

УДК: 616.155.16

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ИМАТИНИБ МЕЗИЛАТОМ**Р.А.КУЛИЕВ, А.И.АХУНД-ЗАДЕ, С.А.АХМЕДЗАДЕ***Бакинский Государственный Университет**sabrin_002@rambler.ru*

В работе исследовалось наличие в крови больных хроническим миелоидным лейкозом Ph-хромосомы (филадельфийской), являющейся важнейшим диагностическим показателем данной болезни, до и после лечения иматиниб мезилатом. Данный препарат является ингибитором онкобелка BCR-ABL, возникшего в результате транслокации между хромосомами 9 и 22 и образования Ph-хромосомы.

Установлено, что раннее начало терапии иматиниб мезилатом является важным фактором ее эффективности, однако ремиссия возможна и у больных с более длительным течением болезни.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, Ph-хромосома, препарат иматиниб мезилаат, онкобелок BCR-ABL

Хронический миелолейкоз (хронический миелоидный лейкоз, ХМЛ) - клональное миело-пролиферативное заболевание, пусковыми механизмами развития которого являются генетические изменения в полипотентной стволовой клетке с образованием Ph- хромосомы и химерного гена BCR-ABL (12,13)

Хронический миелоидный лейкоз составляет около 7-15% всех лейкозов. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Чаще болеют лица в возрасте от 40 до 60-ти лет, с соотношением мужчин и женщин — 1/1,5. У детей ХМЛ встречается достаточно редко - 2,5 до 5,5% от числа всех лейкозов (1, 3). Среди всех больных хроническим миелолейкозом лица в возрасте от 5 до 20 лет составляют лишь 10%. Частота хронического миелоидного лейкоза среди детей составляет 1 случай на 1 млн. детского населения (1). Согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость ХМЛ составляет 1-2 случаев на 100 тыс. населения в год. На долю ХМЛ* приходится 1/5 часть всех гемобластозов у взрослых (6).

До настоящего времени ХМЛ был фатальным заболеванием с неминуемым прогрессирующим и низкой выживаемостью. Только трансплантация костного мозга позволяла достичь относительно длительной ремиссии у 18-20% больных в хронической фазе ХМЛ.

Примечательно, что ХМЛ стал первым заболеванием системы крови, для которого были обнаружены характерные цитогенетические изменения.

Выявление в 1960 г. специфической хромосомной перестройки, связанной с образованием делетированной Ph-хромосомы (филадельфийской), высокая частота встречаемости которой при заболевании ХМЛ сделала этот цитогенетический признак одним из основных в диагностике этого заболевания (14).

Последующая расшифровка молекулярно-генетических механизмов ХМЛ позволила разработать методы медикаментозного лечения, приводящего к элиминации клона, содержащего эту хромосому (8-10, 12).

Открытие специфических препаратов и, в частности, ингибитора тирозинкиназы иматиниб мезилата (ИМ) ознаменовало новую эру в лечении ХМЛ. Применение этого препарата в течение 5 лет показало его высокую эффективность (9).

Однако ряд проблем, связанных с оптимизацией эффективности лечения ИМ остается нерешенным.

В частности, крайне скудный и отрывочный характер носят сведения, касающиеся особенностей течения ХМЛ в зависимости от возраста пациентов и степени заболевания.

В связи с указанной целью настоящего исследования был сравнительный цитогенетический анализ крови больных ХМЛ до и после лечения ИМ и установление эффективности терапии в зависимости от частоты Ph-хромосомы в крови больных, сроков воздействия препаратом и возраста пациентов.

Объекты и методы исследования

Объектами для цитогенетического исследования послужили 45 пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом, которые лечились в Институте гематологии и трансфузиологии им. Эйбатова, где и проводилась наша работа. Исследования проводились в течение 25 месяцев.

В исследование были включены 21 мужчина и 24 женщины. Данные пациенты были выбраны для цитогенетических исследований на основании консилиума врачей и были разделены на три возрастные группы - 15-25 лет, 25-50 лет, 50-76 лет.

В настоящее время основным методом мониторинга заболевания ХМЛ является цитогенетическое определение содержания Ph-позитивных клеток в костном мозге и в периферической крови. В нашей работе исследовалась кровь больных.

