

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Рахманова У.У

*доцент кафедры военно-полевой терапии и гематологии Ургенчского
филиала ТМА*

Юсупов Ш.Э

*магистр кафедры военно-полевой терапии и гематологии Ургенчского
филиала ТМА*

Баходирова Д.Д

*-студентка педиатрического факультета
Ургенчского филиала ТМА*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз — это клональное опухолевое заболевание, вызванное злокачественным перерождением полипотентной стволовой гемопоэтической клетки пролиферация и дифференцировка которой приводит к расширению ростков кроветворения, представленных преимущественно зрелыми и промежуточными формами миелоидных клеток [1,2,3].

ХМЛ является наиболее часто встречающейся разновидностью миелопролиферативного заболевания, на его долю приходится от 15 до 20% всех лейкозов, с обязательным выявлением филадельфийской хромосомы -транслокации t(9;22)(q34;q11) [7,8].

Успехи достигнутые учеными в понимании патогенеза и терапии ХМЛ позволили значимо изменить продолжительность и качество жизни больных, а в настоящее время уже рассматривается вопрос об их излечении [Mahon F. 2015, Ионова Т.И. 2021]. Однако, несмотря на все достижения, остается проблема развития резистентности и прогрессии данной патологии [Шуваев В.А., 2015, Абдулкадыров К.М. 2016]. В связи с этим все чаще встречаются работы по изучению молекулярно-генетических основ ХМЛ, прогноза эффективности таргетной терапии на основании молекулярно-биологических механизмов развития резистентности лечения [Савченко В.Г., 2017, Тихонова В.В.2018].

Следовательно, дальнейшее изучение эпидемиологических показателей ХМЛ в различных регионах, в том числе в Хорезмской области, позволит выявить местные особенности развития и течения ХМЛ, сравнить их с показателями других стран. Выявление частоты встречаемости различных мутаций и их комбинаций на разных территориях даст возможность прогнозировать течение заболевания и на ранних этапах переключаться на более эффективные препараты. А исследование полиморфизма генов, позволит уточнить некоторые механизмы патогенеза данной патологии.

Цель исследования: Изучение эпидемиологии, клинико-гематологической характеристики больных ХМЛ в Хорезмской области, с изучением полиморфизма генов и анализом клинико-генетических ассоциаций, что позволит уточнить некоторые механизмы патогенеза данной патологии, развития резистентности к терапии, и в свою очередь поможет при выборе лечебной тактики и определении прогноза заболевания.

Материалы и методы исследования: Изучены результаты отечественных и зарубежных исследований по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, диагностике и лечению больных с ХМЛ.

Все больные по совокупности основных клинико-гематологических признаков, свойственных ХМЛ, были подразделены на 2 группы.

Первую группу составили 28 больных ХМЛ в возрасте от 20 до 70 лет с длительностью заболевания 1 месяца до 6 лет. Из них у 19 больных установлена хроническая стадия - 1-подгруппа; у 6 фаза акселерации 2-я подгруппа; и у 3 фаза бластного криза 3-я подгруппа. У всех больных данной группы исследовался кариотип лейкозных клеток.

Во вторую группу вошли 22 больных в возрасте от 19 до 77 лет с длительностью заболевания от 2 месяцев до 9 лет клинико-гематологическими признаками ХМЛ и с неисследованным кариотипом.

В работе использовались эпидемиологические, клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе генетические и статистические методы исследования.

Результаты исследований: Эпидемиологических данных о заболеваемости, распространенности, группах и факторах риска развития ХМЛ в Узбекистане до последнего времени было не достаточно и они имели разрозненный характер. В экономически развитых странах опыт сбора эпидемиологических данных в рамках различных регистров был гораздо шире [2,4]. Так как планирование комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий для пациентов с этим заболеванием предполагает необходимость не только ведения регистра больных, но и эпидемиологических, генетических исследований в каждом регионе [5]. По данным мировой литературы регистрируемая заболеваемость ХМЛ составляет 1,0-1,5 на 100 000 населения и занимает 5 место среди гемобластозов [2]. Заболевание встречается у людей любого возраста и обоего пола, но редко у детей младше 10 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 30-50-лет, около 30% - составляют больные старше 60 лет. Ценность эпидемиологических исследований возрастает, когда предоставляется возможность их сравнения. Установлено, что медиана возраста составляет 55 лет, доля больных ХМЛ репродуктивного возраста до 40 лет, составляет 29-30%, из них 39-54 % женщины, пик заболеваемости приходится на 50-59 лет - это наиболее социально активная часть населения .

