

ВКЛАД СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Куликов С. М.^{1*}, Лазарева О. В.¹, Туркина А. Г.¹, Куликовский А. А.¹, Поспелова Т. И.², Куцев С. И.³, Зарицкий А. Ю.⁴, Шатохин Ю. В.⁵, Константинова Т. С.⁶, Паровичникова Е. Н.¹, Савченко В. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Новосибирск, Россия

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

⁶ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Терапия хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) проводится пожизненно, нерегулярный прием лекарственных препаратов увеличивает риск прогрессии ХМЛ и летального исхода. Влияние социально-демографических факторов на отдаленные результаты терапии и выживаемость больных ХМЛ не изучено.

Цель — определить прогностическую значимость социально-демографических параметров в сравнении со стандартными факторами риска течения заболевания.

Материалы и методы. Многофакторный анализ представленных социально-демографических параметров проведен на когорте больных ХМЛ, включенных в многоцентровое наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике». База данных исследования, проводившегося в России в 2011–2016 гг., содержит записи о 12160 больных ХМЛ. Для анализа данных регистра использовали классические методы событийного анализа, реализованного в пакете SAS 9,4.

Результаты. Уровень образования и семейное положение имеют прогностическое значение в оценке отдаленных результатов терапии больных ХМЛ, сравнимые с известными факторами риска. Вклад этих признаков оценен и проанализирован с учетом таких факторов, как возраст, индекс ELTS, регион или стационар, где наблюдается и лечится больной. Низкий образовательный ценз и семейное положение «разведен» или «овдовел» являлись существенно значимыми и независимыми факторами риска, отрицательно влиявшими на продолжительность жизни больных ХМЛ.

Заключение. Обнаруженный феномен объясняется опосредованным воздействием социально-демографических параметров через комплаентное поведение больных. Ссылки на общеклинические и возрастные интерпретации, влияние региональных особенностей были протестированы и не нашли подтверждения.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, социальные факторы, комплаентность, выживаемость, многофакторный анализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Куликов С.М., Лазарева О.В., Туркина А.Г., Куликовский А.А., Поспелова Т.И., Куцев С.И., Зарицкий А.Ю., Шатохин Ю.В., Константинова Т.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Вклад социально-демографических параметров в долгосрочный прогноз выживаемости больных хроническим миелоидным лейкозом. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3): 346–361. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-346-361>

CONTRIBUTION OF SOCIAL AND DEMOGRAPHIC PARAMETERS TO THE LONG-TERM SURVIVAL PROGNOSIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Kulikov S. M.^{1,*}, Lazareva O. V.¹, Turkina A. G.¹, Kulikovskiy A. A.¹, Pospelova T. I.², Kutsev S. I.³, Zaritzkey A. Yu.⁴, Shatokhin Yu. V.⁵, Konstantinova T. S.⁶, Parovichnikova E. N.¹, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

³Medical Genetic Scientific Center named after academician N.P. Bochkov, 115522, Moscow, Russian Federation

⁴Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

⁵State Medical University, 344022, Rostov, Russian Federation

⁶Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Ekaterinburg, Russian Federation Russia

ABSTRACT

Introduction. Therapy of chronic myeloid leukemia (CML) for the majority of patients is associated with continuous lifelong drug intake. Irregular drug intake greatly increases the risk of CML progression and death. It is still not well understood to what extent social and demographic factors influence the long-term consequences of CML therapy.

Aim — to determine the prognostic value of social parameters like marital status and education level in comparison with standard risk factors for the course of the disease.

Materials and methods. A multifactorial data analysis of the presented sociodemographic parameters was carried out on a cohort of CML patients included in the multicenter observational study “Russian Registry for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Routine Clinical Practice”. The database of the study conducted in Russia in 2011–2016 includes records of 12160 patients with CML. To analyze the register data, we used classical methods of event analysis implemented in the SAS 9.4 package.

Results. A large volume of data with a high level of significance showed that educational level and marital status have a great prognostic value in assessing the long-term results of therapy in patients with CML, comparable to known risk factors. The contribution of these signs was evaluated and analyzed taking into account such known factors as age, ELTS index, and region or clinic where the patient was observed and treated. Thus, low educational qualifications and marital status “divorced” or “widowed” demonstrated significant and independent risk factors that negatively affect the life expectancy of patients with CML.

Conclusion. The discovered phenomenon is key in long-term survival and can be explained by the indirect influence of social-demographic parameters through adherence behavior of CML patients. Higher level of education proved to be a favorable factor while a widowed/divorced marital status was found to be an unfavorable factor of OS prognosis. General clinic, age related interpretations, and regional features were also tested and did not find any confirmation.

