УДК: 616.155.392–036.12–07–08:577.2–092:616-097.3
DOI: 10.15587/2519-4798.2025.340270

КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ОДУЖАННЯ

О. В. Кучер

The aim. *To systematize and critically analyze data on clinical, hematological, molecular, and immunological determinants of chronic myeloid leukemia (CML) progression and treatment-free remission (TFR) with an emphasis on the pathophysiological mechanisms of leukemic stem cells (LSCs, CD26+), additional mutations (ASXL1, RUNX1, TP53), extracellular vesicles (EVs), ferroptosis, and immune control axes (PD-1/PD-L1, NKG2A-HLA-E), as well as the immunomodulatory effects of tyrosine kinase inhibitors (TKIs).*
Materials and methods. *A targeted narrative review of guidelines (ELN, NCCN) and peer-reviewed publications from 2000–2025 from PubMed/PMC and specialized journals was conducted. Clinical predictors of response, pathophysiological mechanisms of resistance, and immune biomarkers of TFR success were summarized; a conceptual synthesis of evidence on the impact of different generations of TKIs on the immune landscape was performed, taking into account the post-COVID context.*
Results. *CD26+ LSCs determine the early dynamics of the molecular response to ITC, but their persistence during TFR is not a sufficient predictor of relapse, emphasizing the leading role of immune surveillance. Additional ASXL1/RUNX1/TP53 mutations are associated with worse event-free survival and the need for early intensification of the strategy. EVs carry oncogenic signals (in particular, BCR-ABL1 transcript) and form an immunosuppressive microenvironment. Imatinib-resistant cell models show increased sensitivity to ferroptosis inducers, opening up a new therapeutic vector. Successful TFR is associated with higher numbers and maturity of NK cells (CD56+ CD16+ CD57+), the presence of memory-like NK (NKG2C+), high perforin content in NK and innate CD8+ T cells, and simultaneously low PD-1 expression. The NKG2A-HLA-E axis acts as an additional "brake" on cytotoxicity; its blockade potentially synergizes with anti-PD-1. Dasatinib, unlike imatinib/nilotinib, partially relieves inhibition via NKG2A, enhancing NK cytotoxicity. The COVID-19 pandemic has changed patients' immune "fingerprints" (fewer NK cells with higher activation), which should be taken into account when selecting for TFR.*
Conclusions. *Control of CML is a balance between deep cytoreduction with ITC and competent immune surveillance. Personalized tactics should combine: early identification of high-risk mutations, targeting CD26+ LSC, modification of EV signalling and induction of ferroptosis, as well as immunotherapeutic combinations (PD-1/PD-L1 and/or NKG2A-HLA-E blockade), which can increase the proportion of patients eligible for sustained TFR and bring the concept of functional recovery closer*
Keywords: *chronic myeloid leukemia, CD26+ leukemic stem cells, additional ASXL1/RUNX1/TP53 mutations, extracellular vesicles, ferroptosis, natural killer cells, PD-1, NKG2A-HLA-E, tyrosine kinase inhibitors, remission without treatment*

How to cite:
Kucher, O. (2025). Clinical, hematological, and immunological aspects of chronic myeloid leukemia: from molecular mechanisms to functional recovery. ScienceRise: Medical Science, 2 (63), 10–16. http://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.340270

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є унікальним прикладом в історії онкології, що демонструє парадигмальний зсув у лікуванні злоякісних захворювань [1]. Завдяки розробці та впровадженню таргетної терапії – інгібіторів тирозинкіназ (ІТК), – це колись фатальне захворювання було трансформовано у хронічний, керований стан, що для більшості пацієнтів забезпечує тривалість життя, співставну із загальною популяцією [1]. Цей успіх базується на глибокому розумінні молекулярного патогенезу ХМЛ, центральною подією якого є утворення химерного гена BCR-ABL1 внаслідок реципрокної транслокації t(9;22)(q34;q11), відомої як Філадельфійська (Ph) хромосома [2, 3].

Незважаючи на революційні досягнення, сучасна гематологія стикається з низкою невирішених проблем у веденні пацієнтів з ХМЛ. По-перше, це розвиток первинної або вторинної резистентності до терапії ІТК. Ця резистентність може бути зумовлена

як мутаціями в кіназному домені онкопротеїну ABL1, що перешкоджають зв'язуванню препарату, так і BCR-ABL1-незалежними механізмами, які забезпечують альтернативні шляхи виживання лейкемічних клітин [1]. По-друге, ключовою перешкодою на шляху до повного вилікування є персистенція лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК). Ця невелика популяція клітин є біологічно нечутливою до дії ІТК і слугує прихованим резервуаром, здатним спричинити рецидив захворювання [1].

