

анемии, увеличилась концентрация гемоглобина в крови. Анемия является часто распространённым явлением при злокачественных новообразованиях и зависит от типа опухоли и степени ее проявления. Данная динамика была выявлена в ходе работы.

В результатах исследования, представленных другими авторами, обнаружился схожий характер течения заболевания, тем самым подтверждая наши результаты, что укрепляет общепринятость данного явления.

ВЫВОДЫ

1. В большинстве случаев встречается анемия 1 – 2 степени среди пациентов со злокачественными образованиями дыхательной системы и матки.

2. Очень важную роль на частоту и выраженность анемии влияют дозы препаратов, их комбинации, длительность режимов химиотерапии и радиотерапии, которые приводят к нарушению процессов пролиферации, дифференцировки и созревания костномозговых эритроидных коммитированных предшественников, а также к ухудшению прогноза лечения.

3. Происходит статистическое повышение распространенности анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости локализации опухоли и степени тяжести анемии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сушинская, Т.В. Анемия в онкологии / Т.В. Сушинская, Е.С. Ли, Н.И. Стуклов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – №10. – С. 64 – 72.
2. Пчелин, И.Ю. Особенности анемического синдрома у онкологических пациентов / И.Ю. Пчелин, Т.Г. Кулибаба, Л.А. Слепых // JUVENIS SCIENTIA. – 2018. – № 9. – С. 10 – 16.
3. Анемии: учеб. пособие / А.Н. Богданов, Т.Г. Кулибаба, А.Н. Шишкин, С.Г. Щербак. – Санкт – Петербург: Изд – во С. – Петерб. ун – та, 2022. – 194 с.
4. Европейское исследование раковой анемии (ECAS): крупное многонациональное проспективное исследование, определяющее распространенность, заболеваемость и лечение анемии у онкологических больных / Х. Людвиг, С. Ван Белль, П. Барретт – Ли [и др.] // Европейский журнал рака. – 2004. – № 40. – С. 293 – 306.
5. Урясьев, О.М. Анемии. Дифференциальная диагностика. Тактика ведения пациентов: учебное пособие для врачей терапевтов, врачей общей врачебной практики (семейных врачей), врачей – лечбников (врачей терапевтов участковых), гематологов, профпатологов, ревматологов, эндокринологов / О.М. Урясьев, С.И. Глотов, В.А. Луняков – Рязань : ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2023. – 259 с.

Сведения об авторах

Е.Н. Первушина* – студент

А.Т. Ганиева – студент

О.А. Сатонкина – кандидат биологических наук, доцент

Information about the authors

E.N. Pervushina* – Student

A.T. Ganieva – Student

O.A. Satonkina – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pervysina06@mail.ru

УДК: 616.155.392.8

ВОЗМОЖНОСТИ, ОГРАНИЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Петровских Арина Андреевна, Насырова Алина Азатовна, Сырнев Валерий Авенирович

Кафедра патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – часто встречаемый гемобластоз, связанный с наличием филадельфийской хромосомы (Ph+) в результате транслокации гена Абельсона (ABL1) с 9 на 22 пару хромосом (разрыв в локусах 9q34 и 22q11.2). Экспрессируемый химерный белок обладает тирозинкиназной активностью, возникает ингибирование апоптоза, что приводит к неконтролируемому клеточному росту и замещению нормального гемопоэза. У 50% пациентов заболевание протекает бессимптомно. Общие признаки и симптомы хронической фазы ХМЛ (ХМЛ – ХФ), если они присутствуют, вызваны анемией и спленомегалией. Примерно 37% пациентов на момент постановки диагноза находятся в репродуктивном возрасте. **Цель исследования** –