Keywords: chronic myeloid leukemia, CML, social factors, compliance, survival, multivariate analysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kulikov S.M., Lazareva O.V., Turkina A.G., Kulikovskiy A.A., Pospelova T.I., Kutsev S.I., Zaritzkey A.Yu., Shatokhin Yu.V., Konstantinova T.S., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Contribution of social and demographic parameters to the long-term survival prognosis of chronic myeloid leukemia patients. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(3): 346–361 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-346-361>

Введение

Увеличение продолжительности жизни — область повышенного интереса многих научных направлений, таких как демография, социология, общественное здоровье, эпидемиология. Предметом изучения являются условия жизни людей и другие социально-демографические факторы, влияющие на выживаемость больных. Продление жизни является не только биологической, медицинской, но и социальной задачей. На продолжительность жизни влияют группы факторов, которые можно разделить на социальные условия и персональные характеристики — биологические и физические. Наиболее очевидные и изученные социально-экономические факторы, влияющие на продолжительность жизни человека как на уровне отдельных групп, так и на персональном уровне, — это доход и социальный статус человека. Но социальные условия — это и другие признаки, характеризующие образ жизни людей данной общественной формации, к которым относятся характер, психологические особенности личности, внутрисемейные отношения, влияющие на самооценку, физическое и психическое здоровье человека, качество и продолжительность жизни. Продолжительность жизни женатых мужчин больше, чем холостых, а у холостых выше, чем у вдовцов. Смертность женатых мужчин от сердечно-сосудистой недостаточности, рака пищевода в два раза ниже, чем у разведенных, и, что самое удивительное, в четыре раза ниже — от дорожных катастроф. Риск суицида более чем в четыре раза выше у разведенных, чем у женатых [1–4].

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание системы крови, патогенетически представляющее собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках — транслокации $t(9;22)(q34; q11)$, так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) и, соответственно, химерного гена *BCR-ABL*, продукт которого — белок p210 — представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. [5]. Цели современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, хорошее качество жизни больного и возможность наблюдения без поддерживающей терапии. Основным средством лечения служат ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), которые целенаправленно воздействуют на *BCR-ABL*-позитивные опухолевые клетки и должны назначаться всем больным с установленным диагнозом ХМЛ. В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме в течение всей жизни больного [6]. Применение ИТК для лечения ХМЛ кардинально изменило про-

гноз заболевания [7]. В настоящее время больные ХМЛ имеют ожидаемую продолжительность жизни, близкую к таковой в общей популяции, а число людей, живущих с ХМЛ, увеличивается [8–11]. Однако у части больных клинически значимый эффект терапии ИТК либо не достигается, либо бывает утрачен при лечении, т. е. развивается первичная или вторичная резистентность к препарату [12–15]. Проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ остается соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда реализуется у больных с явлениями непереносимости к иматинибу (токсичность III–IV степени, длительная токсичность II степени) [16–19], а также при нарушении комплаентности. Вынужденные перерывы в приеме препаратов могут привести к уменьшению эффективности лечения и способствовать прогрессии заболевания.

Обеспечение соблюдения оптимального режима лечения в течение длительного периода со временем у части больных становится проблемой. Согласно определению, предложенному международной группой экспертов, соблюдение приверженности к лечению, то есть степень соответствия между поведением больного и рекомендациями, полученными от врача, является «процессом, посредством которого больные принимают свои лекарства в соответствии с предписаниями», и этот процесс состоит из трех основных компонентов: начало, реализация и прекращение [20].

L. Noens и соавт. [21] впервые показали, что несоблюдение режима регулярного приема иматиниба приводит к более позднему ответу на лечение. D. Marin и соавт. [22] обнаружили связь между низкой приверженностью ($\leq 90\%$) и 6-летней вероятностью достижения основного и полного молекулярного ответа. Авторы этих исследований подчеркивают, что строгое соблюдение приема назначенной дозы иматиниба имеет первостепенное значение для максимизации эффективности лечения у больных ХМЛ. Данных литературы о возможных причинах несоблюдения режима приема назначенного противоопухолевого лечения недостаточно [23], мало информации о причинах, по которым больные ХМЛ могут нерегулярно принимать или вовсе отказаться от терапии иматинибом [24]. Ряд факторов может влиять на соблюдение схем приема пероральных препаратов [25], и они включают в себя не только аспекты, связанные с лечением, но также индивидуальные характеристики больного и личностные факторы [23].

Результаты более ранних исследований также показали, что наличие социальной поддержки может влиять на приверженность к терапии. Также было обнаружено, что психологические аспекты, субъективное восприятие качества жизни и побочных эффектов, полнота информации о заболевании и лечении больных связаны с приверженностью терапии при различ-

ных хронических заболеваниях [26–29]. F. Efficace и соавт. [30] предположили, что эти факторы также могут иметь значение для больных ХМЛ, получающих длительную терапию иматинибом. В работе L. Eliasson [31] о комплаентном поведении больных ХМЛ отмечено отсутствие данных о взаимосвязи комплаентности с демографическими характеристиками (пол, возраст, семейное положение). A. Rychter и соавт. [32] установили, что степень приверженности к терапии ХМЛ со временем уменьшается, однако на нее значимо влияет наличие сопутствующих заболеваний. Показана положительная корреляция между возрастом и комплаентностью. Других зависимостей от социально-демографических факторов не обнаружено.

В исследовании ADAGIO [21] были определены демографические факторы, значимо влияющие на «некомплаентность»: возраст, женский пол и семейное положение, в частности холостой статус. Повышенная комплаентность ассоциировалась с полнотой знаний о болезни и лечении, с уровнем образования, которое должно было быть не ниже среднего. Значимость социально-демографических факторов уменьшалась с течением времени и при терапии ИТК второй линии [33].

Исследования, изучающие роль личностных факторов как возможных предикторов приверженности к лечению больных ХМЛ с использованием утвержденных и стандартизированных опросников, заполняемых больными, в литературных источниках не представлены. Знание таких факторов было бы полезно для врачей, оно может помочь выявить больных, которые больше всего нуждаются в специализированном обучении и вмешательствах, направленных на повышение приверженности к терапии.

