

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЖЕНЕРИКОВ ИМАТИНИБА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

А.С. Лямкина, А.И. Аутеншлюс, П.Н. Мирошников, А.В. Дубровин

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: anna_lyam@mail.ru

EFFICACY OF APPLICATION OF GENERIC IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A.S. Lyamkina, A.I. Autenshlyus, P.N. Miroshnikov, A.V. Dubrovin

Novosibirsk State Medical University

У 55 пациентов, принимающих дженерик иматиниба Филахромин, была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема препарата (Strough). При остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови 900 и более нг/мл число больных, достигших ПЦГО и БМО, было достоверно выше ($p < 0,05$). При исходном лечении оригинальным препаратом иматиниба – Гливеком в сравнении с дженериком Филахромин – частота достижения полного клинико-гематологического ответа была одинаковой, а вероятность достижения полного цитогенетического ответа была выше при лечении Гливеком (89,5 и 73,3% соответственно), однако достоверных различий не получено. Частота достижения большого молекулярного ответа оказалась значимо выше при терапии Гливеком, чем при применении Филахромина (78,9 и 33,3% соответственно, $c < 0,01$). Побочные эффекты при применении Филахромина встречались чаще (у 66,6% больных), чем при применении оригинального препарата (44,7%).

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, концентрация иматиниба.

We have measured the residual concentration of imatinib in blood serum of patients, who have been treated with generic imatinib (Philachromin) in 24 ± 3 hours after last administration. Patients, who have residual serum blood level of imatinib higher 900 ng/ml, have attained complete hematologic response (CHO) and major molecular response (MMR) more often, than patients, who have lower level ($p < 0.05$). To compare treatment outcomes of original imatinib (Glivek) and generic imatinib (Philachromin) as initial therapy for CML, we have obtained no statistical differences in frequency of achieving of complete hematological response. The likelihood of achieving the complete cytogenetic response (CCR) is higher in patients, treated with original imatinib, than generic (89.5 and 73.3% respectively), as well as the frequency of achieving complete molecular response (78.9 and 33.3% respectively, $c < 0.01$). Adverse effects of generic imatinib have been observed more often, than adverse effects of original imatinib (66.6 and 44.7% respectively).

Key words: chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors imatinib concentrations.

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – тяжелое клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних предшественниках кроветворения [14, 15]. Наиболее изучен цитогенетический маркер ХМЛ, который получил название филадельфийской хромосомы (Ph+) – приобретенная хромосомная транслокация t (9; 22) (q34; q11) между 9 и 22 хромосомами, в результате чего на 22 хромосоме образуется химерный ген BCR-ABL. Продукт химерного гена BCR-ABL (белок с высокой тирозинкиназной активностью) – тирозинкиназа p210^{BCR-ABL} способен к аутофосфорилированию, приводящему к автономной активности клетки и практически полной ее независимости от внешних регуляторных механизмов. После присоединения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) BCR-ABL-тирозинкиназа начинает фосфорилирование различных белков, участвующих практически во всех процессах жизнедеятельности клетки. Активируется множество сигнальных путей как усиливающих пролиферацию

клетки, так и подавляющих апоптоз [21–24, 29, 31]. Усиленная пролиферативная активность и снижение чувствительности к апоптотическим сигналам приводит к быстрому накоплению лейкемических клеток. Характерный признак ХМЛ – способность к выходу незрелых клеток в периферическую кровь. В исследованиях Durig J. и др. и Peled A. и др. показано, что в гемопоэтических клетках, экспрессирующих ген BCR-ABL, снижена способность к связыванию с фибронектином. Нарушение адгезии клеток со стромой является следствием взаимодействия F-актина с актинсвязывающим участком белка p210^{BCR-ABL}, что, вероятно, приводит к ослаблению взаимодействия клетки с белками цитоскелета, снижению контакта со стромой в костном мозге и к выходу незрелых клеток в периферическую кровь [13, 28]. Таким образом, усиление пролиферативной активности опухолевых клеток, снижение чувствительности к апоптозу, нарушение процессов дифференцировки и повышенная способность незрелых гемопоэтических клеток-предшественников к выходу из костного мозга в периферическую кровь, постепенная полная потеря зависимости от BCR-ABL-тирозинки-

назы являются основными характеристиками лейкоэмических клеток при хроническом миелолейкозе [23, 32].