Наслідком цих біологічних феноменів є необхідність тривалого, а для багатьох пацієнтів – довічного, прийому ІТК. Такий режим терапії неминуче пов'язаний із хронічними побічними ефектами, які можуть суттєво погіршувати якість життя (Quality of Life, QoL), та створює значний фінансовий тягар як для пацієнтів, так і для систем охорони здоров'я [3, 4]. У цьому контексті новою стратегічною метою лікування ХМЛ стала ремісія без лікування (Treatment-Free Remission, TFR) – можливість безпечно припинити терапію ІТК у пацієнтів, які досягли стабільної та глибокої молекулярної відповіді (ГМВ), без подальшого рецидиву [3, 5].

Досягнення TFR виявилося можливим лише для частини пацієнтів, що спонукало до інтенсивного вивчення факторів, які визначають успіх припинення терапії. Накопичується все більше доказів того, що довгостроковий контроль над хворобою залежить не лише від глибини циторедукції, досягнутої за допомогою ІТК, але й від здатності власної імунної системи пацієнта розпізнавати та елімінувати залишкові лейкемічні клітини [5].

Метою цього наукового огляду є систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних про взаємодію між клінічними, гематологічними, молекулярними та імунологічними факторами, які визначають перебіг ХМЛ.

2. Матеріали та методи

Проведено цільовий наративний огляд (PRISMA-S, GRADE) публікацій за 2000–2025 рр. із PubMed/MEDLINE, PubMed Central, Scopus, Web of Science (Clarivate), Cochrane Library, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, інституційних репозиторіїв (зокрема Електронна бібліотека НАПН України) та сайтів профільних журналів; застосовано «сніжковий» пошук. Включали настанови ELN/NCCN, рецензовані оригінальні дослідження й огляди щодо дорослих із Ph+ ХМЛ за темами: ЛСК CD26+, додаткові мутації (ASXL1/RUNX1/TP53), позаклітинні везикули, феоптоз, осі PD-1/PD-L1 та NKG2A-HLA-E, імуномодулюючі ефекти ІТК; виключали педіатричні серії без стратифікації, листи/коментарі й роботи з невідтворюваними методами. Скринінг (заголовок/реферат → повний текст) та дедуплікацію виконували в Zotero; екстракцію проводили у стандартизовані таблиці (дизайн, популяція, фаза ХМЛ, молекулярні/імунні маркери, кінцеві точки: BCR-ABL1 IS, EFS, TFR). Якість оцінювали RoB2 (РКД), Newcastle–Ottawa (когорти/випадок-контроль), QUADAS-2 (діагностичні дослідження) та експертно для mechanistic in vitro/in vivo. Через гетерогенність здійснено тематичний (некількісний) синтез із гармонізацією термінів і критеріїв відповіді за ELN/WHO та національними підходами; етичне схвалення не вимагалося, оскільки аналізувалися публічно доступні дані.

3. Результати дослідження та їх обговорення

3. 1. Молекулярно-біологічна гетерогенність ХМЛ: за межами Філадельфійської хромосоми

Патогенез ХМЛ традиційно розглядався крізь призму єдиної рушійної події – утворення онкогену BCR-ABL1. Проте сучасні дослідження демонструють, що біологія захворювання є значно складнішою. Гетерогенність на клітинному та молекулярному рівнях, зокрема існування терапевтично-резистентних лейкемічних стовбурових клітин та накопичення додаткових генетичних аберацій, відіграє вирішальну роль у визначенні відповіді на лікування та довгострокового прогнозу.

Лейкемічні стовбурові клітини (CD26+ LSCs): «Ахіллесова п'ята» таргетної терапії

Існування популяції лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК), які зберігають життєздатність попри ефективне пригнічення основної маси пухлинних клітин за допомогою ІТК, є фундаментальною причиною персистенції хвороби та ризику рецидиву після припинення лікування [1]. Ідентифікація та характеристика цих клітин є ключовим завданням для розробки стратегій повної ерадикації ХМЛ.