Целью исследования было выяснить прогностическую значимость социально-демографических параметров, таких как семейное положение и уровень образования, в сравнении с общеизвестными (стандартными) факторами риска прогрессии ХМЛ.

Больные и методы

Анализ данных проведен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на когорте больных ХМЛ, включенных в многоцентровое наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» [34], при поддержке фармацевтической компании «Новартис Фарма». В базу данных исследования включено 12 160 записей больных ХМЛ с 2011 по 2016 г.

Критерии включения в исследование и методы сбора информации

Критерии включения в многоцентровое наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» были следующими:

- наличие диагноза ХМЛ в любой фазе, подтвержденного выявлением Ph⁺ хромосомы или *BCR-ABL*-транскрипта;
- возраст старше 18 лет;
- предоставление подписанного информированного согласия, в случае больных с ограниченной дееспособностью — согласия родителей или законных опекунов.

Методология проведения исследования и сбора данных

Врачи, принимавшие участие в исследовании, предоставляли всем больным, отвечающим критериям включения, полную информацию об исследовании. После этого больные подписывали информированное согласие о возможности сбора информации о больном для Российского регистра по лечению ХМЛ. Сбор данных о диагностике ХМЛ, лечении, мониторинге и любых последующих изменениях статуса больных, которые состояли под наблюдением врачей-гематологов на момент начала исследования, выполнялся ретроспективно; актуализированную информацию вносили по мере дальнейшего наблюдения за больным. У больных впервые диагностированным ХМЛ осуществляли проспективный сбор всего необходимого объема информации. Запланированная продолжительность набора больных в исследование составляла 5 лет.

Обязательного расписания визитов больных в рамках данного исследования не предусматривалось. При первоначальном внесении сведений документировали демографические характеристики больного, сведения о центре наблюдения, данные о фазе заболевания и прогностической группе риска, рассчитанные на основании результатов обследования в момент установления ХМЛ. При плановых визитах больного к врачу фиксировали данные гематологического, цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга, а также информацию о клиническом статусе и терапии, включая препараты и их дозы. В рамках исследования предусматривался проспективный сбор данных о нежелательных явлениях проводимой терапии; ретроспективного сбора данных по безопасности запланировано не было.

Для обеспечения постоянного обновления сведений по каждому больному был определен объем внесения данных с частотой 4 раза в год (ежеквартально), в том числе при отсутствии изменений статуса заболевания больного. Вся информация регистрировалась в исследовательских центрах гематологии участниками исследования. Данные вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту в режиме онлайн. Конфиденциальность данных была обеспечена присвоением каждому больному уникального идентификационного номера.

Исследование проводили в соответствии с утвержденным протоколом и положениями «Надлежащей

клинической практики» (Good Clinical Practice, GCP) [35], а также этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В ходе проведения программы специалисты по клиническим исследованиям проводили регулярные аудиты в центрах-участниках с целью оценки качества вносимой информации: полноты, точности, своевременности ввода информации в базу данных, процесса включения больных в исследование, соблюдения требований протокола и требований GCP. В процессе подготовки данных была проведена предварительная работа по анализу полученной информации, направленная на выявление ошибок, не позволяющих проводить анализ данных с последующим их удалением и исключением из выборки для каждого конкретного анализа. Объемы выборок больных на разных этапах и типах анализа отличаются ввиду различия полноты представленной информации по анализируемым признакам (табл. 1). Медиана наблюдения за всей группой больных составила 50,9 мес.

Определения и конечные точки

Для определения фазы заболевания: хроническая (ХФ), фаза акселерации (ФА) и бластный криз (БК) использовали критерии ELN [36, 37], группа риска ELTS (EUTOS long term survival (ELTS) score) [38], которые были рассчитаны после вычисления соответствующих коэффициентов. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты начала лечения ИТК, моментом цензурирования считали дату последнего контакта с больным. Причины смерти делили на две категории: от основного заболевания (ХМЛ) и от других причин.

Статистический анализ

В работе использованы методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. В однофакторном анализе оценки Каплана — Майера сравнивали с помощью лог-рангового критерия. В многофакторном анализе использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Для расчетов летальности по причинам смерти применяли методику конкурирующих рисков, для сравнения кумулятивных функций применяли тест Грея. Все расчеты проведены с использованием процедур LIFETEST, PHREG пакета SAS Version 9,4.

Результаты

На разных этапах работы с данными регистра ХМЛ было обращено внимание, что социально-демографические признаки влияют на долговременные результаты терапии больных ХМЛ. Для проведения направленного анализа в качестве первого этапа работы был проведен простой однофакторный анализ ОВ в зависимости от известных факторов: группы риска ELTS, возраста, уровня образования и семейного положения (рис. 1).

В наибольшей степени ОВ зависела от индекса ELTS. Десятилетняя выживаемость в группах низкого, промежуточного и высокого риска была равна соответственно 76%, 64% и 53% ($p < 0,0001$), в возрастных группах < 40, 40–60, > 60 лет 10-летняя ОВ существенно различалась и была равна 79%, 70% и 55% соответственно ($p < 0,0001$).