рассмотреть на примере конкретного клинического случая сложности терапии ХМЛ. **Материал и методы.** Осуществлен анализ истории болезни женщины репродуктивного возраста, анамнез с апреля 2008 года по январь 2023 года; проведен систематический анализ научной литературы, за основу которого взяты материалы Google Scholar, PubMed, ScienceDirect. **Результаты.** При анализе клинического случая пациентки с ХМЛ были выявлены особенности и эффективность лечения ХМЛ, в том числе в условиях беременности, при бластном кризе. **Выводы.** Проблема многолетней терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) при ХМЛ – соблюдение принципа непрерывного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно при непереносимости терапии, тератогенном влиянии препаратов в случае беременности. Использование ингибиторов тирозинкиназ при беременности допустимо только на 2 – 3 триместрах (кроме дазатиниба); во избежание прерывания терапии следует рассмотреть альтернативные варианты лечения или осуществление экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Низкая комплаентность в течение всего периода лечения ХМЛ приводит к отягощению течения заболевания бластными кризами. В случае неэффективности терапии доза препаратов ИТК может быть увеличена, а в случае развития бластных кризов следует рассмотреть полихимио терапию (ПХТ).

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, иматиниб.

POSSIBILITIES, LIMITATIONS AND EFFICACY OF THERAPY FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Petrovskikh Arina Andreevna, Nasyrova Alina Azatovna, Syrnev Valery Avenirovich

Department of Pathological Physiology

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) is a common hematological malignancy associated with the presence of the Philadelphia chromosome as a result of translocation of the Abelson gene (ABL1) from chromosome 9 to chromosome 22 (a break in loci 9q34 and 22q11.2). The expressed chimeric protein has tyrosine kinase activity, inhibition of apoptosis occurs, uncontrolled cell growth and replacement of normal hematopoiesis. In 50% of patients, the disease is asymptomatic. General signs and symptoms of CML – CP, if present, are caused by anemia and splenomegaly. **The aim of the study** is to consider the complexity of CML therapy using a specific clinical case as an example. **Material and methods.** An analysis of the medical history of a woman of reproductive age was carried out (anamnesis from April 2008 to January 2023) and of the scientific literature was carried out, based on materials from Google Scholar, PubMed. **Results.** When analyzing the clinical case of a patient with CML, the characteristics and effectiveness of CML treatment were identified, including in pregnancy and blast crisis. **Conclusions.** The use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy is permissible only in the 2nd – 3rd trimesters (except for dasatinib); in order to avoid interruption of therapy, alternative treatment options or IVF should be considered. Low compliance during the entire period of CML treatment leads to aggravation of the course of the disease with blast crises. The dose of ITC drugs is increased if therapy is ineffective; polychemotherapy is used in blast crises.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – часто встречаемый в практике врача – гематолога злокачественный гемобластоз, связанный с наличием филадельфийской хромосомы (Ph⁺) в результате транслокации гена Абельсона (ABL1) с 9 на 22 пару хромосом (разрыв в локусах 9q34 и 22q11.2), что приводит к образованию протоонкогена слияния BCR – ABL.

В основе патогенеза – злокачественная трансформация в ранних гемопоэтических стволовых клетках, что доказано появлением Ph – хромосомы в предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, макрофагов, эритробластов, мегакариоцитов, В – лимфоцитов при отсутствии ее в фибробластах костного мозга и кожи [1]. Экспрессируемый химерный белок обладает тирозинкиназной активностью (протеинкиназа). Возникает ингибирование апоптоза за счет активации тирозинкиназой белков антиапоптотического Jak – Stat – пути, P13 и Akt – пути, а также снижение чувствительности клеток в проапоптотическим стимулам (гены p53, BAD, TRAIL). В конечном счете, повышенная пролиферативная способность патологических клеток в сочетании с подавлением апоптоза приводит к неконтролируемому клеточному росту и замещению нормального гемопоэза [1].

ХМЛ протекает в 3 различных фазах: хронической (ХМЛ – ХФ), ускоренной (акселерация) и бластной (криз), и обычно диагностируется в хронической фазе [4]. Диагноз

ХМЛ часто ставится во время обычного медицинского осмотра или анализа крови, примерно у 50% пациентов заболевание протекает бессимптомно. Общие признаки и симптомы ХМЛ – ХФ, если они присутствуют, вызваны анемией и спленомегалией [2]. Помимо гиперпластического синдрома в результате метастазирования лейкоза формируются и иные экстрамедуллярные очаги кроветворения: особенно опасно поражение головного мозга (возникает диплопия, страбизм). По мере увеличения массы опухолевого клона, прогрессирования гепатомегалии и спленомегалии, подавления нормального кроветворения, появляется и нарастает клиническая симптоматика, которая складывается из нескольких синдромов: опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура); опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при выраженной спленомегалии); анемического синдрома (слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожных покровов и слизистых, тахикардия); тромботических осложнений при гипертромбоцитозе и геморрагического синдрома, наиболее характерного для продвинутых фаз заболевания и обусловленного тромбоцитопенией [3].

