УДК: 616.155.392-085.272-036.88-036.12-056.3:616.15-085.371:616-056.52
DOI: 10.15587/2519-4798.2025.340317

ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА, ТРАНСФУЗІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ СТИМУЛЯТОРІВ ЕРИТРОПОЕЗУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ТЕРАПІЇ Й ДОВГОТРИВАЛУ ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ПІСЛЯ АЛОГЕННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Г. І. Мороз

The aim. *To analyze the impact of iron overload, transfusion burden, and the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) on quality of life, treatment tolerance, and long-term survival in patients with chronic myeloid leukaemia (CML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), summarize pathophysiological mechanisms and clinical consequences, and develop practical recommendations.*
Materials and methods. *Narrative review of current literature (2006–2025) with PubMed/PMC search and analysis of ELN, NCCN, ESMO guidelines, registry data, and prospective/retrospective studies on: the role of allogeneic HSCT in the era of tyrosine kinase inhibitors, the biology of iron overload (IO) and markers (ferritin, LIC by MRI), the efficacy of chelators (deferasirox) and EPO (recombinant erythropoietin), as well as post-transplant strategies (TKI support). The criteria for relevance were: CML populations or mixed cohorts after TGS with separate analysis of CML; the presence of "hard" endpoints (OS, PFS, DFS, relapse), quality of life and safety indicators.*
Results. *Allo-HSCT in CML is currently indicated mainly in cases of failure of ≥2 lines of ITC or in the acceleration/blast crisis phases; the prognosis depends significantly on the phase at the time of HSCT (the best indicators are in CP). PZ is formed through massive blood transfusions, cytolysis, and inflammation; ferritin is a convenient but inflammation-dependent marker, whereas LIC, as measured by MRI, more accurately reflects iron stores. Iron overload has immunomodulatory effects (decreased CD4/CD8, NK dysfunction, suppression of phagocytosis), which weaken the "graft-versus-leukaemia" effect, increasing the risk of relapse, invasive infections, and SOS syndrome. Hyperferritinemia before/after HSCT is associated with poorer survival, although part of the risk is due to concomitant systemic inflammation; combined measurement of ferritin and LIC/CRP improves prognostic accuracy. Deferasirox reduces ferritin and LIC and, in several studies, is associated with better OS/PFS due to a reduction in relapses; a possible mechanism is the "unblocking" of GVL (reduction of Tregs, preservation of NK), which is sometimes accompanied by a higher incidence of chronic PBRD. SEPs started after erythropoiesis recovery (≈day 28) accelerate Hb correction and reduce the need for transfusions; starting from scratch has no effect. The integrative model emphasizes interrelated loops: "TGS→anemia→transfusions→PZ→immunodysfunction→relapse/infections," which can be modulated by chelation, timely administration of SEP, and risk-adapted TKI support.*
Conclusions. *Optimizing the results of allogeneic HSCT in CML requires systematic management of PV and anemia: 1) risk stratification taking into account the phase of CML, ferritin together with CRP and/or LIC; 2) consideration of deferasirox in persistent hyperferritinemia/high LIC with monitoring of renal function; 3) delayed start of SEP (around week 4) in the presence of inadequate endogenous response and iron availability; 4) Selective post-transplant TKI support. Large RCTs with "hard" endpoints are needed to distinguish between the contribution of iron and inflammation and to determine the optimal algorithms for chelation and erythropoietin therapy, taking into account the impact on QoL, relapses, and OS*
Keywords: *chronic myeloid leukaemia, allogeneic stem cell transplantation, iron overload, ferritin, magnetic resonance imaging of the liver, deferasirox, erythropoiesis stimulators, erythropoietin, quality of life, survival*

How to cite:
Moroz, H. (2025). The impact of iron metabolism disorders, transfusion load, and the use of erythropoiesis stimulants on quality of life, therapy tolerance and long-term survival of patients with chronic myeloid leukaemia after allogeneic stem cell transplantation cells. ScienceRise: Medical Science, 2 (63), 17–24. http://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.340317

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є унікальним прикладом в онкогематології, де глибоке розуміння молекулярного патогенезу призвело до розробки таргетної терапії, яка кардинально змінила прогноз захворювання. Однак, незважаючи на ці

видатні успіхи, частина пацієнтів все ще потребує інтенсивних методів лікування, зокрема алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК). Успіх цього методу залежить від складного балансу між ерадикацією пухлини та контролем ускладнень, серед яких порушення метаболізму заліза та менеджмент анемії відіграють критично важливу, хоча й часто недооцінену роль. Цей метод закладає фундаментальну основу для подальшого аналізу, розглядаючи патогенез ХМЛ та еволюцію терапевтичних підходів, що визначають сучасний контекст застосування ало-ТГСК.

Метою цього огляду літератури є аналіз та узагальнення сучасних досягнень щодо впливу порушень метаболізму заліза, трансфузійного навантаження та застосування стимуляторів еритропоезу на якість життя, толерантність до терапії й довготривалу виживаність пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією після алогенної трансплантації стовбурових клітин.

