

REFERENCES

1. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A. Fendrick et al. *Gut*. 1999. Vol. 44, Suppl. 2. P. S1–S16. doi: 10.1136/gut.44.-2008.s1
2. World Gastroenterology Organization, 2008. Map of Digestive Disorders and Diseases. Milwaukee WI. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/userfiles/file/wdhd-2008-map-of-digestive-disorders.pdf>. [Last accessed on 2019 April]
3. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India / H. Y. Wang, K. B. Leena, A. Plymoth et al. *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 16. P. 36. Published 2016 Mar 15. doi: 10.1186/s12876-016-0452-1
4. Fadyenko G. D., Kushnir I. E., Babak M. O. Epidemiological aspects of gastroesophageal reflux disease. *Suchasna gastroenterologia*. 2008. Vol. 5 (43). P. 12–16.
5. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification / L. R. Lundell, J. Dent, J. R. Bennett et al. *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 172–180.
6. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995. Vol. 854. P. 1–4528594834.
7. Chukhriyenko N. D., Vasilevskaya I. V. Some aspects of the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease, relevant to the general practitioner. *Semeynaya Meditsina*. 2015. Vol. 2 (58). P. 166–172.
8. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis / D. A. Leiman, B. P. Riff, S. Morgan et al. *Dis Esophagus*. 2017. Vol. 30. P. 1–8. doi: 10.1093/dote/dow020
9. Jungnickel P. W. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin. Ther*. 2000. Vol. 22. P. 1268–1293.
10. Determinants of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) severity and Utilization of Proton Pump Inhibitors Among GERD Patients: A Cross-Sectional Study / J. S. Mathew, M. R. V. Nandini, G. R. Saraswathy et al. *J App Pharm Sci*. 2017. Vol. 7 (11). P. 172–176. DOI: 10.7324/JAPS.2017.71126.

Submitted 24.05.2019

Reviewer MD, prof. M. R. Bayazitov,
date of review 27.05.2019

УДК 616.33-002-008.1-07-082

Л. В. Богун, Н. В. Журавка, М. М. Баллоут

ВИПАДОК ЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

У статті розглядається проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на прикладі клінічного випадку. Наведені літературні дані про епідеміологію та медико-соціальну значущість цього захворювання. У статті висвітлено покроковий підхід до діагностики та лікування ерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнта з відносно мізерними клінічними проявами. Підкреслюється значення модифікації способу життя.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, клінічний випадок, діагностика, лікування.

UDC 616.33-002-008.1-07-082

L. V. Bogun, N. V. Zhuravka, M. M. Ballout

A CASE OF EROSIIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

The problem of gastroesophageal reflux disease on the example of clinical case is examined in the article. Literature data about epidemiology and medical-social importance of this disease are presented. The article deals with a staged approach to diagnostics and treatment of erosive gastroesophageal reflux disease in patient with the relatively minimal clinical signs. The life style modification is underlined.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, clinical case, diagnosis, treatment.

УДК 616.155.392-092.4-036-085

І. В. Дмитренко, канд. біол. наук,
Ж. М. Мінченко, д-р біол. наук, проф.,
З. В. Мартіна, канд. мед. наук,
Т. Ю. Шляхтиченко, канд. мед. наук,
О. О. Дмитренко, канд. біол. наук,
І. С. Дягіль, д-р мед. наук

ЗНАЧЕННЯ ІНІЦІАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ НІЛОТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, Національна академія медичних наук України», Київ

Вступ

Поява інгібіторів тирозинкінази (ІТК) драматично змінила результати терапії хронічної

мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). Згідно з висновками міжнародного рандомізованого дослідження IRIS, у пацієнтів, які отримували іматиніб, 10-річна

загальна виживаність сягала 83,3 % [1]. Проте у тому ж дослідженні зазначено, що тільки половина пацієнтів (48,3 %) залишилися на терапії іматинібом [1]. Решта 51,7 % хворих були змушені припинити лікування з

© І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, З. В. Мартіна та ін., 2019

причин незадовільної резистентності до терапії іматинібом або непереносимості лікування.

