

## Результаты лечения больных Ph-положительным хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназы в Самарской области

С.П. Кривова, Е.Ю. Федорова, Л.А. Нетроглова, Т.Ю. Степанова, В.А. Россиев, Н.К. Хомчук, И.Л. Давыдкин

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России; Кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии; Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина; МБУЗ клиническая больница №5, Тольятти

**Материалы и методы.** В Самарской области в реестре больных Ph-положительным хроническим миелолейкозом (ХМЛ Ph+) в настоящее время находится 152 человека. Средний возраст мужчин составил  $49,2 \pm 2,0$  года, лиц женского пола –  $57,5 \pm 3,5$  года. Среди них есть пациентки с минимальным возрастом 15 лет, а с максимальным – 86 года. Всем больным при постановке диагноза, и в обозначенные рекомендациями ELN-2010 по лечению ХМЛ сроки, выполняются цитогенетическое и молекулярное исследования, а при необходимости определяют мутации гена BCR-ABL и исследуют кариотип методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В настоящее время все больные получают терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Терапия иматинибом назначена 135 больным, из них больше года препарат принимают 116 (85,3%): 75 больных – по 400 мг/сут, 30 – по 600 мг/сут, 11 – по 800 мг/сут. Полный молекулярный ответ (ПМО) получен у 63,2%, полный цитогенетический ответ (ПЦО) – у 69,8% больных; нет цитогенетического ответа у 17% больных ХМЛ. Части больных с потерей или отсутствием гематологического и цитогенетического ответа, непереносимостью иматиниба были назначены ИТК 2-го поколения (нилотиниб и дазатиниб). С 2006 по 2010 г. на клиническом исследовании по применению nilotinib на-

ходились 6–8 больных. С 2011 г. финансирование ИТК 2-го поколения осуществляется из средств регионального бюджета (нилотиниб назначен 8, дазатиниб – 6 больным).

**Результаты и обсуждение.** Хотя в настоящее время ИТК 2-го поколения принимают 14 больных ХМЛ, представить данные мы можем о части из них. Мы проанализировали результаты лечения ИТК 2-го поколения у больных, принимающих препарат больше 1 года. У 1 больной достигнут ПМО после 1 года приема nilotinib 800 мг/сут (до этого 5 лет иматиниб в дозе 400 мг/сут, затем 600 мг/сут). Необходимо отметить, что только 1 больной, принимавший nilotinib в дозе 800 мг в течение 5 лет имеет ПМО. У тех больных, которым по протоколу исследования необходимо было снижение дозы препарата до 400 мг/сут ПЦО не получены ( $n = 7$ ). ПМО сохраняется у 1 больного после ТКМ, принимающего дазатиниб 100 мг/сут. Среди побочных эффектов терапии nilotinibом чаще встречалась кожная сыпь, потребовавшая отмены препарата на 5–7 дней, умеренное увеличение трансаминаз. При терапии дазатинибом у 1 больного однократно отмечался плевральный выпот, купировался назначением мочегонных препаратов. Все это не отразилось на результатах лечения и на достижении ЦО и МО.

## Угрожающие жизни неврологические синдромы у больных с заболеваниями системы крови

А.И. Куприкова, Г.М. Галстян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** Неврологические нарушения все чаще являются причиной перевода гематологических больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Этиология и структура этих нарушений, особенности их диагностики и исходы изучены недостаточно. Цель работы – изучить особенности клинических проявлений и течения угрожающих жизни неврологических синдромов, возникающих у гематологических больных в процессе лечения.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании проведен анализ случаев угрожающих жизни неврологических расстройств, потребовавших перевода гематологических больных в ОРИТ, причин их возникновения, связи с заболеванием системы крови, клинических проявлений, данных компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ), исследования спинномозговой жидкости (СМЖ), исходов.

**Результаты и обсуждение.** Неврологические нарушения выявлены у 76 (17%) из 447 больных, госпитализированных в ОРИТ с 2009 по 2011 г. Наиболее часто выявляли кровоизлияния в ЦНС (28%) различной локализации: субарахноидальные кровоизлияния (6%), субдуральные и эпидуральные гематомы (10%), кровоизлияния в вещество головного мозга (5%). Судорожный синдром как причина перевода в ОРИТ был у 8 (10%) больных, однако еще у 12 больных он встречался в рамках других неврологических нарушений (кровоизлияния, лимфомы ЦНС и др.). В совокупности судорожный синдром регистрировали у 26% больных. Особенностью больных с нейроинфекцией (16%) было выявление разно-