2. Матеріали та методи

Проведено наративний огляд (2015–2025) із пошуком у PubMed/MEDLINE та PMC, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar, а також аналізом настанов ELN/NCCN/ESMO і даних реєстрів (зокрема EBMT); запит: ("chronic myeloid leukemia" AND allo-HSCT) AND ("iron overload"/ ferritin/LIC-MRI OR chelation/deferasirox) AND (ESA/erythropoietin) AND (quality of life/survival/ OS/PFS/DFS). Критерії включення: популяції ХМЛ після ало-ТГСК або змішані когорти з окремим аналізом ХМЛ, «тверді» кінцеві точки, показники ЯЖ і безпеки; виключали дублікати, серії <10 випадків без статистики та до-ІТК роботи без актуальності. Дані (дизайн, когорта, експозиції, пороги феритину/LIC, час інтервенцій, OS/PFS/рецидив/HPC, ЯЖ) екстраговано автором із вибірковою верифікацією за настановами; ризик упереджень орієнтовно оцінювали Newcastle–Ottawa/ROB2; мета-аналіз не виконувався через гетерогенність; етичного схвалення не потребувалося (використано публічно доступні деперсоналізовані дані). Основне обмеження: наративний дизайн з потенційним селекційним і публікаційним упередженням та гетерогенністю визначень ПЗ і тактик (хелація/СЕП), що обмежує узагальнюваність результатів.

3. Результати дослідження та їх обговорення

3. 1. Молекулярний патогенез та клінічні фази ХМЛ

Хронічна мієлоїдна лейкемія – це клональне мієлопроліферативне новоутворення, що виникає на рівні поліпотентної гемопоетичної стовбурової клітини. Патогномонічною цитогенетичною ознакою захворювання є наявність філадельфійської (Ph) хромосоми, яка утворюється внаслідок реципрокної транслокації між довгими плечима хромосом 9 та 22, що позначається як t(9;22)(q34;q11), наслідком цієї транслокації є формування химерного гена *BCR::ABL1*, який кодує однойменний білок з конститутивно активованою тирозинкіназною активністю [1–3]. Цей онкопротеїн є центральною рушійною силою патогенезу ХМЛ, оскільки він активує численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи (зокрема RAS/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT), що призводить до неконтрольованої проліферації, порушення апоптозу та зміненої адгезії лейкемічних клітин до строми кісткового мозку [4].

Клінічний перебіг ХМЛ традиційно поділяють на три фази, які відображають біологічну еволюцію та прогресію захворювання [3]. Близько 90% пацієнтів діагностуються в індолентній хронічній фазі (ХФ), яка характеризується переважно зрілоклітинною лейкемічною проліферацією гранулоцитарного ряду, що проявляється лейкоцитозом, спленомегалією та часто тромбоцитозом [1–3]. Згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), для ХФ характерна кількість бластів у крові або кістковому мозку менше 10 % [4]. Без ефективного лікування ХФ неминуче прогресує, зазвичай протягом 3–5 років, у більш агресивні стадії [1–3].

Фаза акселерації (ФА) є перехідним етапом, що характеризується появою додаткових цитогенетичних аномалій, погіршенням гематологічних показників та зростанням кількості бластів (зазвичай 10–19 % за критеріями ВООЗ). Кінцевою стадією є бластна криза (БК), яка за визначенням ВООЗ характеризується наявністю 20 % або більше бластів у крові чи кістковому мозку, або наявністю екстрамедулярних бластних інфільтратів [4]. БК клінічно та біологічно нагадує гостру лейкемію (мієлоїдну або, рідше, лімфоїдну) і має вкрай несприятливий прогноз [3].

3. 2. Революція інгібіторів тирозинкіназ: зміна парадигми лікування

Поява на початку 2000-х років інгібіторів тирозинкіназ (ІТК), що таргетно блокують активність онкопротеїну BCR::ABL1, стала справжньою революцією в лікуванні ХМЛ. Перший препарат цього класу, іматиніб, докорінно змінив долю пацієнтів, перетворивши ХМЛ зі смертельного захворювання з медіаною виживаності 3–5 років на хронічний, керований стан [1–3]. Довготривалі спостереження показали, що пацієнти з ХФ-ХМЛ, які досягають оптимальної відповіді на терапію ІТК, мають очікувану тривалість життя, співставну з такою у загальній популяції відповідного віку [4]. Ефективність іматинібу була підтверджена у численних дослідженнях, зокрема у ключовому випробуванні IRIS, де 12-місячна виживаність без подій сягала 94.9% [2, 3].

Згодом було розроблено ІТК другого (дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб) та третього (понатиніб, асциміниб) поколінь. Ці препарати мають вищу потужність та здатні долати деякі механізми резистентності до іматинібу, ІТК другого покоління демонструють здатність досягати глибших та швидших молекулярних відповідей, що є важливим прогностичним фактором [4]. Відповідно до сучасних міжнародних настанов (NCCN, ELN, ESMO), іматиніб, дазатиніб, нілотиніб та бозутиніб рекомендовано як опції першої лінії терапії ХФ-ХМЛ [1–3]. Вибір конкретного препарату залежить від профілю ризику пацієнта (наприклад, за шкалами Sokal або ELTS), наявності супутніх захворювань та профілю побічних ефектів кожного ІТК (наприклад, плевральний випіт для

дазатинібу, артеріальні оклюзійні події для нілотинібу та понатинібу) [4].

