

References

1. Shiba, N., Shimokawa, H. (2011). Chronic kidney disease and heart failure – Bidirectional close link and common therapeutic goal. *Journal Of Cardiology*, 57 (1), 8–17. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.09.004
2. Konstam, M. A. (2011). Renal Function and Heart Failure Treatment: When Is a Loss Really a Gain? *Circulation: Heart Failure*, 4 (6), 677–679. doi: 10.1161/circheartfailure.111.964874
3. Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A. et. al (2006). Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation*, 113 (5), 671–678. doi: 10.1161/circulationaha.105.580506
4. De Silva, R., Nikitin, N. P., Witte, K. K. et. al (2006). Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *European Heart Journal*, 27 (5), 569–581. doi: 10.1093/eurheartj/ehi696
5. Schou, M., Kjaergaard, J., Torp-Pedersen, C., Hassager, C., Gustafsson, F. et. al (2013). Renal dysfunction, restrictive left ventricular filling pattern and mortality risk in patients admitted with heart failure: a 7-year follow-up study. *BMC Nephrology*, 14 (1), 267. doi: 10.1186/1471-2369-14-267
6. De Silva, R., Rigby, A. S., Witte, K. K. A., Nikitin, N. P., Tin, L., Goode, K. et. al (2006). Anemia, Renal Dysfunction, and Their Interaction in Patients With Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 98 (3), 391–398. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.107
7. Windram, J. D., Loh, P. H., Rigby, A. S., Hanning, I., Clark, A. L., Cleland, J. G. F. (2007). Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *American Heart Journal*, 153 (6), 1048–1055. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.044
8. Smilde, T. D. J., Hillege, H. L., Navis, G., Boomsma, F., de Zeeuw, D., van Veldhuisen, D. J. (2004). Impaired renal function in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure: association with neurohormonal activation and survival. *American Heart Journal*, 148 (1), 165–172. doi: 10.1016/j.ahj.2004.02.007
9. Voronkov, L. H. et al. (2013). Rekomendacii po diahnostike i lecheniu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012)]. *Ukrainian cardiology journal*, 1, 6–44.
10. Lashkul, D. A. (2014). Vikovi osoblyvosti remodeliuvania miokarda u cholovikiv iz khronicheskoiu sercevoiu nedostatnistyu ishemicnoho henezu ta nyrkovoiu dycfunkcieiu [Age features of myocardial remodeling in men with ischemic chronic heart failure and renal dysfunction]. *Patologia. Pathology*, 1 (30), 12–15.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Сиволан В. Д.
Дата надходження рукопису 10.06.2015*

Бідзіля Петро Петрович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail:pbidziya@mail.ru

УДК: 616.155.392-036.112-036+615.37
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50513

ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ

© О. І. Бойко, Я. І. Виговська, М. І. Сімонова, Н. Я. Томашевська, З. В. Масляк

Проаналізовано ефективність імуносупресивної терапії у пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом. Молодий вік хворих, гіпо- чи нормоклітинний кістковий мозок, підвищений відсоток лімфоцитів у мієлограмі, відсутність залежності від гемотрансфузії та рівень гемоглобіну вище 80 г/л зумовлюють кращу відповідь на лікування циклоспорином А. Концентрація TNF-α вище 8 пг/мл є несприятливим предиктором раннього рецидиву

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, циклоспорин А, цитокіни, кістковий мозок

Introduction: *There is no “gold standard” of the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) for today. Use of the different directions of therapy at MDS is caused by the prognosis of clinical course, age and general state of patient, donor presence and possibility for an adequate attendant therapy. That is why the search of standards of treatment at MDS continues*

Aim: *To analyze an efficiency of the therapy with cyclosporine A in patients with MDS of the low risk and to detect the new prognostic factors of response to treatment.*

Methods: *25 patients with MDS RA were examined according to FAB-classification, 15 women and 10 men whose mean age was 55 years. Statistical analysis of material was carried out using packages of applications STATISTICA for Windows 5,0 and NCSS. Parametric indicators were described as a median [lower-upper quartile] (minimum-maximum). The dynamics of parametric indicators in every group was assessed using Wilcoxon criterion.*

Results: During the treatment with cyclosporine A the complete clinical and hematological remission was received in 28 % of patients, the partial remission was fixed in 25 % of patients and hematological improvement according to criteria of the system of International working group (IWG) – in 28 % of treated patients. It was revealed the reliable decrease of TNF- α , TGF- β and IL-6 in the process of treatment that prove the target mechanism of an effect of preparation at myelodysplastic syndrome. An influence of cytokines on the probability of positive result of treatment was not confirmed. It was established that the young age of patients, hypo- or normocellular marrow, an increased rate of lymphocytes in myelogram, an absence of hemotransfusion dependence and the level of hemoglobin higher than 80 g/l cause the better response to treatment with cyclosporine A. TNF- α concentration higher than 8 mg/ml is a marker of an early relapse in patients treated with cyclosporine A

Keywords: myelodysplastic syndrome, cyclosporine A, cytokine, marrow

1. Вступ

На сьогодні немає «золотого стандарту» лікування мієлодиспластичного синдрому (МДС). Використання різних напрямків терапії при МДС зумовлено прогнозом перебігу захворювання, віком і загальним станом пацієнта, наявністю донора і можливістю проведення адекватної супровідної терапії. Єдиним радикальним методом лікування при даній патології залишається алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. Однак лише 8–10 % хворих виявляються придатними для цієї процедури та мають відповідного донора [1]. Тому пошук лікувальних стандартів при МДС триває.