образия этиологии инфекционного поражения: зигомицеты ( $n = 1$ ), аспергиллы ( $n = 3$ ), криптококки ( $n = 2$ ), бактериальная флора ( $n = 6$ ), цитомегаловирус ( $n = 1$ ), вирус Эпштейна–Барр ( $n = 1$ ). Диагноз поражения ЦНС устанавливали на основании данных клинического обследования, КТ/МРТ, результатов исследования СМЖ. Обращала на себя внимание низкая информативность исследования цитоза СМЖ у больных в состоянии агранулоцитоза. Даже при выраженном бактериальном менингите цитоз оставался невысоким. Более информативным было исследование лактата СМЖ. Выявлена прямая корреляция между концентрацией лактата в СМЖ и концентрацией в ней белка ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,0014$ ), между концентрацией лактата в СМЖ и цитозом ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,0013$ ). Не было корреляции между концентрацией белка в СМЖ и цитозом. Проведение искусственной вентилиции легких (ИВЛ) потребовалось у 42 (55%) из 76 больных. Летальность среди больных с неврологическими нарушениями составила 37 (49%) из 76 больных. Прогностически неблагоприятными факторами явились постгипоксическая энцефалопатия и ИВЛ (смертность 83% и 100% соответственно).

**Заключение.** Кровоизлияния в ЦНС и судорожный синдром – наиболее частые неврологические синдромы у гематологических больных. Нейроинфекцию у этих больных могут вызывать самые разнообразные патогены, в связи с чем обследование должно носить скрининговый характер. Неблагоприятными прогностическими факторами являются ИВЛ и постгипоксическая энцефалопатия.

## Эффективность дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом при резистентности и непереносимости терапии иматинибом

Г.Б. Кучма<sup>1</sup>, П.С. Красикова<sup>1</sup>, Кузнецова Е.Е.<sup>2</sup> Щепко Е.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Оренбургская государственная медицинская академия; <sup>2</sup>МБУЗ Оренбургская областная клиническая больница

**Введение.** Цель – изучение эффективности терапии ингибитором тирозинкиназы II поколения дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с предшествующим лечением гидроксикарбамидом, иматинибом и nilotinibом.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ всех больных ХМЛ, получавших лечение дазатинибом в Оренбургской области. Проанализировано 11 больных (4 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 45 до 71 года

(медиана возраста 52,9 года) с давностью заболевания от 1 года до 6 лет. В дебюте заболевания все пациенты находились в хронической фазе (ХФ). Риск по Sokal у 8 больных – первый, у 3 – второй. До назначения дазатиниба все больные получали гидроксикарбамид от 12 до 48 мес (медиана 24 мес), затем иматиниб от 12 до 60 мес (медиана 32 мес) и 4 больных – нилотиниб от 4 до 12 мес (медиана 8 мес). У 9 (73%) из 11 больных, получающих иматиниб, отмечалась резистентность (потеря гематологического ответа у 3 больных, отсутствие полного цитогенетического ответа – ПЦО – у 6). У 2 (18%) больных развилась негематологическая токсичность при приеме 400 мг иматиниба в виде токсического гепатита. У 2 из 4 больных, переведенных на 2-ю линию терапии нилотинибом, отмечена резистентность, у 2 – токсичность.

**Результаты и обсуждение.** Из 11 больных ХМЛ, резистентных или не переносящих иматиниб и нилотиниб, на момент начала терапии дазатинибом 8 находились в ХФ, 2 – в фазе акселерации (ФА), 1 больной – в бластном кризе (БК). Мутационный анализ выявил у 4 (36%) больных резистентных к терапии иматинибом, а у 2 и к нилотинибу наличие мутаций *M244V*, *F359C*, *E450G*, *E255D*. Дазатиниб в дозе 140 мг/сут принимали 2 (18%) больных, в дозе 100 мг/сут – 7 (64%), в дозе 70 мг/сут, ввиду развившейся гематологической токсичности – 2 (18%). В результате, через 1 мес от начала терапии полный гематологический ответ (ПГО) был получен у всех 11 больных, через 12 мес терапии ПГО со-

хранялся у всех больных, ПЦО – у 5 (45%), минимальный цитогенетический ответ (МЦО) – у 6 (55%), большой молекулярный (БМО) ответ у 4 (36%). Длительность приема дазатиниба составила от 12 до 26 (медиана 19 мес). В настоящее время продолжают терапию 8 (73%) больных с сохранением ПГО. ПЦО достигнут у 5 (45%) больных, МЦО – у 3 (27%). Полный молекулярный ответ (ПМО) получен у 2 (18%), БМО – у 2 (18%). Сняты с терапии 3 больных в связи с появлением у 1 больного мутации T315I, у другого – F317L, и 1 больной умер. Гематологическая дозозависимая токсичность III степени отмечалась у 2 больных, они продолжают терапию. Негематологическая дозозависимая токсичность в виде выпотного плеврита развилась у 1 больного с ПЦО, требующая дополнительного проведения плевральных пункций с частотой 1 раз в 2 недели, смерть больного наступила от острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности и хорошей переносимости дазатиниба у больных ХМЛ с длительной предлеченностью, резистентных или непереносящих терапию иматинибом и нилотинибом. В результате лечения ПГО достигнут у всех больных в период первого месяца лечения, продолжают терапию 73% больных, из них у 45% достигнут ПЦО, у 27% – МЦО, по 18% на ПМО и БМО. При этом не отмечено токсических осложнений лечения, приведших к отмене препарата.