Несмотря на то, что заболевание встречается во всех возрастных группах, пациенты моложе 20 лет составляют менее 10%. Пик заболеваемости приходится на возраст 30 – 50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет [1]. Вместе с этим, по данным популяционного реестра EUTOS, примерно 37% пациентов на момент постановки диагноза находятся в репродуктивном возрасте [4].

Цель исследования – рассмотреть на примере конкретного клинического случая сложности терапии ХМЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осуществлен ретроспективный анализ истории болезни женщины репродуктивного возраста, анамнез с апреля 2008 года по январь 2023 года. Также был проведен систематический анализ научной литературы, за основу которого взяты материалы из научных баз данных и поисковых систем Google Scholar, PubMed, ScienceDirect и других. Поиск информации проводился по вышеуказанным ключевым словам, при написании работы был заимствован материал из актуальных источников последних пяти лет (независимые исследования, литературные обзоры, клинические рекомендации и т.п.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай. Пациентка, 45 лет. В апреле 2008 года установлен клинический диагноз: «Хронический миелолейкоз t(9;22), bcr – abl b3a2 вариант». Произошла трансформация в бластный криз в 2019 году, следующий криз в 2022 году. На момент установки диагноза жалобы не предъявляла, изменения крови были выявлены при обследовании по поводу острого парапроктита и беременности 14 – 15 недель, прерывание в сроке 15 недель. По данным обследований: селезенка +2 см ниже реберной дуги. В общем анализе крови (ОАК): WBC – $73.8 \cdot 10^9/\text{л}$, PLT – $999 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты – 1%, бафозилы – 3%, эозинофилы – 2%, миелоциты – 7%, юные миелоциты – 4%, нейтрофилы палочкоядерные – 20%, лимфоциты – 3%, моноциты – 2%. Миелограмма: красный костный мозг (ККМ) гиперклеточный. Исследование кариотипа: 100% Ph+ клеток/11 метафаз. Уровень относительной экспрессии гена bcr/abl – 552%.

Была назначена следующая терапия ХМЛ: гидроксикарбамид, иматиниб 400мг с 23.05.2008 по 30.06.2010 (800мг с 30.09.2010 г.). Ответ через 3, 6, 9 месяцев оценить не представлялось возможным, так как пациентка нерегулярно посещала гематолога, допускала длительные перерывы в лечении. Через 18 и 26 месяцев получен частичный цитогенетический ответ (ЦО) (10% Ph+). С 30.09.2010 доза иматиниба увеличена до 800 мг в связи с отсутствием гематологического ответа (ГО). 04.05.2011г получен полный ЦО и полный молекулярный ответ (МО). Пациентка прекратила прием иматиниба с середины мая 2011 г в связи с беременностью, отказалась от наблюдения гематолога. 23.02.2012 – срочные роды, родился здоровый ребенок. Был возобновлен приём иматиниба по 400 мг (нерегулярно). В связи с отсутствием ГО с 29.08.2014 доза иматиниба увеличена до 800 мг. Через 1 месяц достигнут

полный ГО. Осуществлен самостоятельно перерыв в приеме иматиниба с 2015 года по февраль 2017 г.

