

3. Если число тромбоцитов более  $28,5 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием клиники ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания крови не могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Пациент не нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

4. Если 1 или 2 из 3-х названных признаков достигают (или не достигают) диагностический порог (доказанный ССВО, активность факторов протромбинового комплекса менее 40 % и содержание тромбоцитов крови менее  $28,5 \times 10^9/\text{л}$ ), то имеющейся информации недостаточно для принятия решения, процедуру распознавания повторяют через 12–24 ч.

Для оценки эффективности предлагаемого способа распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение, обследована экзаменационная выборка из 109 пациентов. На день включения в исследование по результатам обследования для каждого пациента экзаменационной выборки было сформулировано заключение о возможности (или не возможности) кровотечения в течение ближайших 24 ч. В зависимости от исхода ситуации через сутки выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа больных с кровотечением — 24 пациента, 2-я подгруппа — 85 детей, у которых в течение ближайших суток кровотечения не было.

Экспертиза прогноза вероятности кровотечения после оценки ситуации по 3 признакам показала, что положительный прогноз кровотечения был сформулирован у 19 пациентов из 24-х, у которых кровотечение имело место. В 5 наблюдениях — был высказан отрицательный прогноз. Из 85 пациентов, у которых не было кровотечения,

прогноз об отсутствии кровотечения был высказан в адрес 70 пациентов. У 15 пациентов было заподозрено кровотечение. Специфичность (Sp) метода по результатам оценки экзаменационной выборки достигла  $70/85 = 0,82$ ; чувствительность (Se) составила  $19/24 = 0,79$ . Правильных ответов — 89 (82 %), ошибочных — 20 (18 %).

Таким образом, определение диагностического порога уровня тромбоцитов менее  $28 \times 10^9/\text{л}$  и активности факторов протромбинового комплекса менее 40 % у пациентов с клиникой доказанного системного воспалительного ответа на генерализацию инфекционного процесса позволяет высказать предположение о развитии геморрагических осложнений в течение ближайших суток. Если нет признаков ССВО, ассоциированного с инфекцией, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов менее  $16,5 \times 10^9/\text{л}$ . Если число тромбоцитов более  $28,5 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания не могут быть самостоятельной причиной кровотечения, а пациент не нуждается в неотложной ситуационной гемостатической терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Румянцев, А. Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Самочатова. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 504 с.
2. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? // R. Frederick [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2007. — Vol. 120, № 2. — P. 99–106.
3. Дмитриев, В. В. Селективная коррекция нарушений гемостаза у детей с острым лейкозом и злокачественными новообразованиями / В. В. Дмитриев, И. А. Дунаев // *Онкогематология*. — 2009. — № 4. — С. 22–26.
4. Румянцев, А. Г. Клиническая трансфузиология / А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1988. — 575 с.

УДК 616.155.392-08-036.12

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (ГЛИВЕК) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Е. В. Зуховицкая<sup>1</sup>, О. П. Чайковская<sup>1</sup>, Н. Ф. Василевская<sup>2</sup>, Ю. Н. Селило<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница, г. Гродно

Изучена эффективность лечения иматинибом у 15 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), находящихся на различных фазах заболевания на базе гематологического отделения УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Эффективность терапии оценивали по качественным параметрам, к которым относятся: динамика размеров селезенки, данные клинического и биохимического анализов крови, морфологического анализа костного мозга, клинической эффективности и долгосрочных результатов, а также безопасность лекарственного препарата иматиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, толерантным к традиционной цитостатической терапии в хронической фазе и в фазе акселерации при многократном использовании. Лечение начиналось с дозы 400 мг/сутки.

К концу 3-го мес. от начала лечения иматинибом был получен полный гематологический ответ у 86 % больных ХМЛ с хронической фазой и продвинутой фазой болезни, что является хорошим результатом для широкой клинической практики. Проведенная работа показала, что препарат обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и относительно редко вызывает гематологические и не гематологические осложнения в сравнении с традиционно проводимой химиотерапией. Лечение иматинибом значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни и позволило получить клиническую и гематологическую ремиссию.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, иматиниб, полный гематологический ответ.

