

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЛИВЕКОМ И ГИДРЕА

К.З. УРАКОВ, В.Ю. МЕЛЬНИКОВА, Г.Б. ХОДЖИЕВА

Кафедра внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить проявления анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в зависимости от стадии заболевания и на фоне терапии гливекком, гидреа и противоанемическими препаратами.

**Материал и методы:** обследовано 117 больных ХМЛ в возрасте 16-85 лет. Все больные были разделены на 2 группы: I группу составили 99 больных, получивших гидроксимочевину (гидреа), II группу – 18 пациентов, получивших иматиниб (гливек). В качестве базисной терапии пациенты I группы принимали гидреа в дозе 500 мг в сутки. В зависимости от количества лейкоцитов дозу гидреа регулировали от 1 до 3 капсул 3 раза в сутки. Больным II группы в хронической фазе назначался гливек в дозе 400 мг/сутки, а в фазе акселерации и бластного криза – 600-800 мг/сутки на протяжении 5-32 месяцев. При уровне гемоглобина (Hb)  $\leq 100$  г/л больным обеих групп назначали препарат рекомбинантного эритропоэтина – Эпоэтин альфа (ЭПО, репретин). Препарат вводили подкожно по 200 МЕ 2-3 раза в неделю. Длительность терапии препаратами ЭПО составляла в среднем  $10,1 \pm 4,6$  дней.

**Результаты:** эффективность лечения оценивалась по увеличению уровня Hb до 120 г/л или повышению его уровня на 20 г/л и более. В хронической фазе ХМЛ анемия была выявлена у небольшого числа больных, Hb составлял в среднем  $101,4 \pm 8,9$  г/л, в то время как в фазе акселерации Hb снижался до  $92,1 \pm 3,1$  г/л. Особенно это проявлялось в период бластного криза, когда уровень Hb доходил до  $70,6 \pm 2,6$  г/л. Характерным было снижение ретикулоцитов параллельно с прогрессированием заболевания ( $1,0 \pm 0,5 - 0,6 \pm 0,1$ ). Лейкоцитоз в хронической стадии составил  $98,2 \pm 25,2 \times 10^9$ /л, а с переходом в стадию акселерации имело место его нарастание до  $115,7 \pm 12,5 \times 10^9$ /л. В случае развития бластного криза в терминальной стадии лейкоцитоз достигал  $121,3 \pm 17,5 \times 10^9$ /л.

**Заключение:** тяжесть проявлений анемического синдрома у больных ХМЛ зависит как от стадии заболевания, так и от качества проводимой терапии. В сравнительном аспекте несколько более благоприятные результаты получены в группе больных, получавших сочетание гливека и ЭПО.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, хроническая стадия, стадия акселерации, рекомбинантный эритропоэтин, гливек, гидреа, анемический синдром.

**Для цитирования:** Ураков КЗ, Мельникова ВЮ, Ходжиева ГБ. Сравнительная оценка анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии гливекком и гидреа. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):380-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-380-386>.

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ON THE BACKGROUND TO THE GLEEVEC AND HYDREA THERAPY

K.Z. URAKOV, V.YU. MELNIKOVA, G.B. KHODZHIEVA

Department of Internal Diseases № 3, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study the manifestations of anemia syndrome in patients with chronic myeloid leukemia (CML) depending on the stage of the disease and on the background of Gleevec, Hydrea and anti-anemic drugs.

**Methods:** 117 patients with CML aged 16 to 85 years were examined. All patients were divided into two groups: the first group consisted of 99 patients who received hydroxyurea (Hydrea), the second group – 18 patients who received imatinib (Gleevec). As a baseline therapy, patients in the first group took Hydrea at a dose of 500 mg per day, depending on the number of white blood cells; the dose of the Hydrea was adjusted from 1 to 3 capsules 3 times a day. Patients of the II group in the chronic phase were assigned Gleevec at a dose of 400 mg/day, and in the phase of accelerated and blast crisis – 600-800 mg/day for 5-32 months. At the level of hemoglobin (Hb)  $\leq 100$  g/l patients of both groups were prescribed the drug recombinant erythropoietin – Epoetin alpha (EPO, repretin). The drug was administered subcutaneously 200 IU 2-3 times a week. The duration of EPO therapy was, on average,  $10.1 \pm 4.6$  days.