2. Обґрунтування дослідження

Значна кількість науковців вважає, що саме клональна патологія стовбурових кровотворних клітин, патологія клітин мікрооточення, включаючи генетичні, епігенетичні та імунomodуючі зміни в них, а також порушення гемопоетично-стромального зв'язку з аномальним вивільненням цитокінів та інгібіторів мезенхімальної стовбурової клітини та її похідних лежать в основі цитопеній у хворих з МДС [2–4]. Натомість інші дослідники переконані, що не тільки посилений апоптоз в кістковому мозку, але й порушення автоімунних процесів в організмі є причиною неефективного гемопоєзу, довівши це на підставі виявленого підвищеного рівня CD4+ і CD8+ клітин при даній нозології [5, 6]. Власне, всі ці патогенетичні механізми становлення МДС лежать в основі таргетної терапії при даній нозології. На жаль, в Україні лікувальні стандарти МДС не є досконалими, оскільки пул лікарських препаратів досить обмежений.

Імуносупресивні препарати в гематології, зокрема циклоспорин А (CsA), тривалий час використовували переважно у хворих з апластичною анемією (АА) або після алотрансплантації кісткового мозку. Однак виявлення імунної активності, подібної до АА, у пацієнтів з МДС наштовхнуло науковців на продовження досліджень в цьому напрямку. Можна припустити, що імунна супресія при МДС може дати певний клінічний ефект і, на відміну від АА, сприятиме не тільки зменшенню цитопеній, але й досягненню стабільної ремісії, або навіть повного вилікування [7–9].

Доведено, що імуносупресивна терапія, з однієї сторони, значно здовжує загальне та вільне від лейкемії виживання, в порівнянні з хворими, що отримують

лише замісну терапію, а з іншого боку – сприяє отриманню кращої гематологічної відповіді [10]. Існують роботи, в яких подано результати поєднання циклоспорину з антитимоцитарним глобуліном, що сприяє досягненню досить високого відсотку ремісій [11], однак така комбінація супроводжується великою кількістю небажаних явищ, що проявляється підвищеним індексом смертності у цих хворих [10]. Тому питання лікування МДС залишається актуальною проблемою і вимагає продовження досліджень в цьому напрямку з метою покращення не тільки якості, але й подовження тривалості життя пацієнтів.

3. Мета дослідження

Проаналізувати ефективність терапії циклоспорином А у пацієнтів з МДС низького ризику та виявити нові прогностичні фактори відповіді на лікування.

4. Матеріали та методи дослідження

Обстежено 25 пацієнтів з МДС РА (рефрактерна анемія) відповідно до ФАБ-класифікації, з них 15 жінок та 10 чоловіків, медіана віку яких була 55 років. При тому наймолодшим був досліджуваний віком 22 роки, найстаршим – 89 років. Визначення концентрації фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) та інтерлейкіну (IL-6) в сироватці крові проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів: «Фактор некрозу пухлин альфа» (BIOSOURCE, Бельгія), TGF- β (ELISA kit Німеччина), «Інтерлейкін -6 ІФА – Бест» (Вектор Бест, Новосибірськ). Статистичний аналіз матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0 та NCSS. Параметричні показники описували у вигляді медіани [нижній-верхній квартиль] (мінімум-максимум). Динаміку параметричних показників всередині кожної групи оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Відмінність вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

При діагностуванні МДС у всіх пацієнтів, окрім двох випадків, виявлено анемію. Медіана гемоглобіну (Hb) в цих хворих до лікування становила 84 г/л, при тому найнижчий показник був 52 г/л У 3 випадках анемія була легкого ступеня важкості (Hb >90 г/л), в 11 хворих – середнього ступеня важкості (Hb 90–70 г/л), в 9 досліджуваних – важка анемія (Hb <70 г/л).

Медіана еритроцитів у цих хворих була $2,4 \times 10^{12}/л$ з коливаннями від $1,5$ до $3,55 \times 10^{12}/л$. У 10 пацієнтів відмічався макроцитоз, у решти осіб (15 хворих) був присутній анізопоїкілоцитоз (еритроцити різної форми та розмірів). Медіана тромбоцитів у всіх досліджуваних була $68 \times 10^9/л$ і коливалась від $6 \times 10^9/л$ до $418 \times 10^9/л$. У 7 хворих був геморагічний синдром, який клінічно проявлявся носовими кровотечами (3 випадки), метрорагіями у жінок (4 пацієнтки). Медіана лейкоцитів у пацієнтів становила $4,1 \times 10^9/л$ з коливаннями від $0,8$ до $7,4 \times 10^9/л$. У 12 хворих відмічалась лейкопенія, в яких рівень лейкоцитів був меншим $4 \times 10^9/л$, при чому в одному випадку він становив $0,8 \times 10^9/л$. У 13 хворих цей показник був вищим $4 \times 10^9/л$. Дизгранулоцитопоез описувався у 13 хворих у вигляді порушення сегментації ядер, гіпогрануляції цитоплазми лейкоцитів, змін розмірів і забарвлення нейтрофілів.