В основі розвитку резистентності до ІТК можуть бути як *BCR/ABL*-залежні механізми (в основному мутації кіназного домену гена *BCR/ABL1*), так і *BCR/ABL*-незалежні механізми [2]. Розробка та впровадження ІТК 2-го покоління зробили можливим подальше ефективне лікування таких пацієнтів [3]. Сьогодні у світі зареєстровано, крім іматинібу, ще чотири ІТК (дазатиніб, нілотиніб, бузутиніб і понатиніб), вибір яких зумовлюється спектром виявлених мутацій гена *BCR/ABL1* та можливими побічними ефектами й ускладненнями [4].

В Україні впровадження другої лінії терапії ІТК було досить актуальним у зв'язку із порівняно низькою ефективністю терапії іматинібом: за період 2008–2018 рр. на 12 міс. терапії іматинібом тільки у 23,7 % пацієнтів було досягнуто оптимальну відповідь (за критеріями ELNet 2013, редукція пухлинного клоно до рівня *BCR/ABL1* $\leq 0,1$ %). Ще близько 20 % пацієнтів досягли такої відповіді у більш пізні терміни. Це було зумовлено тривалим періодом лікування до призначення іматинібу, нерегулярністю прийому препарату та пізньою діагностикою захворювання [5; 6]. Як препарат другої лінії терапії за неефективності або токсичності іматинібу в Україні з 2008 р. був зареєстрований нілотиніб (<http://mozdocs.kiev.ua>). До 2019 р. він залишався єдиним препаратом другої лінії терапії ІТК.

У нашій роботі наведено результати довготривалого дослідження відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною.

Мета роботи — визначити прогностичне значення ініціальних клініко-лабораторних показників щодо відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне дослідження ефективності другої лінії терапії нілотинібом у 189 дорослих пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною. Усі пацієнти перебували під наглядом або на консультативному прийомі у відділенні радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Національного наукового центру радіаційної медицини за період з 2008 по 2018 рр. та надали інформовану згоду на використання їхнього біоматеріалу у дослідженні. При встановленні діагнозу розраховували прогностичні індекси Sokal, Hasford (Euro), EUTOS та ELTS [7–9]. Пацієнти отримували нілотиніб у дозі 800 мг на добу.

Молекулярний моніторинг методом РТ-ПЛР з детекцією у реальному часі виконували через 3, 6 та 12 міс. терапії нілотинібом, далі кожні 6 міс. згідно з ELNet рекомендаціями [6]. Рівень експресії *BCR/ABL1* ≤ 1 % вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). Велика молекулярна відповідь (ВМВ) визначалась як рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 0,1$ %. Глибока молекулярна відповідь (МВ4) визначалась як рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 0,01$ % при кількості *ABL1*-копій не менше 10 000 [6]. Як контрольний ген використовували *ABL1*.

Для оцінки ефективності другої лінії терапії нілотинібом

аналізували відповідь на терапію через 12 міс. за критеріями ELN 2013 [6], динаміку досягнення ПЦВ, ВМВ і МВ4, а також 5-річну загальну, безподійну виживаність і виживаність без прогресії. Кумулятивну імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також імовірність загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) і безподійної виживаності (EFS) розраховували за методом Kaplan-Meier [10]. Визначали PFS як виживаність без трансформації у фазу акселерації (ФА) або бластного кризу (БК). Подією при розрахунку імовірності EFS вважали смерть від будь-яких причин, прогресію і втрату досягнутої ПЦВ або ВМВ. Подією при розрахунку OS вважали смерть на терапії другої лінії [10]. Для визначення прогностичних факторів, асоційованих з кращою відповіддю на терапію та виживаністю, використовували аналіз однофакторних і багатофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса (регресію Кокса). Статистично значущі фактори, отримані за допомогою однофакторного аналізу, використовували як змінні у багатофакторній моделі. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні прогностичні фактори [11]. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0). Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 1. Медіана терміну лікування іматинібом до призна-