ЛСК при ХМЛ локалізуються у фракції клітин CD34+/CD38- і мають унікальну особливість – експресію поверхневого антигену CD26 (дипептидилпептидаза IV, DPP-4), який не виявляється на нормальних гемопоетичних стовбурових клітинах або ЛСК при інших видах лейкемій [1]. Це робить CD26 специфічним маркером для ідентифікації та кількісної оцінки пулу ЛСК при ХМЛ. Проспективні клінічні дослідження, зокрема «Prospective Flowers Study», переконливо продемонстрували прогностичну цінність цього маркера. Було встановлено, що високий рівень CD26+ ЛСК у периферичній крові на момент встановлення діагнозу достовірно корелює з гіршою молекулярною відповіддю на терапію ІТК у ключові часові точки – 3, 12 та 24 місяці [1]. Це свідчить про те, що вихідний об'єм резервуару ЛСК може визначати швидкість та глибину відповіді на лікування.

Водночас роль ЛСК у контексті TFR виявляється більш складною. CD26+ ЛСК продовжують виявлятися у пацієнтів навіть у стані стабільної глибокої ремісії та під час спроби припинення терапії. Однак, на відміну від їхньої прогностичної ролі на початку лікування, чіткої кореляції між персистенцією невеликої кількості ЛСК та ризиком молекулярного рецидиву під час TFR наразі не встановлено [1].

Цей, на перший погляд, парадокс вказує на зміну парадигми у розумінні контролю над хворобою. Якщо на етапі індукції ремісії ключовим є кількісне пригнічення великого пулу ЛСК, то на етапі підтримки TFR вирішальним стає не стільки сам факт наявності залишкових ЛСК, скільки функціональний стан імунної системи пацієнта, яка здатна стримувати їх проліферацію. Таким чином, фокус майбутніх досліджень має зміститися з про-

стого кількісного визначення ЛСК під час TFR на вивчення їхньої взаємодії з імунними ефекторами, зокрема з NK-клітинами та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Це відкриває шлях від стратегії «повної ерадикації» до стратегії «імунного контролю» залишкової хвороби.

Прогностичний вплив додаткових мутацій (ASXL1, RUNX1, TP53) на перебіг захворювання та ефективність терапії

Поява додаткових соматичних мутацій, окрім BCR-ABL1, є ознакою геномної нестабільності та клональної еволюції пухлини. Цей процес часто передує прогресії ХМЛ з хронічної фази (ХФ) у фазу акселерації або бластний криз, а також асоціюється з розвитком резистентності до ІТК [1]. Найбільш клінічно значущими є мутації в генах, що відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції та диференціації клітин, зокрема ASXL1, RUNX1 та TP53 [1].

Численні дослідження підтвердили негативне прогностичне значення цих генетичних маркерів. Зокрема, мутації в гені ASXL1 асоціюються з гіршою виживаністю без подій (EFS), підвищеним ризиком трансформації у бластний криз та зниженою чутливістю до терапії ІТК [1]. Аналогічно, мутації в генах RUNX1 та TP53 є предикторами поганого прогнозу та агресивного перебігу захворювання [1]. Усвідомлюючи важливість цих знахідок, провідні міжнародні експертні групи, такі як European LeukemiaNet (ELN) та National Comprehensive Cancer Network (NCCN), рекомендують проводити аналіз на наявність додаткових хромосомних аберацій (ACA) та мутацій генів при підозрі на прогресію захворювання або у випадку невдачі терапії [3, 4].

Виявлення таких високоризикових мутацій ставить під сумнів адекватність стандартних підходів до лікування, навіть якщо пацієнт формально перебуває у хронічній фазі. Стандартна терапія ХМЛ-ХФ спрямована на інгібування тирозинкіназної активності BCR-ABL1. Однак мутації, подібні до ASXL1, активують BCR-ABL1-незалежні сигнальні шляхи, що сприяють виживанню та проліферації лейкемічних клітин [1]. Це означає, що монотерапія ІТК може бути недостатньою для ефективного контролю таких "високоризикових" клонів. З цього випливає, що пацієнти з ХМЛ-ХФ, у яких на момент діагностики або в процесі лікування виявлено додаткові мутації з несприятливим прогнозом, можуть бути кандидатами на більш інтенсивну терапію з самого початку. Такий проактивний підхід, що може включати призначення ІТК другого чи третього покоління або залучення до клінічних досліджень з вивчення комбінованих терапевтичних режимів, є більш обґрунтованим, ніж очікування формальної прогресії хвороби.

