четания Ритуксимаба и Флударабина. Они показали, что это сочетание высокоэффективно, как у ранее леченых, так и у не леченных больных.

На диспансерном учете состоит 114 человек с диагнозом хронический лимфолейкоз, что составляет 18 % от всех диспансерных больных, все пациенты представители белой расы. Ежегодно выявляется около 8 пациентов.

В гематологическом отделении РКБ им. Н.А. Семашко Мабтера в сочетании с Флударабином и циклофосфаном (RFC) применяется с 2007 года. Критериями назначения данной терапии были отсутствие ответа на стандартные схемы, большая опухолевая масса, гепатоспленомегалия, анемия, выраженная лимфоаденопатия.

Анализ 10 пациентов (как не леченные, так и ранее леченные) на RFC-терапии показал, что комбинация химиотерапии и моноклонального АТ приводит к улучшению выживаемости по сравнению с химиотерапией у пациентов с ХЛЛ.

Двое пациентов, один из которых ранее не леченый, наблюдался в НИИ (г. Москва), после RFC-терапии достигли полной ремиссии.

В одном случае у пациента сохраняется полный гематологический ответ, что подтверждается клинически и лабораторно. Во втором случае у пациента возник рецидив через 2,5 года.

Восемь пациентов ранее получали химиотерапию в режиме СНОР, СОР и СР, находились на гемоконпонентах, а также отмечалась выраженная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия. Медиана количества назначенных курсов составила 5 RFC. Уже после 3-х курсов улучшилось самочувствие и лабораторные показатели, уменьшились размеры лимфоузлов, селезенки и печени. У одного больного после пяти курсов RFC диагностирован В1 рангеас и у второго после второго курса диагностирован В1. правой почки.

Проявления побочных эффектов, в виде озноба и лихорадки, относительно легко купируются и в целом позволяют пациентам пройти полный курс лечения. Диагностика опухолей, на фоне лечения моноклональных антител, можно отнести к отдаленным последствиям лечения.

Таким образом, частота общего ответа составила 90 % (3 полных, 6 частичных ответов, один летальный исход). Пациент, который достиг полного ответа, рецидивировал через 35 месяцев. После такого лечения (RFC-терапия) у не леченных больных ремиссия сохраняется 2 года и дольше. По рекомендации ГНЦ проводится повторный курс RFC-терапии, на фоне которой ответ на лечение сохраняется. У остальных пациентов, достигших частичного ответа, отмечается удовлетворительное самочувствие, улучшились лабораторные показатели.

Установлено, что моноклональные антитела у больных с хроническим лимфолейкозом оказывают высокую эффективность данного препарата в сочетании с химиопрепаратами.

Получили 90 % общего ответа, из которых 30 % полного. 1 случай, что составляет 10 %, не имел положительного ответа от лечения, это можно объяснить тем, что пациент начал терапию на 4-й стадии заболевания и имел неблагоприятный прогностический критерий.

Мабтера в сочетании с флударабином и циклофосфаном является высокоэффективным препаратом в лечении хронического лимфолейкоза, повышает общую выживаемость больных, позволяет достичь полной ремиссии у ранее не леченых больных, снижает токсичность терапии.

И.И. Шпак, О.Е. Очирова, В.Г. Намсараева, Э.Б. Жалсанова

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ – ПРИМЕНЕНИЕ ИМАТИНИБА

Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 с образованием на 22 хромосоме химерного гена BCR-ABL. Этот ген с тирозин-киназной активностью играет основную роль в патогенезе ХМ.

Заболеваемость ХМЛ достигает 1 – 1,5 на 100000 населения, несмотря на то, что ХМЛ встречается во всех возрастных группах. Больные моложе 20 лет составляют меньше 20 %, а у детей заболевание встречается крайне редко (менее 5 % случаев всех гемобластозов). Несколько чаще болеют мужчины: 1,4 – 2,2 : 1. Медиана возраста больных на момент диагноза составляет 50 – 60 лет, а по данным Всероссийского регистра больных ХМЛ — 48 лет.