Современная терапия ХМЛ стремится к нескольким целям: достижение полной клинико-гематологической ремиссии (КГР), полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) (максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге, более чем в 1000 раз, и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210^{BCR-ABL}). Убедительно доказано, что получение цитогенетического ответа приводит к значительному увеличению выживаемости больных хроническим миелолейкозом [11, 12]. Получение БМО и стабильное снижение уровня транскрипта гена BCR-ABL является достоверным предиктором длительного сохранения КГР и ПЦО, тогда как нарастание уровня транскрипта указывает на увеличение клеток опухолевого клона и возможную потерю ПЦО [10, 25].

Появление новых лекарственных препаратов, ингибиторов атипичной тирозинкиназы (ИТК), коренным образом изменило прогноз течения заболевания у больных ХМЛ. Данный вид терапии сопоставим с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТТСК) по эффективности, а по безопасности – радикально превосходит ее [20]. Согласно данным ретроспективного анализа, в 2001 г. ХМЛ был наиболее частым показанием для проведения аллоТТСК, тогда как в 2005 г., вскоре после появления иматиниба, он стал занимать лишь 8-ое место среди других заболеваний, при которых проводилась трансплантация костного мозга. Согласно литературным данным, полный цитогенетический ответ удается добиться у 75–90% пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии [7, 8, 9, 18, 20, 26]. Расчетная медиана выживаемости при лечении иматинибом составляет более 15 лет [26]. Лечение ИТК наиболее эффективно в хронической фазе заболевания, тогда как в фазе акселерации полный гематологический и цитогенетический ответ удается достичь лишь в 71 и 24% случаев соответственно, а в фазе бластного криза прогноз остается неблагоприятным, медиана выживаемости составляет всего 6–8 месяцев [5, 27, 15]. Анализ результатов терапии ХМЛ свидетельствует о том, что у части больных не удается достичь полного цитогенетического ответа (ПЦГО), или впоследствии он утрачивается.

При достижении полного цитогенетического ответа в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни практически приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом его получают только около половины пациентов. Еще более редки случаи достижения полного молекулярного ответа (ПМО). Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – нилотиниба и дазатиниба – в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦГО и БМО, а также и по снижению риска трансформации в ФА/БК и увеличению общей выживаемости [4, 30]. В настоящее время, согласно критериям J.E. Sokal [17] и EUTOS [16], выделяют группу низкого, промежуточного и высокого риска. ИТК показали эффективность в лечении больных всех групп риска, однако наилучшие результаты по-

лучены при лечении пациентов из группы низкого риска. Двухлетняя выживаемость больных, относящихся к группе низкого риска составляет 98%, к группе промежуточного риска – 86,4% и к группе высокого риска – 35,6%. Трехлетняя выживаемость составляет 78,8, 55,6 и 23,8% соответственно [1]. У части больных с хроническим миелолейкозом из группы высокого риска, получающих монотерапию иматинибом, наблюдается первичная или вторичная резистентность к проводимой терапии. Среди механизмов развития резистентности к терапии иматинибом главная роль отводится мутациям киназного домена гена BCR-ABL [19].

В России в последние годы вместо оригинальных препаратов иматиниба используются дженерики, эффективность и безопасность которых требует дополнительного изучения. Дженерик (англ. *generic drug*) – лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием, либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. Отличающиеся от оригинального препарата остаточная концентрация препарата или количество побочных эффектов могут приводить к развитию первичной и вторичной резистентности, снижению приверженности пациентов к лечению и, в итоге, к снижению эффективности терапии.