Эпидемиологические исследования проведенные в Хорезмской области за период 2021-2023гг показали, что количество пациентов с хроническим миелолейкозом в регионе значительно увеличилось за счет повышения заболеваемости в 2 раза и роста распространенности в 5 раз после внедрения современных методов исследования, что указывает на повышение эффективности диагностики и лечения за этот период. Показатели смертности от ХМЛ значимо не изменились.

Клинико-гематологическая характеристика больных с ХМЛ в Хорезмской области по сравнению с данными других авторов не выявила существенных региональных особенностей заболевания.

В рамках данного исследования проведен анализ молекулярно-генетических основ развития хронического миелолейкоза проживающих в условиях Хорезмской области.

При цитологическом исследовании пациентов первой группы у 23 (82,1%) из 28 была выявлена классическая транслокация t (9;22) (q34; q11) -филадельфийская хромосома. При раздельном анализе по подгруппам было отмечено следующее: в первой подгруппе филадельфийская хромосома определялась у 16 (84,2%) больных и в том числе у одной больной обнаружена трисомия по хромосоме 8; у больных второй подгруппы Ph хромосома выявлена у 5 (83,3%) из 6 обследованных, а у 1 (17%) - обнаружен кариотип 2n=47,ху +22 с перестройкой фрагмента BCR по типу B2A2. Между тем, у больных третьей подгруппы, наряду с Ph-хромосомой в опухолевых клетках, у 1(33,3%) больного найдена изомерия хромосомы 17.

Таблица 1

Результаты цитогенетического анализа

Фаза болезни	Ph положительные	Ph негативные	Общее количество (n=28)
Хроническая	16 (84,2%)	3 (15,7%)	19
Акселерация	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6
Бластный криз	3 (100%)	0	3
Среднее значение в группе	24 (85,7%)	4 (14,2%)	28

Таким образом, полученные данные основных клинико-гематологических признаков, присущих к хроническому миелолейкозу, выявили однородность их в

исследуемых группах больных (первая группа с обнаруженной Ph-хромосомой или перестройкой фрагмента BCR, вторая - с неизвестным кариотипом, детекция перестройки фрагмента BCR не производилась) Клинико-гематологические параметры обеих групп были близки в абсолютном выражении и претерпевали параллельные изменения по мере прогрессирования клинико-гематологических показателей. Особенно это актуально для больных в хронической фазе заболевания, в которой, большинстве случаев и осуществляется диагностика ХМЛ (таблица 1).

Клиническая симптоматика ХМЛ весьма разнообразна. Как известно, характерным признаком заболевания является увеличение размеров печени и селезенки. Причем начальные признаки болезни нередко связаны именно с увеличением размеров селезенки. При расспросе и объективном осмотре больных ХМЛ выявлена следующая клиническая картина обследованных в зависимости от стадии заболевания (таблица 2)

Таблица 2

Жалобы обследованных больных в зависимости от стадии ХМЛ

Признак	Хроническая стадия (n=28)	Развернутая стадия (n=14)	Терминальная стадия (n=8)
Похудание	13 (46,4%)	12 (85,7%)	8 (100%)
Понижение аппетита	4 (14,2%)	10 (71,4%)	7 (87,5%)
Тошнота, рвота	4 (14,2%)	8 (57,1%)	8 (100%)
Боль в области сердца	14 (50%)	10 (71,4%)	6 (75%)
Сердцебиение	13 (46,4%)	10 (71,4%)	8 (100%)
Гипотония	3 (10,7%)	9 (64,2%)	8 (100%)
Одышка при физической нагрузке	10 (35,7%)	9 (64,2%)	8 (100%)
Боль и тяжесть в левом подреберье	6 (21,4%)	12 (85,7%)	8 (100%)
Частые инфекции	2 (7,1%)	11 (78,5%)	8 (100%)
Геморрагический синдром	3 (10,7%)	3 (21,4%)	5 (62,5%)
Симптомы нейтролейкоза	-	2 (14,2%)	4 (50%)
Лейкемиды	-	3 (21,4%)	6 (75%)