### Влияние инфицированности гепетическими инфекциями на длительность нейтропении у детей раннего возраста

И.Н. Лаврентьева<sup>1</sup>, Н.А. Финогенова<sup>1</sup>, Е.А. Мамедова<sup>2</sup>, Т.В. Половцева<sup>1</sup>, Н.В. Каражас<sup>3</sup>, М.Ю. Калугина<sup>3</sup>, Т.Н. Рыбалкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное научно-клиническое учреждение «Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Минздрава России; <sup>2</sup> Морозовская детская городская клиническая больница;

<sup>3</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

**Введение.** В последние годы роль герпетических инфекций (ГИ) в структуре инфекционных заболеваний значительно возросла, в связи с их широким распространением и сложностью диагностики и лечения. Наиболее значимы ГИ у иммунокомпрометированных лиц, к которым можно отнести детей с нейтропениями. Учитывая, что наибольшая восприимчивость у детей к ГИ отмечается в возрасте от 5 мес до 3 лет, а пик диагностики нейтропении также приходится на ранний возраст, представляется важным выявить возможное влияние инфицированности ГИ на длительность нейтропении у детей раннего возраста.

**Материалы и методы.** Обследовано 63 ребенка в возрасте от 2,5 мес до 3 лет с нейтропенией. Контрольную группу составили 48 детей в возрасте от 6 дней до 3 лет, не имевшие отклонений в клиническом анализе крови. Всем больным при комплексном обследовании проводили определение маркеров цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вируса простого герпеса (ВПГ). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись в сыворотке крови антитела (АТ) различных классов, для выявления антигена (АГ) возбудителей в лейкоцитах крови применяли непрямую реакцию иммунофлюоресценции (ИРИФ) (Лаборатория эпидемиологии оппортунистических инфекций ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), в том же материале определяли ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критерием острой ГИ являлось выявление АТ класса IgM, наличие АГ и ДНК герпесвирусов в лейкоцитах. Купированием нейтропении считали нормализация показателей анализа крови (более 1200 нейтрофилов). За дату наступления ремиссии был принят первый анализ периферической крови, после которого содержание нейтрофилов сохранялся стабильно в пределах нормы.

**Результаты и обсуждение.** При сравнении группы де-

тей с нейтропенией и маркерами ГИ ( $n = 49$ ) и группы детей нейтропенией без маркеров ГИ ( $n = 14$ ), медиана длительности нейтропении в первой группе составила 16,4 мес, а медиана длительности нейтропении во второй группе составила 12,9 мес (тест Сох-Мантел;  $p = 0,05409$ ), длительность выхода в ремиссию больных с нейтропенией и маркерами ГИ превышала таковую у больных без инфекций. Что свидетельствует о влиянии ГИ на длительность течения нейтропении. При сравнении влияния различных сочетаний ГИ на длительность нейтропении были получены следующие данные. Группу детей с нейтропенией и маркерами острой Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (1-я группа) составили 11 детей (медиана длительности нейтропении 9,7 мес), группу детей с нейтропенией и маркерами острой ЦМВ-инфекции (2-я группа) – 3 ребенка (медиана длительности нейтропении 7,8 мес), группу детей с маркерами острой инфекции ВГЧ-6 (3-я группа) – 11 детей (медиана длительности нейтропении 17,2 мес), группу с маркерами острой инфекции ВПГ (4-я группа) – 4 ребенка (медиана длительности нейтропении 15,6 мес), в группу с микст-инфекциями (5-я группа) – 20 больных (медиана длительности нейтропении 20,96 мес). При сравнении длительности нейтропении в данных группах с помощью теста log-rank получены статистически значимые различия между длительностью нейтропении в 1-й и 3-й группах ( $p = 0,00855$ ), 1-й и 5-й группах ( $p = 0,00234$ ). Различия между 3-й и 5-й группами не были статистически значимыми. Наибольшая длительность нейтропении отмечена в группах с маркерами острой инфекции ВГЧ6 и микст-инфекций. В группе с маркерами инфекции ВЭБ длительность нейтропении была наименьшей.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о негативном влиянии ВГЧ-6 и герпетических микст-инфекций как на течение, так и на длительность нейтропении у детей раннего возраста.