**Results:** The effectiveness of treatment was assessed by increasing the level of Hb to 120 g/l or increasing its level by 20 g/l or more. In the chronic phase of CML, anemia was detected in a small number of patients, Hb averaged  $101.4 \pm 8.9$  g/l, while in the accelerating phase Hb was reduced to  $92.1 \pm 3.1$  g/l. This was especially evident during the blast crisis when the Hb level reached  $70.6 \pm 2.6$  g/l. The characteristic was the reduction of reticulocytes in parallel with the progression of the disease ( $1.0 \pm 0.5 - 0.6 \pm 0.1$ ). Leukocytosis in the chronic stage was  $98.2 \pm 25.2 \times 10^9$ /l, and with the transition to the stage of accelerating there was its increase to  $115.7 \pm 12.5 \times 10^9$ /l. In the case of the development of the blast crisis in the terminal stage, leukocytosis reached  $121.3$  to  $17.5 \times 10^9$ /l.

**Conclusions:** The severity of the manifestations of the anemic syndrome in patients with CML depends both on the stage of the disease and on the quality of the therapy. In a comparative aspect, slightly more favorable results were obtained in the group of patients receiving a combination of Gleevec and EPO.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, chronic stage, stage of accelerating, recombinant erythropoietin, Gleevec, Hydrea, anemic syndrome.

**For citation:** Uraikov KZ, Melnikova VYu, Khodzhiyeva GB. Sravnitel'naya otsenka anemicheskogo sindroma u bol'nykh khronicheskim mieloleykozom na fone terapii glivekom i gidrea [Comparative assessment of anemic syndrome in patients with chronic myeloid leukemia on the background to the Gleevec and Hydrea therapy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):380-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-380-386>.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет 10-20% среди всех лейкозов взрослых. Высокая социальная значимость этого онкогематологического заболевания обусловлена преимущественным поражением людей трудоспособного возраста. ХМЛ считается первым гемобластомом, при котором описана специфическая хромосомная аномалия опухолевых клеток (филадельфийская хромосома), являющаяся пусковым моментом. В результате реципрокной транслокации t(9;22) (q34;q11) образуется химерный ген BCR-ABL, продукт которого – белок p210 – является тирозинкиназой с повышенной активностью, определяющий патогенез этого гемобластома [1].

ХМЛ – это гематологическое заболевание, при котором в костном мозге человека имеет место поражение гранулоцитарных, тромбоцитарных и эритроцитарных ростков. В ходе заболевания в организме больного ХМЛ происходит развитие исключительно одного вида лейкоцитов, которые называются гранулоцитами. Они аномальны в своих характеристиках, а это, в свою очередь, делает невозможным образование здоровых и полноценных лейкоцитов [2]. К аномальным характеристикам гранулоцитов относится их неспособность к накоплению, отсюда и происходит вытеснение здоровых клеток из крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, здоровых и полноценных, в чём собственно и состоит суть ХМЛ [2, 3].

Авторами проведено исследование по определению факторов прогноза и эффективности терапии препаратами эритропоэтина. При анализе динамики количества ретикулоцитов выяснилось, что на 2-4 неделе терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭПСП) наблюдался рост числа ретикулоцитов в группах больных как с положительным ответом, так и его отсутствием. В качестве прогностического фактора эффективности эритропоэтина альфа авторами оценён ещё один показатель – исходный уровень ФМО-α. Выявлена обратная зависимость ответа на эритропоэтин альфа от концентрации ФМО-α [3].

Развитие анемии у онкологических больных обусловлено разными причинами: нарушением метаболизма железа, угнетением эритроидного роста в костном мозге, повышением уровня воспалительных цитокинов, гемолизом эритроцитов, преобладанием катаболических процессов в результате опухолевой интоксикации, относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина [4].

Анемия на фоне онкологических заболеваний, помимо прочих механизмов, может быть обусловлена продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих негативным влиянием на различные этапы продукции эритроцитов в костном мозге, длительность их жизни и обмен железа. Применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией вызывает повышение уровня гемоглобина и сокращение потребности в заместительных гемотрансфузиях, однако повышает риск тромбозов. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов у онкологических пациентов снижает доступность железа для эффективного эритропоэза [1].

Высокая распространённость анемии у больных с различными типами рака (39% ко времени регистрации и 68% на протяжении 6 месячного периода наблюдения) была продемонстрирована в масштабном Европейском проспективном исследовании (ECAS) и ряде других работ. Частота встречаемости анемии у пациентов с гемобластомами варьирует в широких пределах и на момент постановки диагноза колеблется от 22% до 90% [5, 6].

