

DOI: 10.33741/3083-6883.43.10

УДК: 616.155.392

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ МЕДІАТОРІВ МІЖКЛІТТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У СИРОВАТЦІ КРОВІ

Стародуб Г. С.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Мієлодиспластичний синдром (МДС) характеризується клональними порушеннями гемопоезу, стійкими цитопеніями та високим ризиком трансформації у гостру мієлоїдну лейкемію, при цьому існуючі прогностичні системи (IPSS-R, IPSS-M) не завжди забезпечують достатню точність стратифікації ризику. Враховуючи провідну роль мікрооточення кісткового мозку та ангіогенезу в патогенезі МДС, у даному дослідженні оцінено клініко-прогностичне значення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у сироватці крові хворих на МДС РАНБ I.

Мета. Визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові хворих, прогнозу тривалості безпідійного виживання хворих на МДС РАНБ I.

Матеріали і методи. Обстежено 27 пацієнтів із низьким та проміжним I ризиком за шкалою IPSS, яким проводилась терапія леналідомідом. Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу до та після лікування, результати корелювали з гематологічними показниками та клінічною відповіддю.

Результати. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів із досягненням повної або часткової ремісії спостерігалось достовірне зниження рівня VEGF у 2,6 раза, зменшення кількості бластних клітин у кістковому мозку та зниження субпопуляції клітин CD34⁺/CD117⁺. У хворих зі стабілізацією процесу VEGF залишався на дотерапевтичному рівні. Натомість у пацієнтів без терапевтичної відповіді рівень VEGF залишався підвищеним, відзначались прогресуюча цитопенія, зростання бластних клітин та скорочення безпідійного виживання ($11,6 \pm 3,2$ міс.), а у частини випадків – трансформація в гостру мієлоїдну лейкемію.

Висновки. Таким чином, рівень VEGF у сироватці крові є інформативним динамічним біомаркером перебігу МДС РАНБ I та може використовуватись для прогнозування ефективності імуномодуючої терапії й індивідуалізації лікувальних стратегій.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, судинний ендотеліальний фактор росту, прогностичні маркери, ангіогенез, імуномодуюча терапія.

PREDICTION OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME COURSE CONSIDERING SERUM LEVELS OF INTERCELLULAR INTERACTION MEDIATORS

Starodub H. S.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders characterized by ineffective hematopoiesis, persistent cytopenias, and a high risk of progression to acute myeloid leukemia. Although the revised (IPSS-R) and molecular (IPSS-M) prognostic scoring systems are widely used, their accuracy in risk stratification remains limited. Given the central role of the bone marrow microenvironment and angiogenesis in MDS pathogenesis, this study evaluated the prognostic significance of vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in patients with MDS RAEB-1.

Aim. To determine the optimal serum VEGF threshold in patients with MDS RAEB-1 and assess its prognostic value for event-free survival.

Materials and methods. Twenty-eight patients with MDS RAEB-1 classified as low or intermediate-1 risk according to IPSS were examined. Serum VEGF concentrations were measured by ELISA before and after lenalidomide therapy and correlated with hematological parameters and clinical response.

Results. Patients who achieved complete or partial remission demonstrated a 2.6-fold reduction in VEGF levels, accompanied by decreased bone marrow blast counts and lower proportions of CD34⁺/CD117⁺ cells. In patients with disease stabilization, VEGF levels remained close to baseline. In contrast, non-responders exhibited persistently elevated VEGF, progressive cytopenias, increased blast counts, shortened event-free survival (11.6 ± 3.2 months), and, in some cases, transformation to acute myeloid leukemia.

Conclusions. Serum VEGF represents a dynamic and informative biomarker of disease course in MDS RAEB-1. Its integration into current prognostic models may improve risk stratification accuracy and support the personalization of therapeutic strategies. Serum VEGF informs RAEB-1 prognosis.

Keywords: myelodysplastic syndrome, vascular endothelial growth factor, prognostic biomarker, angiogenesis, immunomodulatory therapy.

Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група клональних порушень кровотворення, що характеризуються неефективним гемопоезом, розвитком стійких цитопеній та високим ризиком прогресії у гостру мієлоїдну лейкемію [1]. Незважаючи на значні досягнення у створенні прогностичних систем, зокрема IPSS-R та сучасної молекулярної моделі IPSS-M, перебіг хвороби у багатьох пацієнтів залишається важко прогнозованим [2]. Це зумовлює пошук нових біомаркерів, здатних підвищити точність стратифікації ризику та сприяти персоналізації терапії.

Останні роки продемонстрували ключову роль імунзапальних механізмів і медіаторів міжклітинної взаємодії у формуванні патологічного мікрооточення кісткового мозку при МДС. Дисбаланс цитокінів, активація

сигнальних білків і порушення функції стромальних клітин призводять до підвищеного апоптозу гемопоетичних популяцій та розвитку імуносупресивного середовища [3,4]. Зростає кількість доказів того, що інтеграція біомаркерів запалення та ангиогенезу може суттєво доповнити існуючі прогностичні моделі [5].

Особливе місце серед таких маркерів належить судинному ендотеліальному фактору росту (VEGF) – ключовому регулятору ангиогенезу, який впливає на ремоделювання мікрооточення кісткового мозку. Ранні дослідження показали, що підвищений рівень VEGF асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на МДС та гострий мієлоїдний лейкоз [6, 7]. Подальші роботи підтвердили клінічну значущість VEGF та його рецепторів (VEGFR-1, VEGFR-2) як предикторів виживаності і відповіді на терапію [8, 9].

Сучасні дані свідчать, що експресія VEGF і VEGFR залишається підвищеною у більшості пацієнтів із МДС низького та проміжного ризику, а VEGFR-1 є незалежним фактором, який впливає на тривалість виживання [10]. Наші дослідження показали, що рівень VEGF у сироватці крові змінюється залежно від відповіді на терапію, що робить його перспективним динамічним маркером ефективності лікування [11]. Крім того, нові роботи підтверджують гіперекспресію VEGF у клітинах кісткового мозку при МДС і підкреслюють його значення у розвитку патологічного ангиогенезу [12].

Таким чином, накопичені докази дозволяють розглядати VEGF не лише як показник активності патологічного процесу, але й як потенційний інструмент для прогнозування перебігу МДС. Визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові може стати важливим кроком для удосконалення стратифікації ризику та вибору індивідуалізованих терапевтичних стратегій у пацієнтів з МДС РАНБ І.

Метою даного дослідження було визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові, прогноз тривалості безпідійного виживання хворих на МДС РАНБ І.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 27 пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС) РАНБ І низького та проміжного І ризику за шкалою IPSS-R, які перебували під спостереженням у відділенні захворювань системи крові та консультативній поліклініці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Серед обстежених – 12 жінок (44,4 %) та 15 чоловіків (55,6 %). Середній вік пацієнтів становив 78 років (діапазон: 58–81 років).

Діагноз МДС встановлювався згідно з критеріями ФАБ-класифікації з урахуванням модифікацій ВООЗ (2008), на основі даних клінічного обстеження та морфології периферичної крові та кісткового мозку. Оцінка функціонального статусу за шкалою ECOG: 15 пацієнтів (51,7 %) мали статус ECOG I, 14 (48,3 %) — ECOG II. Тривалість захворювання на момент включення в дослідження варіювала від 6 до 39 місяців.

Критерії призначення леналідоміду:

- рівень еритропоєтину в сироватці >500 МО/мл, або < 500 МО/мл при відсутності відповіді на терапію ЕПО;
- вік >65 років;
- гіперклітинний кістковий мозок;
- бластоз >5 % у кістковому мозку;
- наявність цитопеній (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія).

Схема лікування:

Пацієнти отримували леналідомід у стартовій дозі 10 мг/добу протягом 21 дня з 7-денною перервою (28-денні цикли). За наявності тяжкої супутньої патології доза знижувалась до 5 мг/добу. Ініціація терапії проводилась при кількості тромбоцитів $>50 \times 10^9$ /л та нейтрофілів $>0,5 \times 10^9$ /л.

Корекція дози проводилась залежно від рівня гематологічної токсичності: препарат редукували до 7 або 2,5 мг згідно з настановами щодо лікування МДС. Відповідь на терапію оцінювали після 3–6 курсів відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи IWG (2006 перегляд). При досягненні часткової/повної ремісії доза знижувалась до мінімальної ефективної.