Всім пацієнтам неодноразово проводилась стерильна пункція (на початку призначення терапії та після неї, з метою оцінки відповіді на лікування). Стерильний пунктат (с/п) був гіпоцелюлярним у 8 хворих, нормоцелюлярним в 11 випадках та гіперцелюлярним у 6 хворих. Дволинійна дисплазія у с/п, що торкалась еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків (наявність багатоядерних еритрокаріоцитів, тілець Жоллі та Кебота, одноядерних мегакаріоцитів у с/п) була у 2 пацієнтів. У решти хворих спостерігалась однолінійна дисплазія червоного паростка. У 7 пацієнтів у с/п не виявлено мегакаріоцитів, 4 з них мали клінічно виражений геморагічний синдром. Медіана відсотку бластів у с/п була $1,3\%$ з максимальним значенням $4,7\%$.

Цитогенетичне дослідження проведено у 22 пацієнтів. При тому у 16 з них спостерігався нормальний каріотип. У 6 досліджуваних виявлено його порушення. Трисомія хромосоми 8 (+8) підтверджена у 4 пацієнтів, делеція хромосоми 13 та комплексні цитогенетичні аберації у вигляді $46,XX [8]/87,XX,-1,-7,-11,-18,-20[1]/4n[1]$ підтверджено в двох випадках відповідно.

За International Prognostic Scoring system (IPSS) пацієнтів, у яких було проведено цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку (к/м), було віднесено до певних груп ризику. У 3 випадках виявлено низький ризик трансформації, 3 хворих віднесено до проміжного-2, а решту – до проміжного-1 ризику трансформації в гостру лейкемію (ГЛ).

Тривалість імуносупресивної терапії у досліджуваних нами пацієнтів була від 6 до 20 місяців. Доза циклоспорину А становила 5 мг/кг/добу , однак змінювалась в процесі лікування відносно загального стану пацієнтів, показників печінкових та ниркових проб і після отримання відповіді на лікування. На початку лікування майже всі пацієнти (19 чоловік), окрім циклоспорину А, отримували малі дози гормонів.

Як видно з табл. 1, достовірних змін показника лейкоцитів впродовж лікування пацієнтів не відмічено ($p > 0,05$, парний критерій Вілкоксона). В перші 6 місяців спостерігалось незначне зниження лейкоцитів, але зміни були теж недостовірними ($p > 0,05$, парний критерій Вілкоксона). Відносно червоного паростка зміни були більш вираженими. Вже через 4 місяці терапії медіана Hb у них достовірно зросла з 84 г/л до 99 г/л (критерій Вілкоксона, $p < 0,001$). Така тенденція спостерігалась впродовж усього періоду лікування. Достовірний ріст тромбоцитів вперше виявлено після 4 місячного періоду лікування. Так, медіани тромбоцитів були $95,5 \times 10^9/л$, $125 \times 10^9/л$ та $120,5 \times 10^9/л$ через 4 міс, 6 міс та 12 міс терапії відповідно (критерій Вілкоксона, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Зміни гематологічних показників у хворих з МДС при лікуванні циклоспорином А медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartиль]

Показники Час обстеження та кількість хворих	Еритроцити $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін г/л	Лейкоцити $\times 10^9/л$	Тромбоцити $\times 10^9/л$
До лікування (25)	2,4(1,5–3,55) [2,11–2,99]	84 (52–116) [64–90]	4,1(0,8–7,4) [2,8–5,3]	68 (6–418) [32,4–97]
2 місяці (25)	2,93 (1–3,64) [2,45–3,11]	91 (43–123) [77,5–97]	3,19 (1,5–9,0) [2,45–4,3]	86,5 (19–401) [58–131]
4 місяці (24)	3,04 (1,2–4,58) [2,82–3,33]*	99 (60–127) [85–112,5]*	3,3 (1,4–12,4) [2,8–4,6]	95,5 (40–372) [68,5–157]*
6 місяців (23)	3,15 (1,67–4,60) [2,60–3,50]*	106 (53–132) [94–119]*	3,7(1,7–8,4) [3,05–4,4]	125 (5–296) [80–177]*
8 місяців (20)	3,45 (1,55–4,52) [2,68–3,78]*	109 (63–130) [85–120,5]*	3,5 (2–7,3) [3,15–4,4]	126 (39–310) [100–200]*
10 місяців (18)	3,1 (1,90–3,89) [2,67–3,55]*	110 (68–126) [87–119]*	4,1(1,7–10,2) [3,2–4,5]	129 (42–337) [100–192]*
12 місяців (15)	3,08 (1,52–4,04) [2,89–3,72]*	110 (62–132) [100–116]*	3,9(2,3–6,5) [3,5–4,05]	120,5 (65–241) [100–186]*
14 місяців (6)	2,99 (2,5–3,46) [2,79–3,16]*	116 (80–128) [90–125]*	4,6(3,89–5,2) [3,9–4,9]	110 (80–128) [76–114]
18 місяців (4)	3,33 (3,0–3,39)	113,5 (88–132)	4,7(3,26–4,8)	170,5 (86–128)
20 місяців (4)	3,31 (3,18–4,01)	125 (110–140)	4,3(4,04–5)	165,5 (88–132)

Примітка: * – достовірна динаміка порівняно з вихідним рівнем. Парний критерій Вілкоксона ($p < 0,05$)

Імуносупресивна дія циклоспорину полягає в його здатності блокувати ранню активацію Т-лімфоцитів та інгібувати синтез цитокінів. При МДС цей препарат, пригнічуючи продукцію ТНФ- α , зменшує цитопенію у периферичній крові. В зв'язку з цим, ще одним напрямком дослідження було встановити взаємозв'язок концентрації проапоптичних та антиапоптичних цитокінів з можливою відповіддю на терапію циклоспорином А.