## RESULTS OF THE APPLICATION OF IMATINIB (GLIVEK) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOLEUKEMIA

E. V. Zuhovitskaya<sup>1</sup>, O. P. Chaikovskaya<sup>1</sup>, N. F. Vasilevskaya<sup>2</sup>, Yu. N. Selilo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Hospital

The efficacy of the treatment of 15 patients with chronic myeloleukemia (CML) of different severity in the Hematology Department of the Gomel Regional Clinical Hospital has been studied. The therapy efficacy was assessed by qualitative parameters, which include dynamics of spleen size, data on clinical and biochemical blood tests, morphological analysis of marrow for clinical efficacy and long-term results and safety of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia, tolerant to traditional cytostatic therapy in the chronic phase and acceleration phase in multiple use. The treatment 1st included the dose of 400 mg/day.

The full hematological response was received in 86 % patients with CML in its chronic or advanced phases by the end of three months from the beginning of the treatment with imatinib, which was a good result for wide clinical practice. The performed research showed that the preparation was highly effective, possessed good tolerance and relatively seldom caused hematological and non-hematological complications in comparison with the traditionally performed chemotherapy. The treatment with imatinib considerably improved the results of the therapy of the patients with the progressing stage of the disease and made it possible to receive clinical and hematological remission.

**Key words:** chronic myeloleukemia, imatinib, full hematological response.

Существенные успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) связаны с открытием принципиально новых, патогенетически направленных препаратов, создание которых позволило по-другому взглянуть на проблему терапии этого заболевания.

Иматиниб мезилат (Гливек) — первый селективный ингибитор тирозинкиназы, который подавляет пролиферацию и апоптоз клеточных линий, позитивных по Bcr-Abl, а также молодых лейкозных клеток у пациентов хроническим миелолейкозом с положительной Филадельфийской хромосомой [1-3]. Точно направленный механизм действия препарата обеспечивает его высокую противоопухолевую активность, низкую токсичность лечения и хорошее качество жизни пациентов [4]. Подтверждена возможность эффективного лечения пациентов хроническим миелолейкозом в хронической фазе после неудачного применения традиционной терапии (гидроксимочевина, бусульфан,  $\alpha$ -интерферон), а также в продвинутых стадиях заболевания [5]. Несмотря на очевидные успехи в лечении ХМЛ, ряд проблем с применением иматиниба остается нерешенным.

### Цель исследования

Оценка клинической эффективности и долгосрочных результатов, а также безопасности

лекарственного препарата иматиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, толерантным к традиционной цитостатической терапии в хронической фазе и в фазе акселерации при многократном использовании.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 15 взрослых пациентов: 5 (33 %) мужчин и 10 (67 %) женщин, получавших терапию в отделении гематологии УЗ «ГОКБ» с последующим лечением иматинибом в амбулаторных условиях. Средний возраст пациентов составил —  $43,5 \pm 11,8$  года. У всех больных был верифицирован диагноз ХМЛ с наличием Филадельфийской хромосомы, в хронической фазе, толерантным к традиционной терапии и в фазе акселерации. Один пациент (код 08) исключен из исследования после 19 дней приема иматиниба в связи с индивидуальной непереносимостью препарата, проявившейся не купируемой приемом антигистаминных препаратов генерализованной кожной сыпью. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 75 (медиана — 35) мес. Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 0 до 42 (медиана — 25) мес. Показатели, используемые для оценки гематологического статуса больных на момент начала терапии иматинибом, представлены в таблице 1, 2.

Таблица 1 — Показатели периферической крови на момент начала исследования

Код	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Миелоциты + метамиелоциты (%)	Бласты + промиелоциты (%)	Базофилы (%)	Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Гемоглобин (г/л)
01	32,0	6	0	3	420,0	153,0
02	25,7	4	2	0	210,0	126,0
03	44,2	8	3	4	93,0	111,0
04	46,5	12	12	16	85,0	105,0

Окончание таблицы 1

Код	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Миелоциты + мегамиелоциты (%)	Бласты + промиелоциты (%)	Базофилы (%)	Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Гемоглобин (г/л)
05	29,7	11	1	7	435,0	120,0
06	84,6	7	15	3	399,0	106,0
07	47,1	7	0	3	438,0	124,0
08	39,3	3	0	4	157,0	146,0
09	45,2	0	0	1	239,0	135,0
10	42,3	0	0	0	448,0	115,0
11	33,8	5	5	29	168,0	119,0
12	62,2	8	9	14	542,0	95,0
13	43,6	2	3	5	236,0	116,0
14	48,4	23	15	8	118,0	104,0
15	28,2	3	2	3	316,0	122,0

