

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

С.И. Куцев, М.В. Вельченко, А.Н. Зельцер

Ростовский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, экспрессия гена *BCR-ABL*, мутации киназного домена гена *BCR-ABL*, ингибиторы тирозинкиназ

Успешное лечение пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) невозможно без соответствующего мониторинга эффективности проводимой терапии. Это положение стало особенно очевидным со времени внедрения в клиническую практику первого препарата группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) — иматиниба мезилата (Гливек, «Novartis Pharma»). В настоящее время прошли клинические испытания и зарегистрированы для лечения ХМЛ ИТК второго поколения — нилотиниб (Тасigna, «Novartis Pharma») и дазатиниб (Спрайсел, «Bristol-Mayers Squibb»). Во II и III фазах клинических испытаний находятся новые лекарственные вещества уже третьего поколения ИТК. Широкий диапазон доступных в настоящее время возможностей терапии ХМЛ требует унифицированной системы мониторинга эффективности его лечения для своевременного выбора оптимального и потенциально эффективного подхода к терапии ХМЛ в каждом конкретном случае.

Молекулярный мониторинг уровня *BCR-ABL* транскрипта при помощи количественной полимеразной цепной

реакции (ПЦР) в реальном времени все чаще используется в качестве метода оценки ответа на лечение у пациентов с ХМЛ. Этот метод становится особенно важным в эру терапии ХМЛ ИТК, когда резидуальный уровень лейкозных клеток обычно ниже уровня чувствительности цитогенетического исследования. Наряду с оценкой экспрессии гена *BCR-ABL* возрастает роль мутационного анализа киназного домена этого гена, поскольку мутации в этом локусе гена *BCR-ABL* рассматриваются как одна из основных причин резистентности к терапии иматинибом у части пациентов с ХМЛ.

Целью исследования, результаты которого будут опубликованы в №4 нашего журнала, было изучение возможностей комплексного молекулярно-генетического подхода с использованием методов оценки экспрессии генов и мутационного анализа для диагностики и мониторингирования пациентов с ХМЛ.

В работе представлены результаты молекулярных исследований крови и костного мозга 100 пациентов с Ph (+) ХМЛ, находившихся в хронической фазе заболевания. Полученные автора-

ми данные свидетельствуют о высокой корреляции результатов молекулярно-генетического (методом ПЦР в реальном времени) и цитогенетического исследований. Использование количественной ПЦР в реальном времени для диагностики и мониторинга терапии ХМЛ целесообразно как на стадии обнаружения Ph-хромосомы методами стандартной цитогенетики, так и на стадии полного цитогенетического ответа. Анализ мутаций кДНК киназного домена гена *BCR-ABL* у пациентов, резистентных к иматинибу, позволяет выявить клинически значимые мутации, обуславливающие эту резистентность, и рационализировать тактику лечения: повысить дозу иматиниба, перейти на терапию ИТК второго поколения, рекомендовать экспериментальную терапию, воспользоваться программой трансплантации костного мозга. Авторы заключают, что поскольку для мониторинга лечения больных ХМЛ и мутационного анализа у пациентов с резистентностью к иматинибу используются одни и те же образцы кДНК, эти исследования должны проводиться в одной лаборатории.