Як видно з табл. 2, у хворих відмічалась достовірна різниця у концентрації досліджуваних цитокінів впродовж лікування. Так, медіана TNF- α до початку терапії становила 6,75 пг/мл з межами коливань від 2 пг/мл до 21,3 пг/мл. Через 2 місяці лікування знизилась до 4,49 пг/мл, однак різниця не сягала порогу значущості ($p=0,07$, критерій Вілкоксона). Достовірне зниження білка в сироватці вперше відмічено після 4 місяців. Тенденція до зниження утримувалась протягом всього періоду лікування і через 10 місяців його медіана була в межах 2,99 пг/мл. Подібно до TNF- α достовірне зниження рівня IL-6 теж відмічалось після 4 місяців терапії з 36,45 пг/мл до 19,25 пг/мл ($p<0,05$, критерій Вілкоксона). Достовірне зменшення концентрації VEGF з 52,11 пг/мл до 27 пг/мл виявлено через 2 місяці терапії ($p<0,05$, критерій Вілкоксона). Подібний результат спостерігався і через 6 місяців лікування, де медіана була на рівні 24,1 пг/мл. Зростання цитокіна, що не було значущим ($p>0,05$, критерій Вілкоксона) відбувалось після 8 місяців лікування, що може бути обумовлено меншою кількістю пацієнтів, в яких визначався даний показник. Відмічалась достовірна динаміка концентрації TGF- β в процесі терапії. Його рівень значуще зменшився через 4 місяці лікування з 5,34 пг/мл до 2,15 пг/мл відповідно ($p<0,05$, критерій Вілкоксона).

гального аналізу крові. Стернальна пункція проводилась при досягненні часткової чи повної ремісії або за відсутності ефекту на лікування (не раніше ніж через 3–4 місяці від початку терапії). У частини досліджуваних проведено цитогенетичне дослідження в динаміці, однак в жодному випадку не знайдено відмінностей в порівнянні зі скринінговими дослідженнями.

Оцінка відповіді на лікування оцінювалась за допомогою найбільш визнаної системи Міжнародної робочої групи (IWG). Відомо, що для пацієнтів з МДС нижчого ступеня ризику більш важливими критеріями оцінки є, насамперед, показники гематологічної відповіді, а для вищого ступеня ризику більш актуальним є ступінь ремісії чи стабілізації захворювання.

Після проведеного лікування оцінювались гематологічна відповідь і ступінь ремісії у наших пацієнтів. У 7 хворих зафіксовано гематологічне покращення, при тому «малу» гематологічну відповідь отримано в 1 пацієнта (залишається гемотрансфузійна залежність) та у 2 «велику» відповідь, при якій рівень гемоглобіну збільшився більше ніж на 20 г/л в порівнянні з вихідним і відмічена відсутність потреби в трансфузіях. «Велика» тромбоцитарна відповідь зафіксована у 3 пацієнтів, в одному комбінувалась з «великою» нейтрофільною відповіддю. У всіх решти пацієнтів нейтрофільну відповідь на лікування не оцінювали, оскільки вихідний

Таблиця 2
Динаміка цитокінів периферичної крові хворих на МДС низького ризику лікованих циклоспорином А медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартиль]

Час обстеження, к-сть хворих	TNF- α	IL-6	VEGF	TGF- β
До лікування	6,75 (2–21,3) [5–8,09]	36,45 (26,2–66,1) [30,4–50,6]	52,11 (29–684) [36–125,6]	5,34 (1,69–52,1) [2,48–9,4]
2 місяці	4,49 (3,25–18,5) [3,65–8,1]*	N/D	27 (14–199) [24,11–100]*	N/D
4 місяці	4,72 (2,02–11,8) [2,7–7,3]*	29,67 (13,6–52,2) [19,1–47,3]*	36,4 (13,9–169) [14,6–47,6]*	2,15 (0,12–47,97) [0,12–4,85]*
6 місяців	3,5 (1–6,5) [1,7–6,06]*	19,25 (10,4–31,3) [13,75–28,5]*	24,1 (7–124) [10–43,5]*	N/D
8 місяців	3,22 (2,9–7,48)*	N/D	49,28 (35,56–63)	N/D
10 місяців	2,99 (1,78–4,2)*	N/D	N/D –	N/D
12 місяців	0	N/D	24	N/D

Примітка: * – достовірна позитивна динаміка порівняно з вихідним рівнем. Парний критерій Вілкоксона ($p < 0,05$); ND – немає результату

Відповідь на лікування у пацієнтів оцінювалась через 2, 4, 6, 8, 10 та 12 місяців від початку терапії. При тому загальний аналіз крові проводився 2 рази в тиждень в перший місяць лікування, згодом 1 раз в місяць. Біохімічні показники оцінювались подібно до за-

ривень нейтрофілів у них був більшим $1,5 \times 10^9$ /л. У 13 пацієнтів (52 %) підтверджено ремісію на лікування. У 7 з них (28 %) встановлено повну клініко-гематологічну ремісію, у 6 хворих (25 %) – часткову ремісію, що проявлялась підвищенням показників периферичної крові на 50 % за відсутності потреби в гемотрансфузіях, а в стернальній пункції у них залишались явища дизгемопоезу. Відсутність відповіді на лікування відмічено у 5 хворих (20 %).