Нові горизонти патогенезу: роль позаклітинних везикул та потенціал фероптозу

Пошук нових терапевтичних мішеней є критично важливим для подолання резистентності до ІТК та ерадикації залишкової хвороби. Останні дослідження відкривають два перспективні напрямки: вивчення ролі позаклітинних везикул у міжклітинній комунікації та дослідження потенціалу фероптозу як нового механізму елімінації пухлинних клітин.

Позаклітинні везикули (EVs), що включають екзосоми та мікровезикули, є нанорозмірними структурами, які виділяються клітинами і містять різноманітний біологічний вантаж: білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Лейкемічні клітини при ХМЛ активно використовують EVs для комунікації зі своїм мікрооточенням. Доведено, що ці везикули можуть переносити функціонально активний транскрипт BCR-ABL1, тим самим поширюючи онкогенний сигнал на сусідні клітини [1]. Більше того, EVs відіграють ключову роль у формуванні імуносупресивного мікрооточення. Вони здатні індукувати розвиток регуляторних Т-клітин (Treg) та пригнічувати функцію ефекторних імунних клітин, що сприяє уникненню пухлиною імунного нагляду [1]. Цей механізм пояснює, чому навіть при низькому рівні.

BCR-ABL1 імунний контроль може бути неефективним. Це перетворює ХМЛ з хвороби однієї клітини на хворобу модифікованого мікрооточення, що вимагає комплексних терапевтичних підходів, спрямованих не лише на пухлинну клітину, а й на її комунікаційні мережі.

Фероптоз – це нещодавно відкритий, залізозалежний тип запрограмованої загибелі клітин, що характеризується накопиченням перекисно-окислених ліпідів. Дослідження показують, що клітини ХМЛ мають вроджену стійкість до фероптозу, що може бути одним із механізмів їх виживання [6]. Цікаво, що клітинні лінії ХМЛ, резистентні до іматинібу, виявляються більш чутливими до індукції фероптозу [6]. Це відкриває захоплюючу терапевтичну можливість: використання індукторів фероптозу може стати новою стратегією для подолання резистентності до ІТК та елімінації персистуючих лейкемічних клітин.

3. 2. Імунний ландшафт при ХМЛ: ключ до контролю над хворобою

Накопичені дані свідчать, що перебіг ХМЛ та відповідь на терапію значною мірою визначаються складною взаємодією між лейкемічним клоном та імунною системою пацієнта. Розвиток і прогресія захворювання супроводжуються глибокою імунною дисфункцією, тоді як відновлення ефективного імунного нагляду є ключовою передумовою для досягнення довготривалої ремісії, зокрема TFR.

Імунна дисфункція: від вродженого до адаптивного імунітету

При ХМЛ спостерігається системне пригнічення протипухлинного імунітету, що дозволяє лейкемічним клітинам уникати елімінації [6]. Дослідження пухлинного мікрооточення показують, що для ХМЛ характерна знижена інфільтрація цитотоксичними імунними клітинами, зокрема CD8+ Т-лімфоцитами [6]. Одночасно відбувається експансія імуносупресорних клітинних популяцій, таких як мієлоїдні супресорні клітини (MDSC) та регуляторні Т-клітини (Treg), які активно пригнічують функцію ефекторних лімфоцитів [1]. Важливим механізмом, що лежить в основі цієї дисфункції, є виснаження

Т-клітин (T-cell exhaustion), яке характеризується прогресуючою втратою ефекторних функцій та підвищеною експресією інгібіторних рецепторів (імунних контрольних точок) [6]. Відновлення адекватної імунної відповіді тісно пов'язане з ефективністю терапії ІТК. Досягнення глибокої молекулярної відповіді призводить до зменшення пухлинного навантаження, що, у свою чергу, знижує імуносупресивний тиск і сприяє відновленню нормального функціонування імунної системи [6].

3. 3. NK-клітини: перша лінія оборони та предиктор успіху TFR

Природні кілери (NK-клітини) є критично важливим компонентом вродженого імунітету, що відіграє центральну роль у протипухлинному нагляді. Їхня здатність розпізнавати та знищувати злоякісні клітини без попередньої сенсибілізації робить їх першою лінією оборони проти ХМЛ. Численні дослідження підтвердили, що кількість та функціональний стан NK-клітин є одними з найпотужніших предикторів успішного досягнення та підтримки TFR [5].