Успехи терапии, достигнутые в последние годы, позволи-

ли излечивать многие, ранее считавшиеся фатальными, опухоли лимфатической и кроветворной ткани и значительно продлить жизнь пациентов. Важным моментом является необходимость научного обоснования выбора метода коррекции анемии и определения порога уровня гемоглобина для начала прекращения переливаний эритроцитов и применения стимуляторов эритропоэза [1, 7, 8].

Анемический синдром, как следствие проводимой терапии ХМЛ, с некоторой долей условности можно подразделить на две группы: развивающийся вследствие угнетения кроветворения и являющийся следствием тяжёлого геморрагического синдрома [8-10]. Активная цитостатическая терапия не вызывает полной остановки эритропоэза, вместе с тем, является сильнейшим дополнительным фактором анемизации пациентов. Тяжесть угнетения того или иного роста гемопоэза определяется его кинетикой. Как известно, нейтрофилы имеют более короткий период полужизни (6-8 часов), чем тромбоциты (5-7 дней) и эритроциты (120 дней). Проведение 1-2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) не вызывает клинически значимой анемии [5, 9].

Известно, что высокодозная ПХТ или проведение 5-8 курсов стандартной химиотерапии, особенно при наличии в дебюте болезни поражения костного мозга, могут вызвать анемию средней степени тяжести. Химиотерапия приводит к развитию анемии за счёт непосредственного токсического действия на эритроидные предшественники. Химиопрепараты обладают также прямым токсическим действием на костномозговое микроокружение, которое важно для гемопоэза. Некоторые препараты обладают непосредственным действием на почечные канальцы, что приводит к уменьшению продукции эритропоэтина. В норме содержание эритропоэтина в крови колеблется в пределах 10-15 мМЕ/мл, что позволяет поддерживать эритропоэз на уровне  $1,8 \times 10^9$  ретикулоцитов в минуту. Серьёзное кровотечение может вызвать увеличение продукции эритроцитов в 10-12 раз, за счёт повышения в плазме уровня эритропоэтинов до 10000 мМЕ/мл. Период полувыведения эритропоэтина составляет от 6 до 10 часов [11-13].

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются снижением количества эритроцитов и, соответственно, гемоглобина, что приводит к снижению «кислородной ёмкости крови» и развитию симптоматической анемии. Одной из причин данного вида анемии является снижение или полное прекращение синтеза эритропоэтина. Снижение синтеза эритропоэтина развивается на фоне таких тяжёлых состояний, как опухолевой процесс, почечная недостаточность, СПИД и др. Лечение анемии у больных с данной патологией возможно с использованием только двух методов – гемотрансфузии (переливание крови) или введения в организм аналога эритропоэтина. В организме эритропоэтин синтезируется в мизерных количествах, поэтому единственным методом получения эндогенного аналога эритропоэтина является генно-инженерная технология с использованием рекомбинантной ДНК [9, 12, 13].

Разработка эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭПСП) ознаменовала новый этап в лечении анемии при злокачественных новообразованиях. На сегодняшний день препараты рекомбинантного эритропоэтина продолжают оставаться одним из основных способов борьбы с анемией у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и солидными новообразованиями [14, 15].

По некоторым данным у пациентов с ХМЛ среди взрослого населения Приморского края, получавших иматиниб (гливек) в течение 5 лет, общая выживаемость (ОВ) составила 85,3%, большой цитогенетический ответ достигнут у 67,6% пациентов, а полный – у

55,8% [16]. Продолжительность ХМЛ более 12 месяцев, предшествующая цитостатическая терапия интерфероном, бусульфаном, гидроксимочевиной (гидреа) и снижение концентрации Hb менее 100 г/л ухудшают долгосрочную ОВ и свидетельствуют в пользу целесообразности максимально раннего начала печения ХМЛ препаратом первого поколения – иматинибом. Проведённое исследование показало, что иматиниб превосходит по эффективности все применявшиеся средства терапии ХМЛ и, безусловно, является препаратом выбора с самого начала заболевания [17, 18].

Результаты гематологического исследования при наличии анемического синдрома у больных ХМЛ имеют большое значение, так как позволяют выявить особенности течения анемии на разных стадиях хронического миелолейкоза и позволяют установить адекватные меры лечебно-профилактического воздействия [19].

