

УДК: 616.155.392.8+616-08

Перехрестенко Т.П.

Вплив віку, статі пацієнтів, кількості лейкоцитів та розмірів селезінки на формування відповіді при лікуванні імаїнібом хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

Відділення захворювань системи крові (зав. відділення – проф. Н.М. Третяк)

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна

e-mail: tat2007@bigmir.net

Резюме. На сьогоднішній день остаточно не визначені фактори несприятливого прогнозу при формуванні оптимальної, субоптимальної відповіді та неефективності лікування при застосуванні хворим на ХМЛ імаїнібу. Метою дослідження було визначення впливу віку та статі хворих на формування різних рівнів відповіді при лікуванні імаїнібом, а також виявлення їх залежності від ініціальної кількості лейкоцитів та розмірів селезінки пацієнтів з ХМЛ. У дослідженні брали участь 447 хворих на ХМЛ, які лікувалися імаїнібом. Визначення рівнів відповіді, а саме оптимальної, субоптимальної відповіді та неефективності лікування, проводилося згідно з критеріями ELN, update 2010. На підставі проведених нами досліджень показано, що на формування відповіді при лікуванні імаїнібом не впливає вік пацієнтів, стать хворих може грати певну роль при формуванні субоптимальної відповіді та неефективності терапії. Хворі з субоптимальною відповіддю на лікування та неефективністю терапії мають статистично значну різницю за показниками кількості лейкоцитів та розмірів селезінки, порівняно з групою пацієнтів, які досягли оптимальної відповіді. Таким чином, отримані нами дані свідчать про вплив ініціальної кількості лейкоцитів, розмірів селезінки на формування відповіді на лікування імаїнібом хворих на ХМЛ, а також статі хворих на формування субоптимальної відповіді на 6-й та 12-й міс. терапії та неефективності терапії на 12-й та 18-й міс. та демонструють відсутність зв'язку між рівнем відповіді та віком хворих.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, імаїніб, вік, стать, число лейкоцитів, розмір селезінки.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Поява препарату імаїнібу мезилату докорінно змінила сучасний підхід до лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ). Повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) досягається у 75-85% пацієнтів, які отримують імаїніб в якості терапії першої лінії [10]. Настільки висока ефективність лікування призвела до зміни прогностичного значення деяких клінічних характеристик, які раніше мали значення для прогнозування перебігу ХМЛ [6]. В даний час показано, що одним з найважливіших прогностичних факторів для виживання є цитогенетична та молекулярна відповідь. Більш ніж 10-річний досвід спостереження за хворими ХМЛ свідчить про те, що отримання великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ) до 12 місяця терапії асоціюється з досягненням ПЦВ і подальшим сприятливим перебігом захворювання: 5-річне виживання таких хворих досягає близько 90%. Доцільним стало визначення факторів, що впливають на досягнення ПЦВ. Перш за все, ефективність лікування залежить від фази захворювання. Максимальна результативність препарату з точки зору подолання Ph⁺ клону показана при призначенні його у ранній хронічній фазі. Суттєвою проблемою при застосуванні імаїнібу у пізній хронічній фазі є нестабільність ПЦВ у 85% хворих і періодичне виявлення Ph⁺-клітин в кістковому мозку при динамічному кариологічному дослідженні кожні 6 місяців. У фазі акселерації частота ПЦВ та ВЦВ, за даними різних авторів, становить 24-44% [11, 3].

З метою оцінки можливості отримання ВЦВ в хронічній стадії різні автори проаналізували загальновідомі клініко-гематологічні параметри, що враховуються при складанні різних прогностичних моделей (спленомегалія; час, що минув після постановки діагнозу; кількість лейкоцитів; відсоток бластів і базофілів; відсоток метафаз, позитивних по Ph-хромосомі на початку терапії імаїнібом) і встановили їх взаємозв'язок з відповіддю на лікування [12]. Проте інші дослідники вважають, що тромбозитоз, лейкоцитоз, спленомегалія, анемія, базофілія не впливають на досягнення ПЦВ

у хворих в ранній хронічній фазі [4].

