



УДК 616.155.392-616.155.194

І. І. Лановенко, О. М. Березюк

Активність еритропоєтину як патогенетичний ланцюг анемії при гострій мієлоїдній лейкемії

(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)

При обстеженні хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) в умовах інтенсивної хіміотерапії (ХТ) встановлено розвиток анемії, неадекватність продукції і дефіцит ендogenous еритропоєтину (ЕПО). Недостатня продукція ЕПО виникла у 80% хворих на ГМЛ до проведення ХТ та у всіх пацієнтів після ХТ. Зниження продукції і розвиток недостатності ЕПО супроводжувалося поглибленням анемії, порушень метаболізму заліза та зростанням потреби в переливанні еритроцитарної маси. Показано патогенетичну роль недостатності ЕПО в генезі анемії і обґрунтовано доцільність еритропоєтинотерапії у хворих на ГМЛ.

Анемія при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ) є особливим випадком анемії злякисного захворювання (АЗЗ), ланцюгом самого захворювання та прогресує в процесі цитостатичної терапії. Вагома роль в її розвитку належить метаплазії кісткового мозку (КМ), підвищенню вмісту гемосупресорних цитокінів, впливу хіміотерапії (ХТ). Існують і факультативні фактори розвитку анемії: гемоліз, крововтрата, дефіцит пластичних факторів, порушення імунної регуляції та аутоімунні патології, супутні захворювання печінки, нирок, хронічні інфекції. В цьому світі, поряд з метаплазією КМ, надзвичайно важливу роль відіграють порушення цитокінової регуляції еритропоезу, а саме, за участю головного фактору росту еритроїдних клітин — еритропоєтину (ЕПО) [1–4]. Продукція ЕПО залежить від ступеня гіпоксії та контролюється механізмом оберненого зв'язку: при зниженні вмісту гемоглобіну, що створює гіпоксичний стимул, відбувається експоненціальне підвищення вмісту ЕПО в крові [5–8]. Продукція ЕПО, що відповідає даному рівню гемоглобіну, є адекватною; вона існує у хворих з постгеморагічною та іншими формами анемії. При неадекватній продукції ЕПО у відповідь на гіпоксію відбувається ослаблення чи навіть втрата залежності активності ЕПО від вмісту гемоглобіну. Неадекватна продукція може бути спричинена патологією нирок, при якій відбувається абсолютний дефіцит ЕПО, тобто відсутність реакції на гіпоксію. При неадекватній продукції, що може бути зумовлена гемобластозами, онкологічними та хронічними запальними захворюваннями, виникає відносний дефіцит ЕПО [6, 9–11].

© І. І. Лановенко, О. М. Березюк, 2014

В лікуванні анемії при ГМЛ використовують насамперед переливання еритроцитарної маси, що може спричинити численні ускладнення — від гемолітичних реакцій та інфікування до циркуляторного перевантаження та шоків станів. Облігатним ускладненням тривалої гемотрансфузійної терапії є перевантаження організму залізом, яке виникає вже через 10–20 переливань еритроцитарної маси. Гемотрансфузії створюють небезпеку появи вільного заліза в крові, надмірного синтезу і накопичення феритину, що значно знижує прогноз на видужання та позитивні результати після трансплантації КМ [1, 2, 12, 13].

Недостатня ефективність, небезпечність та можливість багатьох ускладнень використання гемотрансфузій обумовлюють необхідність пошуку нових, більш безпечних засобів для корекції анемічного синдрому, які могли б зменшити потребу пацієнтів у гемотрансфузіях або замінити їх у перспективі. Роль такого засобу може виконати ЕПО [6, 10]. Відомі позитивні результати використання рекомбінантного ЕПО при хронічних злжакісних захворюваннях крові [3, 9, 11].

Використання ЕПО для корекції анемічного синдрому є більш безпечним, ніж гемотрансфузії, оскільки ЕПО є засобом лікування, що здатен нейтралізувати основні ланцюги патогенезу АЗЗ. Поліпротекторні властивості ЕПО (кардіопротекторна та ін.) сприяють швидкій регресії гіпоксичних проявів [9, 10]. Для патогенетичного підходу до корекції анемії при ГМЛ необхідні знання особливостей її розвитку, зокрема встановлення участі у формуванні анемії ЕПО. Однак ефективність ЕПО в корекції анемії при ГМЛ досліджена недостатньо, не вивчено продукування ЕПО, не встановлено формування дефіциту ЕПО при ГМЛ, а отже, і доцільність його екзогенного введення [2, 9, 14].