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії на терапії нілотинібом, у яких терапія іматинібом була неефективною, n=189

Показник	Кількість пацієнтів
Стать, чоловіки/жінки, %	40,2/59,8
Вік на час встановлення діагнозу, медіана (Min–Max), роки	38 (18–70)
Sokal індекс, %	
низький ризик	39,8
проміжний ризик	39,8
високий ризик	20,4
Hasford індекс, %	
низький ризик	62,0
проміжний ризик	30,0
високий ризик	8,0
EUTOS індекс, %	
низький ризик	88,2
високий ризик	11,8
ELTS індекс, %	
низький ризик	63,9
проміжний ризик	31,1
високий ризик	4,9
Термін лікування іматинібом до призначення нілотинібом, медіана (Min–Max), міс.	43 (2–120)
Тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом, медіана (Min–Max), міс.	74 (6–280)
Тривалість спостереження на другій лінії терапії нілотинібом, медіана (Min–Max), міс.	44 (1–106)
Загальна тривалість спостереження на терапії ІТК, медіана (Min–Max), міс.	99 (12–120)
Краща відповідь на терапію іматинібом, %	
немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$)	68,3
ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	25,9
ВМВ ($BCR/ABL1 \leq 0,1\%$)	5,8
Рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібом, %	
немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$)	86,8
ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	13,2

чення нілотинібом становила 43 міс. (2–120 міс.), медіана тривалості захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом — 74 міс. (6–280 міс.). Медіана спостереження на другій лінії терапії — 44 міс. (1–106 міс.). Медіана загальної тривалості спостереження на терапії ІТК сягала 99 міс. (12–120 міс.).

Зі 189 обстежених, яких було переведено на терапію нілотинібом, 129 (68,3 %) пацієнтів були резистентними до терапії іматинібом, тобто вони не досягли ПЦВ на першій лінії терапії, а рівень експресії *BCR/ABL1* становив від 2,0 до 221,1 % (Me=43,57 %). У 49 (25,9 %) пацієнтів на іматинібі було досягну-

то редукцію пухлинного клону тільки до рівня ПЦВ, а у 11 (5,8 %) пацієнтів — до рівня ВМВ. Досягнуто відповідь було втрачено до початку другої лінії терапії ІТК у 46 (24,3 %) пацієнтів (хворі з вторинною резистентністю до іматинібу): 5 (2,6 %) пацієнтів втратили досягнуту ВМВ, 6 (3,2 %) пацієнтів — досягнуту ВМВ, а потім і ПЦВ та 35 (18,5 %) пацієнтів — досягнуту ПЦВ. До початку терапії другої лінії ІТК у 25 (13,2 %) пацієнтів реєструвався пухлинний клон на рівні експресії гена *BCR/ABL1* від 0,1 до 1 % (Me=0,537 %), що відповідало рівню повної цитогенетичної відповіді. У 164 (86,8 %) пацієнтів рівень експресії *BCR/ABL1* перевищував 1 % (реєструвалася відсутність ПЦВ) на час призначення терапії другої лінії (див. табл. 1).

Через 12 міс. другої лінії терапії ІТК редукція пухлинного клону до рівня ВМВ визначалась у 32,4 % пацієнтів (табл. 2). Зменшення пухлинного клону за той же період тільки до рівня ПЦВ зареєстровано у 18,9 % пацієнтів. Така редукція пухлинного клону до рівня ПЦВ і глибше на другій лінії терапії розцінювалася як оптимальна відповідь згідно з критеріями ELNet 2013 [1]. У 38,8 % пацієнтів через 12 міс. другої лінії терапії рівень експресії гена *BCR/ABL1* перевищував 10 % (Me=25,91 %). Ці пацієнти розглядались як первинно резистентні до другої лінії терапії ІТК. Групу «застереження» становили 9,9 % пацієнтів, у яких рівень експресії гена *BCR/ABL1* коливався від 1 до 10 %. Через 24 міс. терапії глибока молекулярна відповідь була зареєстрована у 18,4 % пацієнтів, які отримували другу лінію терапії ІТК.