Одним из способов оценки вероятности достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответа, а также токсичности препарата является изучение остаточной концентрации в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема препарата (C_{trough}), то есть перед очередным приемом иматиниба. Значимость этого метода показана в исследованиях, проведенных ранее у пациентов, принимающих оригинальный иматиниб – Гливек® [2, 3, 6].

Широкий диапазон имеющихся в настоящее время ИТК требует создания единой программы помощи больным хроническим миелолейкозом, достаточного финансирования из средств федерального и регионального бюджета, своевременного проведения современных цитогенетических и молекулярных методов исследования не только для диагностики, но и для мониторингирования эффективности терапии всеми видами используемых ингибиторов тирозинкиназы.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения дженерика иматиниба у больных хроническим миелолейкозом.

Материал и методы

С января 2004 по июль 2016 гг. в ГБУЗ Городской клинической больницы № 2 на учете состояли 104 больных хроническим миелолейкозом: в хронической фазе – 86 пациентов, в фазе акселерации – 11 человек и в фазе бластного криза – 7 человек.

В группу вошли 40,4% мужчин (42 человека) и 59,6% женщин (62 человека). Средний возраст больных составил $44,7 \pm 18,2$ года (от 16 до 78 лет), из всей группы обследуемых 81 пациент (77,8%) начал принимать ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) сразу после установления диагноза хронический миелолейкоз (в первые 6 месяцев), а 23 человека (22,1%) получали различную предшеству-

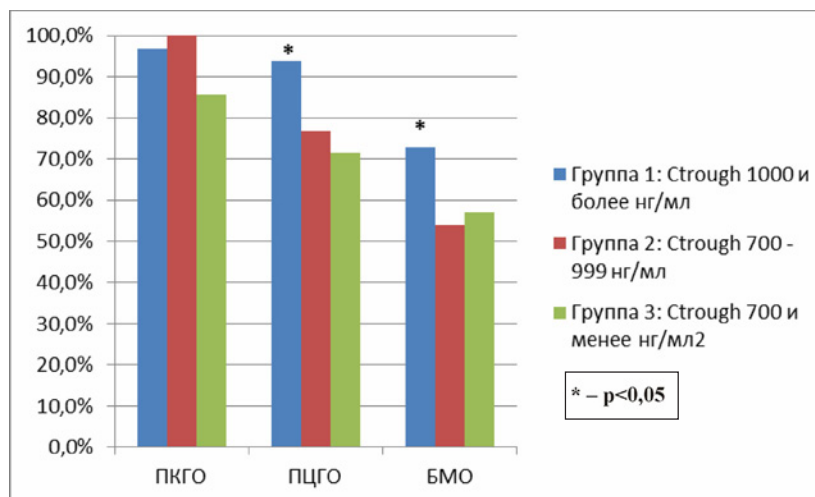


Рис. 1. Результаты лечения Филахромином (частота достижения полного клинико-гематологического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответа) в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3