Пациенты в хронической стадии заболевания чаще (46,4%) жаловались на без причинное похудание. Больных беспокоили жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, это боли в области сердца у 14 (50%), сердцебиение у 13 (46,4%), а так же одышка при физической нагрузке у 10 (35,7%) пациентов. Понижение аппетита, рвота и тошнота беспокоили 4 (14,2%) больных. Чувство боли и тяжести в левом подреберье отмечали 6 (21,4%) больных. Следует отметить, что спленомегалия при ХМЛ объясняется несколькими факторами: 1) лейкозной инфильтрацией селезенки; 2) развитием миелофиброза параллельно с фиброзированием костного мозга; 3) вторичным повреждением селезенки, связанным с токсическим гепатитом, цирротическим перерождением печени и портальной гипертензией [2]. При значительной спленомегалии, особенно при высоком лейкоцитозе и тромбоцитозе, у больных ХМЛ возможно возникновение инфарктов селезенки. У больных включенных в исследование мы не выявили этого осложнения. Следует отметить, что пониженное артериального давления выявлено у 3 (10,7%) пациентов. Геморрагический синдром в виде носовых и десневых кровотечений отмечали 3 (10,7%) обследованных. Жалобы на поражение нервной системы, высыпания на коже в виде лейкомидов не беспокоили пациентов в этой стадии заболевания.

Отличительной особенностью клинической картины больных в развернутой стадии болезни - это прогрессирование всех без исключения жалоб. Так, следует отметить высокий процент встречаемости жалоб на похудание у 12 (85,7%), гепатоспленомегалию у 12 (85,7%), частые инфекции 11 (78,5%) пациентов. Понижение аппетита беспокоило 10 (71,4%) больных, боль в области сердца и сердцебиение отмечали так же 10 пациентов (71,4%). В клинической картине нарастали жалобы на гипотонию и одышку при малейшей физической нагрузке у 64,2% больных. Геморрагический синдром и появление лейкомидов мы наблюдали у 3 (21,4%) пациентов. Поражение нервной системы в виде нейролейкоза было выявлено у 2 (14,2%) больных ХМЛ.

В процессе развития ХМЛ у больных в терминальной стадии следует отметить резкое ухудшение их состояния. У всех обследованных (100%) пациентов в фазе бластного криза наблюдалось резкое похудание (истощение), тошнота, рвота, сердцебиение, гипотония, одышка в покое, частые инфекции, гепатоспленомегалия. Геморрагический синдром отмечался в виде носовых, десневых и подкожных кровоизлияний у 5 (62,5%) больных. Нейролейкоз был диагностирован у половины пациентов. Лейкемиды были выявлены у 75% больных.

Вывод: Таким образом, следует отметить, что при развитии заболевания ХМЛ, клиническая картина у обследованного контингента ухудшалась. Больных в основном беспокоили жалобы на гиперпластический, интоксикационный, геморрагический синдромы, а также поражение сердечно-сосудистой и нервной системы.