Для факторов «Образование» и «Семейное положение» получены следующие результаты. Десятилетняя ОВ в двух группах по уровню образования значимо ($p < 0,0001$) отличалась и была равна 84% в группе больных с высшим образованием и 74% в группе, где образование было ниже высшего. В группах с разным семейным статусом различия были также значимы. Худшая выживаемость была в группе «Вдовство/разведен» — 66%, в группах «Женат» и «Не женат, никогда не был» — 82 и 79% соответственно.

На следующем этапе работы была проанализирована связь исследуемых признаков с выживаемостью и летальностью в отдельных группах, а также с помощью многофакторных моделей. Большой объем исследуемой когорты позволил проследить влияние социально-демографических факторов на выживаемость отдельно в разных ELTS риск-группах и возрастных группах больных ХМЛ. Визуальный анализ кривых ОВ (рис. 2, 3) позволил заключить, что общий характер зависимости ОВ от образования и семейного положения оставался таким же, как и в общей когорте, хотя наблюдались некоторые особенности. Зависимость от уровня образования была наиболее существенна в группе высокого риска ELTS и самой молодой по возрасту группе. Семейное положение и выживаемость наиболее контрастно были связаны в высокой группе риска прогрессии ХМЛ по прогностической шкале ELTS и старшей возрастной группе.

Следующим этапом был проведен многофакторный анализ для решения вопроса, являются ли социально-демографические факторы независимыми, и сохраняют ли они свое прогностическое значение после «подгонки» на возраст и индекс риска ELTS. В таблицах 2 и 3 и на рисунке 4 приведены результаты анализа ОВ, проведенного с помощью модели Кокса с применением процедуры PHREG пакета SAS.

Первый расчет был выполнен для фактора «Образование» (табл. 2). В анализ данных, наряду с уровнем образования, были включены два корректирующих фактора: индекс ELTS и возраст. Все три фактора явились значимыми. При оценке ОВ в зависимости от фактора «уровень образования» относительный риск смерти в категории «Образование: ниже высшего» по отношению к «Образование: высшее» примерно равен 1,8 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,4–2,2), что вполне сопоставимо с относительным риском 2,4 в категории «высокий» против «низкий» фактора

Таблица 1. Характеристика объема исследуемой когорты в зависимости от полноты данных по конкретным параметрам
Table 1. Characteristic of the studied cohort, depending on the completeness of data for specific parameters

Характеристика записей регистра <i>Characteristics</i>	Количество записей больных <i>Number of patient records</i>
Число больных в регистре, всего, n <i>Number of patients, n</i>	12 160
Число больных в хронической фазе, внесены данные о терапии ИТК <i>Number of patients in chronic phase with information about TKI-therapy</i>	9160
Количество записей о больных после «чистки» и удаления дубликатов <i>Number of patient records after cleaning and removing duplicates</i>	8730
Количество записей, «пригодных» для вычисления группы риска ELTS <i>The number of records «suitable» for calculating the risk group ELTS</i>	5527
Количество записей, содержащих данные об уровне образования <i>Number of records with data on education level</i>	5147
Количество записей с данными о семейном положении <i>Number of records with data on marital status</i>	3289
Характеристика группы больных с данными, пригодными для анализа <i>Characteristics of a group of patients with data suitable for analysis</i>	
Количество больных, человек <i>Number of patients</i>	8714
Количество мужчин, человек (%) <i>Number of men (%)</i>	3957 (45)
Количество женщин, человек (%) <i>Number of women (%)</i>	4757 (55)
Возраст, медиана (разброс), годы <i>Age, median (range), years</i>	49 (от 18 до 89)
< 40	2605
40–60	4015
>60 лет	2110
Группа риска ELTS [38] <i>Risk group ELTS</i>	5527
низкая <i>low</i>	3189
промежуточная <i>intermediate</i>	1532
высокая <i>high</i>	806
Уровень образования <i>The level of education</i>	5147
среднее <i>secondary education</i>	3261
высшее <i>higher education</i>	1886
Семейное положение <i>Family status</i>	5340
женат <i>married</i>	4070
не женат, не был <i>not married</i>	624
вдовство/разведен (-а) <i>widow (er)/divorced</i>	676
Региональная принадлежность <i>Regional affiliation</i>	8693
Москва, Московская область, Санкт-Петербург и Ленинградская область <i>Moscow, Moscow region, Saint Petersburg, and Leningrad region</i>	1836
остальные субъекты РФ <i>other subjects of the Russian Federation</i>	6857