Незважаючи на високу ефективність ІТК, значною клінічною проблемою залишається розвиток резистентності. Вона може бути первинною (недосягнення оптимальної відповіді) або вторинною (втрата досягнутої відповіді). Одним з ключових механізмів резистентності є виникнення точкових мутацій у кіназному домені *BCR::ABL1*, які перешкоджають зв'язуванню ІТК. Особливо складною є мутація T315I, яка робить пухлину нечутливою до більшості ІТК, за винятком понатинібу та асцимінібу [5]. При виявленні резистентності або непереносимості терапії рекомендовано перехід на інший ІТК, а вибір препарату другої та наступних ліній ґрунтується на спектрі мутацій та попередній терапії [1–3].

3. 3. Роль алогенної трансплантації стовбурових клітин в еру ІТК

До появи ІТК алогенна трансплантація була єдиним методом лікування ХМЛ з куративним потенціалом [6]. Впровадження таргетної терапії кардинально змінило її місце в терапевтичному алгоритмі. Сьогодні ало-ТГСК не є терапією першої лінії для пацієнтів у ХФ [7]. Відповідно до провідних міжнародних рекомендацій, трансплантація розглядається для пацієнтів з ХФ лише у випадку невдачі або непереносимості щонайменше двох (а іноді й більше) ліній ІТК; водночас ало-ТГСК залишається основною куративною опцією для пацієнтів, у яких захворювання прогресувало до ФА або БК, ідеальним є проведення трансплантації після досягнення другої хронічної фази за допомогою ІТК та (або) хіміотерапії [4].

Сучасна когорта пацієнтів з ХМЛ, яких направляють на ало-ТГСК, є принципово іншою, ніж у до-ІТК еру. Це пацієнти, які вже продемонстрували біологічно агресивний перебіг захворювання, відібравшись через невдачу потужної таргетної терапії. Цей селекційний зсув є критично важливим для інтерпретації результатів трансплантації. Невдача кількох ліній ІТК часто свідчить про наявність резистентних клонів, додаткових цитогенетичних аномалій або специфічних мутацій, що робить цих пацієнтів групою апріорі високого ризику [5].

Результати ало-ТГСК значною мірою залежать від фази захворювання на момент її проведення. Дані Шведського національного реєстру ХМЛ (118 пацієнтів, трансплантованих у 2002–2017 рр.) демонструють виняткові показники 5-річної загальної виживаності (ЗВ): 96,2% для пацієнтів, трансплантованих у першій ХФ, 70,1% для пацієнтів у другій або пізніших ХФ, і лише 36,9% для пацієнтів у ФА або БК [6]. Ці дані підкреслюють, що ало-ТГСК може бути високоефективною опцією для пацієнтів з ХФ, резистентних до ІТК. Водночас, більше дослідження від Робочої групи з хронічних злоякісних новоутворень EBMT (CMWP-EBMT), яке включало 904 пацієнтів, трансплантованих у ХФ, показало дещо скромніші результати: 5-річна ЗВ становила 64,4 %, виживаність без прогресування (ВБП) – 50,0%, кумулятивна частота рецидивів (КЧР) – 28,7%, а нерецидивна смертність (НРС) – 21,3% [8]. Розбіжність у результатах може пояснюватися відмінностями у критеріях відбору пацієнтів та гетерогенністю популяцій у різних реєстрах.

Аналіз факторів ризику в шведському дослідженні виявив, що вищий ризик рецидиву асоціювався з оцінкою за шкалою EBMT > 2 та застосуванням режимів кондиціонування зниженої інтенсивності (РЗІ), тоді як єдиним значущим фактором ризику смерті була трансплантація у фазі, пізнішій за другу ХФ [6]. Низька НРС у пацієнтів, трансплантованих у ХФ (11,6% у шведському реєстрі), свідчить про відносну безпеку процедури в цій групі [6].

Це створює важливу клінічну дилему щодо інтенсивності кондиціонування. Для зменшення токсичності та НРС були розроблені РЗІ, що дозволило розширити застосування ало-ТГСК для старших пацієнтів та пацієнтів з коморбідностями [9]. Однак, асоціація РЗІ з вищим ризиком рецидиву вказує на те, що потужність ефекту «трансплантат проти лейкемії» (Graft-versus-Leukemia, GVL), який генерується цими режимами, може бути недостатньою для ерадикації біологічно агресивних, резистентних до ІТК клонів ХМЛ [6]. Таким чином, виникає парадоксальна ситуація: пацієнти, яким найбільше потрібен потужний GVL-ефект від мієлоаблятивного кондиціонування (МАК), найчастіше не можуть його перенести через вік та супутні захворювання. Ця казуїстика між контролем над хворобою та токсичністю лікування стимулює активний пошук посттрансплантаційних стратегій для посилення GVL, таких як профілактичне або випереджувальне призначення ІТК після трансплантації, що продемонструвало значне покращення ЗВ та ВБП в деяких дослідженнях [5].

3. 4. Перевантаження залізом як ключовий фактор коморбідності та смертності після ало-ТГСК

Перевантаження залізом (ПЗ) є поширеним та серйозним ускладненням у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями, які проходять інтенсивну терапію. У контексті ало-ТГСК, де пацієнти зазнають впливу численних токсичних чинників, надлишок заліза перетворюється з простого супутнього стану на активний модулятор клінічних наслідків, що впливає на ризик рецидиву, нерецидивну смертність та виживаність. Розуміння патофізіології ПЗ та його імунологічних ефектів є ключовим для розробки стратегій покращення результатів трансплантації.