При анализе сопутствующих заболеваний у изученных больных нами были получены следующие результаты. Учитывая, что основная масса обследованных была молодого возраста, то и выявленные заболевания были распределены следующим образом. Так, у обследованных больных ХМЛ 24% составили заболевания дыхательной системы, такие как острый и хронический ларингит, бронхит, трахеит, пневмония и т.д. Заболевания желудочно-кишечного тракта беспокоили 20% (10) больных. В эту группу мы внесли хронический гастродуоденит, панкреатит, холецистит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Заболевания сердечно-сосудистой системы такие как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения встретились 7 раз, это составило 14% обследованных. Реже встретились такие заболевания как остеохондроз, хронический бронхит, фолликулярная ангина - у 3 больных (6%). Астеноневротический синдром и гепатит С был выявлен у 2 больных, что составило по 4% обследованных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Давлатова Г. Н. ВЛИЯНИЕ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 159-160.
2. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Сатликов Р. К. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С β -ТАЛАССЕМИЕЙ //Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 160-161.
3. Ganiev U.G., Rakhmanova U.U. IMMUNE STATUS IN HEMOGLOBINOPATHY //INNOVATION IN THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 3. – №. 33. – С. 216-219.
4. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган β -талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.
5. Рахманова У. У. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТАЛАССЕМИЕЙ //ББК 72 Н126. – 2020. – С. 795.
6. Рахманова У. У. БЕТА-ТАЛАССЕМИЯ И ЛАКТОФЕРРИН //ББК 72 В108. – 2020. – С. 148.
7. Рахманова У. У. Изучение выявляемости больных талассемией в некоторых регионах Узбекистана //Инновационное развитие и потенциал современной науки. – 2020. – С. 287-291.
8. Шамсутдинова М. И., Рахманова У. У., Абидов Ф. О. У. Аспекты клинико-лабораторных данных заболеваний печени при гемолитической анемии //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 23 (35). – С. 130-132.
9. Rakhmanova U. U. et al. Diagnostic and predictive significance of immunological disorders in β -Thalassemia. – 2021.
10. Рахманова У. У. Медико-генетическая консультация больных талассемией в Узбекистане. – 2020.

11. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.
12. Маткаримова Д. С., Рахманова У. У., Халматова Н. М. Изучение особенностей основных патогенетических механизмов идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у допризывников //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 2. – С. 124-127.
13. Sulaymanova D. N., Rakhmanova U. U., Otaboyev O. B. STUDY OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA //Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities. – 2023. – Т. 11. – №. 6. – С. 1006-1009.
14. Rakhmanova U. U., Sharipov Y. R. ANEMIA OF CHRONIC DISEASE IN THE ELDERLY (LITERATURE REVIEW) //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 20. – С. 198-202.
15. Рахманова У. У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 19. – С. 162-166.
16. Рахманова У. У., Сулейманова Д. Н., Юсупова И. А. Взаимосвязь ферритина, интерлейкина-2 и интерлейкина-6 с показателями общей заболеваемости у больных β-талассемией //Медицинские новости. – 2020. – №. 7 (310). – С. 86-88.
17. Рахманова У. У. Оценка клинко-иммунологических показателей у пациентов с талассемией //Наука, образование, инновации: апробация результатов исследований. – 2020. – С. 795-803.
18. Рахманова У. У. и др. Изучение показателей ферритина, интерлейкина-2 и интерлейкина-6 в сыворотке крови больных талассемией //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 1-2 (79). – С. 48-51.
19. Рахманова У. У. Бета-талассемия и лактоферрин //Сборник научных трудов.«Вопросы современной науки: новые достижения» Болгария. – 2020. – С. 148-151.
20. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.
21. Болтаева Ф. Г., Рахманова У. У., Бабаджанова Ш. А. Изучение клинического течения и гемостазиологических нарушений у больных коронавирусом в период первой волны COVID-19 в Хорезмской области. – 2022.
22. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган β-талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.
23. Расулов Х. Р., Рахманова У. У. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ТАЛАССЕМИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН //ББК 72 С56. – 2021. – С. 159.
24. Rakhmanova U. U. β-THALASSEMIA: RELATIONSHIP OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AND SERUM FERRITIN //ББК 72 В109. – 2020. – С. 167.

25. Рахманова У. У. и др. ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ //Современные медицинские исследования. – 2018. – С. 26-28.
26. Рахманова У. У. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ STUDY OF THE FEATURES OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THROMBOCYTOPENIA //Журнал выпускается ежемесячно. Научный журнал публикует статьи по медицинской тематике. Подробнее на [www. avicenna-idp. ru](http://www.avicenna-idp.ru) За точность приведенных сведений и содержание данных, не подлежащих открытой публикации, несут ответственность авторы. Редкол. – 2017. – С. 37.
27. Рахманова У. У. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ //Авиценна. – 2017. – №. 6. – С. 26-39.
28. Рахманова У. У. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ В УСЛОВИЯХ ПРИАРАЛЬЯ //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №. 2. – С. 119-121.
29. Маткаримова Д. С. и др. Особенности системы гемостаза и оксида азота у допризывников с дизагрегационной тромбоцитопатией и тромбоцитопенической пурпурой //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. – №. 2 (42). – С. 132-134.