В конце февраля 2017 на 17 недели беременности отметила появление дискомфорта в левом подреберье. При обращении к гематологу: печень +7 см, селезенка +20 см. В ОАК: WBC – $189,84 \cdot 10^9/\text{л}$ (миелоциты – 23, юные миелоциты – 18, палочкоядерные нейтрофилы – 10, сегментоядерные нейтрофилы – 38, эозинофилы – 4, базофилы – 5, моноциты – 1, лимфоциты – 1%), HGB – 101 г/л, PLT – $502 \cdot 10^9/\text{л}$. В миелограмме: бласты – 4%, гранулоциты – 91%, эритрокарициты – 2,2%, моноциты – 1%, лимфоциты – 0,8%, индекс созревания нейтрофилов – 1,03; мазки ККМ гиперклеточные, мегакарициты в большом количестве, тромбоциты крупными скоплениями. 12.04.2017 – 19.04.2017 проводилась циторедуктивная терапия цитарабином: 100 мг 2 раза/сутки внутривенно капельно. Учитывая противопоказания к вынашиванию беременности в связи с основным заболеванием, решено произвести медикаментозное прерывание беременности. При выписке рекомендовано продолжить прием иматиниба в дозе 600 мг/сутки; с 2017 года по 2019 год получала терапию гидроксикарбамидом.

К 2019 году у пациентки наблюдались рост селезенки (до +23 см), нарастание бластемии периферической крови (до 27%), BCR – ABL. Назначена терапия иматинибом в дозе 800 мг/сутки. Самостоятельно отменила прием иматиниба в связи с беременностью в сентябре 2020 года, но через 2 месяца был возобновлен прием иматиниба в дозе 800 мг/сутки. Госпитализирована для подготовки к искусственному прерыванию беременности по медицинским показаниям. После выписки из гинекологического отделения в 2020 году принимала иматиниб по 800 мг/сутки; с мая 2022 года уменьшила дозу иматиниба до 400 мг/сутки самостоятельно из – за тошноты. Конец мая – прекращение менструаций, июнь – неоднократная госпитализация в стационар для гемотрансфузий; июль – переболела varicella zoster (в детстве не болела). 26.08.2022 выполнялась стерильная пункция: бластов в ККМ 12,8%. Планировалась госпитализация в августе 2022 года, но пациентка не явилась.

В начале ноября 2022 года проводилась гемотрансфузия в стационаре, с середины месяца обратилась к гематологу с жалобами на лихорадку (39°C), боли в пояснице. В ОАК уровень HGB – 42 г/л, в пунктате костного мозга – 30% бластов. Неотложная госпитализация в отделение гематологии. С учетом морфологии опухоли, возраста, отсутствия тяжелой коморбидности, резистентности к терапии иматинибом (в том числе по причине плохой приверженности к терапии) был проведен курс полихимиотерапии (схема ПХТ: цитарабин 100 мг подкожно 1 – 6 дни, иматиниб 800 мг внутрь постоянно), получала “Сульперазон” для купирования лихорадки, с заместительной целью проводились трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ). На фоне терапии произошло снижение лейкоцитоза до 5,49 тыс/мкл, размеры селезенки и печени были прежние. Отказ пациентки от дальнейшей госпитализации. В конце 2022 года находилась на лечении в инфекционном отделении с диагнозом: “Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, компьютерная томография (КТ) 2 степени, дыхательная недостаточность (ДН) 1 – 2 степени”; позднее поступила в неотложном порядке в связи с анемией тяжелой степени. С 29.12.2022 начата терапия дазатинибом (50 мг раза в день), но через 2 недели препарат был отменен ввиду развития агранулоцитоза. На фоне терапии произошло сокращение селезенки до +6 см. После выписки в межкурсовый период отмечала жидкий стул до 5 раз в сутки – по этому поводу терапию не принимала.

Результаты исследований от 27.01.2023 при поступлении. ОАК: RBC – $2.82 \cdot 10^{12}/\text{л}$, HGB – 76.0 г/л, HCT – 21.9%, MCV – 77.7 fL, RDW – 17.8%, PDW – 11.6%, PCT – 0.290%, базофилы – 1.6%, СОЭ по Панченкову – 19 мм/час. Лейкоцитарная формула (микроскопия): бласты – 20%, миелоциты – 13%, метамиелоциты – 1%, нейтрофилы сегментоядерные – 40%, базофилы – 3%, моноциты – 2%, лимфоциты – 17%. Комментарий гематолога: обнаружены мегакарициты 3 на 100. Исследование костного мозга грудины: клеточность костного мозга – $10.0 \cdot 10^9/\text{л}$, количество мегакарицитов – $0.0 \cdot 10^6/\text{л}$, недифференцируемые бласты – 20.4%, промиелоциты – 0.6%, нейтрофильные метамиелоциты – 2.2%, палочкоядерные нейтрофилы