Визначення VEGF у сироватці крові хворих проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів імуноферментного аналізатора «Multiscan EX» при довжині хвилі 430 нм до і після оцінювання відповіді на лікування. Контролем була плазма здорових донорів. Оцінювали рівень бластів у кістковому мозку, кількість клітин з експресією CD34⁺/CD117⁺, показники периферичної крові, а також виживаність без подій (event-free survival, EFS).

Для статистичної обробки даних використано тест Стюдента. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10.0 (Statsoft, США), MedCalc 12.5.00 (MedCalc Software, Ostend, Бельгія) та за допомогою програми Excel з пакету Microsoft Office 2010.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного лікування у 6 (21,4%) хворих на МДС РАНБ І досягнуто значної позитивної відповіді (повна або часткова КМ відповідь) IWG (International Working Group) 2006, яка характеризувалась зростанням кількості еритроцитів у ПК в 2,0 рази (з $2,0 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ до лікування до $4,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ після), підвищенням вмісту гемоглобіну в 1,7 раза ($72,4 \pm 2,6$ г/л до лікування і $129,0 \pm 3,5$ г/л після терапії) ($p \leq 0,05$). Бластні клітини у всіх хворих визначались від 0,05 до 1 % в ПК. Вміст бластних клітин у КМ при досягненні повної/часткової відповіді знизився в 1,6 раза (порівняно до лікування $7,9 \pm 0,2$ %, та після лікування $4,9 \pm 0,2$ %) ($p \leq 0,05$). Вміст проліферативних клітин при досягненні повної/часткової відповіді підвищився в 1,7 раза ($6,53 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$ до лікування та $11,5 \pm 9,6 \times 10^9/\text{л}$ після терапії) ($p \leq 0,05$). Разом із покращенням ПК в групі хворих, котрі досягли повної/часткової відповіді на лікування

леналідомідом, спостерігалось зниження вмісту субпопуляцій клітин $CD34^+ / CD117^+$ в 1,6 раза (до лікування $19,6 \pm 2,4$ % після терапії $11,8 \pm 1,3$ %) та VEGF в 2,6 разів (показник до лікування $66,5 \pm 5,4$ пг/мл після – $41,5 \pm 3,5$ пг/мл). У 6 пацієнтів цієї групи спостерігався виражений клінічний ефект протягом 6–12 місяців.

У групі хворих на МДС РАНБ I, що досягли стабілізації патологічного процесу в результаті проведеного курсу терапії імуномодулюючим препаратом, вміст бластних клітин у КМ стабілізувався і дорівнював $6,1 \pm 0,5\%$. Кількість еритроцитів у 3,3 рази зросла (з порівняно низьких значень) (рис. 1). Вміст Нв збільшився в 1,5 раза ($72,4 \pm 4,6$ до лікування і $112,0 \pm 3,6$ при досягненні стабілізації) ($p \leq 0,05$).

