Мустафакулова Н.И., доктор медицинских наук, доцент,
Абдуллаева С.Н., доктор PhD,
Мирзокаримова Н.С., ассистент,
Кароматова Т.И., соискатель,
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЛЕЙКЕМИИ

Аннотация: в статье представлены результаты исследования, раскрывающие новые биомаркеры и психоневрологические расстройства у пациентов с лейкемией. Цель статьи – установить влияние костномозговых гельминтов и психоневрологических расстройств на тяжесть течения лейкемии. У пациентов с острой и хронической лейкемией микст-инвазия антител к Toxocara canis и Ascaris lumbricoides обнаружены как в сыворотке крови, так и в костном мозге у одних и тех же пациентов, антитела только к Ascaris lumbricoides в сыворотке крови и костном мозге обнаружены почти в 2,5 раза меньше по отношению с микст-инвазией. При острой лейкемии в копрограмме 3,3 раза больше были обнаружены яйца Ascaris lumbricoides по отношению особей Ascaris lumbricoides, тогда как у больных с хронической лейкемией статистически различий между этими показателями не было. У пациентов с лейкемией, ассоциированный глистной инвазией, гиперпластический, анемический, геморрагический, интоксикационный, иммунодефицитный синдромы, а также психоневрологические расстройства были более выражены по отношению к пациентам с лейкемией без ассоциации глистной инвазии. Нематоды и психоневрологические расстройства лейкозов, несомненно влияют на тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: лейкемия, биомаркеры, гельминты, токсокар, аскарида

Актуальность

На современном этапе не вызывает сомнения, что наличием лишь общеизвестных факторов риска нельзя объяснить весь спектр лейкогенеза [5]. Последние научные исследования показали главенствующую роль в развитии лейкемии некоторых факторов риска развития (ионизирующее облучение, наследственность, химиопрепараты), однако, значимость большинства из них к настоящему времени полностью не доказана [6]. С другой стороны, необходимость поиска новых факторов риска несомненна, так как коррекция только лишь уже изученных факторов согласно проведенным исследованиям не имеет достаточной эффективности. Имеются сведения о том, что костный мозг поражается простейшими. Яйца с личинками могут распространяться по всему организму. Они попадают в печень и легкие, с током крови попадают не только в головной, но и костный мозг. В ряде стран СНГ выявляются спорадические случаи заболеваний лейшманиозом [10].

Установлено, что метаболиты Hymenolepis nana, Ascaris suum, Toxocara canis и Trichinella spiralis оказывают мутагенное воздействие не только на соматические клетки костного мозга, но и на клетки семенников у инвазированных гельминтами мышей [2, 11]. Инфицирование человека токсокарами происходит вследствие несоблюдения правил личной гигиены. Главный механизм – фекально-оральный [2, 4].

Результаты шести вскрытий трупов, умерших от малярии, показали, что селезенка, мозг, сердце и кишечник имели наибольшее количество паразитов. По сравнению с кишечником (12, 4%), мозгом (4, 8%) и всеми другими органами доля гаметоцитов в костном мозге была выше, чем в общем количестве паразитов (44, 9%) [12].

Аскариды через слизистые оболочки попадают в капилляры, стенки тонкой кишки. Далее по крови в венах они разносятся по всему организму и оседают во внутренних органах человека [11]. Цистицерки (личинки) могут находиться в головном мозге до 30 лет, не вызывая симптомов заболевания [4]. Специфические IgG к T.gondii (токсоплазмоз) в сыворотке крови выявлены у 65% больных (13 человек из 20 обследованных) [1, 3, 9].

Гельминты попадая в костный мозг влияют цитотоксически и мутагенно, вследствие чего нарушается кроветворная функция костного мозга. Это оказывает негативное влияние на течение лейкемий и возможно на лейкогенез. В терминальном периоде острых лейкозов у больных отмечалось состояние тяжелого психомоторного возбуждения с помрачением сознания, иногда больные испытывали зрительные галлюцинации, речь была обычно бессвязная. С другой стороны, миелотоксичность самого опухолевого процесса и нейротоксичность цитостатиков и глюкокортикостероидов являются фактором высокого развития нейролейкемии. Своевременная диагностика ранних гематологиче-

ских, психоневрологических расстройств у пациентов с лейкемией позволяют предотвратить грозные инфекционные и неинфекционные осложнения и предотвратить летальность [6, 13].