Літній вік завжди асоціювався з гіршими результатами лікування ХМЛ і є одним із факторів, включених у класифікації ризику, що були розроблені Sokal J. і Hasford J. [6]. Для пацієнтів, які отримують імаїніб, вік не є незалежним фактором несприятливого прогнозу [7]. При призначенні цього препарату в якості терапії першої лінії в хронічній фазі ХМЛ частота ПЦВ складала 87% у віковій групі ≥ 60 років проти 79% у більш молодих пацієнтів. Крім того, аналіз результатів лікування імаїнібом хворих похилого віку у фазі акселерації виявив збільшення частоти цитогенетичної відповіді в осіб від 60 років (67%), ніж у більш молодих хворих (47%) [3]. Таким чином, імаїніб мезилат змінив уявлення про вплив віку на результати лікування ХМЛ. Однак, на сьогоднішній день остаточно не відома роль віку у формуванні оптимальної, субоптимальної відповіді та неефективності лікування при застосуванні хворим на ХМЛ імаїнібу.

Враховуючи вищезазначене, **метою** дослідження було визначення впливу віку та статі хворих на формування різних рівнів відповіді при лікуванні імаїнібом, а також виявлення їх залежності від ініціальної кількості лейкоцитів та розмірів селезінки пацієнтів з ХМЛ.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні брали участь 447 хворих на ХМЛ, які лікувалися імаїнібом. Середній вік пацієнтів на момент обстеження склав 48,8 \pm 0,62 років.

Серед них було 262 жінки (55,5 \pm 2,3%) та 210 чоловіків (44,5 \pm 2,3%). Діагноз встановлювався на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові, цитологічного та цитохімічного дослідження кісткового мозку, обов'язковим було виявлення Ph-хромосоми стандартним цитогенетичним дослідженням та/або BCR-ABL транскрипту молекулярно-генетичним дослідженням.

Клініко-лабораторні, цитогенетичні дані визначали на момент первинної діагностики ХМЛ до початку лікування та під час лікування імаїнібом.

Критерієм цитогенетичної відповіді (ЦВ) була кількість залишкових клітин, які несуть Ph-хромосому (Ph-позитивних), (згідно з рекомендаціями The European LeukemiaNet (ELN), update 2010): ПЦВ – 0%, часткова ЦВ – 1-35%, ВЦВ – 0-35%, мала ЦВ – 36-65%, мінімальна ЦВ – 66-95%, відсутність ЦВ – більше 95%.

Визначення рівнів відповіді, а саме оптимальної, субоптимальної відповіді та неефективності лікування, проводилося також згідно з критеріями ELN, update 2010 [9]. Вивчення ефективності терапії імаїнібом проводилося відповідно до вимог щодо термінів моніторингу лікування (6, 12, 18 міс.). На 18 міс. застосування препарату оцінка відповіді здійснювалась за кількістю залишкових Ph хромосом: Ph=0 та Ph>0. Статистична обробка отриманих даних проводилася з допомогою програм Microsoft Excel 2007 та Statistica v. 10.0. Для досліджуваних показників, що виражалися кількісними значеннями і підкорялися нормальному закону розподілу, застосовували параметричні методи статистичного аналізу, а саме визначали його середнє значення, стандартну похибку та середньостатистичне відхилення. Статистично значимість відмінностей між показниками в різних групах визначали за t-критерієм Стьюдента [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл відповідей за їх рівнем хворих на ХМЛ залежно від терміну моніторингу ефективності лікування наведені в табл. 1. Середній вік пацієнтів на момент обстеження склав 48,8 \pm 0,62 років.

Середній вік пацієнтів, які мали оптимальну відповідь

Таблиця 1. Розподіл відповідей на лікування іматинібом залежно від терміну моніторингу

Термін моніторингу ефективності лікування	Рівень відповіді, % \pm п%		
	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Неефективність терапії
6 місяць	47,7 \pm 2,4	44,5 \pm 2,4	7,8 \pm 1,3
12 місяць	34,5 \pm 2,3	26,3 \pm 2,1	39,3 \pm 2,3
18 місяць	41,4 \pm 2,4	-	58,6 \pm 2,4