Большинство больных ХМЛ не имеют в анамнезе сведений о контакте с ионизирующей радиацией или химическими канцерогенами. Однако при очевидном контакте с ионизирующей радиацией вероятность возникновения ХМЛ повышается с увеличением дозы облучения, полученного пациентом. Латентный период до развития ХМЛ после облучения большими дозами радиации варьирует от 4 до 11 лет. В Японии после атомной бомбардировки заболеваемость ХМЛ достигла своего пика через 10 лет. Этот показатель был в 50 раз выше у людей, находящихся в зоне радиации, по сравнению с остальным населением.

ХМЛ-клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации t (9,22) (g 34,11) между хромосомами 9 и 22, в результате которой на 22 хромосоме (филадельфийская хромосома, аббревиатура Ph) образуется химерный ген BCR-ABL, кодирующий белок p210 с высокой тирозинкиназной активностью. Тирозинкиназа p210 способствует активации множества белков с вовлечением огромного числа сигнальных путей, приводящих в конечном итоге к неконтролируемому росту клеток, снижению их чувствительности к апоптозу и к повышенной миграции незрелых клеток из костного мозга в периферическую кровь, а прогрессирующая геномная нестабильность в Ph-позитивных клетках многократно усиливает их онкогенный потенциал и является пусковым фактором прогрессии ХМЛ.

Клиника ХМЛ — может протекать бессимптомно. По мере прогрессирования заболевания резко ухудшается состояние больного: боль в костях или в брюшной полости из-за гепатоспленомегалии. Опухолевая интоксикация с лихорадкой, потливостью и выраженная слабость. Геморрагический синдром.

Фазы ХМЛ:

- хроническая фаза;
- фаза акселерации;
- бластный криз.

Методы диагностики ХМЛ

1. Морфологическое исследование периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.
2. Морфологическое исследование пунктата костного мозга.
3. Цитогенетическое исследование (Ph) костного мозга с анализом не менее 20 метафазных пластинок
4. Молекулярное исследование BCR-ABL
5. Иммунофенотипирование
6. Трепанобиопсия.
7. Пальпаторное определение размеров селезенки, печени и периферических лимфатических узлов.

Терапия ХМЛ

В течение нескольких десятилетий терапия ХМЛ оставалась паллиативной. Лечение цитостатиками (гидреа) не увеличивало общую выживаемость, но несколько улучшало качество жизни пациентов. Существенные сдвиги в терапии появились в 70–80 годах — внедрение в практику препаратов ИФН-альфа позволило у части больных получить не только стойкую гематологическую, но цитостатическую ремиссию. Значительные успехи в лечении ХМЛ связаны с открытием принципиально новых патогенетически направленных препаратов, создание которых позволило по-другому взглянуть на проблему терапии данного заболевания. Иматиниб (гливек) — первый селективный ингибитор фермента bcr-abl-тирозинкиназы, способный эффективно подавлять пролиферацию и вызывать апоптоз Ph-позитивных лейкозных клеток.

В нашем гематологическом центре на Д.учете наблюдается 80 больных с миелопролиферацией: эритремия, эритремия с трансформацией в миелопролиферативное заболевание, сублейкемический миелоз. Из этого числа 31 пациент с хроническим миелолейкозом Ph+ и эти пациенты получают терапию гливексом (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных получающих препарат гливек

Пол: соотношение мужчин и женщин	23 / 18
Возраст	медиана 51 год (31–77)
Давность заболевания (мес.)	30,5 (0–96)
Предшествующая терапия	17 (58 %)
Симптомы интоксикации	13 (41 %)
Спленомегалия	16 (51,6 %)
Доля бластных клеток в периферической крови	8 (25 %)
Доля базофилов в периферической крови	5 (16,1 %)
Тромбоцитопения	2 (6,45 %)
Наличие Филадельфийской хромосомы	31 (100 %)
Экспрессия BCR-ABL	31 (100 %)

Лечение гливексом проводится в амбулаторных условиях под контролем гематолога в Республиканской поликлинике, лечение начинали со стартовой дозы 400 мг/сут. У всех пациентов в дебюте заболевания выполнялось цитогенетическое исследование клеток костного мозга (в диагностическом центре в г.