В связи с этим, поиск новых прогностических факторов в развитии лейкемии, представляется весьма актуальным и снизить риск развития инфекционных и неинфекционных осложнений. Но в то же время ассоциацию гельминтов как новый биомаркер риска развития лейкемии в доступной литературе мы не встречали.

Цель работы

Установить влияния костномозговых гельминтов и психоневрологических расстройств на тяжесть течения лейкемии.

Материал исследования

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», в гематологическом отделение, базирующимся в ГУ НМЦ РТ за период 2019 год. Диагноз острый и хронический лейкоз ставился согласно утверждённой ВОЗ МКБ (X пересмотра).

Объектом исследования явились 73 пациентов с различными формами лейкемии (РФЛ), в возрасте от 23 до 67 лет, среди них мужчин было 47, женщин 26. Из 73 пациентов с РФЛ у 25 (34,2%) пациентов оказалась острая лейкемия (ОЛ) и у 48 (66,0%) хроническая форма лейкемии (ХЛ). Среди острых лейкемий острой лимфоидной лейкемией (ОЛЛ) оказались 15(60,0%) и острой миелоидной (ОМЛ) 10 (40,0%) пациентов, тогда как среди хронических лейкемий множественная миелома (ММ) занимала главенствующую роль – у 23(48,0%), хронической лимфоидной лейкемией (ХЛЛ) – у 15 (31,1%) и хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) составили лишь **10 (21,0%)** пациентов. В свою очередь пациенты с острой и хронической формой лейкемии были распределены на 2 подгруппы: в IA подгруппу входили пациенты с ОЛ, ассоциированной с глистной инвазией (АГИ) (n=15) и IIA группа пациентов лейкемией, без ассоциации с глистной инвазией (БАГИ) (n=10) и в IБ подгруппу входили пациенты с ХЛ, АГИ (n=25) и IIБ группу пациенты с ХЛ лейкемией, БАГИ (n=23). Контрольную группу составили 30 относительно здоровых добровольцев (рис. 1).

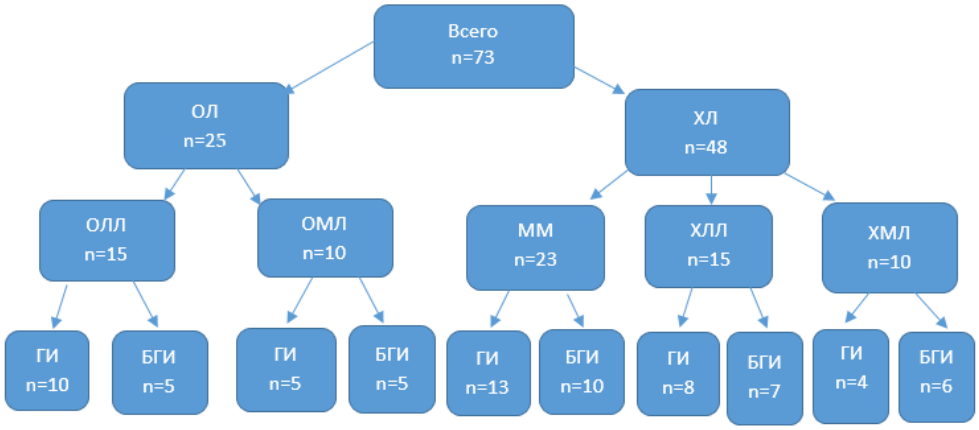

Рис. 1. Распределение пациентов с РФЛ в зависимости от течения заболевания и подверженности к глистным инвазиям

Как видно на рис. 1 среди пациентов с хронической лейкемией ММ, АГИ лидировала в более половины случаев (56,5%) по отношению других форм, что диктует дальнейшего глубокого изучения этой проблемы.

Методы исследования

Всем пациентам помимо общеклинических анализов проводили исследования миелограммы с морфологическим и цитохимическим исследованием костного мозга: маркерные реакции на миелопероксидазу (методом Кваглино в модификации Р.П. Нарциссова), содержание фосфолипидов – в реакции с Суданом черным (по Shechan и Storey). Из рентгенологических методов исследования проводили компьютерную томографию высокого разрешения или МРТ; иммунологические анализы.

