ють тиреоїдектомія, радіойодотерапія, стан гіпотиреозу і потім стан гіпертиреозу при призначенні супресивної терапії препаратами левотироксину.

При дослідженні стану яєчників у 38 (76%) жінок виявлені функціональні кісти яєчників: у 31 (62%) випадку — фолікулярні, в 7 (14%) — лютеїнові.

Отримані результати слід ураховувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів і призначенні терапії препаратами левотироксину (можливо, перегляд супресивної терапії на користь призначення замісної дози препаратів за відсутності у пацієнтів залишкової тканини ЩЗ і лімфовузлів).

Починаючи з післяопераційного періоду у жінок, що лікуються з приводу диференційованої карциноми ЩЗ, визначаються ознаки порушень менструального циклу і недостатності лютеїнової фази, які зберігаються в процесі лікування.

На фоні відносної гіперестрогенії у жінок репродуктивного віку після радикального лікування раку ЩЗ в 80% випадків визначаються дисгормональні гіперплазії ГЗ.

Різкі коливання тиреоїдного статусу у жінок після тиреоїдектомії і радіойодотерапії є чинниками ризику розвитку гіперпластичних процесів, зокрема генітального ендометріозу, залозистої гіперплазії ендометрія, міоми матки.

Необхідна корекція забезпеченості менструального циклу гормональними і негормональними методами при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів і призначенні терапії препаратами левотироксину.

Література

1. *Цирлина Е.В., Порозова А.А. // Клин. эксперим. тиреоидол. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 10–16.*
2. *Kawabata W., Suzuki T., Moriya T. // Mod. Pathol. – 2003. – Vol.16, № 5. – P. 437–444.*
3. *Tavangar S., Monajemzadeh M., Larijani B. // Singapore Med. J. – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 744–747.*
4. *Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B. // Reprod Biomed Online. – 2009. – Т. 18, № 3. – P. 337–347.*
5. *Verger Falzacappa C., Mangialardo C., Patriarca V. et al. // J. Cell. Physiol. – 2009. – Vol. 221, № 1. – P. 242–253.*
6. *Валдина А.В., Цирлина Е.В. // Практ. онкол. – Т. 10, № 4. – 2009. – С. 198–208.*
7. *Garry R., Erian J., Grochmal S.A. // Br. J. Obstetr. Gynaecol. –1991. – № 98. – P. 357–362.*
8. *Романовский Ю.В. // Гинекол. эндокринол. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 11–19.*
9. *Резниченко Е.В. Оптимизация ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом: Автореф. дис. .. канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 20 с.*
10. *Андреева Е.Н., Леднева Е.В. // Акуш. и гинекол. – 2002. – № 6. – С. 7–9.*
11. *Берштейн Л.М. // Вопр. онкол. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 148–155.*
12. *Алефиров А.Н. Мастопатия. Доброкачественные опухоли молочной железы. – СПб: Весь, 2003. – 90 с.*
13. *Балтиня Д.А., Сребный А. // Вест. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3.*
14. *Савельева Г.М., Габуния М.С., Лобова Т.А. // Акушерство и гинекол. – 2000. – № 3. – С. 62–67.*
15. *Сидоренко Л.Н. Молочная железа. Как уберечь себя от рака. – СПб: Фолио-пресс. – 1998. – 704 с.*
16. *Кравец Е.Б., Слонимская Е.М., Столярова В.А. // Бюл. Сибир. мед. – 2004. – Т. 1. – С. 110–111.*
17. *Кучменко Т.М. // Ендокринол. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 200–208.*
18. *Епштейн О.В., Хомінська З.Б., Кучменко Т.М. // Педіатр., акуш. та гінекол. –2003. – № 2. – С. 97–100.*
19. *Кучменко Т.М., Матящук С.І., Марков В.В., Совенко Т.К. // Ендокринол. – Додаток 1. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 60.*
20. *Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.*
21. *Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Энометриоз: рук-во по эндокринной гинекологии. – М.: Медицина, 1998 . – 247 с.*

[1]А.Г. Мазур, [1]О.В. Миронова,
[1]М.М. Ткаченко, [2]Н.В. Горяінова

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

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

Порівняльне дослідження пухлинних маркерів тимідинкінази і β_2-мікроглобуліну у хворих на гостру мієлобластну лейкемію як прогностичних факторів