Для определения цитогенетического ответа оценивалось количество Ph-позитивных клеток по отношению к числу клеток, не несущих Ph-хромосому, количество исследованных метафаз при этом должно быть не менее 20.

При цитогенетическом анализе использовался метод G-окрашивания. Этот метод впервые был использован для окрашивания хромосом человека английской исследовательницей Маретой Сибрайт в 1972 г. и практически в неизменном виде используется до настоящего времени (4).

Цитогенетические исследования в клетках периферической крови проводились до начала терапии и после различных сроков лечения у больных, находящихся на различных стадиях ХМЛ.

В зависимости от стадии ХМЛ больным определялись начальные дозы ИМ от 400 до 600-800 мг.

В зависимости от степени выраженности осложнений применялось дополнительное лечение аллопуринолом, гидроксимочевинной (Гидреа) и др., а также проводилась коррекция доз согласно рекомендациям, изложенным в пособии для врачей под ред. Туркиной А.Е. «Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом», 2005 (3).

На основании проведенного нами цитогенетического анализа была получена характеристика видов ответа на примененную терапию согласно следующей шкале:

Цитогенетический ответ (ЦО):

- *Полный (ПЦО) Ph+клеток 0%*;
- *Частичный (ЧЦО) Ph+ клеток 1% - 35%*
- *Малый (МЦО) Ph+клеток 36 - 65%*
- *Минимальный (МинЦО) Ph+клеток 66-95%*
- *Отсутствие (нетЦО) Ph+клеток более чем в 95%*

Данная шкала позволила оценить эффективность лечения ИМ.

Результаты и обсуждение

Выше было указано, что важнейшим цитогенетическим показателем ХМЛ является наличие Ph-хромосомы, названной филадельфийской по месту работы ее первооткрывателей Питера Ноуэлла и Дэвида Хангефорда (14).

Данная хромосома возникла путем транслокации гена ABL с длинного плеча хромосомы 9 на часть гена BCR хромосомы 22. В результате данной транслокации фрагмент гена BCR и гена ABL образуют единую рамку считывания (см. рис.1). Транскрипция гена BCR-ABL приводит к образованию онкобелка и трансформации стволовых клеток в лейкемиче-

ские. Кроме того, белок BCR-ABL подавляет репарацию ДНК, вызывая неустойчивость генома (11).

Препарат ИМ блокирует транскрипционную активность гена BCR-ABL (10). Открытие препарата строго направленного патогенетического действия, получившего название иматиниб мезилата (ИМ), способного подавлять пролиферацию позитивных по BCR-ABL клеточных линий на 92-98%, ознаменовало начало новой эры в терапии ХМЛ (7).

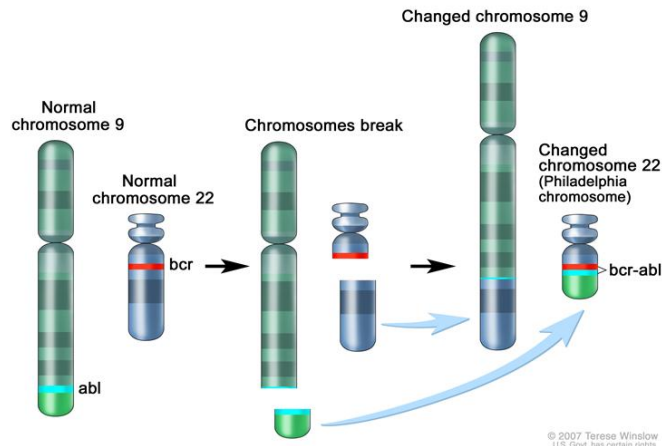


Рис 1. Процесс образования филадельфийской (Ph) хромосомы (6)

В последние годы препарат ИМ начал довольно широко применяться в лечении ХМЛ (1,2,8).

В своих исследованиях мы провели сравнительный цитогенетический анализ влияния ИМ на частоту Ph-хромосомы в зависимости от начального ее содержания в крови больных, их возраста, состояния и сроков лечения.

В таблице 1 приводятся данные больных ХМЛ 15-25 лет, начавших лечение на различных стадиях заболевания.

Из таблицы следует, что пациент №1 поступил с низким уровнем Ph-хромосомы (10%). После 3-х месячного лечения ИМ в дозе 400 мг, был получен полный цитогенетический ответ (ПЦО). В результате прекращения лечения по собственному желанию, уровень Ph-хромосомы возрос до 38%, последующее лечение с дозой препарата в 400 мг вновь привело к ПЦО.