У даному повідомленні наведено результати дослідження адекватності продукції ЕПО та його ролі в генезі анемічного синдрому у хворих на ГМЛ.

Проведено обстеження 60 хворих (34 чоловіки та 26 жінок) у віці від 17 до 59 ($44,25 \pm 1,60$) років з верифікованим діагнозом ГМЛ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова та отримували програмну хімотерапію (ХТ) за схемою “7 \pm 3”, а також супровідне лікування. Хворі обстежені в динаміці дослідження: до початку лікування (вихідний стан (ВС)), одразу після проведення курсу ХТ (8-ма доба) та на 14-ту, 21-шу, 28-му добу від початку ХТ. Контрольну групу складали 31 практично здорових людей (15 чоловіків та 16 жінок) середнього віку — ($40,13 \pm 2,12$) років.

Проводили загальне клінічне, гематологічне, клініко-лабораторне, цитологічне та інструментальне обстеження. Визначали показники гемограми, мієлограми, загальні біохімічні показники та обміну заліза, біологічну активність ЕПО в крові [1, 2, 9]. Визначення активності ЕПО в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Biomerica EPO ELISA та аналізатора “Мультискан Плюс N” (Голандія). Результати оброблені методами варіаційної статистики, включаючи кореляційний і регресійний аналіз, за допомогою комп’ютерних програм [15].

Отримані результати дослідження характеризують анемічний синдром у хворих на ГМЛ у різних аспектах (табл. 1, 2).

Аналіз гемограм (див. табл. 1) показав, що у хворих у ВС вміст гемоглобіну (Hb) був у середньому (M) достовірно нижчим контрольного значення на 40,07%, кількість еритроцитів (RBC) була знижена на 37,38%, показник гематокриту (Ht) був меншим на 36,78% відносно контролю норми ($P < 0,05$). Морфометричні показники еритроцитів — середній об’єм еритроциту (MCV, фл), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH, пг) та кольоровий показник (CI) — варіювали від гіпохромних до гіперхромних значень та в середньому відпо-

відали нормохромній анемії. Кількість ретикулоцитів (Rt) була на 54,85% нижче контролю норми ($P < 0,05$), що відображало значне зниження регенераторної здатності кісткового мозку (КМ). В цілому у хворих на ГМЛ у ВС діагностували нормоцитарну, нормохромну та гіпорегенераторну анемію середнього ступеня тяжкості.

Після проведення ХТ у хворих на ГМЛ анемія поглиблювалася, але залишалася на рівні середнього ступеня тяжкості та визначалася як макроцитарна, нормохромна та гіпорегенераторна. На 14-ту добу дослідження анемію трактували як нормоцитарну, нормохромну, гіпорегенераторну, середнього ступеня тяжкості; на 21-шу добу анемія була середнього ступеня тяжкості, але норморегенераторна. На 28-му добу діагностували нормоцитарну, нормохромну та норморегенераторну анемію легкого ступеня тяжкості.

Хворі були поділені на групи за ступенем тяжкості анемії [1, 2]: група 1 — з легким ступенем (з вмістом Нб нижче 110 та вище 91 г/л); група 2 — із середнім ступенем (Нб від 90 до 70 г/л); група 3 — з тяжким ступенем (Нб нижче 70 г/л). У вихідному стані групу 1 становили 16 хворих, групу 2 — 23, групу 3 — 21 хворий. Найбільша кількість хворих з тяжким ступенем анемії була зареєстрована після проведення ХТ (25 осіб), із середнім ступенем (48 осіб) — на 21-шу добу, а з легким ступенем анемії (група 1 — 34 особи, група 2 — 26 осіб) — на 28 добу.

Для хворих з легким, середнім та тяжким ступенем анемії було розраховано середні значення показників гемограми — загальні для всіх етапів дослідження (див. табл. 2). У хворих 1-, 2- та 3-ї груп кількість Rt була достовірно нижчою відповідного показника групи контролю на 13,07, 51,49 та 81,78% ($P < 0,05$). Показник MCV у хворих 1-ї групи був недостовірно нижчим контрольного значення на 2,64% ($P > 0,05$); у хворих 2-ї групи недостовірно

Таблиця 1. Характеристика анемії у хворих на ГМЛ ($M \pm m$)