Comparative investigation of tumor markers of thymidinkinase β_2-microglobulin as prognostic factors in patients with acute myoblast leukemia

Summary. The author presents the findings of determining the levels of TK and β_2 MG in the blood serum of the patients with AML during the treatment using a standard protocol of remission induction 7+3. It was proven that TK was an independent prognostic factor of AML malignant course and an important criterion of the treatment efficacy. Its parameters did not correlate with the amount of leukocytes in the blood and blast cells in the bone marrow. β_2 MG is not an independent prognostic factor of the course of AML and response to CT but is an additional criterion of the treatment efficacy. Its level does not possess differential diagnosis significance in identification of AML variants but can be used as a criterion of remission completeness and in early diagnosis of relapses. It was determined that the lower are the initial indices of TK and β_2 MG, the higher is remission probability. In cases when it is not complete, TK and β_2 MG levels do not achieve the normal parameters, even if they decrease.

Key words: tumor markers, prognostic factors, thymidinkinase, beta-2 microglobulin, acute myeloblast leukemia, prognosis, chemotherapy, remission.

Резюме. В статье представлены результаты определения уровней тимидинкиназы (ТК) и бета-2 микроглобулина (β_2 МКГ) в сыворотке крови больных острой миелобластной лейкемией (ОМЛ) в динамике лечения по стандартной схеме индукции ремиссии «7+3». Доказано, что ТК независимый прогностический фактор злокачественности течения ОМЛ и важный критерий эффективности терапии. Ее значения не коррелируют с количествами лейкоцитов в крови и бластных клеток в костном мозге. β_2 МКГ не является независимым прогностическим фактором злокачественности течения ОМЛ и ответа на химиотерапию, однако служит дополнительным критерием эффективности лечения. Его уровень не имеет дифференциально-диагностического значения при идентификации отдельных вариантов ОМЛ, но может использоваться как критерий полноты ремиссии и для ранней диагностики рецидивов. Установлено, что чем ниже инициальные значения ТК и β_2 МКГ, тем выше вероятность ремиссии. В случаях, когда она не полная, уровни ТК и β_2 МКГ если и снижаются, то не достигают нормальных значений.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, прогностические факторы, тимидинкиназа, бета-2 микроглобулин, острая миелобластная лейкемия, прогноз, химиотерапия, ремиссия.

Ключові слова: пухлинні маркери, прогностичні фактори, тимідинкіназа, бета-2 мікроглобулін, гостра мієлобластна лейкемія, прогноз, хіміотерапія, ремісія.

Після появи стандартних програм хіміотерапії (ХТ) в онкогематології значення прогностичних факторів (ПФ) для формування груп пацієнтів з метою стратифікації лікування стало очевидним [1–3]. Радіоімунологічний аналіз (РІА) застосовується в онкогематології для виявлення пухлинних маркерів (ПМ) — сполук, які виділяються пухлинними клітинами або організмом у відповідь на розвиток пухлини. На сьогодні їх відомо більше 200 і вони згруповані за хімічною структурою (глікопротеїни, поліпептиди, білки та ін.) або за біологічною функцією (онкофетальні антигени, ензими, гормони та ін.) [4]. Останнім часом з метою прогнозування перебігу гемабластозів усе ширше використовують тимідинкіназу (ТК) і бета-2 мікроглобулін (β_2 МКГ) [5, 6].

Тимідинкіназа — онкофетальний ензим, який каталізує перетворення тимідину в тимідинмонофосфат (ТМФ), який потім у фосфоризованій формі включається до складу ДНК. Існує два ізоензими ТК: ТК1 та ТК2, але прогностичне значення має ТК1, яка виявляється у біологічних рідинах, з якими безпосередньо контактують пухлинні клітини [4, 7, 8]. Відомо, що її рівень у хворих на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) значно вищий, ніж при інших видах неоплазій [3, 5, 9]. Є одиничні зарубіжні дані щодо прогнозування відповіді на ХТ на підставі ініціальних значень ТК. Але майже немає інформації про відповідність їх результатам лікування та можливості прогнозування подальшого перебігу ГМЛ на підставі рівня ТК в ремісії.