Похожая картина наблюдалась у пациента №4.

У больных №9, 10, 11, 13, 14 имевших низкий уровень Ph-хромосомы и у больных № 3, 8 со средним уровнем Ph-хромосомы, получавших непрерывное лечение в течение 3-12 месяцев, был получен ПЦО.

У больных под номерами № 5, 6, 15 с высоким уровнем Ph-хромосомы (60-80%) непрерывное лечение дало ЧЦО (2- 15%)

Представляют интерес больные под № 2 и 12. У первого был очень высокий уровень Ph – хромосом (96%) и 6 месячное лечение не дало ре-

зультата, однако, последующая комбинированная терапия ИМ + Гидроксимочевина (Гидреа) дало ЧЦО (уровень Ph – хромосом снизился до 19%).

У больного № 12 была схожая картина, ИМ не давал результата, и только комбинированная терапия с тремя препаратами (Гливек + Гидреа + Аллопуринол) дало ЧЦО (Ph –хромосомы 18%).

Больной №7 с уровнем Ph –хромосом 98% не смог воспринять лечение ИМ и скончался, не успев принять дальнейшего лечения.

Результаты цитогенетического анализа крови больных ХМЛ в возрасте 25-50 лет приведены в таблице 2. Из данных таблицы следует, что у больных №9 и 12, поступивших с низким уровнем Ph-хромосом, полный курс лечения в течении 3-12 месяцев привел к ПЦО.

У больных № 3, 4, 7, 17 с уровнем Ph-хромосом от 25-35% наблюдалось постепенное снижение количества Ph-хромосом и ПЦО был достигнут к 6-12 месяцев лечения.

У больных № 2, 6, 14, 15 с уровнем Ph-хромосом от 40-55% наблюдался как ЧЦО, так и ПЦО.

У больных № 8, 10, 13 имевших высокую частоту Ph-хромосом, после 6-12 месяцев лечения получен ЧЦО (8-17%)

У больного №5 лечение с возрастающей дозой препарата наблюдался слабый эффект и к концу наблюдения был достигнут МЦО (46%).

В таблице 3 приводятся результаты цитогенетического анализа крови больных в возрасте 55-75 лет.

Из данных таблицы следует, что у поступивших с очень низким уровнем Ph-хромосом (2-5%) лечение в течение 3 месяцев дало ПЦО, который сохранился до конца наблюдения.

У больных № 8, 9 с уровнем Ph- хромосом 14-20% ПЦО был достигнут после 6 месяцев.

У больных № 1, 10, 13, поступивших с уровнем Ph- хромосом от 36-45% отмечено медленное действие препарата и только к концу 12 месяца был получен ПЦО.

У больных № 5, 15 имевших высокий уровень Ph- хромосом также наблюдался медленный эффект от действия препарата и лишь к 12 месяцу отмечен ЧЦО (5-20%).

Двое больных с высоким уровнем Ph- хромосом лечение ИМ не восприняли и скончались.

Больным 2,6, 12 с высоким уровнем Ph- хромосом помимо препарата ИМ было назначено лечение препаратом Гидреа в связи с высоким уровнем лейкоцитов ЧЦО был получен к 6-12 месяцам (12-15%).

Анализ полученных результатов показывает, что основным условием успешного лечения иматиниб мезилатом является раннее обнаружение болезни и низкий уровень Ph- хромосом в крови больных.