Загалом за весь період другої лінії терапії ПЦВ зареєстро-

Таблиця 2

Відповідь на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною, n=189

Показник	Кількість пацієнтів
Редукція пухлинного клону через 12 міс. терапії ІТК, %	
первинна резистентність ($BCR/ABL1 > 10\%$)	38,8
повна цитогенетична відповідь ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	51,3
велика молекулярна відповідь ($BCR/ABL1 \leq 0,1\%$)	32,4
Редукція пухлинного клону через 24 міс. терапії ІТК, %	
глибока молекулярна відповідь ($BCR/ABL1 \leq 0,01\%$)	18,4
Вторинна резистентність, %	
втрата ВМВ	11,5
втрата ПЦВ	10,7
прогресія до ФА або БК	13,8
Кількість летальних випадків, %	11,1

вано у 59,8 % пацієнтів, ВМВ — у 43,4 % і МВ4 — у 25,7 %. Не досягли редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ протягом усього періоду спостереження 40,2 % пацієнтів.

За результатами аналізу динаміки редукції пухлинного клону методом Kaplan–Meier медіана досягнення ПЦВ на терапії другої лінії становила 21,0 міс. (95 % ДІ: 0–43,3), медіана досягнення ВМВ — 62,0 міс. (95 % ДІ: 44,7–79,3), медіани МВ4 не було досягнуто.

За весь час спостереження на терапії другої лінії досягнуто повну цитогенетичну відповідь втратили 12 (10,7 %) із 112 пацієнтів, що дорівнювало 6,3 % від загальної групи, а велику молекулярну відповідь — 9 (11,5 %) із 78 пацієнтів, або 4,8 % від загальної групи. Ці хворі увійшли до групи вторинно резистентних пацієнтів до терапії ІТК другої лінії. Розрахункова імовірність втратити досягнуту ПЦВ через 5 років другої лінії терапії ІТК становила 13,0 % (95 % ДІ: 5,7–20,3), а втратити досягнуту ВМВ — 11,1 % (95 % ДІ: 2,1–20,1).

Серед хворих, що знаходилися на другій лінії терапії ІТК

протягом усього періоду спостереження, прогресія до ФА та БК була зафіксована у 26 (13,8 %) зі 189 пацієнтів. У 21 пацієнта прогресія захворювання призвела до летального кінця (11,1 %). Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії на другій лінії терапії ІТК сягла 82,1 % (95 % ДІ: 75,0–89,2). Розрахункова 5-річна загальна виживаність на другій лінії терапії ІТК становила 83,2 % (95 % ДІ: 75,6–90,6).

Для визначення прогностичної значущості ініціальних клініко-лабораторних даних щодо відповіді на терапію другої лінії ІТК аналізували такі показники: стать, вік, група ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS, термін лікування імаїнібом до призначення нілотинібом, тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальну глибину редукції пухлинного клону на терапії імаїнібом, рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібом.

За допомогою методу побудови й аналізу однофакторних і багатофакторних моделей

пропорційних інтенсивностей Кокса було визначено, що тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальна редукція пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом до рівня ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) та глибше, редукція пухлинного клону на час призначення нілотинібом до рівня ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) були незалежними показниками, які асоціювалися з досягненням ПЦВ, ВМВ та МВ4 на другій лінії терапії нілотинібом (табл. 3).

Також було визначено, що єдиним з досліджуваних показників, який асоціювався з кращою безподійною виживаністю та виживаністю без прогресії у пацієнтів на другій лінії терапії нілотинібом, була глибина редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом до рівня $BCR/ABL1 \leq 1\%$, (табл. 4). При цьому рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібом ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) та тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом не визначалися як незалежні прогностичні фактори, які зумовлювали імовірність EFS, PFS. Не було визначено асоціативного зв'язку жодного з досліджених показників з імовірністю загальної виживаності.