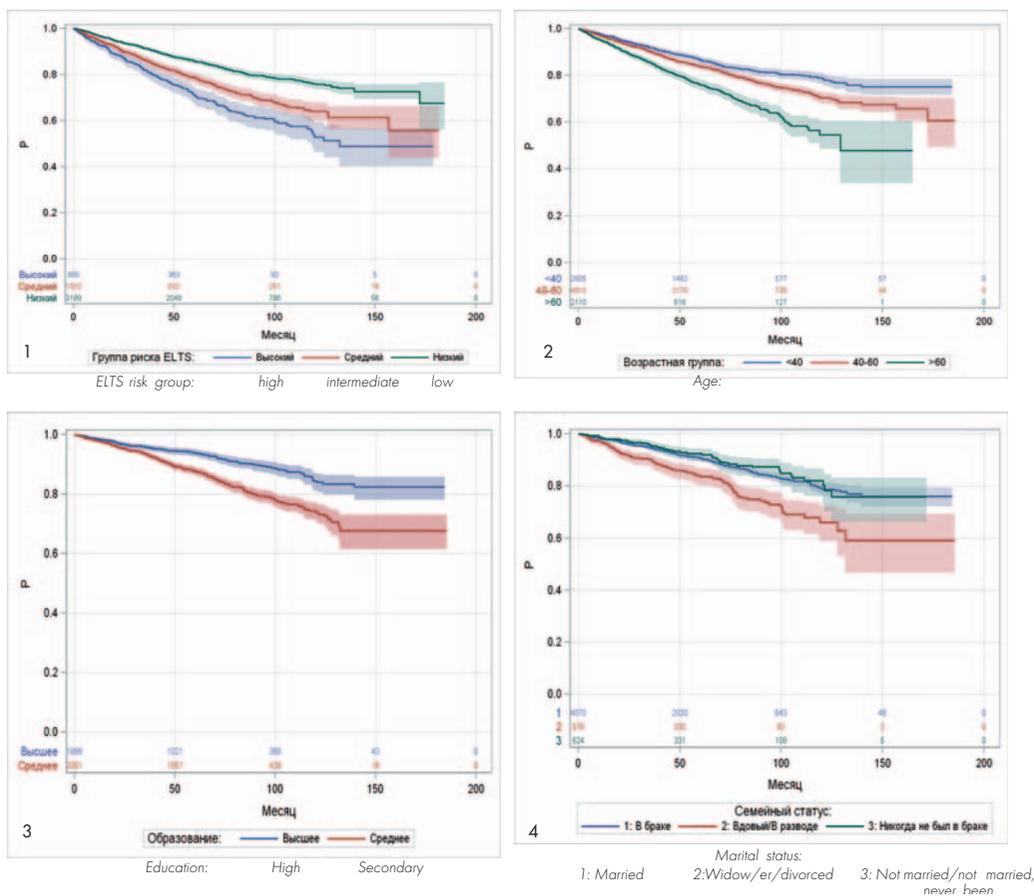


Рисунок 1. Оценки ОВ в зависимости от факторов: индекс риска ELTS (1), возрастная группа (2), уровень образования (3) и семейное положение (4)
Figure 1. OS scores depending on factors: risk index ELTS (1), age group (2), educational level (3) and marital status (4)

риска прогрессии ХМЛ в соответствии с прогностической моделью ELTS (рис. 4 А).

Следующий расчет был выполнен для фактора «Семейное положение» (табл. 3). В анализ, наряду с семейным положением, также были включены два корректирующих фактора: индекс прогностической шкалы группы риска ELTS и возраст. Все три фактора значимо «входили» в модель. Относительный риск смерти в категории «Вдовство/разведен» по отношению к «Женат/замужем» примерно равен 1,6, что вполне сопоставимо с относительным риском 2,4 в категориях «высокий» против «низкий» фактора риска прогрессии ХМЛ в соответствии с прогностической моделью ELTS (рис. 4 Б).

Следующим этапом работы было проведение анализа выживаемости, где «Смерть от разных причин» выступала в качестве конкурирующего риска летальности больных ХМЛ. На рисунке 5 представлены оценки летальности в группах по исследуемым факторам, распределенные по причинам смерти от ХМЛ и от других причин, не ассоциированных с ХМЛ, что позволяет оценить значимость смертности от ХМЛ в анализируемых группах в зависимости от факторов риска. В группе низкого риска прогрессии заболевания по ELTS доли смертей от ХМЛ и смертей от дру-

гих причин были примерно одинаковы. В младшей возрастной группе доля смертей от ХМЛ значительно превосходила долю смертей от других причин. В группах неблагоприятного прогноза по уровню образования и семейному положению доля смертей от ХМЛ превосходила долю смертей от других причин.

Для факторов «Семейное положение» и «Образование» отдельно проведен многофакторный анализ летальности, ассоциированной с ХМЛ, с включением прогностической модели ELTS и возраста. Результаты анализа показали зависимость летальности, ассоциированной с ХМЛ, от социально-демографических факторов, групп риска по ELTS и возраста больного. Фактор «Возраст» оказался незначимым. Это свидетельствует о том, что зависимость общей летальности от возраста обусловлена влиянием возраста на смертность от других, не ассоциированных с основным заболеванием, причин.

Далее был проведен анализ, направленный на оценку и сравнение влияния трех факторов: принадлежность к группе риска прогрессии заболевания по ELTS, «Образование» и «Семейное положение» на летальность, ассоциированную с ХМЛ (табл. 4). В этой модели не был учтен возраст, так как вклад этого фактора в зависимость незначим. Несмотря на то, что исследуе-