– 5.2%, сегментоядерные нейтрофилы – 36.6%, всего эозинофилов – 0.4%, всего базофилов – 4.6%, нормобласты – 1.8%, нормобласты базофильные – 0.4%, нормобласты полихроматофильные – 1.4%, всего клеток эритроидного ряда – 2.0 %, мегакариоциты – 0.4%, лимфоциты – 14.6%. Расчетные индексы: лейко – эритробластическое соотношение – 29.80, индекс созревания нейтрофилов – 0.31. Заключение морфолога: материал не клеточный, сильно свернулся, много голых ядер и разрушенных клеток. Значительная часть материала располагается в конце препарата, где разрушенных клеток особенно много. Мегакариоциты и тромбоциты в небольшом количестве. Встречаются гигантские клетки нейтрофильного ряда и гиперсегментированные нейтрофилы. Иногда трудно различить клетки моноцитарного и гранулоцитарного ряда. Бластные клетки располагаются в препарате неравномерно. Биохимические исследования: общий белок – 42 г/л, альбумин – 23.6 г/л, креатинин – 57 мкмоль/л, мочевая кислота – 387 мкмоль/л, ЛДГ – 848 Е/л. Подтверждение группы крови и резус – фактора: группа крови – 0 (I), резус – отрицательный, фенотип – ddcsee, антиэритроцитарные антитела класса IgG не выявлены, прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) отрицательный. КТ органов грудной полости 31.01.2023: «Двусторонний небольшой гидроторакс. Гиперволемия». Электрограмма (ЭКГ) от 27.01.2023: синусовый ритм 104 удара в минуту, умеренные изменения в миокарде. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции от 27.01.2023 – бласты 20.4%.

Пациентке было назначено следующее лечение: продолжена терапия дазатинибом 70 мг 2 раза/сут, с заместительной целью проводились инфузии ЭМ (суммарно 4 дозы), осуществлялась сопроводительная терапия (омепразол, аллопуринол, “Альбумин”; гидратация), по поводу эпизодов жидкого стула получала терапию рифаксимином 200 мг 3 раза/сут, ванкомицином 1 г внутрь в 4 приема, препаратом «Ципрофлоксацин» 500 мг 2 раза/сут. Анализы при выписке за 30.01.2023 и 31.01.2023: в ОАК RBC – $2.86 \cdot 10^{12}/л$, HGB – 83.0 г/л, HCT – 22.5 %, MCV – 78.7 fL, MCH – 26.2 pg, RDW – CV – 17.6%, PDW – 12.9%, MPV – 11.3 fL, моноциты – 15.9%, эозинофилы – 0.4%. Биохимические исследования: альбумин – 27.4 г/л, креатинин – 51 мкмоль/л, калий – 3.1 ммоль/л. Иммунологические исследования: С – реактивный белок – 108.5 мг/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае ХМЛ у молодой пациентки был заподозрен по увеличению перкуторных границ селезенки и диагностирован по лейкоцитозу со сдвигом влево, гипертромбоцитозу, увеличению содержания базофилов и эозинофилов в ОАК, наличию бластных клеток и метамиелоцитов; диагноз подтвержден с помощью пункции ККМ и полимеразно – цепной реакции (ПЦР). По завершению прерывания беременности были назначены гидроксимочевина, чей короткий курс показан симптоматическим пациентам с высоким количеством лейкоцитов или тромбоцитов при ожидании молекулярного и цитогенетического подтверждения диагноза ХМЛ, а также ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения иматиниб. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрили четыре ИТК для лечения первой линии: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб. Данная группа препаратов является основной линией терапии хронических миелоидных лейкозов, поскольку ХМЛ слабо реагируют на полихимиотерапию (ПХТ) в связи с низкой специфичностью действия последней [6]. Однако применение ПХТ возможно в случае развития фазы акселерации или бластного криза: согласно клиническим рекомендациям допустимо использование адаптированных схем лечения острых лейкозов с включением ИТК [7]. Пациентка перенесла два бластных криза (в 2019 и 2022 году), последний из которых связан с резистентностью к иматинибу. Был назначен курс ПХТ: схема включала цитарабин (6 дней) и итаманиб (постоянно).