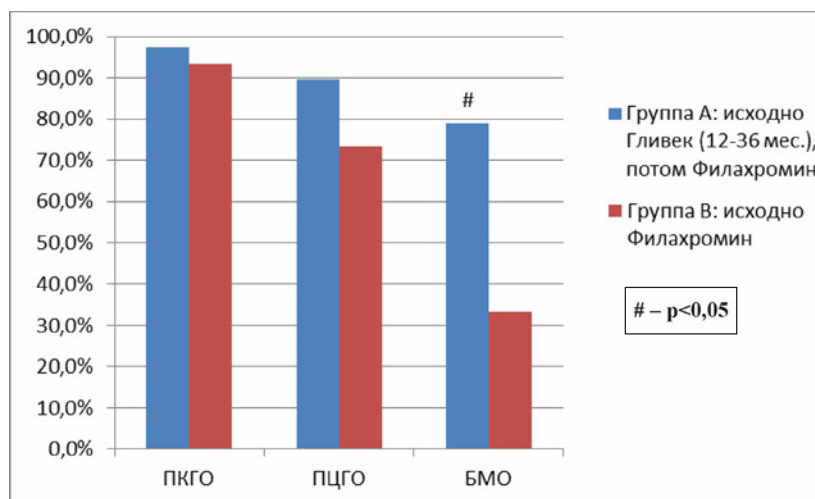


Рис. 2. Результаты лечения иматинибом (частота достижения полного клинико-гематологического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответа) в группе А (исходно получающей Гливек, а потом переведенной на терапию Филахромином) по сравнению с группой В (исходно получающей Филахромин)

ющую терапию (гидроксимочевинной, препаратами ИФ-α (Инtron, Реаферон), курсами малых доз цитозара), так как диагноз ХМЛ им был установлен до 2005 г. Группа низкого риска по Sokal диагностирована у 39 человек (37,5%), промежуточного – у 34 (32,7%), высокого – у 31 (29,8%).

Иматиниб назначали в дозе 400–600 мг в сутки (в хронической фазе заболевания), 600–800 мг в сутки (в фазе акселерации), 800 мг в сутки в фазе бластного криза. С 2014 г. все пациенты с оригинального иматиниба (Гливек) были переведены на препарат дженерик иматиниба: Филахромин, однако у 5 пациентов после перевода с Гливек на Филахромин появились признаки непереносимости препарата: диспепсические явления, боли в мышцах, суставах (уровень токсичности 2–3), в связи с чем ухудшилась приверженность пациентов к лечению. Пос-

ле замены препарата Филахромин на препарат Имаглив степень выраженности побочных эффектов от терапии уменьшилась до уровня 0–1.

С целью мониторинга эффективности и безопасности препарата Филахромин у 55 пациентов была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема иматиниба (Филахромина) (C_{trough}) (то есть перед очередным приемом иматиниба) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Excel 2007. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m). Значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия хи-квадрат, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 55 пациентов, продолжающих принимать иматиниба мезилат (Филахромин), была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема (C_{trough}), то есть перед очередным приемом иматиниба. Ранее уже было доказано влияние остаточной концентрации оригинального иматиниба (Гливек) на эффективность терапии хронического миелолейкоза [2, 3, 6]. В данных клинических исследованиях показано, что имеются досто-

верные различия в вероятности достижения ПЦО и БМО при C_{trough} менее 700 нг/мл, а также в диапазоне от 700 до 1000 нг/мл и более 1000 нг/мл. При более высоких концентрациях достоверных различий не было получено.

В исследуемой группе уровень остаточной концентрации иматиниба (Филахромина) варьировал от 390 до 4370 нг/мл, средний уровень составил 1496,9 нг/мл. С целью оценки эффективности терапии у больных, получающих Филахромин, все пациенты были разделены на 3 группы: с уровнем концентрации менее 700 нг/мл, 700–999 нг/мл и 1000 и более нг/мл. У двух первично резистентных пациентов концентрация иматиниба составила 4340 и 4370 нг/мл, эти больные регулярно нарушали режим и дозу приема препарата, в связи с вероятным нарушением правил подготовки и забора крови для проведения исследования у этих больных их результаты было решено исключить из дальнейшего анализа. Полученные

результаты сравнивались с результатами аналогичных исследований по изучению концентрации Гливек [2, 3, 6].

В группу 1 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема (C_{trough}) более 1000 нг/мл вошли 33 человека (62,3%), средняя концентрация иматиниба мезилата составила 1787,27 нг/мл. В данной группе полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) получен у 32 человек (96,9%), полный цитогенетический ответ (ПЦГО) – у 31 (93,9%), большой молекулярный ответ (БМО) – у 24 (72,7%). Согласно данным литературы, в группе пациентов, принимающих Гливек, ПЦГО получен у 81,3% больных, а БМО – у 81,5% [2, 3, 6].