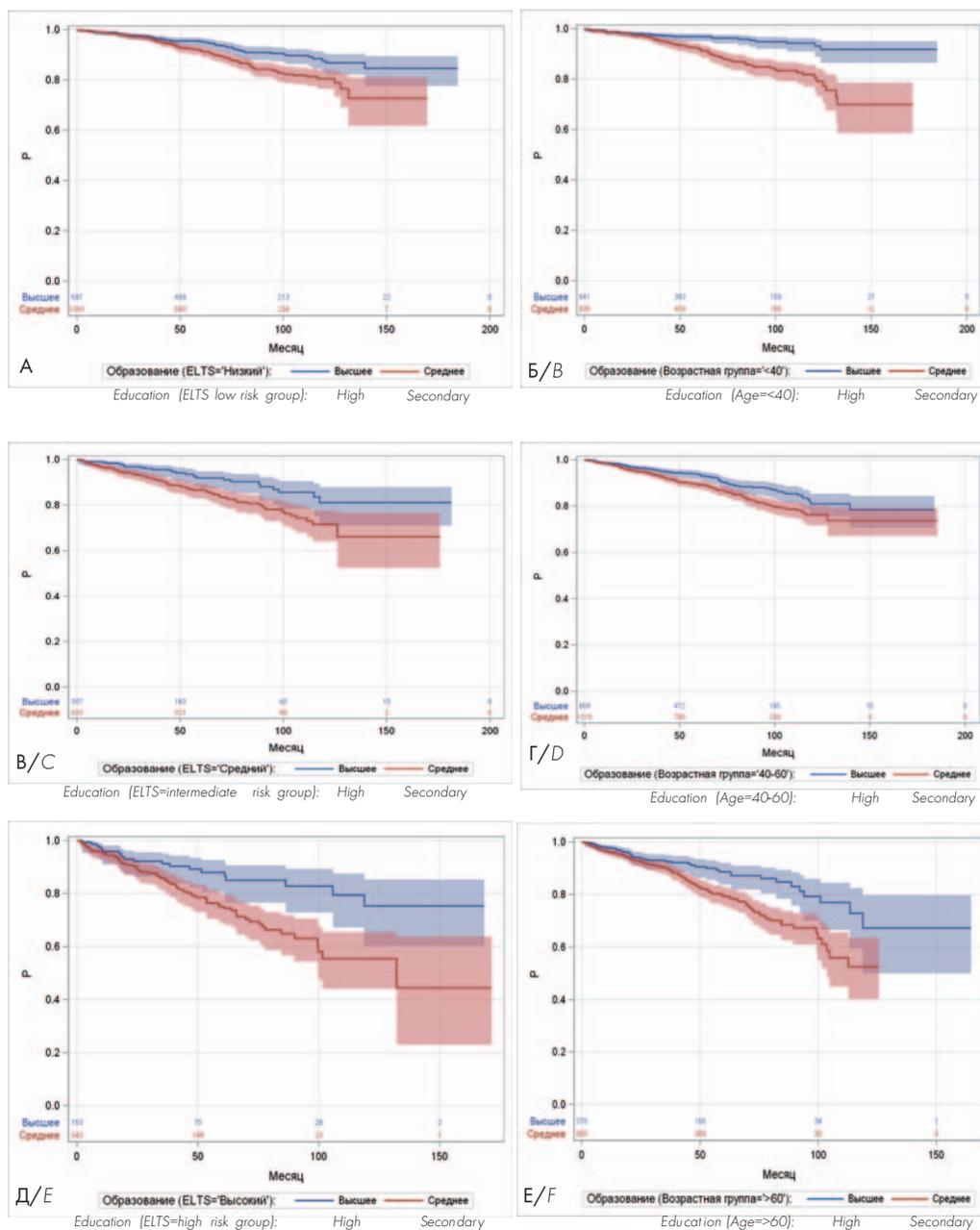


Рисунок 2. Оценка ОВ в зависимости от уровня образования в разных группах риска ELTS (А, В, Д) и возрастных группах (Б, Г, Е)

Figure 2. OS assessment depending on education level in different ELTS risk groups (A, C, E) and age groups (B, D, F)

мые факторы уступали прогностической модели ELTS (ОР — 2,7), их значимость вполне с ним сравнима ($1/ОР = 1,7$ и $1,6$). $1/ОР$ используется для того, чтобы сравнить силу воздействия благоприятных и неблагоприятных факторов.

Для решения вопроса о том, влиял ли территориальный фактор или стационар, где лечился больной, на общие выводы проведенного анализа о значимости социально-демографических факторов на выживаемость больных ХМЛ, регионы, где был зарегистрирован больной ХМЛ, были поделены на две группы. В первую группу были включены больные из Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, во вторую группу — из всех остальных регионов. На начальном этапе

было проанализировано влияние фактора «Регион» на ОВ в модели, куда вошли прогностическая модель риска прогрессии заболевания по ELTS и возрастная группа (табл. 5). После учета индекса ELTS и возраста влияние фактора «Регион» на ОВ оказалось слабым (ОР — 0,7), на пороге значимости ($p = 0,052$). Следующим этапом (табл. 6) в модель добавили факторы «Образование» и «Семейное положение», которые вошли в анализируемую модель существенно значимо (ОР — 0,63, $p = 0,0001$ и ОР — 0,65, $p = 0,0009$ соответственно).