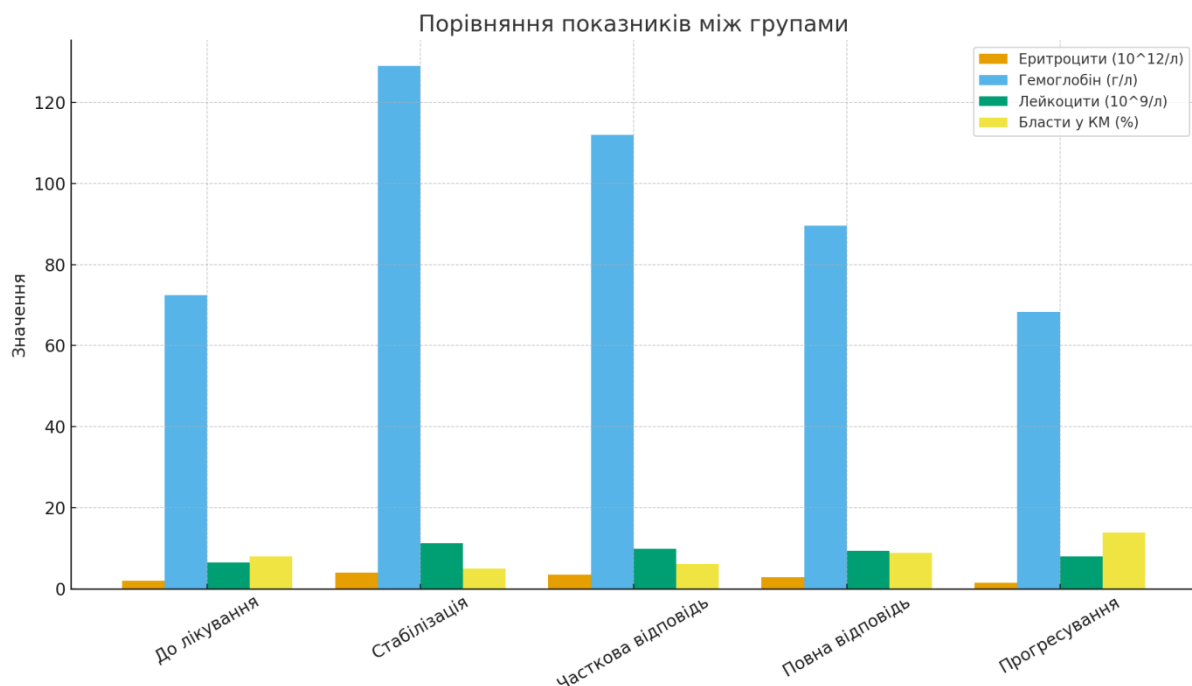


Рисунок 1. Порівняння показників периферичної крові між групами.

Вміст клітин із експресією маркеру диференціації $CD34^+ CD117^+$ вірогідно не змінився ($19,6 \pm 2,6$ до лікування і $16,8 \pm 3,5$ після терапії) (рис. 2). Концентрація VEGF знизилась до початкових рівнів. Виживаність хворих цієї групи скоротилась в 1,7 рази порівняно з пацієнтами, котрі досягли повної/часткової відповіді (рис. 2) ($p \leq 0,05$).