Патофізіологія трансфузійного гемосидерозу та гіперферитинемії

Організм людини не має фізіологічного механізму для активного виведення надлишку заліза. Тому залізо, що надходить парентерально, зокрема з трансфузіями еритроцитарної маси, накопичується в тканинах, призводячи до гемосидерозу. Пацієнти з ХМЛ, особливо на етапах інтенсивної терапії або після ало-ТГСК, є особливо вразливими до ПЗ з кількох причин. По-перше, основним джерелом є численні гемотрансфузії, необхідні для корекції анемії, спричиненої як самим захворюванням, так і мієлосупресивною терапією [10]. По-друге, хіміотерапевтичне кондиціонування перед трансплантацією викликає пошкодження тканин та масивний цитоліз, що призводить до вивільнення заліза з клітинних депо [10].

По-третє, мукозит шлунково-кишкового тракту, індукований хіміотерапією, може призводити до парадоксального посилення абсорбції заліза з їжі [10].

Клінічно ПЗ найчастіше оцінюється за рівнем сироваткового феритину. Однак феритин є недосконалим біомаркером, оскільки його роль є подвійною. З одного боку, це основний білок для депонування заліза, і його сироваткова концентрація корелює із загальними запасами заліза в організмі. З іншого боку, феритин є білком гострої фази запалення. Його синтез різко зростає у відповідь на запальні цитокіни (наприклад, IL-6, TNF-α), інфекції, пошкодження печінки та реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) – стани, які є типовими для раннього посттрансплантаційного періоду. Ця подвійна природа створює значні діагностичні труднощі: високий рівень феритину може відображати як істинне ПЗ, так і вираженість системного запалення, або комбінацію обох факторів. Дослідження, що порівнювали рівень феритину з прямим вимірюванням концентрації заліза в печінці (LIC) за допомогою МРТ, показали лише помірну кореляцію (коефіцієнт близько 0,6–0,8), що підтверджує наявність значного «шуму» в сигналі феритину, зумовленого запаленням.

Імуномодулюючі ефекти заліза: саботаж протипухлинного імунітету

Найбільш підступний вплив перевантаження залізом у контексті ало-ТГСК полягає не стільки в прямій органній токсичності, скільки в його здатності глибоко порушувати функціонування імунної системи, тим самим саботуючи ключовий терапевтичний механізм трансплантації – ефект GVL. Надлишок заліза створює прооксидантне середовище, яке є токсичним для імунних клітин та модулює їхню функцію.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували численні імуносупресивні ефекти заліза. Щодо Т-лімфоцитів залізо є критично важливим для проліферації. Однак його надлишок призводить до дисбалансу субпопуляцій. Спостерігається зниження кількості та проліферативної здатності CD4+ Т-хелперів та одночасне збільшення кількості та активності CD8+ Т-супресорів, що призводить до зниження співвідношення CD4/CD8. Це порушує здатність імунної системи генерувати адекватну цитотоксичну відповідь проти пухлинних клітин. Функція фагоцитів, зокрема їхня здатність до фагоцитозу та внутрішньоклітинного кілінгу патогенів, значно пригнічується в умовах ПЗ. Це є одним з механізмів, що пояснює підвищену схильність пацієнтів з ПЗ до інфекцій. Активність природних кілерів (NK-клітин), які відіграють важливу роль у ранньому протипухлинному нагляді та контролі лейкемії, також знижується при надлишку заліза.

Ці імунологічні порушення мають пряме клінічне значення. Оскільки ефект GVL переважно опосередкований донорськими Т-лімфоцитами та NK-клітинами, їхня дисфункція внаслідок ПЗ створює сприятливі умови для виживання та проліферації залишкових лейкемічних клітин. Це пояснює, чому в багатьох дослідженнях гіперферитинемія асоціюється не стільки зі збільшенням нерецидивної смертності, скільки з підвищенням ризику рецидиву захворювання. По суті, ПЗ діє як імунологічний саботажник, що нівелює куративний потенціал ало-ТГСК. Цей причинно-наслідковий зв'язок – від ПЗ до імуносупресії і до рецидиву – є центральним для розуміння проблеми.

Клінічні наслідки перевантаження залізом: від інфекцій до органної токсичності

Клінічні прояви ПЗ після ало-ТГСК є багатогранними і включають як підвищення ризику специфічних ускладнень, так і пряму органну токсичність. Численні ретроспективні дослідження встановили зв'язок між підвищеним рівнем феритину перед трансплантацією та несприятливими наслідками.

Пацієнти з ПЗ мають значно вищий ризик розвитку бактеріальних та, особливо, інвазивних грибкових інфекцій (ІГІ). Залізо є життєво важливим мікроелементом для росту багатьох патогенів, зокрема *Aspergillus* та *Mucorales*. Надлишок вільного заліза в сироватці крові створює для них сприятливе середовище, а пригнічення функції фагоцитів послаблює захист хазяїна. Деякі дослідження ідентифікували ПЗ як незалежний фактор ризику розвитку ІГІ.