Таблица 1

Результаты цитогенетического анализа у больных ХМЛ 15-25 лет

№	Год рождения	Дата постановки диагноза	Частота Ph-хромосом до лечения	Цитогенетический ответ после 3 месяцев лечения ИМ(доза)	Цитогенетический ответ после 6 месяцев лечения ИМ (доза)	Цитогенетический ответ после 12 месяцев лечения ИМ (доза)
1	2	3	4	5	6	7
1	1994	03.08.11	10% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,Ph+ негатив	Не получал лечения 38% МЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,Ph+ негатив
2	1994	08.01.12	96% 46,XX,PH+позитив	600 мг в сутки 88% Мин ЦО 46,XY,PH+позитив	800 мг в сутки 85% Мин ЦО 46,XY,PH+позитив	600 мг ИМ+2 кап Гидреа ЧЦО 19% 46,XY,PH+позитив
3	1993	25.09.12	30% 46,XX,PH+позитив	400 мг в сутки 12% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
4	1992	17.07.13	15% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	Не получал лечение ЧЦО 10% 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки через день ЧЦО 3 % 46,XY,PH+позитив
5	1992	11.12.12	70% 46,XY,PH+позитив	600 мг в сутки 45 % МЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 30% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XY,PH+позитив
6	1991	07.08.12	78% 46,XX,PH+позитив	600 мг в сутки (изначально пил ГИД-РЕА 2 месяца) 50% МЦО 46,XY,PH+позитив	600 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 2% ЧЦО 46,XY,PH+позитив
7	1991	18.12.12	98% 46,XX,PH+позитив	Препарат не воспринимался	_____	_____

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
8	1989	12.02.13	20% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
9	1989	19.02.10	14% 46,XX,PH+позитив	400 мг в сутки 2% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
10	1988	10.07.09	10% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 3% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
11	1988	11.12.09	2% 46,XX,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
12	1987	19.02.10	75% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 68% Мин ЦО 46,XY,PH+позитив	2 капсулы Гид- реа+аллопуринол 65% Мин ЦО 46,XY,PH+позитив	2 капсулы Гид- реа+аллопуринол+ 400 мг ИМ 18% ЧЦО 46,XY,PH+позитив
13	1986	14.08.09	13% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
14	1985	08.01.10	5% 46,XX,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив
15	1984	08.01.10	60% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 35% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 5% ЧЦО 46,XY,PH+позитив

Таблица 2

Результаты цитогенетического анализа у больных ХМЛ 25-50 лет

№	Год рождения	Дата постановки диагноза	Частота Ph-хромосом до лечения	Цитогенетический ответ после 3 месяцев лечения ИМ(доза)	Цитогенетический ответ после 6 месяцев лечения ИМ (доза)	Цитогенетический ответ после 12 месяцев лечения ИМ (доза)
1	2	3	4	5	6	7
1	1981	18.10.11	85% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 60% МЦО 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 25% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 10% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив
2	1981	10.07.12	50% 46,XY,Ph+позитив	400 мг в сутки 28% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 10% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 2% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив
3	1978	08.11.12	35% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 16% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 10% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
4	1976	29.01.12	26% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 19% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
5	1975	10.07.12	95% 46,XY,Ph+позитив	600 мг в сутки 78% Мин ЦО 46,XX,Ph+позитив	800 мг в сутки 60% МЦО 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 46% МЦО 46,XX,Ph+позитив
6	1974	17.12.12	45% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 8% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
7	1973	31.09.11	25% 46,XY,Ph+позитив	400 мг в сутки 6% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
8	1971	08.05.12	69% 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 45% МЦО 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 37% МЦО 46,XX,Ph+позитив	800 мг в сутки 8% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
9	1968	11.11.12	15% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив	400мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
10	1967	10.10.12	85% 46,XY,Ph+позитив	600 мг в сутки 54% МЦО 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 22% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив
11	1966	01.01.13	30% 46,XY,Ph+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 5% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
12	1965	28.06.12	10% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XX,Ph+негатив
13	1965	17.12.11	76% 46,XX,Ph+позитив	600 мг в сутки 45% МЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 17% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив
14	1964	19.12.11	55% 46,XY,Ph+позитив	400 мг в сутки 30% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 25% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив
15	1963	11.11.12	47% 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 25% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив	400 мг в сутки 7% ЧЦО 46,XX,Ph+позитив