Показник	Контроль норми ($n = 31$)	Хворі на ГМЛ				
		ВС ($n = 60$)	Після ХТ ($n = 60$)	14-та доба ($n = 60$)	21-ша доба ($n = 60$)	28-ма доба ($n = 60$)
Нб, г/л	131,90 ± 1,76	79,05 ± 2,23*	72,52 ± 1,77*#	75,63 ± 1,49*	84,18 ± 1,11*#	92,18 ± 1,07*#
RBC, ×10 ¹² /л	4,28 ± 0,06	2,68 ± 0,09*	2,32 ± 0,07*#	2,49 ± 0,07*	2,90 ± 0,06*#	3,23 ± 0,06*#
СІ	0,92 ± 0,01	0,90 ± 0,01*	0,95 ± 0,02*#	0,92 ± 0,01#	0,88 ± 0,01*	0,86 ± 0,01*#
Ht, %	38,88 ± 0,71	24,58 ± 0,78*	22,15 ± 0,59*	23,20 ± 0,51*	26,18 ± 0,38*	28,82 ± 0,38*#
MCV, фл	90,84 ± 1,17	92,42 ± 0,64	96,16 ± 0,78*#	93,95 ± 0,71*	91,04 ± 0,70	89,66 ± 0,59*#
MCH, пг	30,83 ± 0,23	29,91 ± 0,25*	31,64 ± 0,30*#	30,74 ± 0,28#	29,31 ± 0,26*	28,73 ± 0,23*#
Rt, ‰	5,05 ± 0,23	2,28 ± 0,20*	0,94 ± 0,09*#	1,91 ± 0,12*	3,43 ± 0,16*#	4,65 ± 0,21#

* $P < 0,05$ відносно контролю норми. # $P < 0,05$ відносно значень у ВС.

Таблиця 2. Показники гемограми в залежності від ступеня тяжкості анемії ($M \pm m$)

Показник	Контроль норми ($n = 31$)	Хворі на ГМЛ		
		Група 1 ($n = 78$)	Група 2 ($n = 160$)	Група 3 ($n = 62$)
Нб, г/л	131,90 ± 1,76	98,91 ± 0,73*	79,59 ± 0,38*#	60,74 ± 0,68*#^
RBC, ×10 ¹² /л	4,28 ± 0,06	3,53 ± 0,04*	2,65 ± 0,02*#	1,90 ± 0,03*#^
Rt, ‰	5,05 ± 0,23	4,39 ± 0,13*	2,45 ± 0,05*#	0,92 ± 0,17*#^
Ht, %	38,88 ± 0,71	31,16 ± 0,34*	24,58 ± 0,13*#	18,28 ± 0,25*#^
MCV, фл	90,84 ± 1,17	88,44 ± 0,53	93,15 ± 0,39#	96,62 ± 0,55*#^
MCH, пг	30,83 ± 0,23	28,13 ± 0,20*	30,19 ± 0,12*#	32,19 ± 0,17*#^

* $P < 0,05$ відносно контролю норми. # $P < 0,05$ відносно значень групи 1. ^ $P < 0,05$ відносно значень групи 2.

перевищував відповідний показник здорових осіб на 2,54% ($P > 0,05$), а у хворих 3-ї групи достовірно перевищував контрольний показник на 6,36% ($P < 0,05$). Показник МСН у хворих 1-ї групи був достовірно нижчим на 8,76% відносно контролю норми ($P < 0,05$), а в 3-й групі достовірно перевищував контрольне значення на 4,41% ($P < 0,05$). Поглиблення анемії асоціювалось із зменшенням кількості Rт, зростанням MCV і МСН та розвитком гемодилуції. Між вмістом Hb та кількістю Rт визначено прямий достовірний кореляційний зв'язок: до проведення ХТ ($r = 0,73$; $P < 0,05$), після ХТ ($r = 0,77$; $P < 0,05$), на 14-ту добу ($r = 0,65$; $P < 0,05$), 21-шу добу ($r = 0,64$; $P < 0,05$) та 28-му добу ($r = 0,69$; $P < 0,05$).

При дослідженні КМ у хворих на ГМЛ у ВС спостерігалася значна метаплазія гемопоетичної тканини бластами та зниження абсолютної кількості клітин еритроїдного паростка. Встановлено прогресуюче зниження кількості еритроїдних клітин на 44,51% на 14-ту добу та активацію їх проліферації, починаючи з 21-ї доби дослідження. На 14-ту добу була діагностована гематологічна ремісія. Протягом наступних тижнів спостерігалось збереження ремісії, поступове відновлення клітинності КМ та еритроїдного паростка.