Синдром синусоїдальної обструкції (SOS), раніше відомий як вено-оклюзійна хвороба, є серйозним ускладненням, пов'язаним з токсичним ураженням ендотелію печінкових синусоїдів. ПЗ вважається одним з факторів ризику розвитку SOS, оскільки воно посилює оксидативний стрес у гепатоцитах та ендотеліальних клітинах, роблячи їх більш чутливими до токсичної дії кондиціонуючої хіміотерапії [10].

Дані щодо зв'язку ПЗ та реакції РТПХ є суперечливими. Деякі дослідження показали, що високий рівень феритину асоціюється з вищою частотою та тяжкістю гострої РТПХ [10]. Механістично це можна пояснити тим, що пошкодження тканин, посилене залізом, призводить до вивільнення більшої кількості прозапальних цитокінів та «сигналів небезпеки», які ініціюють РТПХ. Однак інші дослідження не знайшли такого зв'язку або навіть повідомили про зворотну кореляцію з хронічною РТПХ [10].

Найважливішим є вплив ПЗ на загальну виживаність. Дослідження Pullarkat et al. на 190 пацієнтах показало, що претрансплантаційний рівень феритину ≥1000 нг/мл був асоційований зі значним зниженням ЗВ (відносний ризик смерті 2.28) та підвищенням 100-денної смертності [11].

Однак, як зазначалося, феритин є проблематичним маркером. Мета-аналіз чотирьох досліджень, де використовували МРТ для прямого вимірювання LIC, не зміг підтвердити сильного незалежного зв'язку між істинним ПЗ (LIC > 7 мг/г сухої ваги) та смертністю. Це свідчить про те, що значна частина негативного прогностичного впливу, який приписується «гіперферитинемії», може бути насправді зумовлена супутнім запаленням, яке відображає більш «хворого» пацієнта з активнішою хворобою або іншими ускладненнями. Розмежування ефектів власне заліза та запалення залишається ключовим невирішеним питанням.

Хелаторна терапія: доказова база та клінічне застосування

З огляду на негативні наслідки ПЗ, логічною стратегією є застосування хелаторів заліза – препаратів, які зв'язують надлишкове залізо та сприяють

його виведенню з організму. Сучасні можливості зосереджені навколо перорального хелатора деферазироксу, який є значно зручнішим у використанні, ніж старіший препарат дефероксамін, що вимагає тривалих парентеральних інфузій [12].

Численні дослідження підтвердили ефективність деферазироксу у зниженні маркерів ПЗ у пацієнтів після ало-ТГСК. Проспективне дослідження показало, що терапія деферазироксом у дозі 10 мг/кг/добу протягом року призводить до значного зниження медіани феритину (з 1444,0 до 755,5 нг/мл) та LIC [13].

Найбільш інтригуючими є дані про вплив деферазироксу на клінічні наслідки, зокрема на виживаність. Дослідження Kim et al. (яке також аналізувало вплив гіперферитинемії) порівняло пацієнтів з гіперферитинемією на 1-й місяць після трансплантації, які отримували (n=128) або не отримували (n=148) деферазирокс [14]. Результати показали, що група деферазироксу мала значно кращу виживаність. Важливо, що ця перевага була досягнута за рахунок значного зниження ризику рецидиву, тоді як НРС суттєво не відрізнялася. Це підсилює гіпотезу про те, що основний сприятливий ефект хелації полягає у відновленні протипухлинного імунітету. На підтримку цієї ідеї, у групі деферазироксу спостерігалася значно вища частота розвитку хронічної РТПХ – клінічного прояву потужного ефекту GVL. Імунологічний аналіз показав, що у пацієнтів на деферазироксі були пригнічені регуляторні Т-клітини (Tregs) та зберігалася вища пропорція NK-клітин, що свідчить про відновлення сприятливого для GVL імунного середовища.

Крім того, існують докази плейотропних ефектів деферазироксу. Деякі дослідження повідомляють про гематологічне покращення (збільшення рівня гемоглобіну, зменшення потреби в трансфузіях) у пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС) та після ТГСК на тлі терапії деферазироксом, що не можна пояснити лише виведенням заліза [12]. Одним з можливих механізмів є протизапальна дія, оскільки деферазирокс є потужним інгібітором прозапального сигнального шляху NF-κB [12]. Модулюючи запалення в ніші кісткового мозку, препарат може створювати сприятливіші умови для відновлення нормального кровотворення.

Профіль безпеки деферазироксу є прийнятним, але вимагає моніторингу. Найчастішими побічними ефектами є розлади з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея) та підвищення рівня креатиніну, що зазвичай є дозозалежним, транзиторним та рідко призводить до відміни терапії [12].

3. 5. Менеджмент посттрансплантаційної анемії: ефективність та ризики застосування стимуляторів еритропоезу

Анемія є майже універсальним ускладненням після ало-ТГСК, яке значно погіршує якість життя пацієнтів та часто потребує повторних гемотрансфузій, що, в свою чергу, посилюють перевантаження залізом. Застосування стимуляторів еритропоезу (СЕП) є логічною терапевтичною стратегією, спрямованою на розірвання цього хибного кола. Однак їхнє використання в онкології супроводжується занепокоєнням щодо безпеки, що вимагає ретельного аналізу співвідношення ризику та користі саме в унікальному посттрансплантаційному середовищі.

