облучения, полученные в результате аварии на ЧАЭС, стадии заболевания, ожидаемую медиану дожития в 14-летнем интервале наблюдения, индекс миелопролиферации и миелодепрессии, выделены подгруппы хорошего, промежуточного и плохого прогноза течения заболевания, проведена оценка влияния ионизирующего излучения на миелопоэз с учетом динамики течения заболевания.

Ключевые слова: *миелофиброз с миелоидной метаплазией, ионизирующая радиация, миелопролиферативные маркеры.*

**MYELOPROLIFERATION MARKERS FOR PROGNOSIS
OF PRIMARY AND RADIATION-ASSOCIATED MYELOFIBROSIS
WITH MYELOID METAPLASIA**

I. M. Prokopenko

*SI "National Research Centre for Radiation Medicine,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

The analysis of myeloproliferative characteristics of 55 patients with radiation-associated myelofibrosis and 47 patients — with spontaneous myelofibrosis with myeloid metaplasia were presented. Taking into account individual radiation doses, absorbed after the Chernobyl accident, disease stages, expected living median in 14-year observation interval, index of myeloproliferation and myelodepression, subgroups of good, interim and bad prognosis for the disease course were singled out, the radiation affect on myelopoiesis with consideration of the disease dynamics were assessed.

Key words: *myelofibrosis with myeloid metaplasia, radiation, myeloproliferation markers.*