При этом фактор «Регион» на фоне всех остальных факторов «потерял» вес и значимость (ОР — 0,85, $p = 0,38$). Учитывая большой объем анализируемой когорты ($n = 3103$), с большой степенью уверенности

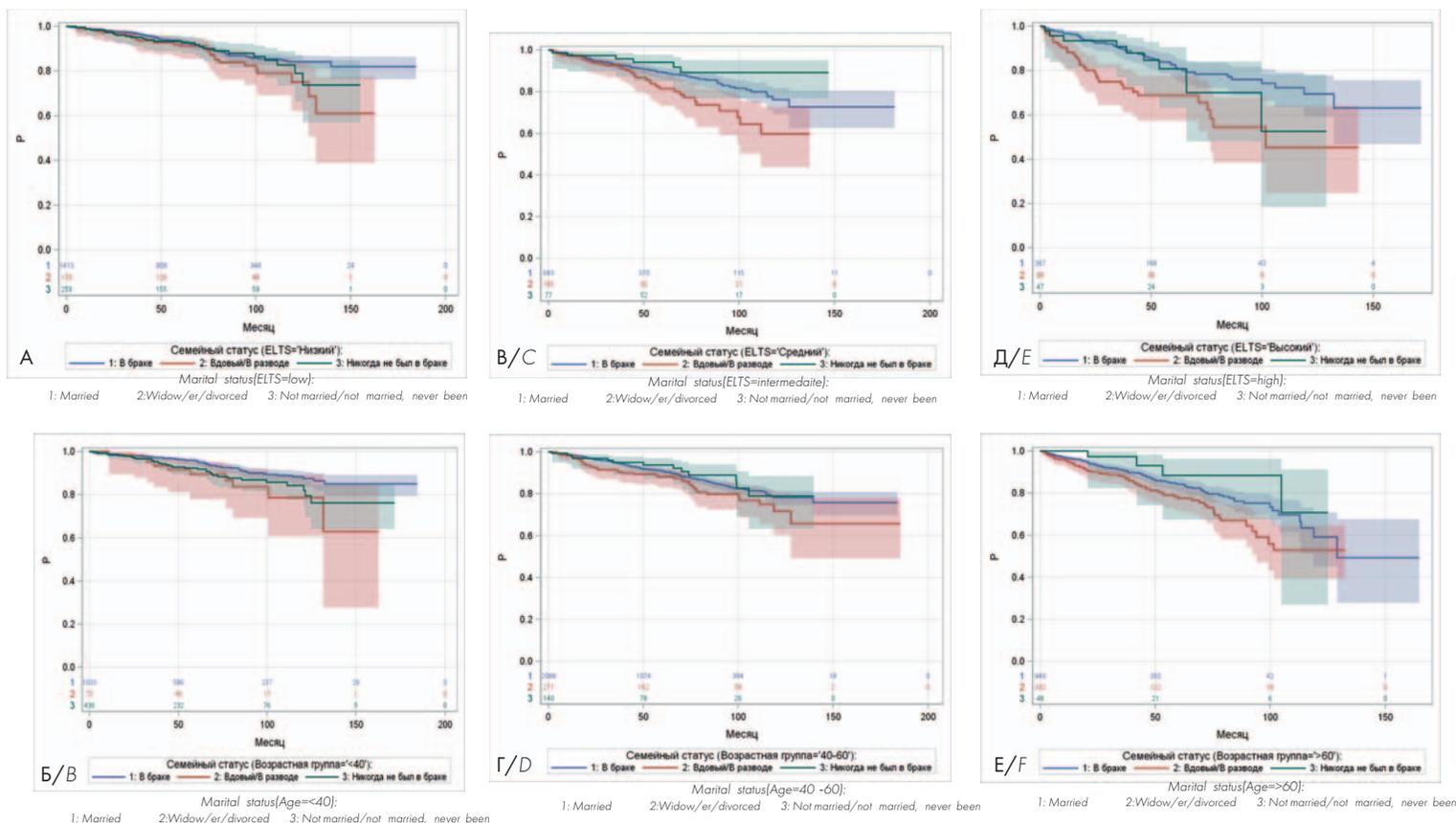


Рисунок 3. Оценка ОВ в зависимости от семейного положения в разных группах риска ELTS (А, В, Д) и возрастных группах (Б, Г, Е)

Figure 3. OS assessment depending on marital status in different ELTS risk groups (A, C, E) and age groups (B, D, F)

Таблица 2. Данные многофакторного анализа ОВ в зависимости от образования и корректирующих признаков (ELTS, возраст)

Table 2. Output of the procedure of multivariate analysis of OS depending on education and corrective signs (ELTS, age)

Категории факторов Factor categories	Отношение рисков (ОР) Hazard ratio (HR)	p
Образование: высшее Education: higher	0,566	< 0,0001
Возраст: 40–60 лет Age: 40–60 years old	0,604	< 0,0001
Возраст: < 40 лет Age: < 40 years old	0,430	< 0,0001
Риск ELTS: высокий ELTS risk group: high	2,444	< 0,0001
Риск ELTS: промежуточный ELTS risk group: intermediate	1,279	0,0486

Примечания. Значения относительно риска приведены по отношению к базовой категории: для образования — категория «высшее» по отношению к категории «ниже высшего»; для возраста — категории «40–60 лет» и «менее 40 лет» по отношению к старшей возрастной категории («старше 69»); для индекса ELTS — категории «высокий» и «промежуточный» по отношению к категории «низкий».

Notes. Risk values are given in relation to the base category: for education — the category “higher” in relation to the category “below higher”; for age — the category “40–60 years old” and “less than 40 years old” in relation to the older age category (“over 69”); for the ELTS index — the categories “high” and “intermediate” in relation to the category “low”.