Количественный мониторинг с помощью ПЦР в реальном времени даёт дополнительную информацию о динамике минимальной остаточной (резидуальной) болезни у пациентов с ХМЛ на фоне терапии гливеком, а также позволяет усовершенствовать имеющиеся протоколы обследования больных ХМЛ с полной клинико-гематологической и цитостатической ремиссией [20].

Анализ литературных данных показывает, что современная терапия ХМЛ направлена на элиминацию Rh-позитивного лейкоэмического клона и восстановление Rh-негативного гемопоэза. Трансплантация стволовых клеток приводит к элиминации онкогена BCR-ABL, однако не все больные могут позволить себе провести эту процедуру. При раннем назначении иматиниба (гливек) в лечении ХМЛ, можно получить положительный эффект со значительным улучшением результатов лечения, однако у некоторых больных формируется резистентность к этому препарату [20].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить проявления анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом в зависимости от стадии заболевания и на фоне терапии гливеком, гидреа и противоанемическими препаратами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2013-2016 г.г. под нашим наблюдением находилось 117 больных ХМЛ в возрасте 16-84 лет. Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент возникновения анемии равнялся 44,4±1,28 годам. Соотношение женщин и мужчин составило 2,6:1. В зависимости от проводимой терапии все пациенты с ХМЛ были разделены на 2 группы: I группа – 99 больных, получавших гидроксимочевину (гидреа), и II группа – 18 пациентов, получавших иматиниб (гливек). Из общего числа больных в 9 случаях имела место хроническая фаза заболевания, в 56 – фаза акселерации и в 52 – фаза бластного криза. Пациенты I группы принимали гидреа в дозе 500 мг в сутки; в зависимости от количества лейкоцитов дозу гидреа регулировали от 1 до 3 капсул 3 раза в сутки. В качестве базисной терапии пациенты II группы в хронической фазе получали гливек в дозе 400 мг в сутки, а в фазе акселерации и бластного криза – 600-800 мг/сутки на протяжении 5-32 месяцев.

Гематологическую токсичность выявляли по результатам клинического анализа крови, который проводили раз в месяц, и миелограммы, проводившейся не реже 3-4 раз в год. Развитие анемии различной степени тяжести на фоне терапии гливеком и гидреа наблюдалось у всех 117 больных ХМЛ. Следует отметить, что у всех указанных пациентов уровень гемоглобина был менее

100, что явилось показанием для назначения им препаратов эритропоэтина (ЭПО). Препарат эпоэтин альфа (репретин) вводили подкожно по 100 МЕ/кг 3 раза в неделю. При уровне Hb менее 80 г/л анемию корригировали с помощью трансфузий эритроцитов, а в последующем назначали препараты ЭПО. Всем пациентам в обеих группах обязательным было определение содержания гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, уровня цетового показателя, подсчёт лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов. Исследовали также уровень непрямого билирубина, креатинина и сывороточного железа для исключения другой причины анемии. Многие пациенты из-за экономических трудностей не могли приобретать гливек и получали в качестве лечения препарат гидреа.

Статистический анализ проведён методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ( $M \pm m$ ); для качественных показателей – относительную величину (P, %). Сравнение нескольких независимых выборок проводилось с применением метода ANOVA Крускала-Уоллиса. Парные сравнения абсолютных величин проводились по U-критерию Манна-Уитни. Парные сравнения относительных величин независимых групп проведены по точному критерию Фишера, а зависимых – по критерию МакНемара. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент возникновения анемии составлял 44,4±1,28 года (от 16 до 84 лет). Соотношение женщин и мужчин было 2,6:1. При решении вопроса о назначении трансфузий больным с ХМЛ мы основывались на результатах оценки тяжести основного заболевания, выраженности физиологической адаптации к анемии, объёме физической активности, необходимой данному больному.

В хронической фазе ХМЛ анемия выявилась у небольшого числа больных (табл. 1), в то время как в фазе акселерации, особенно в период бластного криза, отмечается нарастание анемии. Выявление причин сохраняющейся анемии у больных в хронической фазе заболевания, когда при успешном лечении лейкоза уровень гемоглобина должен быть в пределах нормы, является нерешённой задачей в гематологии.