Одночасно з формуванням анемії у хворих на ГМЛ відмічалось порушення метаболізму заліза, що полягали у переваженні організму залізом. Визначалось достовірне зростання вмісту заліза в сироватці (СЗ) і феритину (Фн) та зниження вмісту трансферину (Тф) порівняно з контролем на всіх етапах дослідження; найнижчий рівень Тф спостерігався після ХТ ($P < 0,05$). Зменшення Hb поєднувалось зі зниженням синтезу Тф та зростанням синтезу Фн. Ці явища, зокрема, можуть бути обумовлені активацією імунної системи [2, 13].

Отже, у хворих на ГМЛ у ВС розвивалася нормоцитарна, нормохромна, гіпорегенераторна анемія середнього ступеня, що прогресувала після ХТ. На 28-му добу дослідження діагностувалася нормоцитарна, нормохромна, норморегенераторна анемія легкого ступеня. Спостерігалася тенденція до зростання MCV та МСН після ХТ та при поглибленні анемії. Це може свідчити про переважне пригнічення проліферативної активності та відносно менше гальмування гемоглобінсинтезуючої функції еритроїдних клітин КМ [2, 4].

Порушення проліферативної здатності еритроїдного паростка КМ, що призводить до формування анемії, може бути наслідком неадекватної продукції ЕПО у вигляді абсолютного або відносного дефіциту його активності [3, 9, 11]. З'ясування цього питання було основним завданням дослідження.

Активність ЕПО в плазмі крові хворих на ГМЛ вивчалася в динаміці, на всіх етапах дослідження. Показник активності ЕПО, який визначався у хворих на ГМЛ, є фактичним (ЕПОф). Активність ЕПО, що відповідала досліджуваному рівню Hb у хворих на ГМЛ та розраховувалася для цього ж Hb в осіб з гострою постгеморагічною анемією, є належною активністю ЕПО (ЕПОн). Належний рівень ЕПО розраховувався за графіком лінійної логарифмічної регресії, який описує залежність ЕПО від рівня Hb.

З метою встановлення адекватності продукції ЕПО у хворих на ГМЛ порівнювали активність ЕПОф з ЕПОн. Адекватність ЕПО розраховувалася за формулою: адекватність ЕПО = ЕПОф – ЕПОн. У випадку отримання негативних значень визначався неадекватний синтез ЕПО, а отже, і його дефіцит, а у випадку позитивних значень — збільшення продукції ЕПО, тобто відсутність його дефіциту. Крім того, розраховувався відносний дефіцит ЕПО за формулою: дефіцит ЕПО = (ЕПОф/ЕПОн) · 100% – 100%.

Динаміка активності ЕПО у хворих на ГМЛ подана в табл. 3.

При визначенні продукції ЕПО у хворих на ГМЛ за інформативним інтегральним показником біологічної активності ендogenous ЕПО встановлено, що вона була значно вищою, ніж у здорових людей, яка в групі контролю становила ($21,05 \pm 1,19$) мОд/мл. На початку

дослідження (BC) фактична активність ендogenous ЕПО визначалася в межах від 27,2 до 1780,3 мОд/мл; в середньому ЕПОф становила $(323,77 \pm 48,29)$ мОд/мл та в 15,38 разів перевищувала показник контролю ($P < 0,05$). Але належний рівень активності ендogenous ЕПО змінювався від 27,5 до 5645,2 мОд/мл, значно перевищував ЕПОф, тому визначався дефіцит ЕПО, що варіював від 2,00 до 99,40% та в середньому становив $(-45, 48 \pm 3,98)\%$.

Після ХТ активність ЕПОф коливалася від 50,2 до 1380,8 мОд/мл; спостерігалось недостовірне зростання середнього значення ЕПОф порівняно з попереднім періодом на 9,86% ($P > 0,05$). Належний рівень активності ЕПО коливався від 79,7 до 4562,2 мОд/мл; дефіцит ЕПО становив від 27,0 до 93,0% та в середньому достовірно збільшився на 15,56% відносно показника у ВС ($P < 0,05$). Причому після ХТ дефіцит ЕПО рееструвався у всіх хворих на ГМЛ.

На 14-ту добу від початку курсу ХТ активність ЕПОф коливалася від 20,6 до 2599,3 мОд/мл та в середньому недостовірно зростала порівняно з вихідним рівнем на 22,65% ($P > 0,05$). Належний рівень активності ЕПО коливався від 64,4 до 4570,4 мОд/мл. Дефіцит продукції ЕПО коливався від 20,0 до 90,1%; середнє значення дефіциту ЕПО вперше зменшилось порівняно з періодом після ХТ, однак було достовірно вищим на 10,24% відносно ВС ($P < 0,05$).