Етіологія та патогенез анемії після ало-ТГСК

Стійка анемія після успішного приживлення трансплантата є багатофакторним процесом. Ключовим патогенетичним механізмом є розвиток відносного дефіциту ендогенного еритропоетину (ЕПО). Після високодозового кондиціонування організм реагує на стрес та анемію різким, але короткочасним підвищенням рівня ЕПО [15]. Однак у подальшому, приблизно через 3-4 тижні після трансплантації, коли кістковий мозок починає відновлювати свою функцію, продукція ЕПО стає неадекватно низькою відносно ступеня наявної анемії [15]. Цей феномен «втомленої» ниркової відповіді є центральним обґрунтуванням для застосування екзогенних СЕП.

Додатковими факторами, які сприяють розвитку та підтримці анемії, є:

– прозапальне середовище – високі рівні прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1, інтерферони), характерні для посттрансплантаційного періоду та РТПХ, пригнічують еритропоез як безпосередньо, так і опосередковано через індукцію гепсидину, що блокує вивільнення заліза з макрофагів;

– медикаментозна мієлосупресія – імуносупресивні препарати (наприклад, метотрексат, мікофенолату мофетил), які використовуються для профілактики РТПХ, та противірусні засоби (ганцикловір) можуть пригнічувати еритроїдний росток;

– РТПХ – може безпосередньо уражати кістковий мозок та сприяти запальному пригніченню еритропоезу;

– функціональний дефіцит заліза – навіть за наявності системного ПЗ, запальний «гепсидиновий блок» може обмежувати доступність заліза для еритроїдних клітин-попередників, що робить еритропоез неефективним.

Клінічна ефективність СЕП: аналіз ключових досліджень

Доказова база щодо застосування СЕП після ало-ТГСК тривалий час була неоднозначною, оскільки ранні дослідження, у яких починали терапію одразу після трансплантації, не показували значної користі. Ситуацію змінило проспективне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) F. Baron et al., у якому систематично вивчено вплив часу початку терапії [15]. У цьому ключовому дослідженні 131 пацієнта було рандомізовано на групу пацієнтів, які отримували рекомбінантний людський ЕПО (рлЕПО) у дозі 500 ОД/кг на тиждень, та контрольну групу. Пацієнтів було стратифіковано за інтенсивністю кондиціонування (МАК або РЗІ) та часом початку терапії (день 0 або день 28 після ТГСК). Результати виявилися надзвичайно переконливими і продемонстрували, що «вікно можливостей» для терапії СЕП відкривається приблизно через місяць після трансплантації, що повністю узгоджується з патофізіологією неадекватної продукції ендогенного ЕПО.

Основні висновки дослідження [15]:

– значне прискорення відновлення гемоглобіну – у групі рлЕПО 63,1 % пацієнтів досягли повної

корекції гемоглобіну (Hb ≥ 13 г/дл) до 126-го дня, порівняно з лише 8,1 % у контрольній групі ($p < 0,001$), медіана часу до досягнення цієї мети становила 90 днів у групі рлЕПО, тоді як у контрольній групі її не було досягнуто;

– зменшення потреби в трансфузіях – терапія рлЕПО була асоційована зі значним зниженням потреби в гемотрансфузіях ($p < 0,001$);

– критична роль часу початку терапії – у когорті пацієнтів, які отримували РЗІ та починали терапію рлЕПО з дня 0, не було виявлено переваг у перші 28 днів порівняно з контролем, а користь ставала очевидною лише пізніше; це підтверджує, що в ранньому періоді, коли кістковий мозок апластичний, а рівень ендогенного ЕПО високий, екзогенний ЕПО є неефективним.

Ці результати дають обґрунтування для відкладеного початку терапії СЕП, що дозволяє уникнути невиправданого використання дороговартісних препаратів у період, коли вони не можуть бути ефективними [16–19].

Аналіз представлених даних виявляє складну мережу взаємозв'язків між біологією ХМЛ, інтенсивністю терапії, метаболічними порушеннями та довгостроковими наслідками для пацієнтів, які проходять ало-ТГСК. Успіх трансплантації залежить не лише від контролю над лейкемією, але й від проактивного менеджменту супутніх ускладнень, серед яких перевантаження залізом та анемія відіграють центральну роль. Цей синтезує ключові висновки, окреслює невирішені питання та формулює науково обґрунтовані рекомендації для клінічної практики та майбутніх досліджень.

3. 6. Комплексна взаємодія факторів: інтегративна модель

Результати ало-ТГСК у пацієнтів з ХМЛ визначаються динамічною взаємодією кількох ключових процесів, які утворюють петлі позитивного та негативного зворотного зв'язку.

Центральна вісь «ХМЛ → терапія → ПЗ» – агресивний перебіг ХМЛ або невдача терапії ІТК призводить до необхідності проведення ало-ТГСК. Інтенсивна хіміотерапія та супровідна терапія викликають анемію, що потребує численних гемотрансфузій. Це, у свою чергу, є джерелом ПЗ.

Імунологічна петля «ПЗ → імуносупресія → рецидив» – ПЗ, маючи потужну імуносупресивну дію, пригнічуючи функцію Т-лімфоцитів та NK-клітин, безпосередньо послаблює ефект GVL, що є головним механізмом ерадикації залишкових лейкемічних клітин. Результатом є підвищення ризику рецидиву ХМЛ, що підтверджується клінічними даними, де гіперферитинемія сильніше корелює з рецидивами, ніж з НРС.