β_2 МКГ — низькомолекулярний білок на поверхні ядер клітин як антиген головного комплексу гістосумісності (HLA). Тільки 2% його в рідинах організму знаходиться у зв'язаній з HLA формі [2, 10]. Концентрація β_2 МКГ в крові відображає клітинний оборот та проліферацію лімфоцитів. Біосинтез у здорової людини є постійним процесом (100–150 мг/добу) і здійснюється практично всіма клітинами організму, однак найбільшу здатність мають лімфоцити (до 50%) та пухлинні клітини [6, 11]. Виводиться β_2 МКГ виключно нирками. За даними літератури, збільшення в сироватці крові β_2 МКГ в 4–5 разів спостерігається при таких гострих лейкеміях (ГЛ): еритромієлобластній, мієлобластній, монобластній та лімфобластній (100%, 70%, 64%, 61% відповідно). Але розбіг отриманих результатів позбавляє можливості використовувати цей ПМ як диференціально-діагностичний тест при ідентифікації окремих варіантів ГЛ. Є розрізнені дані щодо використання β_2 МКГ як ПФ при ГМЛ, але немає досліджень про зміни його рівня при різних відповідях на ХТ та паралельної оцінки його значень разом з ТК. Відомо, що інфекційні захворювання, які приєднуються, приводять до підвищення рівня β_2 МКГ в крові у хворих на ГМЛ [2, 9, 11].

Обстежено 97 пацієнтів віком 17–73 років (58 чоловіків і 39 жінок) з ГМЛ у першому гострому періоді, у яких аналізували рівні клінічних та стандартних гематологічних показників та визначали рівні ТК та β_2 МКГ у сироватці крові методом РІА до початку і після завершення індукції ремісії. Всі хворі перебували на лікуванні в гематологічному відділенні №1 Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) №9, яке є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». За ФАБ-класифікацією переважали пацієнти з М2, М4, М5 варіантами (23, 31, 29 відповідно); М0, М6 і М3 діагностовано в 9 випадках, М1 — у 5 пацієнтів. Розподіл хворих за віком і статтю представлено у таблиці 1.

В дослідження були включені тільки пацієнти, яким проводили індукцію ремісії за стандартною схемою «7+3»: цитозар 100 мг/м^2/добу за 7 днів, ідарубіцин (заведоз) 12 мг/м^2/добу або адріабластин 40 мг/м^2/добу 3 дні. ХТ хворим похилого віку проводили за тією ж схемою, але доза антрациклінового антибіотика була знижена на 1/3.

Вміст ТК і β_2 МКГ у сироватці крові хворих на ГМЛ визначали у відділенні радіонуклідної діагностики КМКЛ №14, розташованому на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця згідно з інструкціями до відповідних наборів (IMMUNOTECH, Чехія). При визначенні ТК остання перетворювала 5-^{125}I-дезоксіуридин у ^{125}I-дУМФ, який відділяли від реакційної суміші за допомогою іонообмінної смоли, яку промивали та вимірювали гамма-лічильником зв'язану активність, прямо пропорційну рівню ТК.

При дослідженні β_2 МКГ зразки, що досліджувалися, були інкубовані міткою ^{125}I-β_2 МКГ у пробірках, вкритих моноклональними антитілами. Вимірювана зв'язана активність була зворотно пропорційна концентрації β_2 МКГ. Було виявлено збіг норми, наданої в інструкціях до наборів, і значень показників β_2 МКГ і ТК у 18 здорових добровольців: для β_2 МКГ 1,0–2,4 мг/л, для ТК — 0–5 Од/л [4].

Відповідь на ХТ оцінювали після 1-го та 2-го курсів лікування згідно із загальноприйнятими критеріями. Первинно-резистентну форму ГМЛ констатували при відсутності повної ремісії після проведення двох курсів ХТ [3, 5, 9]. Смерть хворого протягом 6 тижнів від встановлення діагнозу вважали ранньою.