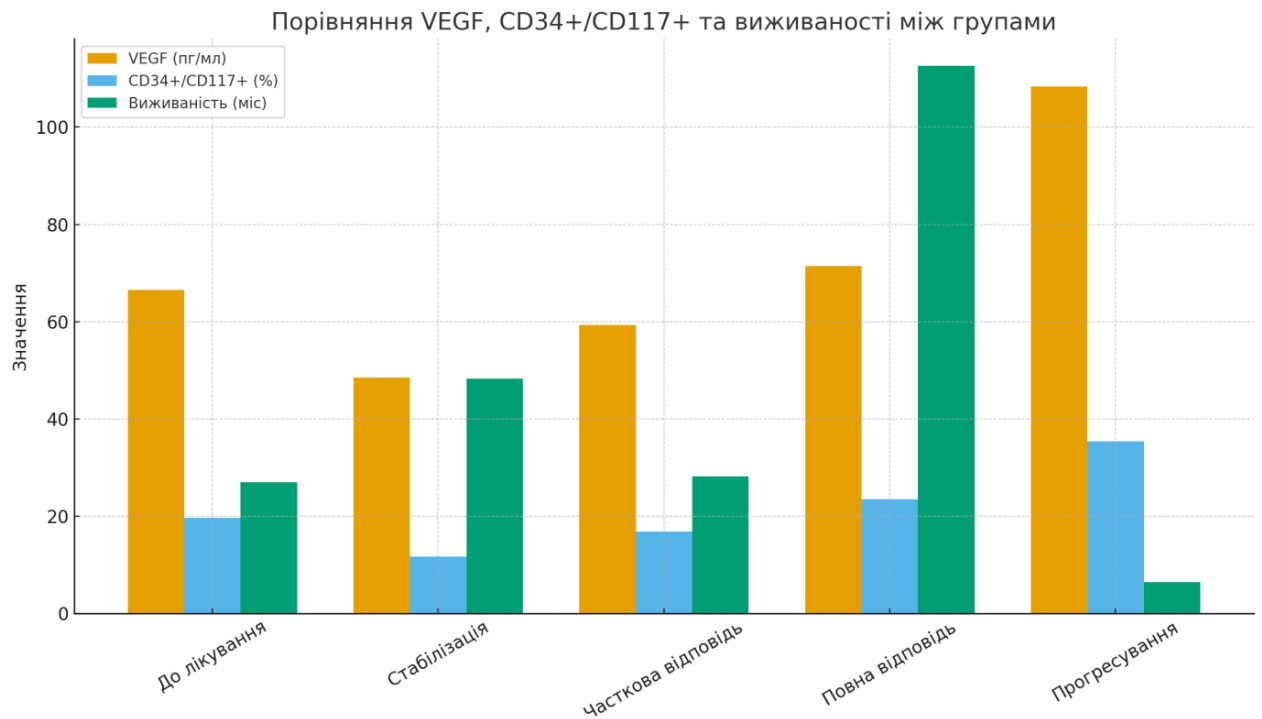


Рисунок 2. Порівняння концентрації VEGF, вмісту CD34⁺/CD117⁺ та виживаності між групами.

У групі хворих із МДС РАНБ I, котрі не відповіли на лікування імунomodуючим препаратом, зберігалась прогресуюча анемія та тромбоцитопенія. Кількість субпопуляцій клітин з маркерами диференціації CD34⁺/CD117⁺ у 2 рази перевищувала показник групи, що досягла повної/часткової відповіді ($23,5 \pm 6,3$ та $11,6 \pm 1,3$ відповідно) (рис.2) ($p \leq 0,05$). Концентрація VEGF у сироватці крові хворих, що не відповіли на лікування, в 1,7 рази перевищувала показник пацієнтів із повною відповіддю, але була практично ідентичною до рівня VEGF у хворих зі стабілізацією процесу (рис. 2). Тривалість безподієвого виживання у хворих, що не відповіли на лікування, дорівнювала $11,6 \pm 3,2$ міс., що у 2,4 та 4,1 рази менше, ніж у хворих зі стабілізацією та повною відповіддю відповідно. (рис.3)