на 6-й місяць лікування, складав 48,0 \pm 0,96 років, субоптимальну - 49,5 \pm 0,92 років, неефективність терапії - 50,8 \pm 1,90 років. Через 12 міс. лікування середній вік пацієнтів з ХМЛ, у яких констатовано оптимальну відповідь, дорівнював 48,5 \pm 1,16 років, субоптимальну - 49,0 \pm 1,28 років та неефективність терапії - 49,1 \pm 0,96. На 18-й міс. моніторингу ефективності лікування ПЦВ досягнута у хворих, середній вік яких складав 48,4 \pm 1,06, у пацієнтів з незадовільною відповіддю середній вік дорівнював 48,7 \pm 0,82. Порівнюючи середній вік пацієнтів за рівнями відповіді залежно від терміну моніторингу ефективності лікування, статистично значної різниці не спостерігалось ($p > 0,05$). Іншими словами, ми встановили, що на формування відповіді на лікування іматинібом не впливає вік пацієнтів. Деякі автори вважають, що на виникнення несприятливого прогностичного фактору відповіді на терапію може впливати стать хворого [1]. Ми вирішили дослідити це припущення на нашій когорті хворих. Так, через 6 міс. лікування іматинібом у групі з оптимальною відповіддю було більше жінок, ніж чоловіків (111 та 102 відповідно), що складало (52,1 \pm 3,4) % та (47,9 \pm 3,4)%, тобто не було статистично значної різниці ($p > 0,05$). Однак і при субоптимальній відповіді на терапію переважала кількість осіб жіночої статі (116 проти 83), що складало (58,3 \pm 3,5) % хворих жіночої статі та (41,7 \pm 3,5) % чоловічої статі ($p < 0,05$). У групі з неефективністю терапії також переважали пацієнти жіночої статі (20 жінок, 15 чоловіків), що дорівнювало (57,1 \pm 8,4) % та (42,9 \pm 8,4) % відповідно ($p > 0,05$). При моніторингу на 12 міс. терапії у пацієнтів з оптимальною відповіддю кількість осіб жіночої та чоловічої статі була практично однаковою (76 жінок та 75 чоловіків), що складало (50,3 \pm 4,1) % та (49,7 \pm 4,1) % відповідно ($p > 0,05$). При субоптимальній відповіді жінок було 65, чоловіків - 50 і це складало (56,5 \pm 4,6) % та (43,5 \pm 4,6) % відповідно ($p < 0,05$). Неефективність лікування спостерігалася через 12 міс. у 102 жінок та 70 чоловіків, що дорівнювало (59,3 \pm 3,7) % та (40,7 \pm 3,7) % відповідно ($p < 0,05$). Через 18 місяців лікування іматинібом ПЦВ досягнута у 91 жінки та 84 чоловіків ((52,0 \pm 3,8) % та (48,0 \pm 3,8) % відповідно) ($p > 0,05$), незадовільна відповідь - у 142 жінок та 106 чоловіків, що складало (57,3 \pm 3,1) % та (42,7 \pm 3,1) %, $p < 0,05$. Хоча чіткої закономірності між статтю пацієнтів та відповіддю на лікування ми не знайшли, однак необхідно зауважити, що стать пацієнтів впливала на формування субоптимальної відповіді на 6-й та 12-й міс. терапії та неефективності терапії на 12-й та 18-й міс. Таким чином, на підставі проведених нами досліджень можна зробити висновок, що на формування відповіді при лікуванні іматинібом не впливає вік пацієнтів, стать хворих може грати певну роль при формуванні субоптимальної відповіді та неефективності терапії. Такі дані узгоджуються з припущеннями деяких дослідників, які вважають, що жіночий вік асоціюється з більш несприятливим перебігом захворювання [1].

Аналіз результатів досліджень з вивчення впливу ініціального лейкоцитозу та розмірів селезінки показав, що існує певна залежність формування відповіді від лейкоцитозу та спленомегалії (табл. 2).

Як видно з наведених даних, хворі з субоптимальною відповіддю на лікування та неефективністю терапії мають статистично значиму різницю за показниками кількості лейкоцитів та розмірів селезінки, порівняно з групою па-

Таблиця 2. Рівні відповіді на лікування іматинібом залежно від показників числа лейкоцитів та розмірів селезінки у пацієнтів на ХМЛ

Рівень відповіді	Кількість лейкоцитів під час встановлення діагнозу, *10 ⁹ /л	Розмір селезінки, см нижче реберної дуги
Оптимальна відповідь	37,78 \pm 3,35	2,64 \pm 0,58
Субоптимальна відповідь	106,01 \pm 16,79*	11,00 \pm 2,13 *
Неефективність терапії	126,10 \pm 10,96*	13,29 \pm 1,59*

Примітки: * - статистично значима різниця порівняно з оптимальною відповіддю

цієнтів, які досягли оптимальної відповіді. Наші результати узгоджуються з даними тих авторів, які вважають, що зазначені показники впливають на формування відповіді на лікування іматинібом.