Таблица 3

Результаты цитогенетического анализа у больных ХМЛ 55-75 лет

№	Год рождения	Дата постановле- ния диагноза	Частота Ph-хромосом до лечения	Цитогенетический ответ после 3 месяцев лечения ИМ(доза)	Цитогенетический ответ после 6 месяцев лечения ИМ (доза)	Цитогенетический ответ после 12 месяцев лечения ИМ (доза)
1	2	3	4	5	6	7
1	1959	20.11.11	45% 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 25% ЧЦО 46,XY,Ph+ позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,Ph+ негатив
2	1958	09.10.12	90% 46,XX,PH+позитив	600 мг в сутки 70% МинЦО 46,XY,PH+позитив	600 мг в сутки 50% МЦО 46,XY,PH+позитив	600 мг ИМ+2 кап Гидреа 20% 46,XY,PH+позитив
3	1957	17.07.12	5% 46,XX,PH+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,XY,PH+негатив	400 мг в сутки 0% 46,XY,PH+позитив
4	1957	31.07.12	60% 46,XY,PH+позитив	Не получал лечение 63% МЦО 46,XY,PH+негатив	смерть	смерть
5	1956	31.07.12	70% 46,XY,PH+позитив	600 мг в сутки 45 % МЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 40% МЦО 46,XY,PH+позитив	600 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XY,PH+позитив
6	1954	08.01.12	78% 46,XX,PH+позитив	600 мг в сутки + 2 кап- сулы Гидреа 25% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 20% ЧЦО 46,XY,PH+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,XY,PH+позитив
7	1952	25.09.12	98% 46,XY,PH+позитив	800 мг в сутки Лечение не воспринял скончался	_____	_____

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
8	1951	11.12.11	20% 46,XX,РН+позитив	400 мг в сутки 10% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
9	1949	10.07.12	14% 46,XX,РН+позитив	400 мг в сутки 2% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
10	1946	10.07.12	40% 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 5% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
11	1945	11.12.12	3% 46,XX,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
12	1945	19.01.13	75% 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 68% Мин ЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 50% МЦО 46,ХУ,РН+позитив	2 капсулы Гидреа + 400 мг ИМ 15% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив
13	1943	14.11.12	36% 46,XX,РН+позитив	400 мг в сутки 19% ЧЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 10% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
14	1941	08.09.12	5% 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив	400 мг в сутки 0% ПЦО 46,ХУ,РН+негатив
15	1938	08.12.11	60% 46,XX,РН+позитив	400 мг в сутки 35% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 15% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив	400 мг в сутки 5% ЧЦО 46,ХУ,РН+позитив

Как следует из наших данных эффект лечения ИМ, своевременно принятым при низком уровне Ph- хромосомы наиболее эффективно приводит к ПЦО или ЧЦО с довольно резким снижением уровня Ph- хромосомы до 2-5%, т.е. наблюдается полная или почти полная ремиссия.

Следует отметить, что этот эффект наблюдается во всех возрастных группах больных. Не обнаружены также различия в реакциях больных мужского и женского пола.

Условием успешного лечения является также последовательное применение препарата без перерывов. Следует также отметить очень медленную степень снижения уровня хромосом у больных в возрасте от 55 до 76 лет.

За редким исключением, при более высоких уровнях Ph-хромосом чаще наблюдается ЧЦО в пределах 10-25%.

При этом, вновь следует подчеркнуть, что терапевтический эффект у больных в возрастной категории 55-76, наступает значительно медленнее. Необходимо отметить, что у данных больных для получения наилучшего терапевтического эффекта применялась комбинированная терапия с гидроксимочевинной (в случае с очень повышенным количеством лейкоцитов) и аллопуринолом (для выведения из организма мочевой кислоты).

Следует отметить, что состояние больного, даже независимо от возраста может существенно влиять на эффективность терапии и это также требует комбинированного лечения.

Результаты наших исследований показали, что в процессе лечения при необходимости нужна коррекция доз.

Выводы

1) Приоритетность иматиниб мезилата в качестве наиболее перспективного и малотоксичного препарата первой линии терапии хронической фазы ХМЛ обоснована высокими показателями ремиссий: цитогенетических;

2) Раннее начало терапии иматиниб мезилатом является важным фактором ее эффективности, однако достижение полного цитогенетического ответа возможно и у больных с длительным течением болезни;

3) Нашими исследованиями установлено, что предшествующая терапия отрицательно влияет на эффективность ИМ;

4) Достижение отсроченного или потерянного полного цитогенетического ответа в ряде случаев возможно путем эскалации дозы до 600 мг для больных в хронической фазе и до 800 мг в фазе акселерации ХМЛ;

5) Для больных с бластным кризом ХМЛ, протекающим подобно острому лейкозу с быстрой прогрессией и непродолжительной выживаемостью, основным методом лечения остается полихимиотерапия, поскольку прогноз у этих пациентов на монотерапии иматиниб мезилатом крайне неудовлетворительный;

6) На основе полученных данных, можно судить о влиянии возраста на результат цитогенетических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Хронический миелолейкоз. В кн.: Гематология детского возраста. Руководство для врачей. СПб, Гиппократ, 1998, с.440-450
2. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007, с. 552-585
3. Туркина А.Г., Хорошенко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом (пособие для врачей), М., 2005, с.25
4. Cella D., Tulsy D. QOL in Cancer: Definition, Purpose and Method of Measurement. Cancer Invest 1993; 11(3): 327-336
5. Chandra Joya, Jeannette Tracy, David Loegering, et al. Adaphostininduced Oxidative Stress Overcomes BCR/ABL mutation-dependent and - independent Imatinib Resistance . Blood 2006; 107 (6): 2501-2506.
6. Chopra R., Pu Q.Q., Elefanty A.G. Biology of BCR-ABL. Blood Reviews, 1999; 13:211-29
7. Druker B., Talpaz M., Debra J. et al. Efficacy and Safety of Specific Inhibitor of the Bcr-Abl Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2001; 344(14): 1031-1037
8. Druker BJ. Imatinib as a Paradigm of Targeted Therapies. Adv Cancer Res 2004;91:1-30.
9. Druker B.J. et al. Five-year follow-up of Patients receiving Imatinib for Chronic Myeloid leukemia. N Engl J Med. Dec. 7, 2006; 355: 2408-1
10. Druker B. J. Circumventing Resistance to Kinase-Inhibitor Therapy. N Engl J Med 2006; 354: 2594-2596
11. Fialkov P., Martin P., Najfeld V., et al. Evidence for Multistep Pathogenesis of Chronic Myelogenous Leukemia. Blood, 1981; 58: 158-163
12. Gordon M.Y., J.M. Goldman. Cellular and Molecular Mechanisms in Chronic Myeloid Leukaemia: Biology and Treatment. Br. J. of Haematology 1996; 95: 10-20
13. Harnden D.G. Cytogenetics of human neoplasia. In: Genetics of Human Cancer, Mulvihill J.J., Miller R.W., Fraumeni J.F.Jr (eds), Raven, New York, 1977, pp. 87-104
14. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia, 1960, Science, 132, 1497

XRONİKİ MİELOİD LEYKOZA TUTULMUŞ XƏSTƏLƏRİN QANININ İMATİNİB MEZİLATLA MÜALİCƏYƏ QƏDƏR VƏ SONRAKI SİTOGENETİK TƏDQIQI

R.A.QULİYEV, A.İ.AXUNDAZƏ, S.A.ƏHMƏDZADƏ

XÜLASƏ

Hazırkı iş imatinib mezilatın mieloid leykoza tutulmuş xəstələrə terapevtik təsirinin sitogenetik öyrənilməsinə həsr olunmuşdur. Yaşdan və preparatın istifadə müddətindən asılı olaraq preparatın terapevtik effektinin müqayisəli analizi verilir.

Müəyyən olunmuşdur ki, imatinib mezilatın tətbiqinin tez başlanması müalicənin effektivliyinin əsasını təşkil edir.

Bununla belə xəstəliyi uzun sürən xəstələrin remissiyası da mümkündür.

Açar sözlər: xroniki mieloleykoz, Ph-xromosom, imatinib mezilat preparatı, onkozüal BCR-ABL

**THE CYTOGENETIC STUDY OF BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC
MYELOID LEUKEMIA BEFORE AND AFTER THE TREATMENT WITH
IMATINIB MESYLATE**

R.A.GULIYEV, A.I.AKHUNDZADEH, S.A.AHMADZADEH

SUMMARY

This work is dedicated to the results of cytogenetic studies of therapeutic effect of imatinib mesylate on patients with chronic myeloid leukemia. The results of the comparative analysis of the therapeutic effect of the drug depending on terms of use and the age of patients are given.

It has been determined that the early start of treatment with imatinib mesylate is the basis of therapy effectiveness. In addition, the remission in patients with long-term illness is also possible.

Key words: chronic myeloid leukemia, Ph-chromosome, imatinib mesylate, oncoprotein BCR-ABL

Поступила в редакцию: 16.04.2014 г.

Подписано к печати: 05.11.2014 г.