В процесі спостереження за пацієнтами нас зацікавило питання, від чого залежить відповідь на лікування. В зв'язку з тим, хворих відносно отриманої відповіді на терапію розділено на 4 групи: 1 група – відповідь відсутня, 2 включала пацієнтів, що отримали гематологічне покращення (еритроїдну, тромбоцитарну та нейтрофільну відповіді), 3 група – пацієнти з частковою ремісією (ЧР) і 4 з повною ремісією (ПР).

При порівнянні вихідних гематологічних та демографічних даних у групах пацієнтів, що отримали відповідь на лікування, і тих, в кого відповідь була відсутня, виявлено достовірну різницю у віці пацієнтів ($p<0,05$, Манн-Вітні). Наймолодшими були до-

сліджувани, що отримали ПР на терапію, медіана віку яких була 38 років. Пацієнти, що отримали ЧР, були дещо старшої вікової групи, медіана віку становила 43 роки. Найстаршими були хворі, що не отримали жодної відповіді на лікування, медіана віку у них становила 68 років, з межами коливань від 57 до 89 років. Становить інтерес виявлення можливості впливу віку на імовірність отримання ремісії. У пацієнтів молодшої вікової групи (менше 55 років) відсоток ремісій становив 71 % проти 27% у віковій групі старше 55 років ($p < 0,05$, двосторонній критерій Фішера). Проведений статистичний аналіз засвідчив, що старший вік є суттєвим фактором ризику незадовільної відповіді на імуносупресивну терапію (табл. 4).

Усі чотири групи хворих з неоднаковою клінічною відповіддю на імуносупресивну терапію не різнилися за кількістю еритроцитів, лейкоцитів, рівнем гемоглобіну та тромбоцитів ($p > 0,05$, критерій Манн-Вітні) (табл. 3).

Вихідні лабораторні та демографічні показники у підгрупах пацієнтів відносно отриманої відповіді медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартиль]

Показники \ Відповідь на лікування	відповідь відсутня	гематологічне покращення	Часткова ремісія	повна ремісія
Вік, роки	68 (57–89) [58–74]	55 (23–66) [38–63]*	43 (28–70) [31–55]*	38 (22–63) [24–57]*
Нб, г/л	67 (57–116) [63–82]	68 (52–108) [55–90]	86,5 (61–93) [84–90]	85 (53–97) [81–92]
Еритроцити, 1012/л	2,2 (2,1–3,55) [2,11–2,4]	2,01 (1,5–3,52) [1,71–3,51]	2,55 (1,61–3,02) [2,3–2,74]	2,73 (2,23–3,28) [2,4–3,11]
Лейкоцити, 109/л	4,6 (2,4–7,2) [3,3–5,3]	4,4 (0,8–6,1) [1,8–5,3]	3,47 (1,8–7,4) [3–4,2]	4,7 (1,7–7,3) [1,9–7]
Тромбоцити 109/л	74,4 (45–418) [68–295]	62 (12–220) [15–176]	77,5 (10–130) [32,4–97]	50 (6–180) [17–80]

Примітка: * – значуща різниця при порівнянні з групою відповідь відсутня (критерій Манн-Вітні, $p < 0,05$)

До інших факторів, вірогідно пов'язаних з незадовільною відповіддю на лікування, відносилась анемія < 80 г/л, гіперклітинний кістковий мозок, нижчий відсоток (< 20 %) лімфоцитів у мієлограмі, залежність хворих від гемотрансфузій (табл. 4).

Так, частка ремісій у хворих з глибокою анемією значно менша порівняно з менш анемізованими хворими і становить 22 % проти 68 % відповідно ($p < 0,05$, двосторонній критерій Фішера). Як і очікувалось згідно даних літератури, ліковані з гіпоклітинним к/м отримали вищий відсоток відповіді порівняно з пацієнтами, в яких спостерігалась гіпер- та нормоклітинна мієлограми, що у відсотковому співвідношенні становило 75 % проти 16 % відповідно ($p = 0,09$, критерій Пірсона, $p = 0,07$, двосторонній критерій Фішера). Встановлено, що низький відсоток лімфоцитів у кістковому мозку не сприяє отриманню кращої відповіді на терапію. Проведений статистичний аналіз засвідчив, що лімфопенія є суттєвим фактором ризику

незадовільної відповіді на імуносупресивну терапію. Так при кількості лімфоцитів більше 20 % ремісією отримало 75 % пацієнтів, чого не відмічено у хворих з нормальним чи зниженим відсотком лімфоцитів (табл. 4). Гемотрансфузійна залежність наближено до достовірності зменшує відсоток отримання ремісій з 76 % до 39 % у незалежних від трансфузій хворих ($p = 0,04$, односторонній критерій Фішера, $p = 0,07$, двосторонній критерій Фішера). Не знайдено залежності відповіді на лікування і вихідного рівня тромбоцитів, ступеня дизеритропоезу та виду фіброзу кісткового мозку ($p > 0,5$, критерій Пірсона).