На 21-шу добу активність ЕПОф варіювала від 44,8 до 485,6 мОд/мл та в середньому була достовірно нижче відносно ВС на 35,40% ($P < 0,05$). Активність ЕПОн становила від 52,1 до 830,1 мОд/мл; дефіцит ЕПО коливався від 14,0 до 81,5% та на 2,28% був нижче середнього значення дефіциту у ВС ($P > 0,05$).

На 28-му добу від початку курсу ХТ показник ЕПОф визначався в межах від 30,9 до 415,6 мОд/мл; середнє значення ЕПОф було на 56,53% достовірно нижчим відносно ВС та залишалось достовірно вищим показника групи контролю в 6,69 разів ($P < 0,05$). Активність ЕПОн становила від 34,0 до 830,1 мОд/мл; дефіцит ЕПО варіював від 7,0 до 84,3%, в середньому становив $(34,57 \pm 2,02)\%$ та на 10,91% був достовірно нижчим вихідного значення ($P < 0,05$).

Звертає на себе увагу надзвичайно широкий розмах коливань показників ЕПО (min, max) — крім власне біометричного змісту, вони, згідно з теорією патогенезу, свідчать про нестабільність функціонування та напружений стан системи, яку характеризують [2, 6, 15].

Активність ендogenous ЕПО у хворих на ГМЛ значно перевищує фізіологічну активність у здорових осіб (контрольної групи). Однак всі хворі на ГМЛ до проведення ХТ мали неоднакову здатність до продукування ЕПО та відповідність продукції ЕПО до рівня Нь, тобто її адекватність була неоднаковою. У зв'язку з цим за адекватністю активності ЕПО до рівня Нь на початку дослідження вони були поділені на три групи — А, В, С. Групу А складали хворі з адекватною продукцією ЕПО та мінімальним дефіцитом ЕПО, який коливався від 0 до 14,99%. Групу В представляли хворі з помірно неадекватною продукцією

Таблиця 3. Динаміка біологічної активності ЕПО у хворих на ГМЛ ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ГМЛ (період дослідження)				
	ВС ($n = 60$)	Після ХТ ($n = 60$)	14 доба ($n = 60$)	21 доба ($n = 60$)	28 доба ($n = 60$)
ЕПОф, мОд/мл	$323,77 \pm 48,29$	$355,70 \pm 32,60$	$397,12 \pm 52,31$	$209,16 \pm 12,81^*$	$140,75 \pm 9,55^*$
ЕПОн, мОд/мл	$593,86 \pm 71,2$	$912,98 \pm 69,64$	$896,84 \pm 57,91$	$368,24 \pm 19,32^*$	$215,12 \pm 12,40^*$
Дефіцит ЕПО, %	$-45,48 \pm 4,98$	$-61,04 \pm 2,21^*$	$-55,72 \pm 2,28^*$	$-43,20 \pm 2,13^*$	$-34,57 \pm 2,02^*$

* $P < 0,05$ відносно значень у ВС.

ЕПО; рівень дефіциту ЕПО коливався в межах від 15,00 до 84,99%. Групу С складали хворі з відсутньою еритропоетиною реакцією на анемію; дефіцит ЕПО становив 85,00% та вище.

Відповідно до цієї стратифікації, було проведено дослідження синхронних змін гемограми, мієлограми, показників обміну заліза та гемотрансфузійної потреби у хворих з різним вихідним дефіцитом ЕПО.

Узагальнені дані щодо функціональної активності системи ЕПО хворих на ГМЛ протягом дослідження наведено в табл. 4. Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що у ВС 80,0% хворих на ГМЛ мали дефіцит продукції ЕПО, а після проведення ХТ дефіцит ЕПО сформувався у всіх хворих. Після ХТ дефіцит ЕПО виникав у хворих групи А, у хворих групи В дефіцит дещо поглиблювався, а у групі С — послаблювався. Можливо, це є наслідком взаємодії двох факторів: по-перше, ХТ, яка знижує синтез ЕПО, та, по-друге, зниження активності прозапальних цитокінів, внаслідок чого розгальмовується синтез ЕПО [5].

Вихідний дефіцит ЕПО позначився не лише на реактивності ЕПО, але й на динаміці показників гемограми, мієлограми та метаболізму заліза в подальшому.