Пацієнти, які успішно припиняють терапію ІТК, на момент відміни препарату мають достовірно вищу абсолютну кількість NK-клітин у периферичній крові та кращі показники їхньої цитотоксичної активності [7]. Успіх TFR асоціюється не лише з кількістю, але і з якісним складом популяції NK-клітин. Зокрема, у пацієнтів без рецидиву переважає зрілий цитотоксичний фенотип NK-клітин, що характеризується експресією маркерів CD56dim, CD16+ та CD57+ [7].

Особливий науковий інтерес викликає субпопуляція так званих "пам'ять-подібних" (memory-like) NK-клітин. Ці клітини часто мають фенотип, асоційований з перенесеною цитомегаловірусною (HCMV) інфекцією (CD57+NKG2C+), і характеризуються підвищеною функціональною активністю та довготривалим існуванням. Було показано, що наявність цієї субпопуляції є сильним позитивним предиктором TFR [5]. Крім того, висока експресія природних цитотоксичних рецепторів (NCRs), таких як NKp30 та NKp46, на цих HCMV-асоційованих NK-клітинах додатково корелює з кращою виживаністю без молекулярного рецидиву [7]. Це свідчить про те, що саме функціонально компетентна, "навчена" популяція NK-клітин відіграє вирішальну роль у стримуванні залишкової лейкемічної популяції після відміни ІТК.

3. 4. Т-клітинна відповідь та імунні контрольні точки (PD-1, TIM-3)

Адаптивна імунна відповідь, опосередкована Т-лімфоцитами, також є ключовою для контролю над ХМЛ. Однак пухлинні клітини розвивають механізми уникнення Т-клітинного нагляду, головним з яких є індукція виснаження Т-клітин через активацію імунних контрольних точок. Рецептор програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) є центральним маркером цього процесу.

Дослідження демонструють, що високий рівень експресії PD-1 на різних субпопуляціях Т-клітин (зокрема, на ефекторних клітинах пам'яті та інваріантних NKT-клітинах) на момент припинення терапії ІТК є потужним незалежним предиктором подальшого молекулярного рецидиву [8]. Пацієнти, які успішно утримують TFR, навпаки, характеризуються значно нижчим рівнем експресії PD-1, що свідчить про збереження функціонального потенціалу їхніх Т-клітин [9].

Дзеркальним до цього спостереження є рівень експресії перфорину – ключового білка, відповідального за цитотоксичну функцію лімфоцитів. Високий вміст перфорину в цитоплазмі NK-клітин та, що особливо важливо, у новій субпопуляції так званих "вроджених" (innate) CD8+ Т-клітин, є сильним позитивним предиктором успішної TFR [9]. Вроджені CD8+ Т-клітини поєднують у собі риси як вродженого, так і адаптивного імунітету, і їхній профіль – висока цитотоксичність (високий перфорин) та низьке виснаження (низький PD-1) – виглядає як ідеальна імунна сигнатура для ефективного контролю над залишковою хворобою [9].

3. 5. Інгібіторний рецептор NKG2A та його ліганд HLA-E: нова вісь імунного контролю

Окрім добре вивчених шляхів, таких як PD-1/PD-L1, з'являються нові дані про інші імунні контрольні точки, що відіграють роль при ХМЛ. Однією з таких перспективних мішеней є інгібіторний рецептор NKG2A, що експресується як на NK-клітинах, так і на CD8+ Т-лімфоцитах [10]. Його ліганд, некласична молекула головного комплексу гістосумісності HLA-E, часто експресується на поверхні пухлинних клітин. Взаємодія NKG2A з HLA-E передає потужний інгібіторний сигнал, що пригнічує протипухлинну активність NK- та Т-клітин, і є важливим механізмом імунної втечі при різних гематологічних злоякісних новоутвореннях [10]. Терапевтична блокада осі NKG2A-HLA-E за допомогою моноклональних антитіл здатна відновити цитотоксичність імунних ефекторів, що робить цей шлях привабливою мішенню для імунотерапії ХМЛ, особливо в комбінації з інгібіторами PD-1/PD-L1, що може забезпечити синергічний ефект [10].