На відміну від літературних даних не знайдено взаємозв'язку між відповіддю на лікування та наявністю цитогенетичних змін кістковомозкових клітин. Такий результат може бути обумовлений вибіркою пацієнтів, оскільки лише у двох досліджуваних первинно було виявлено генетичні аберації: 46, XY [8]/87,XX,-1,-7,-11,-18,-20[1] та 46 XY,del(13)(q12a22)[16]/46,XY [4], а в трьох випадках наявності трисомією хромосоми 8, що є сприятливим фактором для отримання відповіді.

Таблиця 3

Для аналізу виявлення впливу цитокінів на ефект лікування, хворих також розподілено на 4 групи. В кожній з них проаналізовано вихідні рівні досліджуваних цитокінів – TNF- α , IL-6, TGF- β та VEGF (табл. 5).

Медіани концентрації цитокінів, за винятком VEGF, у всіх групах пацієнтів значуще не відрізнялась між собою до лікування. Концентрація VEGF була достовірно вища у хворих, що не отримали жодної відповіді на лікування, медіана становила 684 пг/мл ($p < 0,05$, критерій Манн-Вітні). У досліджуваних з ПР медіана була значуще нижча і становила 125,6 пг/мл ($p < 0,05$, критерій Манн-Вітні) порівняно з хворими, що досягли ЧР або гематологічне покращення, в яких медіани відповідно сягали позначки 44 пг/мл та 36 пг/мл. Однак, проведений статистичний аналіз не виявив зв'язку змін досліджених цитокінів з ефективністю лікування циклоспорином А.

При оцінці впливу TNF- α як параметричної змінної методом пропорційної регресійної моделі ризиків (Кокс-регресії) на час виникнення рецидиву, його вплив був значущим ($p = 0,006$). Послідовний аналіз за Вальдом дав змогу обрати за порогову точку рівень TNF- α 8 пг/мл, при якому різниця між групами була найбільшою. Усіх пацієнтів, лікованих циклоспорином А, було розділено на 2 підгрупи відносно початкового рівня TNF- α : хворі з концентрацією TNF- α вище і нижче 8 пг/мл. При порівнянні цих підгруп з рівнями TNF- α вище і нижче 8 пг/мл було виявлено високозначущу різницю у терміні виникнення реци-

диву ($p < 0,05$, F-критерій Кокса). У хворих з рівнем TNF- α більше 8 пг/мл рецидив підтверджувався через 6,08 міс (нижній квартиль 4,96 міс, верхній квартиль 16,14 міс) проти 23,54 міс у пацієнтів з показником цього білка менше 8 пг/мл.

Таблиця 4

Аналіз якісних і кількісних прогностичних факторів безпосереднього результату імуносупресивної терапії

Параметри	Відсутність відповіді Абс. (%)	Ремісія: часткова, повна Абс. (%)	Разом	Значення p
Вік				
<55 років	4 (29 %)	10 (71 %)	14	p=0,047 (двобічний критерій Фішера)
≥55 років	8 (73 %)	3 (27 %)	11	
Гемоглобін				
<80 г/л	7 (78 %)	2 (22 %)	9	p=0,041 (двобічний критерій Фішера)
≥ 80 г/л	5 (31 %)	11 (69 %)	16	
Клітинність к/м				
гіпоклітинний	2 (25,00 %)	6 (75,00 %)	8	p=0,09 (критерій χ^2 Пірсона) p=0,07 (двобічний критерій Фішера)
нормоклітинний	5 (83 %)	6 (17 %)	11	
гіперклітинний	5(83 %)	1 (17 %)	6	
Лімфоцити кісткового мозку				
< 10%	4 (100 %)	0 (0 %)	4	p=0,048 (критерій χ^2 Пірсона)
10 – 20%	6 (46 %)	7 (54 %)	13	
≥ 20%	2 (25 %)	6 (75 %)	8	
Залежність від гемотрансфузій				
залежні	1 (14 %)	6 (76 %)	7	p=0,073 (двобічний критерій Фішера)
незалежні	11 (61 %)	7 (39 %)	18	

В процесі лікування циклоспорином А в 10 пацієнтів (40 %) спостерігались побічні ефекти, що проявились загостренням виразки дванадцятипалої кишки з розвитком шлунково-кишкової кровотечі (1 пацієнт), підвищення рівня печінкових ферментів (2 пацієнта), артеріальною гіпертензією (1 пацієнт), гіпертрофією ясен у 2 досліджуваних, загострення хронічного тонзиліту, що зумовило відміну препарату (1 пацієнт) та вираженою втомлюваністю у 2 хворих.

При появі ознак токсичності (зміні біохімічних показників, гіперплазії ясен) добова доза зменшувалась на 50 % до нормалізації лабораторних та клінічних показників. При артеріальній гіпертензії пацієнтам призначалась гіпотензивна терапія, при нормалізації артеріального тиску доза препарату відновлювалась. При появі інфекційних ускладнень, що супроводжувались фебрильною температурою, в одному випадку і при розвитку геморагічних ускладнень у вигляді шлунково-кишкової кровотечі в іншому, прийом циклоспоринолу призупинявся.