В табл. 5 зведено результати вивчення гемограми в динаміці дослідження, в залежності від дефіциту ЕПО. У хворих на ГМЛ з максимальним дефіцитом ЕПО у ВС (група С) рі-

Таблиця 4. Динаміка активності ЕПО у хворих на ГМЛ в залежності від вихідного дефіциту ЕПО ($M \pm m$)

Показник	Група	До ХТ	Після ХТ	14-та доба	21-ша доба	28-ма доба
ЕПОф, мОд/мл	А (n = 12)	157,95 ± 73,03	171,67 ± 49,70	505,59 ± 21,76	123,68 ± 16,81	85,03 ± 13,96
	В (n = 41)	420,33 ± 62,10*	409,89 ± 40,43*	403,50 ± 81,88	238,41 ± 14,92*	153,13 ± 10,07*
	С (n = 7)	42,51 ± 4,00*#	353,82 ± 83,53	173,77 ± 50,94*#	184,39 ± 39,12	163,75 ± 49,19
Дефіцит ЕПО, %	А (n = 12)	2,17 ± 0,65	-35,25 ± 1,97	-28,85 ± 1,96	-19,71 ± 1,44	-12,14 ± 1,16
	В (n = 41)	-49,21 ± 2,94*	-65,21 ± 1,75*	-59,83 ± 1,69*	-45,60 ± 1,58*	-37,18 ± 1,44*
	С (n = 7)	-97,87 ± 0,47*#	-80,79 ± 4,03*#	-77,71 ± 4,37*#	-69,37 ± 2,72*#	-57,79 ± 5,32*#

* $P < 0,05$ відносно значень групи А. # $P < 0,05$ відносно значень групи В.

Таблиця 5. Співвідношення дефіциту ЕПО з показниками периферичного еритроциту в динаміці дослідження ($M \pm m$)

Період	Група	Показник			
		Нь, г/л	MCV, фл	МСН, пг	Rt, %
ВС — до ХТ	А (n = 12)	101,83 ± 3,81	88,15 ± 1,00	27,44 ± 0,23	4,45 ± 0,32
	В (n = 41)	76,17 ± 1,87*	92,97 ± 0,73*	30,31 ± 0,24*	1,90 ± 0,17*
	С (n = 7)	56,86 ± 2,59*#	96,52 ± 1,74*	31,80 ± 0,39*#	0,74 ± 0,28*#
Після ХТ	А (n = 12)	91,92 ± 3,46	93,20 ± 1,30	29,79 ± 0,42	1,75 ± 0,16
	В (n = 41)	68,76 ± 1,43*	96,26 ± 0,94	31,85 ± 0,36*	0,80 ± 0,08*
	С (n = 7)	61,29 ± 3,15*#	100,65 ± 2,16*	33,52 ± 0,78*	0,36 ± 0,19*#
14-та доба	А (n = 12)	90,25 ± 2,63	89,26 ± 1,30	28,64 ± 0,49	3,26 ± 0,20
	В (n = 41)	73,00 ± 1,31*	94,65 ± 0,80*	31,04 ± 0,49*	1,71 ± 0,09*
	С (n = 7)	66,00 ± 4,71*	97,85 ± 2,07*	32,62 ± 0,72*	0,80 ± 0,08#
21-ша доба	А (n = 12)	96,25 ± 2,30	87,40 ± 1,03	27,67 ± 0,38	5,48 ± 0,25
	В (n = 41)	81,76 ± 0,89*	91,25 ± 0,77*	29,49 ± 0,27*	3,11 ± 0,10*
	С (n = 7)	77,71 ± 2,51*	95,99 ± 3,09*	31,09 ± 1,04*	1,76 ± 0,09*#
28-ма доба	А (n = 12)	103,00 ± 1,96	89,27 ± 1,18	28,12 ± 0,44	7,33 ± 0,27
	В (n = 41)	90,12 ± 0,92*	88,87 ± 0,67	28,49 ± 0,23	4,23 ± 0,11*
	С (n = 7)	85,71 ± 3,10*	94,95 ± 1,64*#	31,19 ± 0,90*#	2,50 ± 2,13*#

* $P < 0,05$ відносно значень групи А. # $P < 0,05$ відносно значень групи В.

вень Нв протягом всього періоду дослідження був найнижчим та відповідав анемії тяжкого ступеня, а на 28-му добу від початку курсу ХТ фіксувалася анемія середнього ступеня тяжкості. У хворих з мінімальним та незначним дефіцитом ЕПО (групи А та В) фіксувалася легка анемія. Спостерігалася тенденція до зростання MCV та MCH при зростанні дефіциту ЕПО, з досягненням максимальних значень після ХТ.

При оцінці мієлограм було встановлено, що абсолютна кількість клітин еритроїдного ряду в пацієнтів групи А достовірно перевищує даний показник у групах В та С протягом всього дослідження ($P < 0,05$). При аналізі показників обміну заліза було з'ясовано, що вміст СЗ у хворих груп В та С був достовірно вищим, ніж у хворих групи А, протягом всього дослідження та досягав максимальних значень на 14-ту добу. Продукція Фн у хворих груп В та С достовірно перевищувала показник групи А та досягала піка після ХТ.