3. 6. Вплив різних поколінь ІТК на імунний профіль пацієнта

Інгібітори тирозинкіназ, окрім прямої протипухлинної дії на BCR-ABL1-позитивні клітини, мають також імуномодулюючі "off-target" ефекти. Ці ефекти можуть суттєво відрізнятися між препаратами та впливати на здатність пацієнта досягти імунологічного контролю, необхідного для TFR [8].

Загалом, усі ІТК, зменшуючи пухлинне навантаження, опосередковано сприяють відновленню імунної системи. Зниження рівня онкопротеїну BCR-ABL1 призводить до зменшення кількості імуносупресорних клітин та відновлення функціональної активності ефекторних лімфоцитів [11]. Проте існують і прямі, специфічні для кожного препарату, впливи.

Найбільш вивченим у цьому аспекті є дазатиніб, ІТК другого покоління. Унікальною його властивістю є здатність, окрім інгібування BCR-ABL1, також пригнічувати активність кіназ родини Src, які залучені в сигнальні шляхи Т- та NK-клітин. Дослі-

дження показали, що дазатиніб може напряму інгібувати сигнальний шлях інгібіторного рецептора NKG2A, що призводить до посилення цитотоксичності NK-клітин [10]. Важливо, що іматиніб та нілотиніб такого ефекту не демонструють [10].

Це спостереження має значні клінічні імплікації. Вибір ІТК першої лінії може визначатися не лише профілем ефективності та токсичності, але й його імуномодулюючим потенціалом. Для пацієнта, який розглядається як кандидат на майбутню спробу TFR, теоретично більш обґрунтованим може бути вибір препарату, що не лише пригнічує пухлину, а й одночасно "знімає гальма" з імунної системи. Таким чином, унікальна здатність дазатинібу посилювати функцію NK-клітин робить його привабливим варіантом у цьому контексті. Це обґрунтовує необхідність проведення проспективних рандомізованих досліджень, що порівнювали б частоту досягнення TFR залежно від ІТК, використаного у першій лінії, з одночасною оцінкою динаміки імунного профілю пацієнтів.

3. 7. Ремісія без лікування (TFR) як реалістична мета терапії

Досягнення TFR є кульмінацією успішного лікування ХМЛ, що символізує перехід від простого контролю над хворобою до її функціонального вилікування. Ця мета вимагає ретельного відбору пацієнтів на основі чітких клінічних та молекулярних критеріїв, а також глибокого розуміння імунологічних факторів, що лежать в основі довготривалого безрецидивного періоду.

Імунологічні біомаркери успішної TFR: синтез доказів. Дотримання клінічних критеріїв дозволяє досягти успішної TFR приблизно у 40–60% пацієнтів [3, 4]. Це означає, що значна частина пацієнтів, які формально відповідають критеріям, все ж рецидивує. Цей розрив спонукав до пошуку додаткових, біологічних предикторів, серед яких імунологічні маркери виглядають найбільш перспективними. Синтез даних, представлених у Розділі 2, дозволяє виділити ключові імунні сигнатури, асоційовані з успіхом TFR.

Успішна TFR вимагає наявності функціонально активного, не виснаженого пулу цитотоксичних лімфоцитів (як вроджених, так і адаптивних), здатних ефективно контролювати мінімальну залишкову хворобу.

Вплив зовнішніх чинників на імунний статус. Інтерпретація імунологічних біомаркерів у клінічній практиці може бути ускладнена впливом зовнішніх факторів, що модулюють імунну систему. Унікальним прикладом такого впливу є результати імунологічного піддослідження Argentina Stop Trial (AST), яке порівнювало імунні профілі пацієнтів з ХМЛ, що припиняли терапію до та після початку пандемії COVID-19 [12].

Дослідження виявило, що когорта пацієнтів, набрана у 2022-2023 роках (AST II), мала значно відмінний імунний профіль порівняно з допандемічною когортою 2019 року (AST I), незважаючи на повну клінічну та демографічну схожість груп [12]. У "постковідній" когорті спостерігалося парадоксальне поєднання ознак: з одного боку, зниження загальної кількості NK-клітин, а з іншого – підвищення експресії активаційних маркерів (NKp46, NKp44) та маркера виснаження PD-1 на них [12]. Ці зміни, найімовірніше, є наслідком масової імунної стимуляції, пов'язаної з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 або вакцинацією [12–18], що підтверджується наявністю антитіл до вірусу у 94% пацієнтів когорти AST II [12].