Таблица 2 — Результаты анализа аспирата костного мозга на момент начала исследования

Код	Бласты	Промиелоциты	Миелоциты	Мегамиелоциты	Палочко-ядерные	Сегментоядерные	Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты	Красный ряд
01	1,50	4,75	9,75	10,00	15,00	45,50	1,25	0,75	5,75	2,50	2,75
02	3,25	3,75	5,50	10,75	18,50	24,00	2,50	0,00	16,00	2,25	13,00
03	3,50	13,25	16,75	15,25	20,25	19,00	4,50	1,00	1,25	2,00	2,75
04	8,00	6,75	9,75	10,00	11,50	11,00	0,00	13,25	9,75	4,50	16,50
05	2,00	6,00	13,25	15,25	23,00	23,00	2,50	0,75	1,75	2,25	7,50
06	13,75	12,00	10,75	11,25	15,00	16,00	4,75	9,75	1,75	3,75	6,75
07	2,75	4,75	10,50	12,75	18,75	15,00	2,50	0,50	8,50	2,25	20,00
08	5,75	6,75	10,00	11,00	21,75	29,00	1,00	0,25	1,75	2,25	9,00
09	2,75	4,50	5,25	11,25	15,50	18,00	5,00	0,00	11,25	3,25	21,25
10	6,00	4,75	6,50	9,75	19,25	20,50	1,75	0,00	6,00	6,25	17,00
11	6,00	20,25	27,00	20,00	10,00	7,25	3,50	1,50	3,00	1,00	1,00
12	7,00	8,00	7,50	12,75	18,75	27,00	2,00	1,75	2,00	6,00	16,75
13	2,50	4,50	9,50	12,00	21,75	22,00	2,00	0,00	9,50	2,50	13,00
14	2,75	12,25	8,25	11,75	20,50	26,25	1,25	6,00	5,25	4,25	11,75
15	2,00	2,50	5,50	7,50	11,25	36,25	5,25	0,00	12,00	3,00	14,25

В работе использована модифицированная классификация признаков ХМЛ в фазе акселерации, предложенная Н. М. Kantarjian и соавт. в 1992 г. [6]. Данную фазу диагностировали при наблюдении хотя бы одного из следующих критериев: 1) 10–19 % бластных клеток в периферической крови и (или) костном мозге; 2) сумма бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови и (или) костном мозге  $> 20\%$ ; 3)  $> 20\%$  базофилов в периферической крови и (или) костном мозге; 4) персистирующая тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ), не связанная с терапией; 5) прогрессирующая спленомегалия и лейкоцитоз, резистентные к терапии; 6) появление дополнительных цитогенетических аномалий.

В соответствии с вышеперечисленными критериями у 6 больных (код 5, 6, 7, 11, 12, 14) в исследовании регистрировалась фаза акселерации ХМЛ.

Лечение иматинибом начинали со стартовой дозы 400 мг/сут. Динамику ответа на терапию оценивали на основании динамики размеров селезенки, данных клинического и биохимического анализов крови, морфологического

анализа костного мозга (через первые 3 мес. и далее каждые 6 мес.) после начала лечения иматинибом. Достижение полного гематологического ответа (ПГО) определяли в случае соблюдения следующих критериев: нормализация показателей периферической крови (лейкоциты в общем анализе крови не более  $10 \times 10^9/\text{л}$  при абсолютном числе нейтрофилов  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты – не более  $450 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие в лейкоцитарной формуле бластов и менее 5 % базофилов) и костного мозга (бласты  $< 5\%$ ); а также нормализация размеров селезенки.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют, что через 3 месяца терапии иматинибом у 12 (86 %) из 14 больных, завершивших исследование, была достигнута ПГО.

Следует отметить, что ПГО был зафиксирован уже через 6 недель от начала приема препарата у 13 (92 %) больных. Однако, у одного больного (код 14) через 3 мес. исследования были отмечены признаки прогрессии лейкоемического процесса, проявившиеся повышением

уровня лейкоцитов периферической крови, выраженным «левым сдвигом» лейкоцитарной формулы: содержание бластов и промиелоцитов достигло 21 %, миелоцитов и промиелоцитов — 24 %. К 6 мес. терапии у данного больного нормализовалась лейкоцитарная формула, однако уровень лейкоцитов периферической крови несколько превысил референтные значения, определяющие статус полной гематологической ремиссии.