Иркутске) и молекулярное исследование костного мозга (в ГНЦ в лаборатории Мисюрин в г. Москве). При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения, дозу эскалировали до 800 мг /сут. При появлении признаков прогрессии ХМЛ пациенты переводились на другие методы лечения. Гематологическая и негематологическая токсичность служила основанием для прерывания терапии. Прием гливека возобновлялся после купирования осложнений. При ее повторных эпизодах дозу препарата снижали в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Динамику ответа на терапию оценивали на основании общего осмотра больного, данных клинического и биохимического анализов крови, морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через 3 месяца и далее каждые 6 месяцев) и уровня экспрессии гена BCR-ABL (через 3 месяца после констатации полного цитогенетического ответа и далее каждые 6 месяцев).

Эффективность терапии оценивали по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярных ответов, их стабильности и показателям выживаемости.

Полный гематологический ответ (ПГО) — отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоэмического роста, нормализации показателей периферической крови и костного мозга, а также нормализации размеров селезенки.

Частичный гематологический ответ (ЧГО) — констатировался при купировании клинических симптомов заболевания, числе лейкоцитов в периферической крови меньше 20, отсутствии бластных клеток в крови, умеренной тромбоцитопении и персистирующей спленомегалии.

Цитогенетический ответ (ЦО) оценивали по числу Ph-позитивных клеток костного мозга: полный — 0 %, частичный — 1 — 34 %, малый — 36 — 65 %, минимальный — 66 — 95 %, большой — 34 %.

Полный молекулярный ответ — отсутствие транскрипта BCR-ABL, большой — снижение уровня в 1000 раз (т.е. на 3 log и более) по сравнению с уровнем экспрессии BCR-ABL до начала терапии.

Результаты нашего центра: ПГО — 25 (80,6 %) пациентов. Среди них полный ЦО получен у 5 (16,1 %) пациентов, частичный — у 2-х (6,45 %), без ответа — 6 (19,3 %) пациентов. ЧГО — 6 (19,3 %), из 6 пациентов с ЧГО ни у одного не было ЦО, лишь у одного достигнут минимальный ЦО. Молекулярный ответ у 13 (42,6 %) пациентов, полного ответа нет.

Терапия гливексом обеспечивает более высокий показатель выживаемости: по данным нашего гематологического центра — 6 лет, в то время когда как ретроспективные данные показывают, что на терапии (гидреа) она исчислялась лишь несколькими месяцами.

Летальность — 3 пациента, но у этих трех пациентов общая продолжительность заболевания более 2 лет до начала терапии гливексом, предшествующая терапия и бластный криз.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у наших больных такие, как отеки, мышечные судороги, боль в суставах, кожная сыпь, гематологическая токсичность — анемия 2 степени, нейтропения, тромбоцитопения, гепатотоксичность — повышение АСТ, АЛТ, повышение билирубина, нефротоксичность, нарушения пигментации кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная П.Б.Н., 54 лет: через 1 месяц после начала терапии гливексом в дозе 400 мг стала предъявлять жалобы на сыпь по телу и на конечностях, которая сопровождалась сильнейшим зудом и диффузной гиперпигментацией кожи. Учитывая клинику, гливек был отменен. Проводимая терапия: антигистаминные препараты, плазмаферез. При возобновлении лечения гливексом, сохранялась кожная реакция и поэтому не удалось вернуться к терапии гливексом. Пациентка затем была переведена на тасигну.

Таким образом, появление гливека в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни, их качество жизни, а также позволило получить не только гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

ВЫВОДЫ

1. Терапия гливексом обеспечивает высокую общую выживаемость больных ХМЛ.
2. Потеря или отсутствие полного ЦО во время терапии гливексом не всегда приводит к прогрессии заболевания: сохраняются нормальные клинико-гематологические показатели, физическая и трудовая активность и отсутствуют признаки прогрессии заболевания.
3. Достижение ЦО возможно путем эскалации дозы до 800 мг/сут.
4. Продолжительность ХМЛ более 12 мес., предшествующая цитостатическая терапия ухудшает долгосрочную ОВ, свидетельствуя в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения гливексом.