Для проведения исследования на гельминтов у пациентов с лейкемией одновременно проводили забор сыворотки крови и костного мозга и после тестировали иммуноферментным анализом (ИФА) [1].

Использованы психодиагностические методы: шкала тревоги Спилбергера, опросник депрессии Бэка, «Шкала жизненных событий» Холмса и Рея, сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ). Все пациенты из основной группы получали терапию согласно общепринятым протоколам. Больным с выявленны-

ми гельминтами дополнительно назначалась противогельминтная терапия. Все пациенты проконсультированы паразитологом и психотерапевтом.

Результаты исследования

Всего под наблюдением были 73 пациентов с РФЛ. После проспективного анализа клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования нами установлено, что из 73 пациентов с острой и хронической лейкемией микст-инвазия антител к Toxocara canis и Ascaris lumbricoides обнаружены как в сыворотке крови, так и в костном мозге (36,0% и 28,0%; 39,5 и 20,8%) у одних и тех же пациентов, антитела только к Ascaris lumbricoides в сыворотке крови и костном мозге обнаружены почти в 2,5 раза меньше по отношению с микст-инвазией (16,0% и 12,0%; 18,7% и 10,4%).

При острой лейкемии в копрограмме яйца Ascaris lumbricoides по отношению особей Ascaris lumbricoides (40,0% и 12,0%) были обнаружены, достоверно чаще, чем апм хронической лейкемией, где лостоверных различий не было (12,5% и 10,4%).

Анализ влияния гельминтов на тяжесть течение лейкемии и, как фактор высокого риска развития, показал статистически значимые различия как в клиническом течении заболевания, так и лабораторных показателях, отличаясь от соответствующих показателей группы сравнения и в контрольной группе.

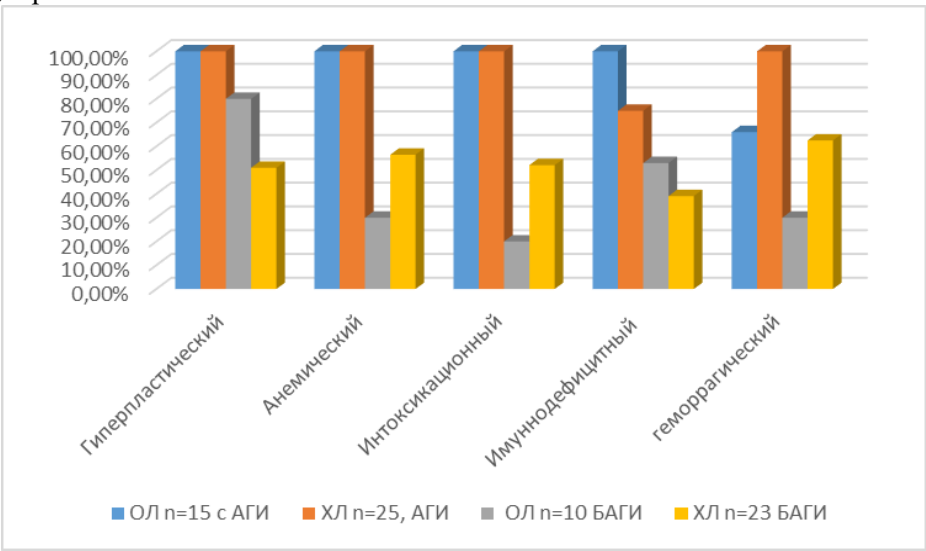

Рис. 2. Сравнительный анализ клинических синдромов у пациентов с лейкемией, ассоциированной гельминтной инвазией, в костном мозге и без нее

Как видно из данных приведенных на рис. 2, у пациентов с лейкемией, АГИ, гиперпластический, анемический, геморрагический, интоксикационный и иммунодефицитный синдромы были более выражены по отношению к пациентам с лейкемией без ассоциации с глистной инвазией.