Для хворих груп А, В та С були розраховані середні значення показників гемограми, мієлограми та обміну заліза, узагальнені за весь період дослідження.

При такому аналізі добре визначається залежність показників від дефіциту ЕПО.

При оцінці гемограм було з'ясовано загальну закономірність достовірного зниження вмісту гемоглобіну та поглиблення анемії при зростанні дефіциту ЕПО. Для хворих групи А середній вміст Нв, розрахований за весь період дослідження, становив $(96,65 \pm 1,37)$ г/л та була характерна легка анемія; для хворих групи В — $(77,96 \pm 0,79)$ г/л, анемія середнього ступеня; для хворих групи С — $(69,51 \pm 2,21)$ г/л ($P < 0,05$), анемія тяжкого ступеня. Аналогічна тенденція стосувалася кількості еритроцитів та ретикулоцитів. Визначення морфометричних параметрів еритроцитів виявило достовірне зростання MCV та MCH при збільшенні дефіциту ЕПО.

Результати вивчення показників обміну заліза вказували на достовірне зростання вмісту ЗС та Фн і зниження синтезу Тф у пацієнтів груп В та С порівняно з групою А та нормою, тобто повністю підтвердили залежність зростання порушень специфічного еритроїдного метаболізму при прогресії дефіциту та формуванні недостатності ЕПО.

При аналізі мієлограм визначено зменшення клітинності еритроїдного паростка КМ при зростанні дефіциту ЕПО: в групі А клітинність еритроцитарного ряду становила $(24,79 \pm 1,89)\%$, в групі В — $(18,72 \pm 0,97)\%$, в групі С — $(13,99 \pm 2,11)\%$. Спостерігалася тенденція до зміни співвідношення між дозріваючими клітинами центрального еритрону на користь вмісту базofilних нормоцитів у хворих груп В та С і поліхроматофільних — у хворих групи А. Зниження продукції ЕПО супроводжувалося зниженням регенераторної здатності КМ та збільшенням кількості еритроїдних клітин з явищами дизеритропоезу.

Потреба в переливанні еритроцитарної маси була найбільшою у хворих групи С і становила $(360,20 \pm 28,02)$ мл на особу, меншою у хворих групи В — $(183,64 \pm 11,91)$ мл. Найменший об'єм перелитої еритроцитарної маси — $(32,98 \pm 10,57)$ мл на особу — отримали пацієнти групи А. Пацієнти груп А та В отримали на 90,84 та 49,02% відповідно достовірно менший об'єм еритроцитарної маси порівняно з групою С ($P < 0,05$). На 28-му добу дослідження хворі групи А вперше не потребували переливання еритроцитарної маси, тоді як у інших хворих зберігалася потреба в гемотрансфузіях. Отже, потреба в переливанні еритроцитарної маси прогресивно зростала у відповідності до поглиблення дефіциту ЕПО. Таке прогресуюче зростання потреби в гемотрансфузіях у пацієнтів з максимальним дефіцитом ЕПО асоціюється зі зростанням ризику гемотрансфузійних ускладнень [8, 12, 13], що надає клінічній значущості визначення дефіциту ЕПО та з'ясування його недостатності як фундаментального обґрунтування застосування еритропоетинотерапії при гострій мієлоїдній лейкемії в умовах інтенсивної хіміотерапії [5, 6, 9, 10].

Таким чином, у роботі встановлено патогенетичний зв'язок і взаємодію активності ендогенного ЕПО і анемічного синдрому, дефіциту ЕПО та поглиблення анемії. У хворих на ГМЛ при зростанні дефіциту ЕПО визначається достовірне зниження вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та ретикулоцитів, достовірне зростання MCV і MCH, порушень проліферативної здатності та гемоглобінсинтезуючої функції еритроїдних клітин, що може бути наслідком впливу, крім відомих факторів (гемосупресорних цитокінів, ХТ та ін.), і дефіциту ЕПО [3, 4, 11, 14]. Результати та їх аналіз переконливо свідчать про те, що активність ендогенного ЕПО, його відносний дефіцит та системна недостатність є важливими, діючими факторами та ланцюгами формування і розвитку анемії та, в цілому, перебігу онкогематологічного захворювання. Стосовно механізмів дії ЕПО, від системних до молекулярних. ЕПО — нирковий гормон глікопротеїнової природи, головний фактор, що здійснює контроль і регуляцію утворення, виживання, проліферації та диференціації еритроїдних клітин і до того ж має поліфункціональні властивості. Ураження еритропоезу можуть бути спричинені порушеннями вироблення або розладами біологічної дії ЕПО. Біологічна дія ЕПО залежить від його четвертинної структури, сіалізації гліканів, структури, щільності та стану ЕПО-Р, функціональності сигнальних шляхів, експресії генів, відповіді на гіпоксичний стимул (анемію) та стану системи ефекторів [6–10]. Пошкодження на будь-якій з описаних ланок може привести до розладів у гемопоетичній системі.