Було проаналізоване досягнення ремісії у хворих, молодших за 60 років, та хворих, старших за 60 років. Залежність кількості ремісій у хворих цих груп від рівнів ТК та β_2 МКГ до лікування представлена у таблиці 2. Встановлено, що похилий вік хворого знижує ймовірність досягнення ремісії більше, ніж у 1,5 разу. Це пов'язано із наявністю супутніх соматичних захворювань, приєднанням інфекційних ускладнень та необхідністю зменшення доз цитостатичних препаратів. Величина показника частоти досягнення ремісії після завершення ХТ була досить високою і складала 63,9%, хоча спостерігалися різні значення при окремих морфологічних варіантах ГМЛ: при М0 та М6 ремісії не було отримано в жодному випадку, при М1 — в 18,6%, при М2 — в 28,8%, при М3 — в 22,0%, при М4 — в 16,1%, при М5 — в 14,4%. Отримана тенденція збігається з даними літератури та корелює із значеннями ТК у сироватці крові, що не можна сказати про β_2 МКГ [3, 5, 12].

Наведені в таблиці 2 дані свідчать, що значення ТК у всіх хворих на ГМЛ значно більше норми і у двох вікових групах статистично не відрізняються, відображаючи проліферацію лейкемічних клітин, а не біологічні характеристики хворих.

Рівні β_2 МКГ мають різницю більшу: в групі похилого віку підвищуються в порівнянні з нормою майже в 4 рази, але лише у 75% хворих. Це, ймовірно, зумовлено приєднанням інфекційних захворювань, віковим порушенням функції нирок чи ускладненнями ХТ, що корелює і з даними літератури [2, 6, 9, 11]. Відомо, що рівень β_2 МКГ в крові контролюється двома процесами: швидкістю синтезу та швидкістю гломерулярної фільтрації (ШГФ). Синтез у здорових людей є постійним процесом, тому підвищення рівня β_2 МКГ в крові відображує або збільшення його секреції, або зниження ШГФ. У хворих похилого віку спостерігаються і зниження ШГФ, і підвищення синтезу, пов'язане з основним захворюванням.

Хворі, в залежності від результатів лікування, були розподілені на групи:

I — повна ремісія після 1-го курсу ХТ (у 24 хворих — 24,8%);

II — повна ремісія після 2-го курсу ХТ (у 38 хворих — 39,2%);

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГМЛ за віком і статтю

Кількість хворих	Вік хворих, років									
	30–39		40–49		50–59		60–69		> 70	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки, n = 39	7	7,2	13	13,4	11	11,4	6	6,2	2	2,1
Чоловіки, n = 58	10	10,3	15	15,5	14	14,4	14	14,4	5	5,2
Разом, n = 97	17	17,5	28	28,9	25	25,8	20	20,6	7	7,3

Таблиця 2

Кількість ремісій у хворих різних вікових груп в залежності від рівнів ТК та β_2 МКГ до лікування

Вік хворих, років	Ремісія, n = 62 (63,9 %)	ТК, норма: 0–5,0Од/л (95 % довірчий інтервал)	β_2 МКГ, норма: 1,0–2,4 мг/л (95 % довірчий інтервал)
< 60, n = 66 (68 %)	42 (43,3 %)	17,41 ± 2,52 (12,41 – 22,41)	4,51 ± 2,21 (3,12 – 6,72)
> 60, n = 31 (32 %)	20(20,6 %)*	18,18 ± 3,99 (13,11 – 23,25)	6,35 ± 3,72 (4,06 – 10,05)

Примітка: *p < 0,05 в порівнянні з віковою групою < 60 років, критерій вірогідності процентів Стьюдента.

Таблиця 3

Взаємозв'язок ініціальних значень ТК, β_2 МКГ та гематологічних показників у хворих різних груп