По мере увеличения степени анемии, тромбоцитопении, бластемии у пациентов с острой и хронической лейкемией, АГИ выраженность психоневрологических нарушений и тяжесть течения возрастали по отношении без таковой. Они отличались эмоциональностью (93,0% и 89,0%; 65,0% и 59,0%), чувством одиночества (95,0% и 97,0%; 73,0% и 55,0%) и тревоги (89,0% и 91,0%; 77,0% и 70,0%), страхом смерти (89,0% и 67,0%; 59,0% и 53,0%), впечатлительностью (93,0% и 90,0%; 79,0% и 73,0%), агрессивностью (98,0% и 67,0%; 77,0 и 70,0%), раздражительностью (89,0% и 83,0%; 73,0% и 71,0%).

Средний показатель личностной тревожности по тесту Спилбергера и по шкале депрессии Бэка у больных с лейкемией был достоверно выше по сравнению со средним показателем в контрольной группе (35,7±0,77 и 27,7±1,33; 43,6±0,75 и 37±1,37 баллов) (p <0,001).

По «Шкале жизненных событий» Холмса и Рея у больных с лейкемией средний показатель достоверно превышал данный показатель у контрольной группы (107±13,7 и 7,8±13 баллов) (p <0,01), что свидетельствует о повышенной стрессочувствительности.

Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с лейкемией, АГИ, показал, что степень тяжести анемического синдрома, тромбоцитопении, лейкопении и лимфопении была выражена по отношению к пациентам без такового, тогда как лейкоцитоз и лимфоцитоз в основном встречались у пациентов с лейкемией без ассоциации с гельминтами. Выраженность бластемии у пациентов с лейкемией АГИ был более выраженным по отношению пациентов с ОЛ без таковых сочетаний (рис. 3).

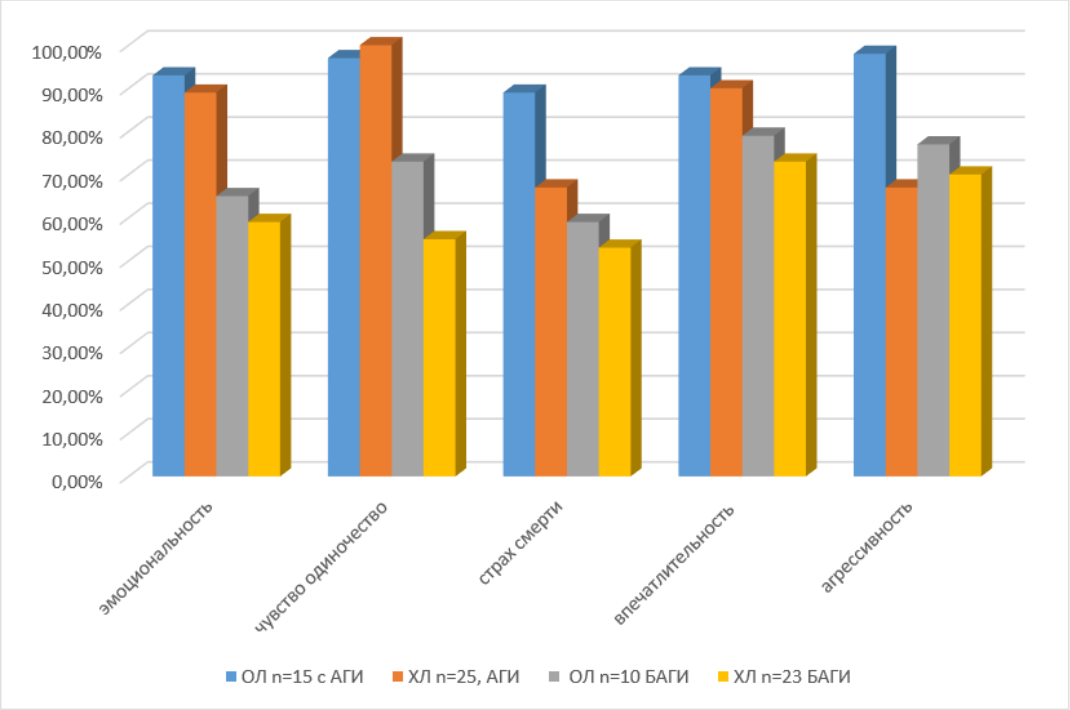

Рис. 3. Психоневрологические нарушения у пациентов лейкемией, ассоциированный с гельминтной инвазией и без нее

Таким образом, согласно нашим исследованиям, гельминты являются возможными предикторами развития лейкемии. Нематоды (токсокар и аскарида) и психоневрологические расстройства, несомненно, влияют на тяжесть течения заболевания, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения и определения прогноза.