Все разработанные схемы лечения ХМЛ – ХФ представляют из себя монотерапию ИТК или интерфероном – альфа (IFN – α). ИТК блокируют активность ABL – тирозинкиназы за счёт конкурентного встраивания в АТФ – карман – как итог, блокируется связывание тирозинкиназы с АТФ и прекращается фосфорилирование экспрессируемых белков BCR –

ABL гена. Это приводит к блокировке сигнала пролиферации в Ph – позитивных клетках и индукции их апоптоза [1]. Лечение IFN – α адекватно контролирует массу лейкозных клеток у большинства недавно диагностированных пациентов с ХМЛ за счет селективной токсичности против лейкозного клона, усиления «иммунной» регуляции и модуляции регуляции костного мозга на кроветворение. Кроме того, во время беременности IFN – α остается лучшим терапевтическим вариантом. Он безопасен для беременных женщин, поскольку не проникает через плаценту и не обнаруживается в крови плода. Однако его использование ограничено медленным временем реакции. Учитывая это, к IFN – α была присоединена молекула полиэтиленгликоля для увеличения его периода полураспада и снижения иммуногенности (пегилированный IFN – α (PegIFN α)) [5].

Иматиниб, назначенный пациентке, был протестирован в исследовании IRIS, где продемонстрировал более высокие показатели ЦО и МО по сравнению с IFN α и низкой дозы цитарабина, лучшую выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость [6]. Однако пациентка отменила его в связи с плохой переносимостью (жалобы на тошноту). Несмотря на то, что абсолютных противопоказаний и опасных для жизни осложнений у данного препарата не было выявлено, у пациентов при приеме может возникать ранняя задержка жидкости, желудочно – кишечные симптомы, мышечные спазмы, боли в суставах, кожная сыпь и усталость. Многие из этих побочных эффектов проходят со временем или после кратковременного перерыва в приеме препарата, а также при снижении дозы.

В литературе не сообщается о вреде ИТК для фертильных мужчин, аномалии у их потомства не выявляются – в отличие от женщин, для которых данная терапия становится показанием к возможному прерыванию беременности. В период беременности рекомендована отмена терапии ИТК в первом триместре, так как до момента окончательного формирования плаценты (15 неделя беременности) данные препараты могут беспрепятственно оказывать свое тератогенное влияние на плод. Тератогенность ИТК обусловлена нецелевым ингибированием фактора роста тромбоцитов (PDGFR) во время органогенеза. Однако ИТК 2 поколения – дазатиниб – абсолютно противопоказан при беременности в связи с наличием клинических данных о формировании водянки плода. Данный эффект опосредован плевропульмональной токсичностью препарата, рецидивирующие плевральные выпоты при его приёме наблюдаются у 37% пациентов [6]. В случае нашей пациентки на фоне его употребления развился небольшой двусторонний гидроторакс.

Тем не менее, на практике ИТК показывают значительную эффективность, увеличивая выживаемость пациентов с диагнозом ХМЛ и отдалая возникновение острой необходимости в трансплантации ККМ (без терапии ИТК пациенты демонстрируют 5 – летнюю выживаемость). Критериями эффективности терапии ХМЛ являются: ГО в течение первых 3 месяцев терапии (нормализация размеров печени, селезенки и клинического анализа крови); полный ЦО в первые 6 месяцев терапии (Ph – 0%); большой МО в течение первых 12 месяцев с момента начала терапии (снижение уровня BCR–ABL в 1000 раз по сравнению со стандартизированным уровнем экспрессии BCR–ABL до начала терапии, находящееся в пределах BCR – ABL/ABL менее 0,1% и более 0,01% по международной шкале (IS) [3]. Объективно оценить эффективность данной терапии в случае нашей пациентки не предоставляется возможным вследствие низкой приверженности к терапии (несанкционированная отмена лечения и пропуск консультаций гематолога). Впоследствии полные ЦО и МО были получены после двукратного увеличения дозы иматиниба спустя 7 месяцев в 2011 году, полный ГО – спустя 1 месяц в 2014 году (была самоотмена терапии на фоне беременности и последующего нерегулярного приёма).

Важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ является соблюдение принципа непрерывного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии [3]. А вынужденные перерывы в приеме препаратов и низкая приверженность к терапии, как в случае данной пациентки, способны привести к снижению эффективности лечения и способствовать прогрессированию заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ является соблюдение принципа непрерывного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии, тератогенным влиянием препаратов в случае беременности.

2. Использование первой линии терапии ХМЛ (ингибиторов тирозинкиназ) при беременности допустимо только на 2 – 3 триместрах (кроме дазатиниба); во избежание прерывания терапии следует рассмотреть альтернативные варианты лечения (в виде приема интерферона) или осуществление экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

3. Низкая комплаентность в течение всего периода лечения ХМЛ (нерегулярный приём препарата, самостоятельная отмена, периодические неявки на амбулаторный приём) приводит к отягощению течения заболевания бластными кризами.

4. В случае неэффективности терапии доза препаратов ИТК может быть увеличена, а в случае развития бластных кризов следует рассмотреть лечение ПХТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хронического миелолейкоза / Ш.Г. Зоиров, А.Д. Махмудова, М.С. Исламов [и др.] // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – Т. 1, № 15. – С. 266–270.
2. Jabbour, E. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring / E. Jabbour, H. Kantarjian // American Journal of Hematology. – 2022. – Vol. 93, № 3. – P. 1236–1256.
3. Клинико – лабораторная характеристика и результаты лечения хронического миелоидного лейкоза в Приморском Крае / В.С. Климов, Е.В. Сокурова, О.В. Тюрина [и др.] // Школа Науки. – 2019. – Т. 1, № 12. – С. 25 – 29.
4. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol.18, № 10. – P. 1385 – 1415.
5. Outcomes of the Pregnancies with Chronic Myeloid Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era and Literature Review / D.R. Castillo, D. Park, A. Mehta [et al.] // Hematology Reports. – 2022. – Vol.14, № 1. – P. 45 – 53.
6. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, M. Baccarani, R.T. Silver [et al.] // Leukemia. – 2020. – Vol.34, № 4. – P. 966 – 984.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации “Хронический миелолейкоз”. – 2020. – 87 с. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf (дата обращения: 19.03.2025). – Текст: электронный.

Сведения об авторах

А.А. Петровских* – студент

А.А. Насырова – студент

В.А. Сырнев – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.A. Petrovskikh* – Student

A.A. Nasyrova – Student

V.A. Syrnev – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

arinapetrovskikh@gmail.com

УДК 611.814.53:612.824.1

АНАТОМО – ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЛИКВОРНОЙ СИСТЕМОЙ

Пехтерев Михаил Русланович, Зверева Екатерина Евгеньевна, Зяблицкая Евгения Юрьевна

Кафедра нормальной анатомии

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России

Симферополь, Россия

Аннотация

Введение. Шишковидная железа является нейроэндокринным образованием. Ее функция обусловлена тесной взаимосвязью с внутренними и внешними вместилищами цереброспинальной жидкости. **Цель исследования** – описать современные представления об анатомо – физиологических взаимосвязях шишковидной железы с ликворной системой. **Материал и методы.** По ключевым словам, выполнен поиск литературных источников в на глубину 5 лет. **Результаты.** В последние годы акцент сделан на том, что шишковидному телу присущ структурно – функциональный дуализм. С одной стороны, это железа внутренней секреции, относящаяся к циркумвентрикулярной системе органов, она обильно кровоснабжается и лишена гематоэнцефалического барьера за счет фенестрированных капилляров. С другой стороны, эмбриологически она представляет собой