Стать, вік, група ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS, термін лікування імаїнібом до призначення нілотинібом не впливали ні на імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, ні на віддалені показники ефективності терапії (EFS, PFS та OS).

Отже, поява ІТК другого покоління (зокрема нілотинібом) надала нових терапевтичних можливостей для пацієнтів з ХМЛ, резистентних до терапії імаїнібом. Результати нашого дослідження підтверджують

Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса щодо оцінки ініціальних клініко-лабораторних показників, які зумовлюють високу імовірність досягнення повної цитогенетичної відповіді, великої молекулярної відповіді та глибокої молекулярної відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною

Показник	Досягнення ПЦВ		Досягнення ВМВ		Досягнення МВ4	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
Редукція пухлинного клону до рівня ПЦВ (BCR/ABL1 ≤ 1 %) на час призначення нілотинібу	0,42 (0,22–0,81)	0,009*	0,37 (0,19–0,73)	0,004*	0,45 (0,21–0,99)	0,046*
Рівень максимальної редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом (до рівня BCR/ABL1 ≤ 1 %)	0,32 (0,19–0,56)	< 0,001*	0,30 (0,16–0,56)	< 0,001*	0,27 (0,13–0,57)	0,001*
Тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом	0,99 (0,90–0,99)	< 0,001*	1,76 (1,04–2,94)	0,036*	1,93 (1,01–3,70)	0,047*
χ^2 моделі	51,43	< 0,001*	49,10	< 0,001*	30,66	< 0,001*

Примітка. У табл. 3, 4: * — статистично значуща відмінність.

Результати однофакторного регресійного аналізу Кокса щодо оцінки ініціальних клініко-лабораторних показників, які зумовлюють високу імовірність безподійної виживаності, виживаності без прогресії та загальної виживаності на другій лінії терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною

Показник	EFS		PFS		OS	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
Рівень максимальної редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом (до рівня BCR/ABL1 ≤ 1 %)	4,56 (1,62–12,83)	0,004*	38,99 (1,28–1191,22)	0,036*	38,07 (0,81–1781,90)	0,064

ефективність застосування нілотинібу у пацієнтів, резистентних до терапії імаїнібом, що було доведено в багатоцентрових рандомізованих дослідженнях [12–14]. Довгострокове спостереження за пацієнтами з ХМЛ, які отримували другу лінію терапії нілотинібом у зв'язку із неефективністю попередньої терапії імаїнібом, показало, що використання нілотинібу у таких пацієнтів дозволяє досягти редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ у значній частини (59,8 %) імаїніб-резистентних хворих. Крім того, протягом усього періоду у 43,4 % пацієнтів пухлинний клон ре-

дукувався до рівня ВМВ, а у 25,7 % пацієнтів — до рівня МВ4. Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії на другій лінії терапії ІТК у нашому дослідженні становила 82,1 % (95 % ДІ: 75,0–89,2), 5-річна загальна виживаність — 81,2 % (95 % ДІ: 75,6–90,6).

Показано, що кумулятивна імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також безподійна виживаність і виживаність без прогресії були вищими у тих пацієнтів, у яких на терапії імаїнібом було досягнуто редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ та глибше (p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,004 та

p=0,036 відповідно). Крім того, імовірність досягнення ВМВ та МВ4 була вищою у пацієнтів, у яких на початку терапії нілотинібом пухлинний клон не перевищував рівень ПЦВ (p=0,004 та p=0,046 відповідно). Тобто застосування нілотинібу було найбільш виправданим у пацієнтів, у яких редукцію пухлинного клону отримано на терапії імаїнібом. Отже, це вторинно резистентні до імаїнібу пацієнти, які втратили досягнути на імаїнібі відповідь, або пацієнти, у яких на терапії імаїнібом було досягнуто лише ПЦВ (група «застереження» згідно з ELNet 2013).