Из табл. 1 видно, что в хронической фазе ХМЛ анемия выявлена у небольшого числа больных – Hb составил в среднем 101,4±8,9 г/л, в то время как в фазе акселерации Hb снижался до 92,1±3,1 г/л. В период же бластного криза нарастание анемии со снижением Hb до 70,6±2,6 г/л сопровождалось усугублением состояния больных, ухудшением работы важнейших систем и органов. Характерным было снижение ретикулоцитов с прогрессированием заболевания, с переходом одной стадии ХМЛ в другую (1,0±0,5 – 0,6±0,1). Лейкоцитоз в хронической стадии составил 98,2±25,2×10<sup>9</sup>/л, а с переходом в стадию акселерации имело место нарастание лейкоцитоза до 115,7±12,5×10<sup>9</sup>/л. При присоединении бластного криза в терминальной стадии лейкоцитоз составил 121,3±17,5×10<sup>9</sup>/л. Так же, в зависимости от стадии ХМЛ, увеличивалось и количество переходных клеток: миелоцитов, метамиелоцитов.

В табл. 2 представлены результаты лечения пациентов препаратами гливек и гидреа и частота перехода одной стадии ХМЛ в другую в зависимости от применения того или иного медикамента.

**Таблица 1** Показатели периферической крови в зависимости от стадии ХМЛ

| Показатели периферической крови | Стадии ХМЛ        |                                 |  | ANOVA<br>Крускала-Уоллиса |
|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|--|---------------------------|
|                                 | Хроническая (n=9) | Акселерации (n=56)              | Терминальная (n=52)                              |                           |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$  | 3,3 $\pm$ 0,2     | 3,0 $\pm$ 0,1<br>$p_1 > 0,05$   | 2,5 $\pm$ 0,1<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$  | <0,001                    |
| Гемоглобин, г/л                 | 101,4 $\pm$ 8,9   | 92,1 $\pm$ 3,1<br>$p_1 > 0,05$  | 70,6 $\pm$ 2,6<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ | <0,001                    |
| Цветной показатель              | 0,9 $\pm$ 0,01    | 0,9 $\pm$ 0,02<br>$p_1 > 0,05$  | 0,8 $\pm$ 0,01<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,05$   | <0,05                     |
| Ретикулоциты                    | 1,0 $\pm$ 0,05    | 0,6 $\pm$ 0,01<br>$p_1 < 0,001$ | 0,7 $\pm$ 0,01<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$  | <0,001                    |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$     | 158,8 $\pm$ 20,3  | 181,9 $\pm$ 9,8                 | 160,0 $\pm$ 15,9                                 | >0,05                     |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$      | 98,2 $\pm$ 15,2   | 115,7 $\pm$ 12,5                | 121,3 $\pm$ 17,5                                 | >0,05                     |
| Эозинофилы                      | 4,1 $\pm$ 1,2     | 2,6 $\pm$ 0,4                   | 2,4 $\pm$ 0,2                                    | >0,05                     |
| Миелоциты                       | 12,6 $\pm$ 1,7    | 13,7 $\pm$ 0,9                  | 14,4 $\pm$ 1,4                                   | >0,05                     |
| Метамиелоциты                   | 8,8 $\pm$ 1,3     | 10,9 $\pm$ 0,8                  | 10,6 $\pm$ 0,9                                   | >0,05                     |
| Палочкоядерные                  | 10,4 $\pm$ 1,7    | 11,9 $\pm$ 1,8                  | 10,5 $\pm$ 1,4                                   | >0,05                     |
| Сегментоядерные                 | 57,8 $\pm$ 3,7    | 52,5 $\pm$ 2,5<br>$p_1 > 0,05$  | 46,4 $\pm$ 2,9<br>$p_1 < 0,01$<br>$p_2 < 0,01$   | <0,01                     |
| Лимфоциты                       | 5,2 $\pm$ 1,3     | 6,8 $\pm$ 1,4                   | 10,4 $\pm$ 2,7                                   | >0,05                     |
| Моноциты                        | 1,8 $\pm$ 0,5     | 1,5 $\pm$ 0,2                   | 1,8 $\pm$ 0,3                                    | >0,05                     |
| Бласты                          | -                 | 10,5 $\pm$ 1,4                  | 21,8 $\pm$ 3,5<br>$p_2 < 0,001$                  |                           |
| СОЭ, мм/час                     | 16,4 $\pm$ 3,3    | 23,3 $\pm$ 2,2<br>$p_1 < 0,05$  | 30,1 $\pm$ 2,8<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ | <0,001                    |

**Примечание:**  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при хронической стадии;  $p_2$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при стадии акселерации (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из табл. 2, у пациентов ХМЛ, получавших в качестве лечения гидреа в дозе 500 мг 3 раза в сутки, хроническая фаза довольно часто переходила в фазу акселерации (50,5%) и бластного криза (44,4%).

В табл. 3 представлены данные по распределению тяжести

анемии в зависимости от полученного лечения тем или иным препаратом.

Из табл. 3 следует, что имеются статистически незначимые различия ( $p > 0,05$ ) в отношении процентного распределения пациентов обеих групп по степеням тяжести анемии, хотя имеется не-

**Таблица 2** Распределение больных по стадиям ХМЛ после лечения в зависимости от применённого препарата

| ХМЛ              | Гливек (n=18) |       | Гидреа (n=99) |       | p     |
|------------------|---------------|-------|---------------|-------|-------|
|                  | Абс.          | %     | Абс.          | %     |       |
| Хроническая фаза | 4             | 22,2% | 5             | 5,1%  | <0,05 |
| Фаза акселерации | 6             | 33,3% | 50            | 50,5% | >0,05 |
| Бластный криз    | 8             | 44,4% | 44            | 44,4% | >0,05 |

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

**Таблица 3** Степень тяжести анемии у больных ХМЛ, получивших лечение

| Степень тяжести анемии | Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л) | Пациенты, получавшие гливек (n=18) |       | Пациенты, получавшие гидреа (n=99) |       | p     |
|------------------------|--|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|-------|
|                        |  | Абс.                               | %     | Абс.                               | %     |       |
| I, лёгкая              | 95-110   | 12                                 | 66,7% | 63                                 | 63,6% | >0,05 |
| II, умеренная          | 80-94  | 3                                  | 16,6% | 18                                 | 18,2% | >0,05 |
| III, выраженная        | 65-79  | 2                                  | 11,1% | 12                                 | 12,1% | >0,05 |
| IV, тяжёлая            | <65  | 1                                  | 5,6%  | 6                                  | 6,06% | >0,05 |

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

значительный позитивный тренд в группе пациентов, получивших в качестве терапии препарат гливек.

Ниже представлена динамика жалоб больных с анемией, получавших эпоэтин  $\alpha$  на фоне гливека (табл. 4) и гидреа (табл. 5).

Из табл. 4 следует, что в группе больных, получавших комбинацию ЭПО и гливека, после проведённой терапии частота основных жалоб снизилась примерно в 2-3 раза. Особенно это отчётливо прослеживается в отношении таких жалоб, как слабость, головокружение и сердцебиение.

Из табл. 5 следует, что во второй группе наилучшая динамика прослеживается в отношении таких жалоб, как головокружение, головная боль, одышка при ходьбе и сердцебиение.

Известно, что коррекция анемического синдрома препаратом эпоэтин  $\alpha$  даёт положительные результаты, значительный прирост гемоглобина во время лечения и заменяет трансфузии эритроцитарной массы, предупреждая различные осложнения [2, 8]. Одной из причин развития анемии при ХМЛ является вытеснение нормальных ростков кроветворения лейкозным клоном. Основными звеньями патогенеза анемии являются уменьшение периода жизни эритроцитов, нарушение утилизации железа, неадекватная продукция эритропоэтина и супрессия эритроидных предшественников [10, 11].

Анемия у онкологических больных – это сложный симптомокомплекс, включающий не только количественные, но и качественные показатели крови, отражающие нарушения метаболизма железа и адекватность эритропоэтинового ответа организма.

Концентрация гемоглобина у этих больных считается важным фактором прогноза, влияющим на показатели выживаемости и резистентность к лучевой и химиотерапии [7, 9, 12].

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии у онкологических больных, делает важным вопрос дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. Рациональное использование препаратов железа, витаминов, компонентов крови, рекомбинантных форм ЭПО позволяет увеличить уровень гемоглобина, а также улучшить функциональный статус больного, что может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция анемического синдрома при ХМЛ препаратами ЭПО продемонстрировала свою высокую эффективность в отношении значительного улучшения качества жизни пациентов. Сравнительный анализ результатов применения гливека и гидреа показал, что во втором случае хроническая фаза ХМЛ чаще переходила в фазы акселерации и бластного криза. Хотя получены статистически незначимые различия ( $p>0,05$ ) в отношении процентного распределения пациентов обеих групп по степеням тяжести анемии, всё же имеется незначительный позитивный тренд в группе пациентов, получивших в качестве терапии препарат гливек.