Висновки

Отримані нами дані свідчать про вплив ініціальної кількості лейкоцитів, розмірів селезінки на формування відповіді при лікуванні іматинібом хворих на ХМЛ, а також статі хворих на формування субоптимальної відповіді на 6-й та 12-й міс. терапії та неефективності терапії на 12-й та 18-й міс. та демонструють відсутність зв'язку між рівнем відповіді та віком хворих.

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень з визначення причин формування оптимальної, субоптимальної відповіді та неефективності терапії при лікуванні хворих на ХМЛ розширить уявлення про механізми резистентності до терапії інгібіторами тирозинкінази.

Література

- Абдулкадыров К.М. Хронический миелолейкоз / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, О.А. Рукавицын. - СПб: «Специальная литература», 1998. - 464 с.
- Гойко О.В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: Навч. посібник / О.В. Гойко. - К.: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 2004. - 76 с.
- Курова Е.С. Клиническая эффективность молекулярно-направленной терапии в фазе акселерации хронического миелолейкоза: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.29 / Е.С. Курова. - М., 2003. - 21 с.
- Лломаи Э.Г. Эффективность лечения препаратом иматиниб больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.29 / Э.Г. Лломаи. - СПб, 2007. - 20 с.
- Туркина А.Г. Цитогенетический и молекулярный ответ - ранние маркеры эффективности терапии Гливексом больных Ph+ хроническим миелолейкозом / А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева // Фарматека. - 2004. - 18.-С. 48-54.
- A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group / J. Hasford, M. Pfirrmann, R. Hehlmann et al. / J Natl Cancer Inst. - 1998. - 90. - P. 850-858.
- Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia / J. Cortes, M. Talpaz, S. O'Brien et al. // Cancer. - 2003. - 98. - 1105-1113.
- Kantarjian H. Testing the prognostic model of Marin et al in an independent chronic myelogenous leukemia study group / H. Kantarjian, J. Cortes // Leukemia. - 2004. - 18. - P. 650.
- Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane et al. // J Clin Oncol. - 2009. - 27 (35). - P. 6041-6051.
- Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / S.G.

O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson et al. // N Engl J Med. – 2003. – 348. – P. 994–1004.

11. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study / M. Talpaz, R.T. Silver, B.J. Druker et al // Blood. – 2002. – 99. – P. 1928-1937.

12. Sneed T.B. Kantarjian H.M., Talpaz M. et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase / T.B. Sneed, H.M. Kantarjian, M. Talpaz // Cancer 2004. – 100. – P. 116-121.

Перехрестенко Т.П.

Влияние возраста, пола пациентов, количества лейкоцитов и размеров селезенки на формирование ответа при лечении иматинибом больных хронической миелоидной лейкемией

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»

Резюме. На сегодняшний день окончательно не определены факторы неблагоприятного прогноза при формировании оптимального, субоптимального ответа и неэффективности лечения при применении больным ХМЛ иматиниба. Целью исследования было определение влияния возраста и пола больных на формирование различных уровней ответа при лечении иматинибом, а также выявление их зависимости от инициального количества лейкоцитов и размеров селезенки пациентов с ХМЛ. В исследовании принимали участие 447 больных ХМЛ, которые лечились иматинибом. Определение уровней ответа, а именно оптимального, субоптимального ответа и неэффективности лечения, проводилось согласно критериям ELN, update 2010. На основании проведенных нами исследований показано, что на формирование ответа при лечении иматинибом не влияет возраст пациентов, пол больных может играть определенную роль при формировании субоптимального ответа и неэффективности терапии. Больные с субоптимальным ответом на лечение и неэффективностью терапии имеют статистически значимую разницу по показателям количества лейкоцитов и размеров селезенки по сравнению с группой пациентов, которые достигли оптимального ответа. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о влиянии инициального количества лейкоцитов, размеров селезенки на формирование ответа на лечение иматинибом больных ХМЛ, а также

пола больных на формирование субоптимального ответа на 6-й и 12-й мес. терапии и неэффективности терапии на 12-й и 18-й мес. и демонстрируют отсутствие связи между уровнем ответа и возрастом больных.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, иматиниб, возраст, пол, число лейкоцитов, размер селезенки.