У единственной пациентки (код 06) полная гематологическая ремиссия не была зафиксирована в течение всего времени приема исследуемого препарата: уровень тромбоцитов периферической крови, составлявший на момент начала исследования  $399 \times 10^9/\text{л}$ , на фоне приема иматиниба значительно повысился, достигнув максимума, составившего  $1067 \times 10^9/\text{л}$  к концу 1-го месяца лечения, после чего начал постепенно снижаться. Однако к концу 3-го мес. терапии показатели тромбоцитов значительно превышали норму ( $902 \times 10^9/\text{л}$ ). ПГО оставалась стабильным (длительность > 12 мес.) у 11 (73 %) больных. Кратковременная потеря ПГО вследствие перерывов в лечении наблюдалась у 3 (21 %) больных и затем была достигнута вновь на прежней или увеличенной дозе.

Гематологическая токсичность: снижение уровня нейтрофилов периферической крови  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  на фоне приема иматиниба отмечена у 3 (21 %) больных. У одной пациентки (код 11) нейтропения зафиксирована неоднократно: на 12-й неделе терапии уровень нейтрофилов периферической крови составил  $0,93 \times 10^9/\text{л}$ , на 16-й неделе —  $0,64 \times 10^9/\text{л}$ . Вместе с тем, после краткосрочной отмены препарата (на 1–3 дня) уровень нейтрофилов восстанавливался, не приводя к развитию инфекционных осложнений. Однократное снижение уровня нейтрофилов периферической крови отмечено у 2-х больных. Пациент (код 07): через 3 мес. нейтрофилы понизились до  $0,9 \times 10^9/\text{л}$ , в течение недели отмены препарата повысились до  $1,89 \times 10^9/\text{л}$ , в связи с чем прием иматиниба возобновлен в дозе 400 мг/сут, далее в течение всего времени исследования эпизодов нейтропении не отмечалось. Пациент (код 15): нейтропении ( $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ) зафиксирована через 3 мес. лечения, препарат временно был отменен с после-

дующим повышением уровня нейтрофилов до  $1,62 \times 10^9/\text{л}$  — в течение 12 дней. Эпизодов развития тромбоцитопении с уровнем клеток в периферической крови  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  в группе исследуемых больных не зафиксировано.

Вместе с тем значимого изменения уровней биохимических показателей, рекомендованных в качестве критериев оценки возникновения возможных не гематологических побочных эффектов исследуемого препарата (а именно: гипертрансаминаземии > 5 норм или гипербилирубинемии > 3 норм) не отмечено ни у одного пациента. Значимая негематологическая токсичность (оссалгии, миалгии, желудочно-кишечные расстройства, аллергические высыпания) наблюдалась у 3 (21 %) пациентов и имела место в первые месяцы лечения иматинибом.

В настоящее время все пациенты, получавшие иматиниб, живы и находятся на поддерживающей терапии данным препаратом.

#### Заключение

1. С начала лечения иматинибом (2008 г.) препарат показал свою высокую эффективность, хорошую переносимость и относительную редкость гематологических и не гематологических осложнений в сравнении с традиционно проводимой химиотерапией.

2. Появление иматиниба значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни и позволило получить клиническую и гематологическую ремиссию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia / M. Baccarani [et al.] // *Net. Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1809–1820.
2. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia / B. J. Druker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1031–1037.
3. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL-positive cells / B. J. Druker [et al.] // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 561–566.
4. Goldman, J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood.* — 2007. — Vol. 110. — P. 2828–2837.
5. Hehlmann, R. On behalf of the European Leukemia Net: Chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 342–350.
6. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon and low-dose cytarabine / H. M. Kantarjian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 772–778.

УДК 616-006.448-08-036.66

### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

И. А. Искров<sup>1</sup>, А. Л. Усс<sup>1</sup>, В. В. Смольникова<sup>2</sup>, Д. Г. Цвирко<sup>3</sup>, В. А. Змачинский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>2</sup>9-я городская клиническая больница, г. Минск;

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск

<sup>4</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет достигать ремиссии у 90 % пациентов с множественной миеломой.