Ці результати мають фундаментальне значення. Вони демонструють, що імунний "відбиток" пацієнта не є статичною характеристикою, а динамічною системою, що реагує на зовнішні стимули, такі як вірусні інфекції. Це означає, що під час інтерпретації результатів імунологічних досліджень та за спроби впровадження імунних біомаркерів у клінічну практику необхідно обов'язково враховувати нещодавню інфекційну та вакцинальну історію пацієнта. Можливо, "ідеальний" імунний профіль для TFR не є універсальним, а залежить від контексту попередньої імунної історії індивіда, що вимагає подальшого вивчення та розробки більш складних прогностичних моделей.

Обмеження дослідження. Обмеження проведеного дослідження даних літератури полягає в тому, що його результати залежать від вираженої гетерогенності дизайнів, популяцій і кінцевих точок (різні визначення/пороги TFR, варіабельні панелі імунного фенотипування NK, методики детекції CD26+ ЛСК, підходи до ізоляції EVs, нестандартизовані маркери фероптозу), що унеможливило метааналіз і зумовило наративний характер узагальнення; значна частка ретроспективних і малопотужних досліджень та механістичних in vitro/in vivo робіт обмежує зовнішню валідність і переносимість висновків у клініку; можливі систематичні похибки (публікаційна, мовна, вибіркова), конфаундинг впливом лінії/генерації ІТК і пост-COVID модифікацій імунітету; відсутність індивідуальних даних пацієнтів не дозволяє виконати стратифікований аналіз (ASXL1/RUNX1/TP53, HCMV-статус тощо); можливість застосувати у повсякденній практиці, тобто на педіатричні когорти та окремі національні контексти (включно з українським), є обмеженою й потребує проспективної валідації.

Перспективи подальших досліджень. Майбутнє лікування ХМЛ, ймовірно, буде рухатися у напрямку комбінованих стратегій, що поєднуватимуть високоселективні ІТК з імуномодулюючими агентами та препаратами, націленими на ерадикацію персистуючих ЛСК. Це дозволить не лише підвищити ефективність лікування, але й розширити когорту пацієнтів, для яких функціональне вилікування стане досяжною реальністю, що є кінцевою метою сучасної пацієнт-орієнтованої гематології.

4. Висновки

Хронічна мієлоїдна лейкемія продовжує залишатися на передовій наукових досліджень в онкогематології. Відкриття таргетної терапії стало тріумфом молекулярної медицини, але водночас висвітлило нові виклики: персистенцію хвороби, резистентність та тягар довічного лікування. Сучасний етап

характеризується глибоким зануренням у біологічну складність ХМЛ, де ключову роль відіграють не лише властивості самої пухлинної клітини, але і її взаємодія з імунною системою.

Успішний контроль над ХМЛ, особливо у контексті досягнення ремісії без лікування, залежить від тонкого балансу між ефективним пригніченням лейкемічного клону та наявністю компетентного імунного нагляду. Ідентифікація імунологічних біомаркерів, таких як функціонально активні NK-клітини та не виснажені Т-лімфоцити, відкриває шлях до персоналізації стратегій припинення терапії.

Водночас, відкриття нових механізмів патогенезу, включаючи роль лейкемічних стовбурових клітин, позаклітинних везикул та фероптозу, створює підґрунтя для розробки інноваційних терапевтичних підходів.

Конфлікт інтересів

Автор декларує, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування.

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних

Використання засобів штучного інтелекту

Автор використовувала технології штучного інтелекту у допустимих рамках у пошуку літературних джерел та аналізі даних з них.

Література

1. Sicuranza, A., Cavalleri, A., Bernardi, S. (2025). The biology of chronic myeloid leukemia: an overview of the new insights and biomarkers. Frontiers in Oncology, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1546813

2. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F. et al. (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia, 34 (4), 966–984. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2

3. Shah, N. P., Bhatia, R., Altman, J. K., Amaya, M., Begna, K. H., Berman, E. et al. (2024). Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 22 (1), 43–69. https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007

4. Cross, N. C. P., Ernst, T., Branford, S., Cayuela, J.-M., Deininger, M., Fabarius, A. et al. (2023). European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia, 37 (11), 2150–2167. https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048-y