T.P. Perekhrestenko

Influence of Age, Gender, Number of Leukocytes and Spleen Size on Response Formation during Imatinib Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia

The Department of Hemic System Diseases (the Head of the Department – Professor N.M. Tretiak)

SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"

Abstract. Nowadays factors of poor prognosis in the formation of an optimal, suboptimal response and treatment failure in the application of imatinib for CML patients have not been identified yet. The objective of the study was to determine the influence of age and gender on the formation of different levels of response in the imatinib treatment and to identify their dependence on an initial white blood cell count and spleen size in patients with CML. The study involved 447 patients with CML who were treated with imatinib. Determination of response levels, such as optimal, suboptimal response and treatment failure, was conducted according to the criteria ELN, update 2010. Our study showed that the formation of a response in the imatinib treatment did not affect patient's age. Gender may play a role in the formation of a suboptimal response and treatment failure. Patients with suboptimal response to treatment and treatment failure had a statistically significant difference in terms of the leukocytes number and spleen size in comparison with a group of patients who achieved an optimal response. Thus, our findings suggested the influence of the initial leukocytes number, spleen size on the formation of a response to imatinib treatment of CML patients. Gender of the patients had an influence on the formation of suboptimal response at 6th and 12th months therapy and treatment failure at the 12th and 18th months and showed no correlation between the level of response and the age of patients.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, age, gender, number of leukocytes, spleen size.

Надійшла 13.04.2015 року.

УДК 616.24–007.272–036.1–002.1:616.151.5–005.3

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Яковлева В.Г.

Стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з тяжким перебігом захворювання

Кафедра факультетської терапії та ендокринології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна

E-mail: toryriz@vandex.ru

Резюме. Метою дослідження було вивчення стану коагуляційного гемостазу у хворих з важким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у стабільну фазу захворювання шляхом комплексної оцінки параметрів коагулограми, а також визначення характеру порушень коагуляції і залежності цих змін від виразності системного запалення та одержуваної терапії.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 25 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, тобто з рівнем $\text{OFV}_1 < 50\%$ належної величини, з яких 14 (56,0%) пацієнтів отримували планову базисну терапію відповідно до стадії захворювання, включається інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС), а 11 (44,0%) - не приймали ІГКС або приймали ліки нерегулярно або приймали ІГКС в неадекватній дозі. Всім хворим було визначено показники коагуляції зовнішнього (протромбіновий індекс (ПІ), протромбінове відношення (ПВ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)), внутрішнього (активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)) шляхів згортання крові, а також параметри прокоагуляційної ланки гемостазу (тромбіновий час

(ТЧ), рівень фібриногену (ФГ)) і антикоагулянтної системи крові (рівень антитромбіну III (АТ III)). Рівень С-реактивного протеїну (СРП) плазми крові був визначений в якості маркера системного запалення у всіх обстежених.

Результати. Хворі ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, які не отримували відповідну стадії захворювання терапію, мали більш виражені зміни ПІ, ПВ і МНВ ($109,4 \pm 2,6\%$, $0,91 \pm 0,02$ і $0,89 \pm 0,02$ відповідно) у бік гіперкоагуляції, порівняно як з показниками хворих, терапія яких відповідала тяжкості захворювання ($96,2 \pm 6,4\%$, $1,04 \pm 0,07$ і $1,05 \pm 0,06$ відповідно), так і з показниками практично здорових обстежених ($96,8 \pm 2,4\%$, $1,03 \pm 0,02$ і $1,04 \pm 0,03$ відповідно). Рівні АЧТЧ, ТЧ, ФГ та АТ III в підгрупах були ідентичними показникам контрольної групи ($p > 0,05$). Рівень СРП сироватки крові хворих, які не отримували адекватну дозу ІГКС, за критерієм Манна-Уїтні був достовірно вищим за показник як практично здорових обстежених ($p < 0,01$), так і хворих, терапія яких включала ІГКС ($p < 0,05$).

Висновки. Хворі на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання,