

Н.Р. Рябчикова, Г.Ш. Сафуанова, А.Б. Бакиров, М.М. Акбуляков  
**КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ  
 ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**  
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – актуальная проблема в гематологии. Последние десятилетия характеризуются новыми возможностями в диагностике, лечении и мониторинге больных с данной патологией. В 2013г в Республике Башкортостан (РБ) зарегистрировано 192 пациента с ХМЛ. В данной работе приведен клинико-гематологический анализ состояния 184 пациентов с ХМЛ на момент постановки диагноза. Диагноз был подтвержден выявлением Ph-хромосомы с помощью стандартного цитогенетического исследования и FISH-метода. Хроническая фаза наблюдалась у 177 (96,2%) больных, фаза акселерации – у 6 (3,3%), бластный криз – у 1 (0,5%) больного. Анализ критериев риска показал, что по критериям J.Sokal и ГНЦ у пациентов преобладает промежуточный риск, а по критериям Evro и Н.Д.Хорошко низкий риск. Клинико-гематологическая характеристика пациентов с ХМЛ в РБ соответствует критериям оценки European Leukemia Net за 2012 г., что позволяет поставить окончательный диагноз.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, цитогенетическое исследование, общий анализ крови, миелограмма, критерии риска.

N.R. Ryabchikova, G.Sh. Safuanova, A.B. Bakirov, M.M. Akbulyakov  
**CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISIC OF PATIENTS WITH  
 CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Chronic myeloid leukemia (CML) is an actual problem in hematology. The last decades are characterized by new abilities of diagnosis, treatment and monitoring of this pathology. In 2013 192 patients with CML were registered in the Republic of Bashkortostan. This paper presents a clinical-hematological analysis of the condition of 184 patients with CML at the moment of setting the diagnosis. CML is confirmed by detecting Philadelphia chromosome by standard and FISH-method. There were 177 patients (96.2%) in the chronic phase, 6 (3.3%) patients in the accelerated phase and 1 (0.5%) patient with blast crisis. The analysis of the risk criteria showed that by criteria of S. Sokal and Hematological Science Centre intermediate risk dominated, but by criteria Evro and N.D. Horoshko low risk dominated. Clinical-hematological characteristic of patients with CML in the Republic of Bashkortostan corresponds with score criteria of the European Leukemia Net for 2012 year, that helps us to set final diagnosis.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, cytogenetic study, complete blood count, myelogram, the risk scores.

Хронический миелолейкоз – это опухоль кроветворной системы, развивающаяся из полипотентной клетки, предшественницы миелопоэза, пролиферация и дифференцировка которой приводят к расширению ростков кроветворения, представленных преимущественно зрелыми и промежуточными формами [1,4,5]. Заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 на 100000 населения. Пик заболеваемости приходится на 50-летний возраст больных [9].

Этиология заболевания не известна. К возможным причинам относят вирусы, ионизирующее излучение, факторы наследственности, недостаточность противоопухолевого иммунитета. Патогенез ХМЛ характеризуется появлением в клетках костного мозга «филадельфийской хромосомы», которая возникает при обмене генетического материала между 9- и 22-й хромосомами t(9;22)(q34;q11). В результате этого образуется слитный ген *BCR-ABL*, кодирующий образование белка p210 *BCR-ABL*, являющегося тирозинкиназой с повышенной активностью. Эта тирозинкиназа участвует в регуляции сигнальных путей, ответственных за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Появление p210 тирозинкиназы в клетках, предшественниц миелопоэза, приводит к их злокачественному перерождению [9,10]. Накопление

патологических клеток влечет за собой вытеснение нормальных стволовых клеток, и у больного развивается клинико-гематологическая картина хронического миелолейкоза.

Выделяют три стадии развития ХМЛ: хроническую, прогрессирующую (фаза акселерации) и бластный криз. Хроническая фаза характеризуется пролиферацией преимущественно гранулоцитарного ростка гемопоэза с частичным нарушением созревания клеток. В основе фазы акселерации лежат вторичные мутации в опухолевых клетках. Нарушение созревания приводит к увеличению в костном мозге количества незрелых клеток – бластов и промиелоцитов. В периферической крови также увеличивается количество незрелых клеток, вытесняющих нормальные клетки гемопоэза. В стадии бластного криза происходит накопление в костном мозге бластных клеток, что приводит к усугублению дифференцировки других ростков кроветворения, нарушению и выпадению возлагаемых на них функций. [5,9] Предварительная диагностика заболевания основана на выявлении гепато-, спленомегалии (клиническое исследование, данные УЗИ) и данных общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. Сдвиг в лейкоцитарной формуле до молодых гранулоцитов (бластов, промиелоци-

тов, миелоцитов) является абсолютным показателем для морфологического исследования костного мозга. Подтверждающим тестом диагноза является выявление филадельфийской Ph-хромосомы. С этой целью проводят стандартное цитогенетическое исследование (оценку числа хромосом и их структуру) и/или более чувствительный метод FISH флуоресцентной гибридизации *in situ* (обнаружение слитного гена BCR-ABL) [6]. Еще более чувствителен метод ПЦР (молекулярный анализ), с помощью которого обнаруживается патологический белок p210 BCR-ABL [7]. Для стадирования и прогнозирования течения ХМЛ используют различные модели. Согласно модели Н.Кантаджан и соавт. прогностически неблагоприятными признаками при хронической фазе заболевания являются: 1) возраст в момент установления диагноза 60 лет и более; 2) число бластных клеток в крови 3% и более или в костном мозге 5% и более; 3) число базофилов в крови 7% и более или в костном мозге 3% и более; 4) число тромбоцитов  $700 \cdot 10^9/\text{л}$  и более. По критериям European Leukemia Net (2012) клональная эволюция исключена как признак прогрессирования ХМЛ. Лечение заболевания патогенетическое. Ранее широко использовались препараты гидроксимочевины, миелосан, интфероны [12]. Большой вклад в терапию ХМЛ внесло создание нового класса препаратов – ингибиторов тирозинкиназы, что значительно улучшило эффективность лечения [3,8,9]. Основными представителями данной группы являются иманитиниб (гливек), нилотиниб и дазатиниб [13]. Методом выбора терапии у молодых пациентов является аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток [11].

Целью данной работы явились первичная клиничко-гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в Республике Башкортостан и оценка этих показателей с общепринятыми критериями по рекомендациям European Leukemia Net (2012) для выявления региональных особенностей ХМЛ в РБ.

#### **Материал и методы**

В настоящее время в Российской Федерации существует регистр больных ХМЛ, который является научной основой для эффективной работы по профилактике и лечению этого заболевания [2]. Нами ведется региональный регистр и мониторинг больных ХМЛ по РБ с исследованием и оценкой цитогенетического и молекулярного ответа на проводимое лечение ИТК. На 2013 г. зарегистрировано в регистре 192 пациента. В данной работе

впервые на этапе постановки диагноза проведен анализ клиничко-лабораторных данных практически всех больных ХМЛ по РБ в зависимости от стадии заболевания и оценка критериев риска. С целью выявления региональных особенностей ХМЛ в РБ проведено сравнение полученных данных с общепринятыми критериями по рекомендациям European Leukemia Net (2012г)

Обследовано 184 пациента, из них 96 мужчин и 88 женщин. Соотношение мужчин и женщин 1,09:1. Заболеваемость за 2012г. составила 1,1 на 100000 населения. Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент постановки диагноза  $44,9 \pm 16,8$  года. Продолжительность заболевания в среднем составила 63,4 мес. Хроническая фаза наблюдалась у 177 (96,2%) больных, фаза акселерации – у 6 (3,3%), бластный криз – у 1 (0,5%) больного. Диагноз ХМЛ был поставлен на основе сбора жалоб и анамнеза заболевания, данных клиничко- и инструментального (ультразвукового) методов обследования, общего анализа крови, миелограммы. Для подтверждения диагноза всем больным было проведено исследование пунктата костного мозга с определением Ph-хромосомы стандартным цитогенетическим методом и методом FISH флуоресцентной гибридизации. Исследование проводилось в условиях лаборатории молекулярной биологии и генетики Областной детской клиничко-больницы № 1 г. Екатеринбурга при Центре детской онкологии и гематологии. В последнее время стало возможным проведение молекулярного анализа (ПЦР). Всем больным назначена терапия ингибиторами тирозинкиназы первой линии – препаратом иманибиниб в дозе 400 мг при хронической фазе заболевания, 600-800мг в фазах акселерации и бластного криза. Контрольную группу составили 60 здоровых лиц, соответствующих исследуемой группе по полу и возрасту. Статистическая обработка проводилась с использованием программ EXCEL и BIOSTAT с определением достоверности различий по отношению к контрольной группе методом однофакторного дисперсионного анализа.

#### **Результаты и обсуждение**

Основными жалобами больных с ХМЛ при поступлении были слабость у 100% больных, потливость у 90%, подъем температуры тела у 48%, уменьшение массы тела у 32%, головная боль у 10% пациентов. При анализе клиничко-данных и результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены спленомегалия у 26,1% больных и гепатомегалия у 16,3%.

В табл. 1 представлены показатели периферической крови у пациентов с различными фазами заболевания.

При анализе полученных данных пациентов с ХМЛ в общем анализе крови при постановке диагноза наблюдались следующие изменения, достоверно отличающиеся от показателей здоровых лиц: снижение концентрации гемоглобина до  $111,2 \pm 1,7$  г/л ( $p < 0,001$ ) и количества эритроцитов до  $3,8 \pm 0,1 \cdot 10^{12}$ /л ( $p < 0,01$ ), выраженный лейкоцитоз ( $127,3 \pm 8,4 \cdot 10^9$ /л,  $p < 0,001$ ), тромбоцитоз ( $383,9 \pm 20,2 \cdot 10^9$ /л,  $p < 0,001$ ). В лейкоцитарной формуле выявлен резкий сдвиг влево до бла-

стов с наличием всех промежуточных форм: промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, отсутствующих в группе контроля, увеличение палочкоядерных ( $17,8 \pm 0,8\%$ ) и снижение сегментоядерных ( $36,1 \pm 1,2\%$ ) форм лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), увеличение количества базофилов до  $2,3 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,01$ ) и эозинофилов до  $3,3 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,001$ ) (базофильно-эозинофильная ассоциация). При анализе миелограммы выявлено достоверное увеличение количества бластов до  $5,65 \pm 0,42\%$  ( $p < 0,01$ ), промиелоцитов до  $11,35 \pm 0,65\%$  ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля (табл. 2).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у больных ХМЛ на момент постановки диагноза

| Показатель                     | Больные ХМЛ            | Хроническая фаза       | Фазы акселерации и бластного криза | Контроль         |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------|
| Количество больных             | 184                    | 177                    | 7                                  | 60               |
| Гемоглобин, г/л                | $111,2 \pm 1,7^{***}$  | $111,7 \pm 1,7^{***}$  | $99,7 \pm 10,3^{**}$               | $132,0 \pm 3,2$  |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л | $3,8 \pm 0,1^{**}$     | $3,8 \pm 0,1^{**}$     | $3,4 \pm 0,4^{***}$                | $4,6 \pm 0,3$    |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л    | $383,9 \pm 20,2^{***}$ | $389,0 \pm 20,8^{***}$ | $310,5 \pm 71,8$                   | $256,2 \pm 12,2$ |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л     | $127,3 \pm 8,4^{***}$  | $127,9 \pm 8,7^{***}$  | $130,4 \pm 14,6^{***}$             | $5,2 \pm 0,2$    |
| Бласты, %                      | $1,9 \pm 0,1$          | $1,9 \pm 0,1$          | $2,0 \pm 0,4$                      | -                |
| Промиеоциты, %                 | $3,2 \pm 0,2$          | $3,2 \pm 0,2$          | $2,7 \pm 0,5$                      | -                |
| Миелоциты, %                   | $14,5 \pm 0,8$         | $14,5 \pm 0,8$         | $10,9 \pm 1,9$                     | -                |
| Метамиелоциты, %               | $3,0 \pm 0,2$          | $2,9 \pm 0,2$          | $5,3 \pm 1,3$                      | -                |
| Палочкоядерные, %              | $17,8 \pm 0,8^{***}$   | $17,7 \pm 0,9^{***}$   | $18,0 \pm 3,4^{***}$               | $1,4 \pm 0,2$    |
| Сегментоядерные, %             | $36,1 \pm 1,2^{***}$   | $36,0 \pm 1,2^{***}$   | $38,6 \pm 5,3^{***}$               | $57,3 \pm 1,3$   |
| Базофилы, %                    | $2,3 \pm 0,2^{**}$     | $2,2 \pm 0,2^{**}$     | $4,3 \pm 1,4^{***}$                | $1,3 \pm 0,1$    |
| Эозинофилы, %                  | $3,3 \pm 0,1^{***}$    | $3,3 \pm 0,1^{***}$    | $3,9 \pm 0,7^{***}$                | $2,2 \pm 0,3$    |
| Моноциты, %                    | $4,2 \pm 0,2$          | $4,2 \pm 0,2$          | $4,8 \pm 1,5$                      | $4,0 \pm 0,4$    |
| Лимфоциты, %                   | $7,4 \pm 0,5^{***}$    | $7,4 \pm 0,5^{***}$    | $5,5 \pm 1,8^{***}$                | $31,9 \pm 0,1$   |

Примечание. Статистическая значимость обозначена по отношению к контрольной группе: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$ .

Таблица 2

Показатели миелограммы у больных ХМЛ при постановке диагноза

| Показатель         | Больные ХМЛ            | Хроническая фаза       | Фаза акселерации и бластного криза | Контроль        |
|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Количество больных | 184                    | 177                    | 7                                  | 27              |
| Бласты, %          | $5,65 \pm 0,42^{**}$   | $5,10 \pm 0,38^{**}$   | $16,10 \pm 3,09^{***}$             | $2,36 \pm 0,29$ |
| Промиеоциты, %     | $11,35 \pm 0,65^{***}$ | $11,11 \pm 0,67^{***}$ | $15,82 \pm 1,96^{***}$             | $3,43 \pm 0,46$ |
| Базофилы, %        | $1,40 \pm 0,19$        | $1,04 \pm 0,16$        | $7,45 \pm 0,85^{***}$              | $0,60 \pm 0,40$ |
| Эозинофилы, %      | $3,73 \pm 0,31$        | $3,48 \pm 0,31$        | $7,92 \pm 0,99^{***}$              | $2,36 \pm 0,27$ |
| Моноциты, %        | $0,56 \pm 0,09^{***}$  | $0,54 \pm 0,09^{***}$  | $1,00 \pm 0,24$                    | $1,86 \pm 0,22$ |
| Лимфоциты, %       | $1,20 \pm 0,13^{***}$  | $1,21 \pm 0,14^{***}$  | $0,98 \pm 0,05^{***}$              | $6,74 \pm 0,76$ |

Примечание. Статистическая значимость обозначена по отношению к контрольной группе: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$ .

При цитогенетическом исследовании у 100% пациентов была выявлена Рh-хромосома. У всех пациентов при постановке диагноза проведен анализ по критериям риска J.Sokal, Evro, ГНЦ, Н.Д.Хорошко с класси-

фикацией риска на низкий (НР), промежуточный (ПР) и высокий (ВР) (табл. 3). Таким образом, в РБ у больных ХМЛ выявляется преимущественно низкий и промежуточный риск прогресса заболевания.

Таблица 3

Структура больных ХМЛ по критериям риска

| Риск | J.Sokal |      | Evro |      | ГНЦ  |      | Н.Д. Хорошко |      |
|------|---------|------|------|------|------|------|--------------|------|
|      | абс.    | %    | абс. | %    | абс. | %    | абс.         | %    |
| НР   | 63      | 34,3 | 120  | 65,2 | 57   | 31,0 | 119          | 64,7 |
| ПР   | 81      | 44,0 | 51   | 27,7 | 99   | 53,8 | 60           | 32,6 |
| ВР   | 40      | 21,7 | 13   | 7,1  | 28   | 15,2 | 5            | 2,7  |

На момент постановки диагноза большинство пациентов находилось в хронической фазе (96,2%), поэтому клинические и лабораторные показатели этой группы практически не отличались от средних показателей всех пациентов с ХМЛ (табл. 1,2).