1. *Алексеев Н. А.* Анемия: Практическое руководство. – Ст.-Петербург: Гиппократ, 2004. – 511 с.
2. *Руководство по гематологии / Ред. А. И. Воробьев.* – Москва: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
3. *Blau A. C.* Erythropoietin in cancer: Presumption of innocence? // *Stem Cells.* – 2007. – **25**, No 8. – P. 2094. – 2097.
4. *Caro J. J., Salas M., Ward A. et al.* Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // *Cancer.* – 2001. – **91**, No 12. – P. 2214–2221.
5. *Elliott S., Pham E., Macdougall I. C.* Erythropoietins: a common mechanism of action // *Exp. hematol.* – 2008. – **36**, No 12. – P. 1573–1584.
6. *Fisher J. W.* Erythropoietin: Physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. and Med.* – 2003. – **228**, No 1. – P. 1–14.
7. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide. Physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – **43**, No 2. – P. 109–142.
8. *Semenza G. L.* Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Physiology.* – 2009. – **24**, No 2. – P. 97–106.
9. *Эритропоэтин / Ред. А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов.* – Москва: Гэотар-Мед., 2002. – 400 с.
10. *Fliser D., Haller H.* Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions – cardiovascular protection // *Hematology.* – 2007. – **44**, No 3. – P. 212–217.
11. *Kostova G., Siljanovski N.* Inadequate erythropoietin production in patients with multiple myeloma // *Prilosi.* – 2004. – **25**, No 1–2. – P. 53–66.
12. *Pu J. Y., Leo-Kodeli S., Fauveau L. et al.* Hypotension and adverse transfusion reactions: from the associated clinical signs to the hypotensive transfusion reaction // *Transfus. Clin. Biol.* – 2009. – **16**, No 1. – P. 12–20.
13. *Tanno T., Miller J. L.* Iron loading and overloading due to ineffective erythropoiesis // *Adv. Hematol.* – 2010. – **21**. – P. 1–8.
14. *Bennett C. L., Luminari S., Nissenson A. R. et al.* Pure red-cell aplasia and epoetin therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**, No 14. – P. 1403–1408.
15. *Лажин Г. Ф.* Биометрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Высш. шк., 1982. – 310 с.

Державна установа “Інститут гематології та трансфузіології НАМН України”, Київ
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

Надійшло до редакції 01.08.2014

И. И. Лановенко, О. М. Березюк

Активность эритропоэтина как патогенетическое звено анемии при острой миелоидной лейкемии

При обследовании больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) в условиях интенсивной химиотерапии (ХТ) установлено развитие анемии, неадекватность продукции и дефицит эндогенного эритропоэтина (ЭПО). Недостаточная продукция ЭПО возникала у 80% больных с ОМЛ до проведения ХТ и у всех пациентов после ХТ. Снижение продукции и развитие недостаточности ЭПО сопровождалось углублением анемии, нарушением метаболизма железа и увеличением потребности в переливании эритроцитарной массы. Показана патогенетическая роль недостаточности ЭПО в генезе анемии и обоснована целесообразность эритропоэтинтерапии у больных ОМЛ.

I. I. Lanovenko, O. M. Berezyuk

The activity of erythropoietin as the pathogenetic component of anemia in acute myeloid leukemia

During the investigation of the patients with acute myeloid leukemia (AML) under the conditions of intensive chemotherapy (CT), the development of anemia, the inadequacy of production, and the deficit of endogenic erythropoietin (EPO) are established. Insufficient production of EPO appeared in 80% of patients with AML before the conducting CT and in all patients after CT. A reduction in the production and the development of EPO insufficiency are accompanied by a deepening of anemia, disturbances of the metabolism of iron, and by an increase in the need for the pouring of erythrocytic mass. The pathogenetic role of the EPO insufficiency in the genesis of anemia is shown, and the expediency of erythropoietintherapy in sick AML is substantiated.