Когорта досліджуваних пацієнтів відрізнялася тривалим періодом лікування до призначення першої лінії терапії ІТК, а також довгим періодом лікування імаїнібом до переведення на терапію другої лінії — нілотиніб, що в решті-решт призвело до значного подовження тривалості захворювання до призначення нілотинібу. Було показано зниження імовірності досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4 у пацієнтів, у яких термін захворювання до призначення нілотинібу перевищував 72 міс. У наших попередніх дослідженнях ми показали, що термін передлікованості до початку першої лінії терапії ІТК є найбільш впливовим прогностичним маркером серед ініціальних клініко-лабораторних та демографічних показників [5]. Можливо, в обох випадках, затримка своєчасного призначення адекватної терапії ІТК призводить до збільшення періоду перебування лейкоцитних клітин під впливом BCR/ABL тирозинкінази, яка індукує геномну нестабільність. У результаті нових геномних аберацій активуються нові «резервні» сигнальні шляхи виживання, що призводить до появи нових гетерогенних властивостей пухлини і знижує ймовірність відповіді на терапію ІТК [15].

Висновки

Застосування нілотинібу як другої лінії терапії у пацієнтів з ХМЛ, у яких терапія імаїнібом була неефективною, дозволяє досягти повної цитогенетичної відповіді у 59,8 % випадків. Нілотиніб у другій лінії терапії найбільш ефективний у пацієнтів, які втратили досягнуту на імаїнібі ПЦВ та/або ВМВ, і пацієнтів, у яких на терапії імаїнібом відбулася редукція пухлинного клону тільки до рівня

ПЦВ. Тривала неконтрольована персистенція BCR/ABL1-позитивного пухлинного клону (більше 72 міс.) внаслідок затримання призначення терапії ІТК та/або несвоєчасної зміни неефективного ІТК призводить до зниження імовірності редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ, ВМВ та МВ4 у пацієнтів з ХМЛ, які отримують другу лінію терапії ІТК.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, нілотиніб, друга лінія терапії інгібіторами тирозинкіназ, прогностичні фактори, ефективність терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia / A. Hochhaus et al. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376 (10). P. 917–927.
2. Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification / E. Mercedes et al. *Science*. 2001. Vol. 293. P. 876–880.
3. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia / P. Bhamidipati et al. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2013. Vol. 4. P. 103–117.
4. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2019 Clinical Practice Guidelines in Oncology / P. Jerald et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018. Vol. 16 (9). P. 1108–1135.
5. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією / І. В. Дмитренко та ін. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. 2018. № 24. С. 17–24.
6. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Vaccarani et al. *Blood*. 2013. Vol. 122. P. 872–884.
7. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pffirmann et al. *Leukemia*. 2016. Vol. 30 (1). P. 48–56.
8. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia

/ J. E. Sokal et al. *Blood*. 1984. Vol. 63 (4). P. 789–799.

9. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa / J. Hasford et al. *Natl Cancer Inst*. 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.

10. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 5. С. 5–28.

11. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 6. С. 5–27.

12. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month followup results / H. M. Kantarjian et al. *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 1141–1145.

13. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase / F. E. Nicolini et al. *Cancer*. 2012. Vol. 118 (1). P. 118–126.

14. Nilotinib after imatinib first-line: a real-life longitudinal cohort of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase / P. Cony-Makhoul et al. *British Journal of Haematology*. 2018. Vol. 180. P. 356–364.

15. Muvarak N., Nagaria P., Rassool F. V. Genomic Instability in Chronic Myeloid Leukemia: Targets for Therapy? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012. Vol. 7. P. 94–102.