Токсична петля «ПЗ → ускладнення → НРС» – надлишок заліза посилює оксидативний стрес, що підвищує ризик органної токсичності (ураження печінки, SOS) та інфекційних ускладнень (особливо ІГІ), ці фактори безпосередньо сприяють збільшенню нерецидивної смертності (НРС) та зниженню якості життя (ЯЖ) [10].

Петля анемії «ТГСК → анемія → ПЗ» – сама процедура ТГСК та її ускладнення (РТПХ, медикаментозна супресія) викликають стійку анемію через неадекватну продукцію ЕПО. Це не лише знижує ЯЖ, але й створює потребу в додаткових гемотрансфузіях, тим самим посилюючи ПЗ і замикаючи хибне коло.

3. 7. Терапевтичні модуляції

Застосування СЕП для лікування анемії може розірвати петлю анемії, підвищити Hb та покращити ЯЖ [1, 2]. Однак воно несе потенційні ризики (ТЕУ) і залежить від доступності заліза, що створює складну клінічну задачу у пацієнтів з ПЗ [3].

Застосування хелаторів заліза (деферазироксу) спрямоване на розривання імунологічної та токсичної петель. Знижуючи ПЗ, хелатори можуть відновити GVL-ефект (що проявляється у зниженні рецидивів) та зменшити органну токсичність. Парадоксально, посилення GVL може клінічно проявлятися у вищій частоті хРТПХ, що, в свою чергу, негативно впливає на ЯЖ.

Центральним всепроникним модулятором виступає РТПХ. Вона є одночасно проявом бажаного ефекту GVL та причиною значної НРС і катастрофічного погіршення ЯЖ. ПЗ може посилювати гостру РТПХ, а хелаторна терапія, відновлюючи імунну відповідь, може сприяти розвитку хронічної РТПХ, що підкреслює надзвичайну складність управління цими процесами [20].

На основі проведеного аналізу можна сформулювати низку практичних рекомендацій та визначити пріоритетні напрямки для майбутніх досліджень.

Обмеження дослідження. Основні обмеження огляду: наративний (а не систематичний) дизайн із ризиком селекційного та публікаційного упереджень; виражена гетерогенність популяцій (ХФ/ФА/БК), режимів кондиціонування (МАК/РЗІ), посттрансплантаційної підтримки (TKI), визначень і порогів ПЗ (феритин vs LIC-MRI), часу/доз інтервенцій (деферазирокс, СЕП) та інструментів оцінки ЯЖ, що унеможливило метааналіз; переважання ретроспективних і реєстрових даних з неконтрольованими конфаундерами й потенційним дублюванням когорт; обмежена доступність індивідуальних даних, неповна корекція феритину на запалення (СРБ/цитокіни) і можливе зміщення через різні методики LIC; ймовірне англомовне упередження; можливість застосування висновків на українську практику обмежена різницею у ресурсах (доступ до MRI-LIC, хелаторів/СЕП).

Перспективи подальших досліджень. Існує нагальна потреба у проведенні великих проспективних РКД для остаточного визначення ролі хелаторної терапії у пацієнтів після ало-ТГСК. Первинною кінцевою точкою таких досліджень має бути не просто зниження феритину, а вплив на виживаність без рецидиву та ЗВ.

Необхідні дослідження, що одночасно вимірюють маркери ПЗ (LIC за допомогою МРТ) та маркери системного запалення (СРБ, цитокіни) для розмежування їхнього незалежного прогностичного внеску в результати трансплантації.

Актуальними є дослідження нових стратегій для посилення GVL без посилення РТПХ, зокрема комбінації хелаторів з імуномодулюючими препаратами або таргетною терапією (ІТК) у посттрансплантаційному періоді.

Необхідні довгострокові проспективні дослідження ЯЖ з використанням валідованих інструментів для виявлення груп ризику та розробки цільових втручань для покращення довгострокового добробуту пацієнтів після ХМЛ.

4. Висновки

1. Ефективність алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при хронічній мієлоїдній лейкемії найбільше залежить від фази захворювання на момент процедури; вибіркова посттрансплантаційна підтримка інгібіторами тирозинкіназ здатна покращувати контроль хвороби та виживаність.

2. Перевантаження залізом є поширеним і клінічно значущим; сироватковий феритин зручний, але залежний від запалення, тому поєднання феритину з С-реактивним білком та з концентрацією заліза в печінці, виміряною магнітно-резонансною томографією, забезпечує точнішу стратифікацію ризику рецидиву і нерецидивної смертності.

3. Хелація деферазироксом за персистуючої гіперферитинемії або високої концентрації заліза в печінці знижує перевантаження залізом і може поліпшувати виживаність без прогресування та загальну виживаність через меншу частоту рецидивів (із можливим зростанням хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна»); необхідні регулярний контроль креатиніну та корекція дози.

4. Стимулятори еритропоезу доцільно призначати відтерміновано (приблизно на четвертому тижні після трансплантації) за ознак недостатньої ендогенної продукції еритропоетину та наявної доступності заліза; це прискорює відновлення рівня гемоглобіну й зменшує потребу в гемотрансфузіях, тоді як старт одразу після трансплантації є неефективним.