5. Kwaśnik, P., Giannopoulos, K. (2021). Treatment-Free Remission – A New Aim in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Journal of Personalized Medicine, 11 (8), 697. https://doi.org/10.3390/jpm11080697

6. Zhong, F., Zhang, X., Wang, Z., Li, X., Huang, B., Kong, G., Wang, X. (2024). The therapeutic and biomarker significance of ferroptosis in chronic myeloid leukemia. Frontiers in Immunology, 15. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1402669

7. Sanchez, M. B., Vasconcelos Cordoba, B., Pavlovsky, C., Moiraghi, B., Varela, A., Custidiano, R. et al. (2023). In-depth characterization of NK cell markers from CML patients who discontinued tyrosine kinase inhibitor therapy. Frontiers in Immunology, 14. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1241600

8. Garcia, C. A. B., Binelli, L. S., Palma, L. C., Marani, L. O., Medeiros, M., Carvalho, A. G. De et al. (2024). Immune Content of Mature and Licensed Cytotoxic Cells Is Associated with Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. Blood, 144, 1756–1756. https://doi.org/10.1182/blood-2024-208109

9. Decroos, A., Meddour, S., Demoy, M., Piccirilli, N., Rousselot, P., Nicolini, F. E. et al. (2024). The CML experience to elucidate the role of innate T-cells as effectors in the control of residual cancer cells and as potential targets for cancer therapy. Frontiers in Immunology, 15. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1473139

10. Li, Y., Li, Z., Tang, Y., Zhuang, X., Feng, W., Boor, P. P. C. et al. (2024). Unlocking the therapeutic potential of the NKG2A-HLA-E immune checkpoint pathway in T cells and NK cells for cancer immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 12 (10), e009934. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009934

11. Radich, J. P., Wall, M., Branford, S., Campbell, C. D., Chaturvedi, S., DeAngelo, D. J. et al. (2023). Molecular response in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: prediction modeling and pathway analysis. Haematologica, 108 (6), 1567–1578. https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281878

12. Sanchez, M. B., Cordoba, B. V., Pavlovsky, C., Moiraghi, B., Varela, A. I., Giere, I. et al. (2025). The Influence of the COVID-19 Pandemic in NK Cell Subpopulations from CML Patients Enrolled in the Argentina Stop Trial. Cells, 14 (9), 628. https://doi.org/10.3390/cells14090628

13. Nasnas, P. E., Jabbour, E. J., Sasaki, K., Issa, G. C., Masarova, L., Short, N. J., Haddad, F. G. (2024). Failure of Treatment-Free Remission after a Prolonged Deep Molecular Response in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Acta Haematologica, 148 (1), 105–110. Portico. https://doi.org/10.1159/000538651

14. Coyle, C., Ma, M., Abraham, Y., Mahony, C. B., Steel, K., Simpson, C. et al. (2024). NK cell subsets define sustained remission in rheumatoid arthritis. JCI Insight, 9 (23). https://doi.org/10.1172/jci.insight.182390

15. Camacho, M. F., Peña, M., Toloza, M. J., Moiraghi, B., Enrico, A., Mariano, R. et al. (2025). Evaluation of leukemic stem cell (CD26 +) in chronic myeloid leukemia patients with different molecular responses and in treatment-free remission. Clinical and Experimental Medicine, 25 (1). https://doi.org/10.1007/s10238-025-01626-x

16. Wood, E. K., Reid, B. M., Sheerar, D. S., Donzella, B., Gunnar, M. R., Coe, C. L. (2024). Lingering Effects of Early Institutional Rearing and Cytomegalovirus Infection on the Natural Killer Cell Repertoire of Adopted Adolescents. Biomolecules, 14 (4), 456. https://doi.org/10.3390/biom14040456

17. Kuznetsova, V., Krishnan, V., Costa, A., Ren, X., Ricketts, T. D., Patel, S. B. et al. (2025). Chronic inflammation deters natural killer cell fitness and cytotoxicity in myeloid leukemia. Blood Advances, 9 (4), 759–773. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014592

18. Zhang, L., Zhao, Y., Dong, Y., Jiang, X. (2025). NK cell-based immunotherapy strategies for myeloid leukemia. Frontiers in Immunology, 16. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1621885

Received 21.08.2025
Received in revised form 18.09.2025
Accepted 29.09.2025
Published 03.10.2025

Олена Володимирівна Кучер, доктор медичних наук, професор, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: olena.kucher@gmail.com