В группу 2 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема (C_{trough}) 700–999 нг/мл вошли 13 человек (24,5%), средняя концентрация иматиниба составила 906,92 нг/мл. В этой группе ПКГО получен у всех обследованных, ПЦГО – у 10 из 13 (76,9%), БМО – у 7 (53,8%). По данным литературы – у 100, 77,5 и 65,2% соответственно.

В группу 3 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема (C_{trough}) менее 700 нг/мл вошли 7 человек (13,2%), средняя концентрация иматиниба 521,42 нг/мл. ПКГО в этой группе получен у 6 человек из 7 (85,7%), ПЦГО – у 5 (71,4%), БМО – у 4 (57,1%). По данным литературы, ПЦГО у 48,1%, БМО – у 43,2% обследованных.

Таким образом, при концентрации иматиниба (Филахромин) в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема (C_{trough}) 1000 и более нг/мл число больных, достигших ПЦГО и БМО, статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Гематологические (тромбоцитопения, нейтропения, анемия легкой и средней степени) и не гематологические побочные эффекты (периорбитальные отеки и отечность лица, задержка жидкости, диспепсия, боли в мышцах, суставах, дерматит, сыпь) встречались в группе 1 у 20 больных (54,1%), из них степень тяжести II – III у 3 человек (8,1%). В группе 2 побочные эффекты встречались у 11 пациентов (68,8%), а степень тяжести II – III наблюдалась у 4 больных (25%). Более высокая частота побочных эффектов от приема иматиниба и более высокая частота степени тяжести II – III в группе 2 могут привести к нарушению режима приема препарата пациентами, к снижению остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови и снижению эффективности терапии.

Все пациенты (53 человека) также были разделены на 2 группы (А и В) по длительности заболевания: больные из группы А болели 4 и более лет, они получали в первые 18 месяцев после диагностики заболевания препарат Гливек, на котором были достигнуты ответы (ПКГО, ПЦГО, БМО), а потом были переведены на Филахромин. Пациенты из группы В болели 1–3 года, получали исходно терапию Филахромин.

В группе А (38 пациентов) полный клинико-гематологический ответ достигнут у 37 человек (97,4%), полный цитогенетический ответ – у 34 (89,5%), большой молекулярный ответ – у 30 больных (78,9%). В группе В (15 человек) полный клинико-гематологический ответ достигнут у 14 человек (93,3%), полный цитогенетический от-

вет – у 11 (73,3%), большой молекулярный ответ – у 5 больных (33,3%).

Частота встречаемости гематологических (тромбоцитопения, нейтропения, анемия легкой и средней степени) и не гематологических (периорбитальные отеки и отечность лица, задержка жидкости, диспепсия, боли в мышцах, суставах, дерматит, сыпь) побочных эффектов составляла в группе А – 55,2% (21 человек), при этом до перевода на терапию Филахромином побочные эффекты наблюдались только у 17 больных (44,7%), получающих терапию Гливек.

В группе В, получающей только терапию дженериком иматиниба Филахромин, побочные эффекты встречались у 66,6% больных (10 человек). Выраженная степень токсичности (2 или 3), требующая замены препарата на препарат второго поколения или другого производителя, в группе А встречалась у 4 больных (10,5%), в группе В – у 5 (33,3%).

Заключение

При исходном лечении оригинальным препаратом иматиниба Гливек и дженериком Филахромином вероятность достижения полного клинико-гематологического ответа одинаковая, вероятность достижения полного цитогенетического ответа незначительно выше при лечении Гливек (89,5% и 73,3% соответственно), однако статистически значимого различия не выявлено. Частота достижения большого молекулярного ответа достоверно выше при терапии Гливек, чем при применении Филахромин (78,9% и 33,3% соответственно, $p < 0,01$). Побочные эффекты при применении Филахромин встречаются чаще (у 66,6% больных), чем при применении оригинального препарата (44,7%).