Для раннего выявления, своевременной профилактики и терапии токсокароза инвазионных яиц токсокара у человека необходимо повысить уровень санитарно-просветительской работы среди населения и проводить регулярные санитарно-паразитологические исследования с использованием диагностической тест-системы на основе ИФА.

Среди пациентов с хронической лейкемией множественная миелома, АГИ лидировала в более половины случаев по отношению других форм, что диктует дальнейшего глубокого изучения этой проблемы.

Поиск новых прогностических биомаркеров, играющих роль в развитии лейкемии, может существенно повысить эффективность ранней диагностики. Противогельминтная и психокоррекционная терапия на фоне базисной терапии лейкемий может снизить риск развития как инфекционных, так и неинфекционных осложнений.

Литература

1. Асланова М.М., Кузнецова К.Ю., Морозов Е.Н. Эффективная лабораторная диагностика – основа мониторинга паразитарных болезней // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 1. С. 34 – 37.

2. Березанцев Ю.А., Кривенко В.В. Эпидемиологические особенности токсокароза человека в условиях Ленинграда // Тезисы докладов 9 съезда Всесоюзного общества гельминтологов. Москва. 1986. С. 41 – 46.

3. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология: учебное пособие. М.: Медицина, 2012. 304 с.

4. Кайденак Т.В., Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Фархутдинова А.М., Сенькина Е.В., Шайхиева Г.М. Совершенствование эпидемиологического надзора за аскаридозом на основе особенностей его проявления в муниципальных образованиях Республики Башкортостан // Медицина в Кузбассе. 2013. № 2. С. 63 – 69.

5. Мустафакулова Н.И. и соавт. Факторы риска развития и особенности клинического течения лейкозов в Республике Таджикистан // Вестник Авиценны. 2015. № 1 (62). С. 67 – 71.

6. Мустафакулова Н.И. и соавт. Прогностическая значимость дермаостеоартикулярных проявлений и ранних гематологических показателей при различных формах лейкемии // American Scientific Journal. 2019. № (27). Vol. 1. P. 7 – 12.

7. Панова О.А., Гламаздин И.Г., Сысоева Н.Ю. Анализ риска заражения человека и животных токсокарозом через объекты окружающей среды // Материалы XI международной научной конференции студентов и молодых ученых «Живые системы и биологическая безопасность населения». М.: Издательский комплекс МГУПП. 2013. С. 84 – 85.

8. Панова О.А., Гламаздин И.Г. Миграция токсокар в организме разных видов хозяев // Материалы XII международной научной конференции студентов и молодых ученых «Живые системы и биологическая безопасность населения». М.: Издательский комплекс МГУПП. 2014. С. 113 – 114.

9. Перегудова О.А., Тишкевич Е.С., Иевлева Н.В., Кобец О.Ю. // Мед. паразитол. 2013. № 1. С. 7 – 12.

10. Strelkova M.V. and all. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia // Parasites & Vectors. 2015. Vol. 8. № 1. P. 330.

11. Аскариды: симптомы, причины и лечение [Электронный ресурс]. URL:http:www.parazitu.net/askaridy/35-askaridy-simptomy-prichiny-ilechenie.html/ parazitu.net (дата обращения: 09.02.2020)

12. Малярийные паразиты могут «спрятаться» в костном мозге [Электронный ресурс]. URL: https://ru.medic-life.com/malaria-parasites-canhideinside-bone-marrow / Ru. Medic-life.com. (дата обращения: 03.02.2020).

13. Психопатологические явления при глистной инвазии [Электронный ресурс]. /blachpantera.ru (дата обращения: 15.09.2020)

References

1. Aslanova M.M., Kuznecova K.YU., Morozov E.N. Effektivnaya laboratornaya diagnostika – osnova monitoringa parazitarnyh boleznej. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2015. № 1. S. 34 – 37.

2. Berezancev YU.A., Krivenko V.V. Epidemiologicheskie osobennosti toksokaroza cheloveka v usloviyah Leningrada. Tezisy dokladov 9 s''ezda Vsesoyuznogo obshchestva gel'mintologov. Moskva. 1986. S. 41 – 46.