При анализе у 7 пациентов (6 пациентов в фазе акселерации и 1 пациент в фазе бластного криза) выявлены статистически достоверные изменения показателей периферической крови: уровень гемоглобина и эритроцитов составил  $99,7 \pm 10,3$  г/л ( $p < 0,01$ ) и

$3,4 \pm 0,410^{12}/л$  ( $p < 0,001$ ), лейкоцитов  $130,4 \pm 14,6 \cdot 10^9/л$  ( $p < 0,001$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до бластов и более выраженная базофильно-эозинофильная ассоциация ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). В миелограмме по сравнению с хронической фазой выявлены достоверно более высокие цифры бластов ( $16,10 \pm 3,09\%$ ) и промиелоцитов ( $15,82 \pm 1,96\%$ ), а также базофилов ( $7,45 \pm 0,85\%$ ) и эозинофилов до  $7,92 \pm 0,99\%$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Клинико-гематологическая характеристика пациентов с ХМЛ в РБ соответствует критериям оценки European Leukemia Net за 2012 г., что позволяет провести дифференциальную диагностику с другими миелопролиферативными заболеваниями.

#### Выводы

1. В Республике Башкортостан заболеваемость ХМЛ в 2012г. составила 1,1 на 100000 населения, что не отличается от общемировых показателей.

2. При цитогенетическом исследовании у всех пациентов была выявлена Ph-хромосома.

3. При клинико-лабораторном обследо-

вании больных выявлена сплено- и гепатомегалия у 26,1% и 16,3% соответственно, в анализах крови: анемия нормоцитарная легкой степени тяжести, выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы резко влево до бластов с наличием промежуточных форм, наличие базофильно-эозинофильной ассоциации, в миелограмме количество бластов в среднем составило  $5,65 \pm 0,42\%$ . У пациентов в фазе акселерации и бластного криза выявлены более выраженные изменения клинико-лабораторных показателей по сравнению с пациентами в хронической фазе.

4. Анализ критериев риска показал, что по критериям J. Sokal и ГНЦ у больных ХМЛ преобладает промежуточный риск (у 44 и 53% пациентов), а по критериям Evro и Н.Д. Хорошко – низкий риск (65%).

5. Клинико-гематологическая характеристика пациентов с ХМЛ в РБ не выявила региональных особенностей заболевания, она соответствует критериям оценки European Leukemia Net (2012), что позволяет проводить диагностику, наблюдение и лечение этой категории больных в РБ по общемировым стандартам.

#### Сведения об авторах статьи:

**Рябчикова Наира Рафаэлевна** – аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Naira\_mail@bk.ru.

**Сафуанова Гузель Шагбановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: safuanova@bk.ru.

**Бакиров Ахат Бариевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Акбуляков Марат Мазитович** – клинический ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: akbul-marat@rambler.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров, К.М. Клиническая гематология / К.М. Абдулкадыров. СПб.: Питер, 2006. – 450 с.
2. Виноградова, О.Ю. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных ХМЛ: анализ и перспективы / О.Ю. Виноградова, А.Г. Туркина, Н.Д. Хорошко // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53, №5. – С. 54-58.
3. Волкова, М.А. Терапия хронических лейкозов в 21 веке / М.А. Волкова // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2009. – № 2. – С. 2-7.
4. Волкова, М.А. Онкогематология: руководство для врачей / М.А. Волкова – М.: Медицина, 2007. – С.552-586.
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – М.: НьюДиамед, 2007. – 1702 с.
6. Домрачева, Е.В. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ / Е.В. Домрачева, Е.А. Асеева // Гематология и трансфузиология. – 2007. – №52(2). – С.25-28.
7. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А.В. Мисюрин [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – №52(2). – С.35-40.
8. Хронический миелолейкоз в эру ингибиторов тирозинкиназ: обзор / М. Соретан [и др.] // Современная онкология. Экстравыпуск. ХМЛ: решения, которые мы принимаем. – 2009 – С.5-9.
9. Хронический миелолейкоз – диагностика, лечение, мониторинг: методические рекомендации / Г.Ш. Сафуанова [и др.] – Уфа, 2012. – 22 с.
10. Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии / Сарсенгалиева А.К. [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т.5, №1. – С.14-19.
11. Трансплантация аллогенного костного мозга при хроническом миелолейкозе / Л.С. Любимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т.76, №7. – С.41-44.
12. Chronic myeloid leukemia and interferon: a study of complete cytogenetic responders / F. Bonifazi [et al.] // Blood. – 2001. – №98(10): p.3074-3081.
13. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia / S. Branford [et al.] // ASH Annual Meeting and Exposition. – 2012. – P.105-110.