**Таблица 4** Жалобы больных ХМЛ с анемией, получивших препарат эпоэтин  $\alpha$  на фоне гливека

| Жалобы                          | До лечения |       | После лечения |       | p      |
|---------------------------------|------------|-------|---------------|-------|--------|
|                                 | Абс.       | %     | Абс.          | %     |        |
| Слабость                        | 18         | 100%  | 6             | 33,3% |        |
| Головокружение                  | 17         | 94,4% | 4             | 22,2% | <0,001 |
| Головная боль                   | 16         | 88,9% | 7             | 38,9% | <0,01  |
| Одышка при ходьбе               | 10         | 55,6% | 5             | 27,8% | >0,05  |
| Сердцебиение                    | 9          | 50,0% | 3             | 16,7% | <0,05  |
| Снижение работоспособности      | 8          | 44,4% | 5             | 27,8% | >0,05  |
| Мелькание «мушек» перед глазами | 2          | 11,1% | -             | -     |        |

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами до и после лечения (по критерию МакНемара)

**Таблица 5** Жалобы больных ХМЛ с анемией, получивших препарат эпоэтин  $\alpha$  на фоне гидреа

| Жалобы                          | До лечения |        | После лечения |      | p      |
|---------------------------------|------------|--------|---------------|------|--------|
|                                 | Абс.       | %      | Абс.          | %    |        |
| Слабость                        | 99         | 100,0% | 46            | 46,5 |        |
| Головокружение                  | 80         | 80,8%  | 34            | 34,3 | <0,001 |
| Головная боль                   | 65         | 65,7%  | 15            | 15,2 | <0,001 |
| Одышка при ходьбе               | 30         | 30,3%  | 10            | 10,1 | <0,001 |
| Сердцебиение                    | 36         | 36,4%  | 9             | 9,1  | <0,001 |
| Снижение работоспособности      | 30         | 30,3%  | 17            | 17,2 | <0,05  |
| Мелькание «мушек» перед глазами | 15         | 15,2%  | 5             | 5,1  | <0,05  |

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами до и после лечения (по критерию МакНемара)