Надійшла до редакції 02.05.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 07.05.2019

УДК 616.155.392-092.4-036-085

І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, З. В. Мартина, Т. Ю. Шляхтиченко, О. О. Дмитренко, І. С. Дягіль

ЗНАЧЕННЯ ІНІЦІАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ НІЛОТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ

Досліджено прогностичне значення ініціальних клініко-лабораторних показників щодо відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у 189 пацієнтів з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії, резистентних до терапії імаїнінібом. Загалом за весь період повну цитогенетичну відповідь (ПЦВ) зареєстровано у 59,8 % пацієнтів, велику молекулярну відповідь (ВМВ) — у 43,4 % та глибоку молекулярну відповідь (МВ4) — у 25,7 %. Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії (PFS) сягала 82,1 %, 5-річна загальна виживаність — 83,2 %.

Були визначені незалежні показники, які асоціювалися з досягненням ПЦВ, ВМВ та МВ4 на другій лінії терапії нілотинібом: тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальна редукція пухлинного клону на попередній терапії імаїнінібом до рівня ПЦВ та глибше, редукція пухлинного клону на час призначення нілотинібу до рівня ПЦВ. Останній показник зумовлював також кращу безплатну виживаність та PFS у пацієнтів досліджуваної групи.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, нілотиніб, друга лінія терапії інгібіторами тирозинкінази, прогностичні фактори, ефективність терапії.

UDC 616.155.392-092.4-036-085

I. V. Dmytrenko, Zh. M. Minchenko, Z. V. Martina, T. Yu. Shliakhtychenko, O. O. Dmytrenko, I. S. Dyagil

THE VALUE OF INITIAL CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN THE PROGNOSIS OF THE NILOTINIB THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH INEFFECTIVE IMATINIB THERAPY

The predictive value of the initial clinical and laboratory parameters for the response to the second line therapy with nilotinib was studied in 189 patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML), who were resistant to imatinib therapy. Overall, a complete cytogenetic response (CCR) was achieved in 59.8% of patients, a major molecular response (MMR) in 43.4% of patients, and a deep molecular response (MR4) in 25.7% of patients. Estimated 5-year progression free survival (PFS) was 82.1%, 5-year overall survival (OS) — 83.2%.

Independent parameters associated with the achievement of CCR, MMR, and MR4 on the second line nilotinib therapy were identified: the duration of the disease less than 72 months prior to the appointment of the second line nilotinib therapy, the maximum tumor clone reduction during prior imatinib therapy to the level of CCR and deeper, the tumor clone reduction at the time of nilotinib appointment to the level of CCR. The latter parameter also determined better event free survival and PFS in the study group.

Key words: chronic myeloid leukemia, nilotinib, second line of tyrosine kinase inhibitors therapy, prognostic factors, therapy efficacy.

УДК 616.2-002:577.125:611.018

В. В. Івчук, канд. біол. наук, доц.,
Т. А. Ковальчук, д-р мед. наук, с. н. с.

СТАН ЖИРНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ ЗА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

*ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини МОЗ України»,
Кривий Ріг*

Вступ

Одним з найбільш тяжких патологічних станів дихальних шляхів є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке, незважаючи на високий рівень розвитку сучасної фармакології, залишається нерозв'язаною проблемою медичної теорії та практики. Зростання рівня захворюваності та смертності

при ХОЗЛ, часті звернення пацієнтів за медичною допомогою у зв'язку із загостренням хвороби, неухильне зниження якості життя та значні економічні втрати підкреслюють актуальність подальшого вивчення даної патології. Суттєвого значення набуває ХОЗЛ професійної етіології, що розвивається в результаті впливу промислових аерополітантів на органи дихання і викликає запальні та дистрофічні процеси в легенях [1; 2].

Сьогодні більшість захворювань розглядають як стани, пов'язані з ураженням, передусім, клітинних мембран, оскільки дестабілізація молекулярної ультраструктури мембран при патологічних процесах призводить до втрати їхньої функціональної компетентності, зміни життєдіяльності клітин у цілому і, в решті-решт, до загибелі. Біологічним мембранам належить ключова роль у забезпеченні та регуляції фізіологічної

© В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук, 2019