Выводы

Появление ингибиторов тирозинкиназы принципиально изменило наше представление о возможностях консервативной терапии Ph+ хронического миелолейкоза. Контроль за соблюдением больным режима приема ИТК, а также за биодоступностью лекарственных препаратов можно осуществлять с помощью исследования остаточной концентрации уровня иматиниба в сыворотке крови через 24 часа после последнего приема препарата. При сравнении эффективности и безопасности применения оригинального иматиниба и дженериков оригинальный препарат демонстрирует большую эффективность на молекулярном уровне и меньшее количество побочных эффектов при использовании. Эффективность и безопасность применения дженериков иматиниба при хроническом миелолейкозе нуждается в дальнейшем изучении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. – СПб.: СпецЛит, 1998. – 464 с.
2. Куцев С.И. Генетический мониторинг таргетной терапии хронического миелоидного лейкоза: автореф. дисс. ... докт.

- мед. наук. – М., 2009. – 45 с.
3. Куцев С.И., Оксенюк О.С., Кравченко Е.Г. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 1–9.
 4. Ломаия Э.Г., Зарицкий А.Ю. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза. // Современная онкология, экстравыпуск. – С. 7–12.
 5. Лорие С.С., Курова Е.С., Семочкин С.В., Туркина А.Г. и др. Эффективность и безопасность терапии иматиниб мезилатом (Гливек) больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 66–67.
 6. Оксенюк О.С. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность терапии хронического миелоидного лейкоза // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2011. – 26 с.
 7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2005. – С. 4–5.
 8. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2008. – С. 3–6.
 9. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливек) в хронической фазе миелолейкоза // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 62–67.
 10. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Цитогенетический и молекулярный ответ – ранние маркеры эффективности терапии Гливек больными Ph+ хроническим миелолейкозом // Фарматека. – 2004. – № 18. – С. 48–54.
 11. Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Кузнецов С.В. и др. Хронический миелолейкоз – успехи современного лечения и перспективы // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 4. – С. 7–12.
 12. Allan N.C., Richards S.M., Sheperd P.C.A. et al. UK Medical Research Council randomised multicentre trial of interferon- α in chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response // The Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1392–139.
 13. Durig J., Rosenthal S., Elmaagacli A. et al. Biological effects of stroma-derived factor-1 α on normal and CML CD34+ haemopoietic cells // Leukemia. – 2000. – Vol. 14 (9). – P. 1652–1660.
 14. Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 63. – P. 125–130.
 15. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // Brit. J. Haematol. – 1996. – Vol. 95. – P. 10–20.
 16. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia // Blood. – 2011. – Vol. 118 (3). – P. 686–92.
 17. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al. // Blood. – 1984. – Vol. 63. – P. 789–799.
 18. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 97–100.
 19. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Cortes J. et al. Высокая эффективность и безопасность Нилотиниба у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза с резистентностью к иматинибу или непереносимостью иматиниба // Blood. – 2007. – Vol. 110. – 226a (abs.735).
 20. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon- α : follow-up results // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2177–2187.
 21. Kloetzer W.S., Kurzrock R., Smith L. et al. The human cellular abl gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K-562 has associated tyrosine protein kinase activity // Virology. – 1985. – Vol. 140. – P. 230–238.
 22. Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J. et al. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138 (10). – P. 819–830.
 23. Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J. et al. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products // Science. – 1990. – Vol. 247. – P. 1079–1082.
 24. McWhirter J.R., Wang J.Y. Activation of tyrosinase kinase and microfilament-binding functions of c-abl by bcr sequences in bcr/abl fusion proteins // Mol. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 11. – P. 1553–1565.
 25. Moravkova et al. Polymerase Chain Reaction Analyses Should Be Used as a Basis for Clinical Decision Making in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 3609–11.
 26. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
 27. O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
 28. Peled A., Hardan I., Trakhtenbrot L. et al. Immature leukemic CD34+CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF-1 // Stem cells. – 2002. – Vol. 20 (3). – P. 259–266.
 29. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia giemsa starting // Nature. – 1973. – Vol. 243. – P. 290–303.
 30. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12 (24). – P. 7374–7379.
 31. Steelman L.S., Pohnert S.C., Shelton J.G. et al. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis // Leukemia. – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 189–218.
 32. Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous of c-abl // Trend Cell. Biol. – 1999. – Vol. 9. – P. 179–186.