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Виноградова ОЮ, Туркина АГ, Хорошко НД. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы. *Гематология и трансфузиология*. 2008;5:54-8.
2. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):97-105. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.3644>.
3. Романенко НА, Абдулкадыров КМ. Изучение эффективности терапии анемического синдрома при помощи препаратов рекомбинантного эритропоэтина-альфа у больных лимфолифферативными заболеваниями. *Вестник гематологии*. 2009;5(2):38.
4. Снеговой АВ, Аарго М, Давиденко ИС. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4:316-26. Available from: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326>.
5. Птушкин ВВ. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Клиническая онкология*. 2012;14(1):58-63.
6. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Современные подходы к лечению анемии у больных с опухолевыми заболеваниями. *Вестник гематологии*. 2008;4(2):5-19.
7. Henry DH. Parenteral iron therapy in cancer-associated anemia. *Hematology*. 2010;2010(1):351-6. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.351>.
8. Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer*. 2012;106:1249-58.
9. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(11):E62-E71. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090470>.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43:258-70.
11. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNHO3-6B study. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):9048-9048.
12. Elliot S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012;6:163-89.
13. Romanenko N, Slascheva I, Golovchenko R, Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica*. 2011;96(Suppl. 2):748.
14. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;19:261-9.
15. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT. Darbepoetin alfa 300 or 500 pg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):655-63. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.21779>.
16. Овсянникова ЕГ, Капланов КД, Клиточенко ТЮ. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом. *Онкогематология*. 2012;4:16-24.
17. Ураков КЗ, Ходжиева ГБ, Мельникова ВЮ, Шамсов АТ. Лечение больных хроническим миелолейкозом препаратом первого поколения – «Иматиниб» в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2016;3:61-5.
18. Антипова ЛА. Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек) в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации. *Онкогематология*. 2009;1:14-21.
1. Vinogradova OYu, Turkina AG, Khoroshko ND. Organizatsiya terapii khronicheskogo miyeloleikoza. Pervyy obshcherossiyskiy registr bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom: analiz i perspektivy [Organization of therapy for chronic myeloid leukemia. The first all-Russian registry of patients with chronic myeloid leukemia: analysis and prospects]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2008;5:54-8.
2. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):97-105. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.3644>.
3. Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. Izuchenie effektivnosti terapii anemicheskogo sindroma pri pomoshchi preparatov rekombinantnogo eritropoetina-al'fa u bol'nykh limfoproliferativnymi zabolovaniyami. *Vestnik gematologii*. 2009;5(2):38.
4. Snegovoy AV, Aargo M, Davidenko IS. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu anemii u onkologicheskikh bol'nykh [Practical recommendations for the treatment of anemia in cancer patients]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015;4:316-26. Available from: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326>.
5. Ptushkin VV. Anemiya v onkologii: podkhody k lecheniyu [Anemia in oncology: treatment approaches]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012;14(1):58-63.
6. Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Sovremennyye podkhody k lecheniyu anemii u bol'nykh s opukholevymi zabolovaniyami [Modern approaches to the treatment of anemia in patients with tumor diseases]. *Vestnik gematologii*. 2008;4(2):5-19.
7. Henry DH. Parenteral iron therapy in cancer-associated anemia. *Hematology*. 2010;2010(1):351-6. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.351>.
8. Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer*. 2012;106:1249-58.
9. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(11):E62-E71. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090470>.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43:258-70.
11. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNHO3-6B study. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):9048-9048.
12. Elliot S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012;6:163-89.
13. Romanenko N, Slascheva I, Golovchenko R, Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica*. 2011;96(Suppl. 2):748.
14. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;19:261-9.
15. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT. Darbepoetin alfa 300 or 500 pg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):655-63. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.21779>.
16. Ovsyannikova EG, Kaplanov KD, Klitochenko TYu. Mutatsionnyy status rezistentnykh k imatinibu bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom [Mutational status of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia]. *Onkogematologiya*. 2012;4:16-24.
17. Urakov KZ, Khodzhiyeva GB, Melnikova VYu, Shamsov AT. Lechenie bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom preparatom pervogo pokoleniya – «Imatinib» v Respublike Tadjikistan [Treatment of patients with chronic myeloid leukemia with the first-generation drug "Imatinib" in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2016;3:61-5.
18. Antipova LA. Dolgosrochnyye rezul'taty primeneniya imatiniba (glivek) v lechenii bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom v faze akseleratsii [Long-term results of using imatinib (Gleevec) in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the acceleration phase]. *Onkogematologiya*. 2009;1:14-21.

19. Абдулкадыров КМ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии*. 2013;9(3):4-35.
20. Мельникова ВЮ, Ураков КЗ, Ходжиева ГБ. Современная терапия хронического миелолейкоза. *Вестник Авиценны*. 2014;3:142-7.
19. Abdulkadyrov KM. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii khronicheskogo mieloleukoza [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. *Vestnik gematologii*. 2013;9(3):4-35.
20. Melnikova VYu, Urakov KZ, Khodzhiyeva GB. Sovremennaya terapiya khronicheskogo mieloleukoza [Modern therapy of chronic myeloid leukemia]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2014;3:142-7.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ураков Комрон Зокирович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834

**Мельникова Виктория Юрьевна**, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-7168-3852

**Ходжиева Гулнора Бобоевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (№ государственной регистрации 616.1/4). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Ходжиева Гулнора Бобоевна**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
Тел.: +992 (918) 626941  
E-mail: gulnora359@mail.ru

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УКЗ, ХГБ  
Сбор материала: МВЮ  
Статистическая обработка данных: МВЮ  
Анализ полученных данных: УКЗ, ХГБ  
Подготовка текста: УКЗ, МВЮ, ХГБ  
Редактирование: УКЗ, ХГБ  
Общая ответственность: УКЗ

Поступила 25.10.2018  
Принята в печать 26.09.2019

### AUTHOR INFORMATION

**Urakov Komron Zokirovich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834

**Melnikova Victoria Yurievna**, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-7168-3852

**Khodzhiyeva Gulnora Boboevna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909

#### Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of the Avicenna Tajik State Medical University (state registration number – 616.1/4). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Khodzhiyeva Gulnora Boboevna**  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139  
Tel.: +992 (918) 626941  
E-mail: gulnora359@mail.ru

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: UKZ, KhGB  
Data collection: MVYu  
Statistical analysis: MVYu  
Analysis and interpretation: UKZ, KhGB  
Writing the article: UKZ, KhGB, MVYu  
Critical revision of the article: UKZ, KhGB  
Overall responsibility: UKZ

Submitted 25.10.2018  
Accepted 26.09.2019