Конфлікт інтересів

Автор декларує, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних

Використання засобів штучного інтелекту

Автор використовувала технології штучного інтелекту у допустимих рамках у пошуку літературних джерел та аналізі даних з них.

Література

1. Cross, N. C. P., Ernst, T., Branford, S., Cayuela, J.-M., Deininger, M., Fabarius, A. et al. (2023). European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia, 37 (11), 2150–2167. https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048-y

2. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F. et al. (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia, 34 (4), 966–984. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2

3. Shah, N. P., Bhatia, R., Altman, J. K., Amaya, M., Begna, K. H., Berman, E. et al. (2024). Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 22 (1), 43–69. https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007

4. Jabbour, E., Kantarjian, H. (2025). Chronic Myeloid Leukemia. JAMA, 333 (18), 1618. https://doi.org/10.1001/jama.2025.0220

5. Patra, P. C., Rainchwar, S., Singh, R., Bhatia, N., Bhatnagar, S., Palatty, R. J. et al. (2025). Allogeneic transplantation for CML blast phase: Learnings over last decade from a single centre in North India. Annals of Hematology, 104 (4), 2483–2493. https://doi.org/10.1007/s00277-025-06350-w

6. Ju, H. Y., Choi, H. S., Park, H. J., Yoo, K. H., Lyu, C. J., Im, H. J. et al. (2025). Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric and Young Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Tyrosine Kinase Inhibitor Era: A Study of the Korean Blood and Marrow Transplantation Registry. Cancer Research and Treatment. https://doi.org/10.4143/crt.2024.1186

7. Chalandon, Y., Simonetta, F., Masouridi-Levrat, S. (2025). How I approach hematopoietic stem cell transplantation for CML in a TKI world. Blood Journal. https://doi.org/10.1182/blood.2024026512

8. Chalandon, Y., Sbianchi, G., Gras, L., Koster, L., Apperley, J., Byrne, J. et al. (2022). Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. American Journal of Hematology, 98 (1), 112–121. https://doi.org/10.1002/ajh.26764

9. Von dem Borne, P., Beaumont, F., Starrenburg, C., Oudshoorn, M., Hale, G., Falkenburg, J. et al. (2006). Outcomes after myeloablative unrelated donor stem cell transplantation using both in vitro and in vivo T-cell depletion with alemtuzumab. Haematologica, 91, 1559–1562.

10. Atilla, E., Toprak, S. K., Demirer, T. (2017). Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Turkish Journal of Hematology, 34 (1), 1–9. https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0450

11. Pullarkat, V., Blanchard, S., Tegtmeier, B., Dagis, A., Patane, K., Ito, J., Forman, S. J. (2008). Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 42 (12), 799–805. https://doi.org/10.1038/bmt.2008.262

12. Adams, R. L. C., Bird, R. J. (2013). Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia: a perspective review. Therapeutic Advances in Hematology, 4 (2), 93–102. https://doi.org/10.1177/2040620712472355

13. Vallejo, C., Batlle, M., Vazquez, L., Solano, C., Sampol, A., Duarte, R. et al. (2014). Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica, 99 (10), 1632–1637. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.105908

14. Cho, B., Jeon, Y., Hahn, A., Lee, T., Park, S., Yoon, J. et al. (2019). Improved survival outcomes and restoration of graft-vs-leukemia effect by deferasirox after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Cancer Medicine, 8 (2), 501–514. https://doi.org/10.1002/cam4.1928

15. Jaspers, A., Baron, F., Willems, É., Seidel, L., Hafraoui, K., Vanstraelen, G. et al. (2014). Erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective, randomized trial. Blood, 124 (1), 33–41. https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546333

16. Pirotte, M., Fillet, M., Seidel, L., Jaspers, A., Baron, F., Beguin, Y. (2021). Erythroferrone and hepcidin as mediators between erythropoiesis and iron metabolism during allogeneic hematopoietic stem cell transplant. American Journal of Hematology, 96 (10), 1275–1286. https://doi.org/10.1002/ajh.26300

17. Cserti-Gazdewich, C. (2018). Shifting ground and gaps in transfusion support of patients with hematological malignancies. Hematology, 2018 (1), 553–560. https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.553

18. Panch, S. R., Yau, Y. Y., West, K., Diggs, K., Sweigart, T., Leitman, S. F. (2014). Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload. Transfusion, 55 (3), 611–622. https://doi.org/10.1111/trf.12854

19. Guan, X.-Z., Wang, L.-L., Pan, X., Liu, L., Sun, X.-L., Zhang, X.-J., Wang, D.-Q., Yu, Y. (2020). Clinical Indications of Recombinant Human Erythropoietin in a Single Center: A 10-Year Retrospective Study. Frontiers in Pharmacology, 11. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01110

20. Sligar, C., Tomasiello, N. R., Cuthbertson, P., Nelson, T. L., Elhage, A., Sluyter, R., Watson, D. (2025). Use of Human Chronic Myeloid Leukemia Cells to Study Graft-Versus-Leukemia Immunity in a Xenogeneic Mouse Model of Graft-Versus-Host Disease. Graft-Versus-Host Disease, 2907, 333–358. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4430-0_16

Received 21.08.2025
Received in revised form 09.09.2025
Accepted 19.09.2025
Published 03.10.2025

Мороз Галина Іванівна, Кандидат медичних наук, доцент, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4165-0176
E-mail: mormich1956@gmail.com