Показник	Група пацієнтів			
	I (n = 24) M ± m (95 % ДІ)	II (n = 38) M ± m (95 % ДІ)	III (n = 23) M ± m (95 % ДІ)	IV (n = 12) M ± m (95 % ДІ)
ТК, норма: 0–5,0Од/л	7,1 ± 1,672 (3,90–10,30)	13,89 ± 1,679* (10,58–17,21)	34,33 ± 5,287* (23,66–45,00)	53,946 ± 8,46* (28,63–71,25)
β_2 МКГ, норма: 1,0–2,4 мг/л	5,53 ± 2,62 (3,91–8,15)	6,32 ± 3,74 (4,06–10,05)	6,92 ± 3,84 (5,60–11,76)	10,91 ± 3,40 (8,30–14,31)
Еритроцити, x 10^{12}	2,83 ± 0,123 (2,58–3,08)	2,71 ± 0,156 (2,55–2,87)	2,34 ± 0,089 (2,16–2,52)	2,49 ± 0,127 (2,34–2,64)
Гемоглобін, г/л	87,83 ± 3,37 (81,10–94,56)	83,9 ± 4,11 (79,1–88,8)	74,5 ± 13,2 (36,0–113,0)	75,6 ± 4,56 (71,1–83,6)
Лейкоцити, x 10^9/л	18,38 ± 4,41 (9,57–27,19)	18,69 ± 4,52 (11,39–25,99)	24,87 ± 11,98 (1,04–48,7)	28,02 ± 12,88 (1,15–54,90)
Тромбоцити, x 10^9/л	114,06 ± 18,11 (57,16–170,97)	52,76 ± 19,07 (33,82–71,7)	53,5 ± 27,37 (5,4–101,6)	39,11 ± 8,4** (21,88–56,35)
Бласти крові, %	42,54 ± 10,87 (18,86–66,22)	42,83 ± 4,47 (33,85–51,80)	48,37 ± 14,18 (14,85–81,9)	61,31 ± 7,13 (46,49–76,15)
Бласти КМ, %	57,92 ± 9,67 (37,4–78,4)	62,3 ± 3,7 (54,77–69,74)	55,8 ± 12,36 (27,83–83,76)	81,06 ± 5,09 (70,33–91,79)

Примітки: *p < 0,005 порівняно з I групою; **p < 0,05 порівняно з I групою; ДІ — довірчий інтервал.

III — первинно-резистентні до ХТ (23 хворих — 23,7%);
IV — рання смерть (12 хворих — 12,4%).

Порівняльний аналіз ініціальних значень ТК, β_2 МКГ та гематологічних показників у цих хворих представлено у таблиці 3.

Доведено, що статистично вірогідними змінами характеризувалися лише ТК та деякі показники кількості тромбоцитів у пацієнтів всіх 3 груп. Основні середні значення гематологічних показників в групах до лікування вірогідно не відрізнялись, крім кількості тромбоцитів в IV групі порівняно з рівнями показників I групи. Однак помічено, що в III та IV групах кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну були все ж таки нижчими, ніж у перших двох групах при високих середніх значеннях показників лейкоцитів. Встановлено, що підвищені значення ТК не корелюють із кількістю лейкоцитів у периферичній крові (ПК) та кількістю бластних клітин у кістковому мозку (КМ). Іноді при глибокій лейкопенії значення ТК виявлялися збільшеними в десятки разів (наприклад: лейкоцити 0,98 x 10^9/л, ТК — 56,7 Од/л), що дозволяло судити про ступінь злоякісності пухлинного клону й агресивності перебігу захворювання без залежності від віку і статі хворих на ГМЛ.

Не було встановлено кореляційного зв'язку між рівнем β_2 МКГ до лікування та кількістю лейкоцитів в ПК та бластних клітин в КМ в жодній групі. Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що середній рівень β_2 МКГ в I–III групах пацієнтів якщо і був більше норми, то значно не відрізнявся. Що стосується пацієнтів IV групи, то ймовірно, що підвищення його концентрації в 4,5 разу пов'язано не тільки з основним захворюванням, а і з супутніми змінами в деяких органах та системах (в першу чергу, в нирках) або з інфекцією, яка приєдналася. Ініціальні значення β_2 МКГ не корелювали з

Таблиця 4

Динаміка вмісту ТК та β_2 МКГ у процесі лікування

Група хворих	Показник			
	до початку ХТ		після завершення ХТ	
	ТК, норма: 0–5,0Од/л	β_2 МКГ, норма: 1,0–2,4 мг/л	ТК, норма: 0–5,0Од/л	β_2 МКГ, норма: 1,0–2,4 мг/л
I (n = 24)	7,100± 1,672 (3,90–10,30)	5,53 ± 2,62 (3,91–8,15)	4,12 ± 0,51 (2,58–5,66)	3,01 ± 1,01 (2,50–4,02)
II (n =38)	13,890± 1,679 (10,58–17,21)	6,32 ± 3,74 (4,06–10,05)	4,78 ± 0,71 (2,5–7,06)	3,36 ± 1,14 (3,0–4,5)
III (n = 23)	34,330 ± 5,287 (23,66–45,00)	6,92 ± 3,84 (5,60–11,76)	20,82 ± 2,95* (12,77–28,87)	6,23 ± 3,62 (5,27–9,85)
IV (n = 12)	53,946 ± 8,460 (28,63–71,25)	10,91 ± 3,40 (8,30–14,31)	—	—

Примітка: *p < 0,005 порівняно з I групою.

Таблиця 5

Кількість ремісій в залежності від ініціальних значень ТК

Кількість ремісій	ТК, норма: 0–5,0Од/л			
	< 10,0	10,1–20,0	20,1–30,0	> 30,0
Після 1-го курсу ХТ (n = 24)	15 (15,5%)	9 (9,3%)	—	—
Після 2-го курсу ХТ (n = 38)	23 (23,7%)	11 (11,3%)	4 (4,1%)	—
Всього: n = 62	38 (39,2%)	20(20,6%)	4 (4,1%)*	—

Примітка. *p < 0,005 у порівнянні з групами хворих, де ТК менше 10,0 та 20,0 Од/л.

Таблиця 6

Кількість ремісій в залежності від ініціальних значень β_2МКГ

Кількість ремісій	β_2 МКГ (норма: 1,0–2,4 мг/л)			
	< 3,0	3,1–10,0	10,1–17,0	> 17,1
Після 1-го курсу ХТ (n = 24)	9 (9,3%)	8 (8,3%)	4 (4,1%)	3 (3,1%)
Після 2-го курсу ХТ (n = 38)	13 (13,4%)	15 (15,5%)	5 (5,2%)	5 (5,2%)
Всього: n = 62	22 (22,7%)	23 (23,7%)	9 (9,3%)*	8 (8,3%)

Примітка. *p < 0,005 у порівнянні з групами хворих, де β_2 МКГ менше 5,0 та 10,0 мг/л.

рівнями показників виживаності і не мали залежності від частоти досягнення ремісій.

Після завершення ХТ значущі розбіжності знайдені між групами з досягнутою ремісією і резистентними формами відносно значень ТК та кількості бластних клітин в ПК та КМ. У разі позитивної відповіді на ХТ рівень ТК вірогідно знижувався (4,12 ± 0,51 Од/л проти 7,100 ± 1,672 Од/л в I групі та 4,78 ± 0,71 Од/л проти 13,890 ± 1,679 Од/л в II групі) і був у діапазоні норми лише при підтвердженій ремісії, залишаючись підвищеним при неефективності терапії. У хворих III групи рівні показників ТК хоча і зменшувались (20,82 ± 2,95 Од/л проти 34,330 ± 5,287 Од/л), але в жодному випадку не сягали норми. Серед пацієнтів IV групи, у яких встигли дослідити ТК, вміст останньої був не зменшеним (52,45 ± 8,77 Од/л проти 53,946 ± 8,460 Од/л), а ще більш підвищеним, що свідчило про перехід хвороби в фазу неконтрольованого перебігу. Зниження вмісту ТК після завершення курсу ХТ до нормальних значень (< 6 Од/л) свідчить про досягнення ремісії, а при значеннях > 6 Од/л — про неповну клініко-гематологічну відповідь на лікування. Доведено, що чим нижчий рівень ТК на момент діагностики хвороби, тим вища ймовірність отримання ремісії. Порівняльний аналіз значень ТК і β_2 МКГ до та після лікування представлений у таблиці 4.

У більшої кількості хворих з повною ремісією встановлено вірогідне зниження майже до нормальних значень β_2 МКГ. Рівень β_2 МКГ у 75–80% пацієнтів I–II груп незначно перевищував норму і в порівнянні з ініціальними значеннями суттєво відрізнявся. Але у 20–25% пацієнтів рівень β_2 МКГ в період ремісії був вище контрольних значень. Ймовірно, це характеризує ступінь повноти ремісії і тому β_2 МКГ можна використовувати як параметрії контролю. Що стосується цього показника у пацієнтів III групи, то після лікування його рівень майже не знизився, а у деяких пацієнтів ще й збільшився за рахунок сповільненого виведення завдяки впливу ХТ на ШГФ. Таким чином, є сенс робити цим пацієнтам аналіз вмісту даного білка не тільки в сироватці крові, а й ще в сечі (як до лікування, так і після) і провести паралель між отриманими параметрами. Якщо і в крові і в сечі до лікування концентрація β_2 МКГ буде підвищеною, то це може бути пов'язано як з основним захворюванням, так і з патологією нирок, яка повинна діагностуватися на первинному етапі. Таким хворим слід призначати більш коректну терапію. Встановлено, що величини показників β_2 МКГ у пацієнтів III групи до лікування перевищували норму в 2,5–4 рази, але не так, як ТК — у 7–9 разів. Після проведення ХТ зменшення рівня β_2 МКГ спостерігалося не більше, ніж на 10% і не у всіх хворих,

а ТК — на 40 %. Тому β_2 МКГ не є незалежним критерієм досягнення ремісії, але в комплексі з показниками ТК може дати більш повну картину ефективності лікування. Залежність кількості ремісій від ініціальних значень ТК представлена в таблиці 5.

Очевидно, що найбільша кількість ремісій досягнута при значеннях ТК в дебюті ГМЛ < 10,0 Од/л (39,2 %), причому 15,5 % з них вже після першого курсу стандартної ХТ. Високий відсоток ремісій спостерігався і при рівнях ТК від 10,1 до 20,0 Од/л (20,6 %), але їх досягнення в 11,3 % випадків потребувало проведення двох курсів індукції. При вмісті ТК 20,1–30,0 Од/л ремісія була тільки після 2-го курсу ХТ лише у 4,1 % хворих, а > 30,0 Од/л — не була досягнута в жодному випадку.

Таким чином, при рівні ТК < 10,0 Од/л спостерігається сприятливий перебіг ГМЛ. Хворі, що мають в дебюті рівень ТК 10,1–20,0 Од/л, належать до групи середнього ризику. Значення ТК > 20,0 Од/л вказують на поширеність лейкемічного ураження і поганий прогноз. Найбільш злоякісний перебіг ГМЛ та вкрай несприятливий прогноз спостерігається при рівні ТК > 30,0 Од/л. Підвищення рівня ТК в періоді ремісії > 6,0 Од/л прогнозує рецидив захворювання незалежно від рівнів клініко-гематологічних показників. Залежність ремісій від ініціальних значень β_2 МКГ представлено в таблиці 6.

Встановлено, що найбільша кількість ремісій була після 2-го курсу ХТ при рівні β_2 МКГ 3,1–10,0 мг/л (15,5 %), що не збігалося з рівнями показників ТК, коли ремісій було більше (23,7 %) після 2-го курсу ХТ при його мінімальних значеннях < 10,0 Од/л. Якщо була виявлена зворотна залежність кількості ремісій у хворих на ГМЛ від ініціального рівня ТК в сироватці крові, то цього не спостерігалося при дослідженні β_2 МКГ. Не виявлено взаємозв'язку між рівнем цього ПМ до лікування та можливого настання ремісії. Але все ж таки, чим нижчим був рівень β_2 МКГ до ХТ, тим більше шансів на ремісію. Наведені в таблиці 6 дані свідчать, що майже однакова кількість ремісій була при ініціальних значеннях β_2 МКГ > 10,0 мг/л як після 1-го курсу ХТ — 7 випадків (7,2 %), так і після 2-го — 10 випадків (10,3 %). Що стосується ремісій, які були у хворих при ініціальних значеннях β_2 МКГ < 10,0 мг/л, то після 1-го курсу ХТ вони були встановлені у 17 хворих (17,5 %), а після 2-го у 28 (28,95 %). Як при значеннях β_2 МКГ 1-ї групи, так і при значеннях β_2 МКГ 2-ї групи кількість ремісій майже не відрізнялась (22 та 23 випадки відповідно), на відміну від рівня ТК цих груп. Все це спонукає на виділення тільки 2 груп за ініціальними значеннями β_2 МКГ: першої до 10,0 мг/л, другої > 10,1 мг/л. У хворих при рівні β_2 МКГ до лікування < 10,0 мг/л спостерігається найбільша кількість ремісій, а хворі зі значеннями β_2 МКГ > 10,1 мг/л можуть бути віднесені до первинно-резистентної групи з можливим агресивним перебігом хвороби.

Отже, ТК є незалежним прогностичним фактором, а β_2 МКГ — ні щодо злоякісності перебігу ГМЛ і відповіді на індукційну ХТ, їх значення не корелюють із кількістю лейкоцитів у ПК та кількістю бластних клітин у КМ.

Чим нижчі ініціальні значення ТК і β_2 МКГ, тим вища вірогідність отримання клініко-гематологічної ремісії.

Коли ремісія не є повною, вміст ТК і β_2 МКГ хоч і знижується, але не досягає нормальних значень.

β_2 МКГ не має диференціально-діагностичного значення при ідентифікації окремих клініко-морфологічних варіантів ГМЛ і може використовуватися як критерій контролю за повнотою клініко-гематологічної ремісії та для ранньої діагностики рецидивів.

Література

1. *Бебешко В.Г., Клименко С.В. // Укр. журн. гематол. та трансфузіол. – 2005. – № 2. – С. 33–38.*
2. *Melillo L., Cascavilla N., Lombardi G. et al. // Leukemia. – 2002. – № 6. – P.1076–1078.*
3. *Tretyak N.M., Goryainova N.V., Kyselova O.A. // Annals of Hematology (Acute Leukemias XII. Biology and Treatment Strategies. International Symposium, February 16–20, 2008, Munich, Germany). – P. S3–S4.*
4. *Immunotech // Опухолевые маркеры и их обследование. Beckman coulter company, 2008. – 28 p.*
5. *Горяінова Н.В., Третяк Н.М. // Промен. діагност., промен. тер. Актуальні питання ядерної медицини. – 2006. – С. 59–63.*
6. *Ellegaard J., Mogensen C.E, Kragballe K. // Scand. J. Haematol. – 2008. – № 25. – P. 275–285.*
7. *Birringer M.S., Perozzo R., Kut E. et al. // Protein Expr. Purif. – 2006. – № 1. – P. 12–16.*
8. *Doi S., Naito K., Yamada K. // Nagoya J. Med. Sci. – 1990. – № 52. – P. 19–26.*
9. *Span P., Heuvel J., Romain S. et al. // Anticancer Res. – 2010. – № 20 (2A). – P. 681–687.*
10. *Аметов А.С., Торицина Л.К., Гурьева И.В. // Мед. радиол. – 1985. – № 3. – С. 83–87.*
11. *Воробьев В.Г., Сиднев В.И. // Тер. арх. – 1990. – № 7. – С. 20–23.*
12. *Hagberg H., Gronowitz J.S., Killander A. et al. // Br. J. Cancer. – 1984. – № 49. – P. 537–540.*

[1]С.С. Макеєв, [2]А.С. Кусткова,
[1]Т.Г. Новікова

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

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

Особливості регіонарного об'ємного мозкового кровотоку у хворих на гіпертензивну енцефалопатію за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії

The peculiarities of regional volume cerebral blood flow in patients with hypertensive encephalopathy by the findings of single photon emission computed tomography

Summary. The investigation of the state of the brain (B) perfusion in patients with stage II hypertensive encephalopathy (HE) at development of hypertension crisis (HC) vs. crisis-free course of HE showed that in 79.5% of the patients with stage II HE, SPECT demonstrated local changes of the blood flow. In those who survived crisis, disorders of brain blood flow are more pronounced than in patients without HE complications. This was proven by low hemisphere OMK, presence of larger amounts of local perfusion reduction with lower KA in the foci and more frequent visualization of crosscerebral diaschisis.

Key words: perfusion SPECT, hypertensive encephalopathy, arterial hypertension, hypertension crisis.

Резюме. Проведено исследование состояния перфузии головного мозга (ГМ) у пациентов с гипертензивной энцефалопатией (ГЭ) II стадии при развитии гипертонического криза по сравнению с бескризисным течением ГЭ. При 99mTc-ГМПАО с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) количественно оценивался объемный мозговой кровоток (ОМК) в полушариях