3. CHebyshev N.V. Medicinskaya parazitologiya: uchebnoe posobie. M.: Medicina, 2012. 304 s.

4. Kajdenak T.V., Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Farhutdinova A.M., Sen'kina E.V., SHajhieva G.M. Sovershenstvovanie epidemiologicheskogo nadzora za askaridozom na osnove osobennostej ego proyavleniya v municipal'nyh obrazovaniyah Respubliki Bashkortostan. Medicina v Kuzbasse. 2013. № 2. S. 63 – 69.

5. Mustafakulova N.I. i soavt. Faktory riska razvitiya i osobennosti klinicheskogo techeniya lejkozov v Respublike Tadzhikistan. Vestnik Avicenny. 2015. № 1 (62). S. 67 – 71.

6. Mustafakulova N.I. i soavt. Prognosticheskaya znachimost' dermaosteoartikulyarnyh proyavle-nij i rannih gematologicheskih pokazatelej pri razlichnyh formah lejkemii. American Scientific Journal. 2019. № (27). Vol. 1. P. 7 – 12.

7. Panova O.A., Glamazdin I.G., Sysoeva N.YU. Analiz riska zarazheniya cheloveka i zhivotnyh toksokarozom cherez ob''ekty okruzhayushchej sredy. Materialy HI mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh «ZHivye sistemy i biologicheskaya bezopasnost' naseleniya». M.: Izdatel'skij kompleks MGUPP. 2013. S. 84 – 85.

8. Panova O.A., Glamazdin I.G. Migraciya toksokar v organizme raznyh vidov hozyaev. Materialy HII mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh «ZHivye sistemy i biologi-cheskaya bezopasnost' naseleniya». M.: Izdatel'skij kompleks MGUPP. 2014. S. 113 – 114.

9. Peregudova O.A., Tishkevich E.S., Ievleva N.V., Kobec O.YU. Med. parazitol. 2013. № 1. S. 7 – 12.

10. Strelkova M.V. and all. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. Parasites & Vectors. 2015. Vol. 8. № 1. P. 330.

11. Askaridy: simptomy, prichiny i lechenie [Elektronnyj resurs]. URL:http:www.parazitu.net/askaridy/35-askaridy-simptomy-prichiny-ilechenie.html/ parazitu.net (data ob-rashcheniya: 09.02.2020)

12. Malyarijnye parazity mogut «spryatat'sya» v kostnom mozge [Elektronnyj resurs]. URL: https://ru.medic-life.com/malaria-parasites-canhideinside-bone-marrow. Ru. Medic-life.com. (data obra-shcheniya: 03.02.2020).

13. Psihopatologicheskie yavleniya pri glistnoj invazii [Elektronnyj resurs]. /blachpantera.ru (data obrashcheniya: 15.09.2020)

Mustafakulova N.I., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Professor,
Abdullaeva S.N., PhD Doctor,
Mirzokarimova N.S., Assistant Professor,
Karomatova T.I., Applicant,
Abuali ibni Sino Tajik State Medical University

PATHOGENETIC ROLE OF BIOMARKERS AND PSYCHONEUROLOGICAL DISORDERS

Abstracts: the article presents the results of study revealing new biomarkers and neuropsychiatric disorders in patients with leukemia.

The purpose of the article is to establish the effect of bone marrow worms and neuropsychiatric disorders on the severity of leukemia. In patients with acute and chronic leukemia, mixed invasion of antibodies to Toxocara canis and Ascaris lumbricoides was detected both in the blood serum and in the bone marrow in the same patients, antibodies only to Ascaris lumbricoides in the blood serum and bone marrow were detected in almost 2,5 times less in relation to mixed invasion. In acute leukemia, the coprogram contained 3,3 times more eggs of Ascaris lumbricoides in relation to individuals of Ascaris lumbricoides, while in patients with chronic leukemia, there were no statistically significant differences between these indicators. In patients with leukemia associated with helminthic invasion, hyperplastic, anemic, hemorrhagic, intoxication, immunodeficiency syndromes, as well as neuropsychiatric disorders were more expressed than the patients with leukemia without the association of helminthic invasion. Nematodes and neuropsychiatric disorders of leukemia undoubtedly affect the severity of the disease.

Keywords: leukemia, biomarkers, helminths, toxocara, ascaris