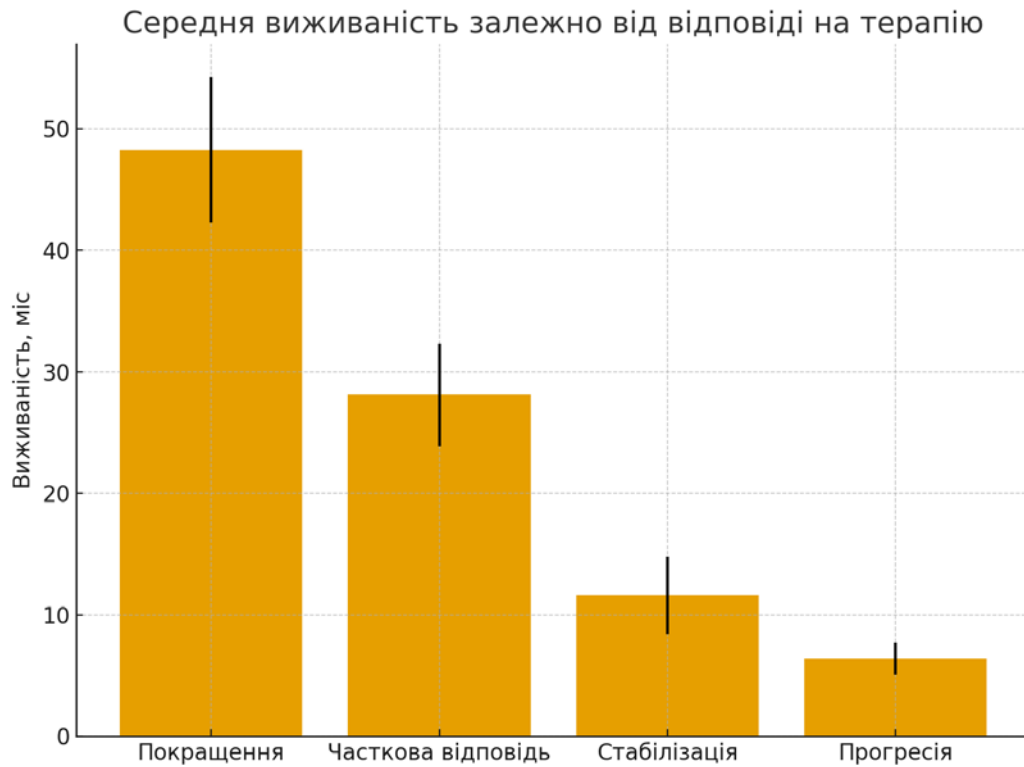


Рисунок 3. Середня виживаність залежно від відповіді на терапію

У двох хворих, які не відповіли на лікування, було констатовано прогресування в МДС РАНБ II зберігалась анемія, тромбоцитопенія, зростання бластів у КМ до $13,8 \pm 0,5$ % (рис. 1). Кількість субпопуляцій клітин із експресією маркерів диференціації $CD34^+/CD117^+$ у КМ та концентрація VEGF ($108,4 \pm 15,3$) у сироватці крові підвищувались. При подальшому спостереженні за 6-8 місяців, у цієї підгрупи було констатовано трансформацію в гостру мієлоїдну лейкемію.

Отримані результати підтверджують клінічну значущість VEGF як біомаркера перебігу МДС РАНБ I. Зниження його рівня супроводжувалося покращенням показників крові та довшою виживаністю без подій, що узгоджується з даними попередніх досліджень [9, 10]. Отримані результати вказують, що VEGF може виступати як динамічний предиктор відповіді на терапію леналідомідом.

Висновки

Дослідження засвідчило, що рівень VEGF у сироватці крові та динаміка субпопуляцій клітин з експресією маркерів CD34⁺/CD117⁺ є інформативними біомаркерами перебігу МДС РАНБ І. Зниження VEGF на тлі терапії імунomodуючими препаратами корелює з поліпшенням гематологічних показників і тривалістю безподієвого виживання, тоді як підвищені рівні VEGF асоціюються з ризиком прогресії захворювання та скороченням виживаності. Отримані результати свідчать про доцільність інтеграції VEGF у сучасні прогностичні моделі, що підвищує точність стратифікації ризику та має важливе практичне значення для оптимізації лікувальної тактики у хворих на МДС.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконувалось як ініціативна тематика. Додаткового фінансування не було.

Література

1. Greenberg P. L, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
2. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med Evid*. 2022;1(7). doi:10.1056/EVIDoa2200008.
3. Della Porta M. G, Malcovati L. Inflammation and immune dysfunction in myelodysplastic syndromes: a translational approach. *Semin Hematol*. 2017;54(3):184-9.
4. Sallman D.A, Cluzeau T, Basiorka A. A, List A. Unraveling the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: the NLRP3 inflammasome and pyroptosis. *Semin Hematol*. 2020;57(3):99-103.
5. Chen X, Xu Y, Wang H, et al. Bone marrow immune microenvironment in myelodysplastic syndromes: from bench to bedside. *Front Oncol*. 2021;11:659994.
6. Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000;96(3):837-45.
7. Aguayo A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(6):2240-5.
8. Verstovsek S, Estey E, Manshouri T, et al. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2002;118(1):151-6.
9. Han B, Yang Y, Chen J, et al. Vascular endothelial growth factor as a prognostic biomarker in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2016;95(3):493-502.
10. Kalitin N, Karachentsev A, Levina V, et al. Evaluation of VEGF and VEGFR gene expression as prognostic markers in low and intermediate-1 risk patients with myelodysplastic syndromes. *Oncol Lett*. 2023;25(3):95. doi:10.3892/ol.2023.13681.

11. Starodub H, Goryainova N, Tretiak N, Basova O. The level of vascular endothelial factor (VEGF) in the blood serum of patients with myelodysplastic syndrome (MDS RAEB I) depending on response to therapy. HemaSphere. 2023;7(S1):PB2023. doi:10.1097/HS9.0000000000001237.
12. Li L, Guo X, Sumbayev VV, et al. Advances in the study of TIM-3 in myelodysplastic syndrome. Front Immunol. 2025;16:1647401. doi:10.3389/fimmu.2025.1647401.

Стаття надійшла 26.09.2025 р.

Контакти: Галина Стародуб gal.starodub@gmail.com