Поступила 07.11.2016

Сведения об авторах

Лямкина Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
E-mail: anna_lyam@mail.ru.

Аутенилюс Александр Исаевич, докт. биол. наук, профессор, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
E-mail: lpcirp@211.ru.

Мирошников Павел Николаевич, научный сотрудник
ЦНИЛ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный
медицинский университет” Минздрава России.
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
E-mail: miroshnikov@scpb.ru.

Дубровин Андрей Владимирович, научный сотрудник
ЦНИЛ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный
медицинский университет” Минздрава России.
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
E-mail: post_gem@mail.ru.

УДК 616-006.448:616-419-089.843

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Л.П. Рыбакова, Л.Р. Алексанян, С.В. Грицаев, С.И. Капустин, С.С. Бессмельцев

ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства”, Санкт-Петербург
E-mail: forlusy@rambler.ru

THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DURING THE AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

L.P. Rybakova, L.R. Aleksanyan, S.V. Gritsaev, S.I. Kapustin, S.S. Bessmeltsev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency, St. Petersburg

Целью работы явилось изучение состояния окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС) у больных множественной миеломой (ММ) в ходе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). Обследовано 20 больных ММ (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст – 49 лет), которым была проведена АутоТГСК после введения высокодозного мелфалана. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту группе больных. В плазме крови определяли уровень малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание церулоплазмينا, в эритроцитах – содержание небелковых тиоловых групп. Состояние ОС-АОС больных ММ исследовали до и после режима кондиционирования, а также в период наибольшего снижения уровня лейкоцитов в периферической крови и при выходе больного из цитопении. В результате исследования установлено, что у больных ММ как до, так и в ходе проведения АутоТГСК имеется дисбаланс ОС-АОС. Уровень малонового диальдегида в процессе лечения изменялся незначительно и при выходе из цитопении оказался близким к норме. О напряженности в работе антиокислительной системы у больных ММ свидетельствует значительное увеличение в плазме крови уровня церулоплазмينا и активности каталазы, а также снижение содержания небелковых тиоловых групп в эритроцитах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости дисбаланса ОС-АОС у больных ММ и позволяют рассматривать его как один из возможных механизмов ухудшения течения посттрансплантационного периода при проведении АутоТГСК.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, окислительно-антиокислительная система.

The aim of the study was to investigate the state of oxidant-antioxidant system (OS-AOS) in patients with multiple myeloma (MM) during the autologous hematopoietic stem cells transplantation (autoHSCT). We studied 20 patients (11 men and 9 women, mean age 49 years) who followed autoHSCT after high-dose melphalan. The control group consisted of 50 age- and sex-matched healthy persons. The plasma levels of malonic dialdehyde and ceruloplasmin as well as activities of superoxide dismutase and catalase were measured by standard biochemical techniques. In erythrocytes, the level of non-protein thiol groups was studied. The state of OS-AOS was investigated in each patient four times: before and after conditioning with melphalan, at the moment of maximal leukocyte decrease and after complete reconstitution from cytopenia. We have found the features of impaired balance in OS-AOS in MM patients before as well as in course of autoHSCT. The level of malonic dialdehyde in MM patients was not significantly different from that in the control group. At the same time, ceruloplasmin plasma level as well as catalase activity were significantly increased in patient group ($p<0.05$), whereas the level of non-protein thiol groups was decreased in MM ($p<0.05$). The results of our study have shown, that an imbalance of OS-AOS is frequently seen in MM patients and, possibly, could influence the course of autoHSCT.

Key words: autologous stem cells transplantation, multiple myeloma, oxidant-antioxidant system.