6. Обговорення результатів

В результаті проведеного дослідження встановлено, що монотерапією невисокими дозами циклоспоринолу А досягається хороший результат у пацієнтів з МДС низького ризику [7–10]. Нами підтверджено дані літератури, що гіпоклітинний кістковий мозок, молодий вік пацієнтів та відсутність залежності від гемотрансфузій сприяють отриманню кращої відповіді на лікування. Додатково виявлено, що збільшення частки лімфоцитів у мієлограмі >20 % є теж позитивним прогностичним маркером відповіді на терапію, хоча в доступній літературі таких повідомлень ми не зустрічали. На противагу думці частини дослідників [7, 9], нами досягнуто відповідь на лікування у пацієнтів з нормоклітинним к/м, що може бути аргументом на користь застосування циклоспоринолу не лише при гіпопластичній картині к/м. За відсутності даних літератури відносно зв'язку рівня гемоглобіну з отриманням відповіді на лікування, нами статистично підтверджено, що глибока анемія є несприятливим предиктором для отримання ремісії при імуносупресивній терапії.

Таблиця 5

Вихідні показники цитокінів у підгрупах пацієнтів відносно отриманої відповіді медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартиль]

відповідь на лікування показники	відповідь			
	відсутня	гематологічне покращення	Часткова ремісія	повна ремісія
TNF- α , пг/мл	5	7,4 (5–14) [7–7,79]	6,51 (3,35–21,3) [3,96–19,3]	6,45 (2–8,09)
IL-6, пг/мл	66,1	30,2 (26,2–34,2)	41,65 (26,6–56,7)	38,7 (34,2–44,5)
TGF- β , пг/мл	N/D	28,72 (5,34–52,1)	2,08 (1,61–2,48)	10,4
VEGF, пг/мл	684	36 (29–173)* [34,56–64,4]	44 (35–59,1)* [38,57–45,13]	125,6 (102,2–218)*

Примітка: * – значуща різниця при порівнянні з групою відповіді відсутня (критерій Манн-Вітні, $p < 0,05$)

Питання цитокінів та їх взаємозв'язку з відповіддю на терапію у пацієнтів, лікованих циклоспорином А, в літературі висвітлені недостатньо. Зважаючи на механізм пригнічення функції лімфоцитів циклоспорином, дослідження їхньої концентрації в процесі терапії становить інтерес і потребує глибшого аналізу. Нами виявлено достовірне зниження TNF- α , TGF- β та IL-6 в процесі лікування, однак не підтверджено їхнього впливу на імовірність отримання позитивного результату на лікування. Важливим виявився той факт, що у пацієнтів з концентрацією TNF- α більше 8 пг/мл рецидив розвивався швидше, що може слугувати критерієм прогнозування у них рецидиву. При підтвердженні цих даних у більшій когорти хворих цей маркер може бути включеним в основу прогностичних шкал перебігу захворювання і враховуватись при виборі лікувальної тактики.

7. Висновки

Результати дослідження оптимізують подальшу дослідницьку роботу в плані пошуку нових факторів прогнозу отримання відповіді та терміну рецидиву захворювання при лікуванні пацієнтів з МДС циклоспорином А.

1. В процесі лікування пацієнтів циклоспорином А повну клініко-гематологічну ремісію отримано в 28 % хворих, часткову ремісію зафіксовано в 25 % пацієнтів та гематологічне покращення в 28 % лікованих хворих.

2. Встановлено, що молодий вік пацієнтів, гіпоци нормоклітинний кістковий мозок, відсоток лімфоцитів у мієлограмі більше 20, відсутність залежності від гемотрансфузій та рівень гемоглобіну вище 80 г/л зумовлюють кращу відповідь на лікування циклоспорином А.

3. Виявлено достовірне зниження TNF- α , TGF- β та IL-6 в процесі лікування, що підтверджує таргетний механізм дії циклоспорино А при мієлодиспластичному синдромі.

4. Концентрація TNF- α вище 8 пг/мл є маркером раннього рецидиву у пацієнтів лікованих циклоспорином А.

Література

1. Greenberg, P. L. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2015. Featured updates to the NCCN Guidelines [Text] / P. L. Greenberg, R. M. Stone, R. Bejar, J. M. Bennett, C. D. Bloomfield, U. Borate et. al // JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2015. – Vol. 13, Issue 3. – P. 261–272.
2. Kastrinaki, M.-C. Mesenchymal Stem Cells in Immune-Mediated Bone Marrow Failure Syndromes [Text] / M.-C. Kastrinaki, K. Pavlaki, A. K. Batsali, E. Kouvidi, I. Mavroudi, C. Pontikoglou, H. A. Papadaki // Clinical and Development Immunology. – 2013. – P. 1–10. doi: 10.1155/2013/265608
3. Томашевська, Н. Я. Роль цитокінів у патогенезі мієлодиспластичного синдрому [Текст] / Н. Я. Томашевська, Я. І. Виговська, З. В. Масляк // Укр журнал гематології та трансфузіології. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 95–100.

4. Boehrer, S. Pathogenesis and targets in Myelodysplastic syndromes [Text] / S. Boehrer. – Hematology (EHA Educ. Program), 2008. – P. 76–82.

5. Barret, A. J. Autoimmune mechanisms in the pathophysiology of myelodysplastic syndromes and their clinical relevance [Text] / A. J. Barret, E. Sloand // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, Issue 4. – P. 449–451. doi: 10.3324/haematol.2009.006080

6. Скворцов В. В. Миєлодиспластические синдромы [Текст] / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, Е. М. Скворцова // Терапевт. Архив. – 2009. – № 8. – С. 32–37.

7. Kasner, M. T. Update on the therapy for myelodysplastic syndrome [Text] / M. T. Kasner, S. M. Luger // American Journal of Hematology. – 2009. – Vol. 84, Issue 3. – P. 177–186. doi: 10.1002/ajh.21352

8. Aggarwal, S. Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implication for immunotherapy [Text] / S. Aggarwal, A. A. van de Loosdrecht, C. Alhan, G. J. Ossenkoppele, T. M. Westers, H. J. Bontkes // British Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 153, Issue 5. – P. 568–581. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08683.x

9. Risinato, A. M. Immunosuppressive therapies in the managements of immune-mediated marrow failures in adults—where we stand and where we are going [Text] / A. M. Risinato // British Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 152, Issue 2. – P. 127–140. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08439.x

10. Malcovati, L. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net [Text] / L. Malcovati, E. Hellstrom-Linberg, D. Bowen et. al // Blood. – 2013. – Vol.122, Issue 17. – P. 2943–2964. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884

11. Sloand, E. M. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy [Text] / E. M. Sloand, C. O. Wu, P. Greenberg, N. Young, J. Barrett // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, Issue 15. – P. 2505–2511. doi: 10.1200/jco.2007.11.9214

References

1. Greenberg, P. L., Stone, R. M., Bejar, R., Bennett, J. M., Bloomfield, C. D., Borate, U. et. al (2015). Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2015. Featured updates to the NCCN Guidelines. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 13 (3), 261–272.
2. Kastrinaki, M.-C., Pavlaki, K., Batsali, A. K., Kouvidi, E., Mavroudi, I., Pontikoglou, C., Papadaki, H. A. (2013). Mesenchymal Stem Cells in Immune-Mediated Bone Marrow Failure Syndromes. Clinical and Developmental Immunology, 2013, 1–10. doi: 10.1155/2013/265608
3. Tomashevskaya, N. J., Vigovskaya, J. I., Maslyak, Z. V. (2007). Rol' cytokiniv u patogenezi mielodysplastichnogo sindromu [The role of cytokines in the pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome]. Ukrainckii zurnal hematologii i transfuziologii. Ukrainian journal of Haematology and transfusiology, 9 (2), 95–100.
4. Boehrer, S. (2008). Pathogenesis and targets in Myelodysplastic syndromes. Hematology (EHA Educ. Program), 76–82.
5. Barrett, A. J., Sloand, E. (2009). Autoimmune mechanisms in the pathophysiology of myelodysplastic syndromes and their clinical relevance. Haematologica, 94 (4), 449–451. doi: 10.3324/haematol.2009.006080

6. Skvorcov, V. V., Tumarenko, A. V., Skvorcov, E. M. (2009). Mielodysplastichni sindromi [Myelodysplastic syndromes]. *Terapevticheskii arhiv. Therapeutic Archive*, 8, 32–37.
7. Kasner, M. T., Luger, S. M. (2009). Update on the therapy for myelodysplastic syndrome. *American Journal of Hematology*, 84 (3), 177–186. doi: 10.1002/ajh.21352
8. Aggarwal, S., van de Loosdrecht, A. A., Alhan, C., Osenkoppelle, G. J., Westers, T. M., Bontkes, H. J. (2011). Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy. *British Journal of Haematology*, 153 (5), 568–581. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08683.x
9. Risitano, A. M. (2010). Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going. *British Journal of Haematology*, 152 (2), 127–140. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08439.x
10. Malcovati, L., Hellstrom-Lindberg, E., Bowen, D. et al (2013). Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122 (17), 2943–2964. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884
11. Sloand, E. M., Wu, C. O., Greenberg, P., Young, N., Barrett, J. (2008). Factors Affecting Response and Survival in Patients With Myelodysplasia Treated With Immunosuppressive Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (15), 2505–2511. doi: 10.1200/jco.2007.11.9214

Дата надходження рукопису 16.06.2015

Масляк Звенислава Володимирівна, доктор медичних наук, завідувач відділення, гематології з лабораторною підгрупою, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044

Виговська Ярослава Іллівна, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044

Бойко Ольга Ігорівна, молодший науковий співробітник, відділення гематології, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044
E-mail: olya_likar@mail.ru

Сімонова Мар'яна Іванівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, відділення гематології, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044

Томашевська Наталія Яремівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра гематології та трансфузіології, ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010

УДК 616-089.888.61: 612.887: 612.63.028

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50225

ВПЛИВ МЕТОДУ АНЕСТЕЗІЇ ПІД ЧАС КЕСАРЕВА РОЗТИНУ НА ОЦІНКУ СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНОГО І СКОРОЧЕННЯ МАТКИ

© О. О. Волков

У дослідженні вивчений вплив інгаляційної, тотальної внутрішньовенної, спинальної анестезій кесарева розтину на оцінку стану новонародженого і скорочення матки. Встановлено, що жоден з досліджених методів анестезії не впливав на оцінку стану новонароджених за шкалою Апгар ні на 1-й ні на 5-й хвилини та не призводив до додаткового призначення утеротонічних препаратів

Ключові слова: анестезія, кесарів розтин, шкала Апгар, утеротонічні засоби, севофлюран, регіонарне знеболювання

Anesthetics and anesthesia in whole have an influence on intrauterine state of fetus. All substances that are injected to a pregnant for anesthesia penetrate in organism of fetus in some quantity. It is considered that halogenated inhalation anesthetics can moderate the birth activity of uterus and its tonus in quiescence depending on concentration.

Aim of research: to study the techniques of anesthesia (inhalation, total intravenous, spinal) of cesarean section for assess the state of newborn and uterus contraction.