



Сравнение общей выживаемости трех групп больных.

Верхняя кривая – режим FCR; средняя кривая – режим FC; нижняя кривая – "1990-е": лечение алкилирующими препаратами и монотерапией флударабином.

ные, получавшие лечение по программе FCR или FCR-Lite ($n = 253$, группа "FCR").

Результаты и обсуждение. Выборки больных не имели существенных отличий по возрасту, полу и распределению по стадиям. Медиана выживаемости больных, получавших лечение в 1990-е годы составила 98 мес, режим FC – 112 мес, режимы FCR/FCR-Lite – не достигнута. Статистически значимых различий между группами больных, получавшими режим FC и лечение в 1990-е годы нет ($p = 0,46$). Напротив, получены статистически значимые различия в выживаемости при сравнении групп FCR и FC ($p = 0,001$) и FCR и алкилирующие препараты ($p < 0,0001$). При 6-летнем сроке наблюдения смертность в группе FCR в 2,3 раза ниже, чем в группе "1990-е" и в 1,4 раза ниже, чем в группе FC.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большей продолжительности жизни больных ХЛЛ, получавших лечение в режиме FCR в первой линии. Большая токсичность режима FCR не приводит к увеличению смертности. Таким образом, продолжительность жизни больных принципиально зависит от выбора терапии первой линии.

Авторы выражают благодарность всем гематологам, предоставившим данные о больных.

Возможная связь полиморфизма генов ферментов 2 фазы биотрансформации ксенобототиков с риском прогрессии и цитогенетической ремиссией при хроническом миелолейкозе

В.А. Овсебян, Е.Ю. Виноградова, А.С. Лучинин, Т.П. Загоскина

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА

Введение. Целью настоящего исследования явился анализ возможной ассоциации делеционных ("нулевых") полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз $\mu 1$ (*GSTM1*) и $\theta 1$ (*GSTT1*) с цитогенетической ремиссией у больных ХМЛ через 6 и 12 мес терапии ингибитором тирозинкиназ иматинибом в дозе 400 мг/сут и риском прогрессии заболевания по классификации Sokal.

Материалы и методы. В анализ включены результаты исследований полиморфизма указанных генов, выполненных на ДНК у 76 больных ХМЛ в возрасте от 12 до 83 лет (медиана возраста 49,5 года). Определение "нулевого" полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с последующим разделением ее продуктов в 7% полиакриламидном геле, окрашенных бромистым этидием. Группу риска ХМЛ по Sokal определяли на основании расчетных показателей в дебюте болезни с учетом таких данных первичного обследования пациента, как возраст больного на момент постановки диагноза, размер селезенки, число тромбоцитов и процент бластов в периферической крови. При проведении сравнительного анализа распределения больных с разными индексами риска среди носителей различных полиморфных вариантов вышеуказанных генов группы с промежуточным и низким риском по Sokal были объединены в общую группу из 54 больных. Группу высокого риска состояла из 22 больных. Цитогенетическую ремиссию оценивали по содержанию Ph⁺-положительных (Ph⁺) метафаз в пунктате костного мозга через 6 и 12 мес терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. При сравнении частот генотипов использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Частоты встречаемости больных с высоким индексом риска по Sokal на момент диагностики среди носителей "нулевого" и "ненулевого" генотипов гена *GSTT1* составили соответственно 13 (24,1%) из 54 и 11 (50%) из 22 ($p = 0,03$). Риск подверженности гомозиготных носителей "нулевого" аллеля *GSTT1* группе высокого относительного риска по Sokal более чем в 3 раза превышает таковой у носителей хотя бы одного нормаль-

ного аллеля ($p = 0,03$; OR = 3,2; 95% CI = 1,1–8,9). В то же время статистически значимого межгруппового различия по частоте встречаемости "нулевых" и "ненулевых" генотипов гена *GSTM1* среди разных групп риска не обнаружено. Установлено, что совместное носительство "нулевых" генотипов исследуемых генов ассоциируется почти с 7-кратным повышением риска подверженности группе высокого риска по сравнению со всеми другими сочетаниями полиморфных вариантов ($p = 0,003$; OR = 6,8; 95% CI = 1,9–23,7). Зарегистрирована более низкая частота встречаемости сочетания "нулевых" генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных, достигших большого цитогенетического ответа (БЦО $\leq 35\%$ Ph⁺-метафаз) к 6 и 12 мес терапии иматинибом, по сравнению с таковым у больных, у которых указанный ответ отсутствует. Так, к 6 мес терапии отмечено совместное носительство "нулевых" генотипов среди больных с БЦО и без него соответственно у 4 (11,1%) из 36 и у 8 (34,8%) из 23 больных ($p = 0,045$), а к 12 мес – у 4 (10,3%) из 39 и у 7 (35%) из 20 соответственно ($p = 0,03$). Совместное носительство "нулевых" генотипов вышеуказанных генов ассоциируется с пониженным риском достижения БЦО к 6 и 12 мес терапии: OR = 4,3 ($p = 0,045$; 95% CI = 1,11–8,95) и OR = 4,7 ($p = 0,03$; 95% CI = 1,2–18,8) соответственно. Аналогичная картина распределений комбинаций генотипов наблюдалась и в отношении достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО – отсутствие Ph⁺-метафаз) через 12 мес терапии иматинибом: у 3 (8,6%) из 35 и у 8 (33,3%) из 24 при сочетанном носительстве "нулевых" генотипов у больных с ПЦО и без него соответственно ($p = 0,02$). Совместное носительство таких генотипов генов понижает риск достижения ПЦО к 12 мес терапии: OR = 5,3 ($p = 0,02$; 95% CI = 1,2–22,9).

Заключение. Впервые показана возможная связь носительства "нулевого" генотипа гена *GSTT1* в отдельности и совместно с "нулевым" генотипом *GSTM1* с риском прогрессии ХМЛ, а также впервые установлено возможное влияние совместного носительства "нулевых" генотипов указанных генов на эффективность терапии иматинибом.