можно заключить, что фактор «Регион» не имел существенного независимого прогностического значения.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования, полученные на большой выборке больных, свидетельствуют о том, что такие факторы, как «Уровень образования» и «Семейное положение», имели большое прогности-

ческое значение при оценке отдаленных результатов терапии больных ХМЛ. Значимость этих признаков оценена и проанализирована не только в однофакторных, но и в многофакторных моделях и сценариях с учетом таких известных факторов, как возраст, прогностическая модель ELTS, регион или стационар, где наблюдался и лечился больной ХМЛ. Было показано, что низкий образовательный ценз и семей-

Таблица 3. Данные многофакторного анализа ОВ в зависимости от семейного положения и корректирующих признаков (ELTS, возраст)
Table 3. Output of the multivariate OS analysis procedure depending on marital status and corrective characteristics (ELTS, age)

Категории факторов Factor categories	Отношение рисков (ОР) Hazard ratio (HR)	P
Семейное положение: «Женат/замужем» Marital status: married	0,633	0,0003
Семейное положение: «Не женат/не замужем, никогда не был» Marital status: «not married, never married»	0,810	0,2972
Возраст: 40–60 лет Age: 40–60 years old	0,642	0,0003
Возраст: менее 40 лет Age: less than 40 years old	0,436	< 0,0001
Риск ELTS: высокий ELTS risk group: high	2,363	< 0,0001
Риск ELTS: промежуточный ELTS risk group: intermediate	1,264	0,0572

Примечания. Значения относительно риска приведены по отношению к базовой категории: для семейного положения — по отношению к категории «овдовел/разведен»; для возраста — по отношению к старшей возрастной категории («старше 69 лет»); для индекса ELTS — по отношению к категории «низкий».

Notes. Risk values are given in relation to the base category: for marital status — in relation to the widowed/divorced category; for age — in relation to the older age category ("over 69 years old"); for the ELTS index — in relation to the "low" category.

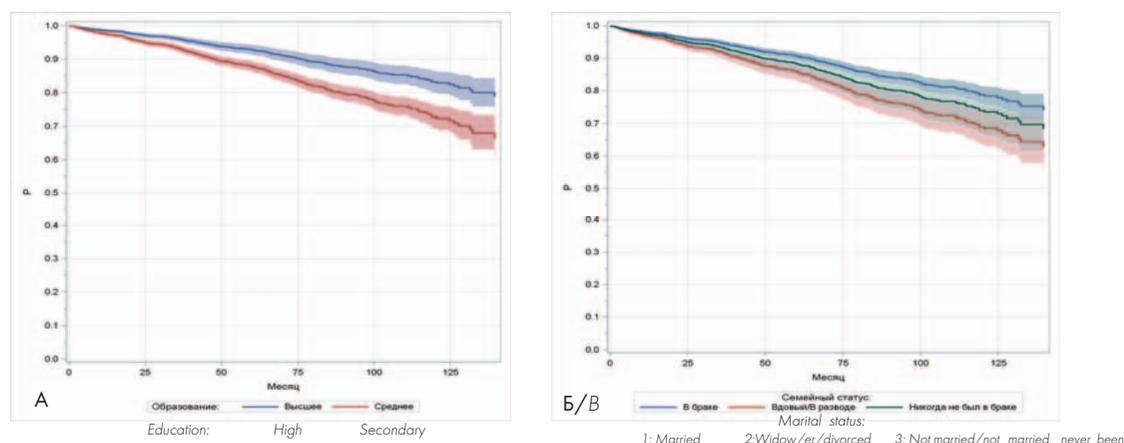


Рисунок 4. Оценки ОВ в зависимости от факторов: образование (А) и семейное положение (Б) после подгонки к факторам возраст и индекс ELTS в модели Кокса

Figure 4. Estimates of OS depending on factors: education (A) and marital status (B) after adjustment to factors of age and ELTS index in the Cox mode

ное положение «Вдовство/разведен» являются существенно значимыми и независимыми факторами риска, отрицательно влиявшими на продолжительность жизни больных ХМЛ. Даже если исключить при изучении выживаемости естественную возрастную летальность и летальность от других причин и ограничить исследование изучением только летальности, обусловленной ХМЛ, то указанные социально-демографические параметры не теряют своего независимого и существенного прогностического значения. Обнаруженный феномен объясняется опосредованным воздействием социально-демографических параметров на комплаентное поведение больных. Связь комплаентности с результатами терапии с одной стороны и социальными характеристиками — с другой, известна. Предположение, что влияние социальных факторов на выживаемость может объясняться территориальным фактором и результативностью терапии

в различных медицинских учреждениях, представляется маловероятным. Включение фактора «Регион» в анализ существенно не повлияло на результаты. Остаются неисследованными вопросы о вкладе экономических факторов, которые коррелируют с социальными характеристиками. Имеющаяся база данных не включает информацию о доходах больных. Однако можно предположить, что доход не являлся ведущим или даже существенным фактором, влиявшим на выживаемость, связанную с ХМЛ. Доступность базовых препаратов, применяемых при лечении ХМЛ, на сегодняшний день обеспечена государственными программами, и доступ к терапии не зависит от доходов больных. При больших сроках наблюдения в старших возрастных группах возможна связь общей, неассоциированной с ХМЛ, летальности и экономических факторов, однако эта проблема выходит за рамки данного исследования.

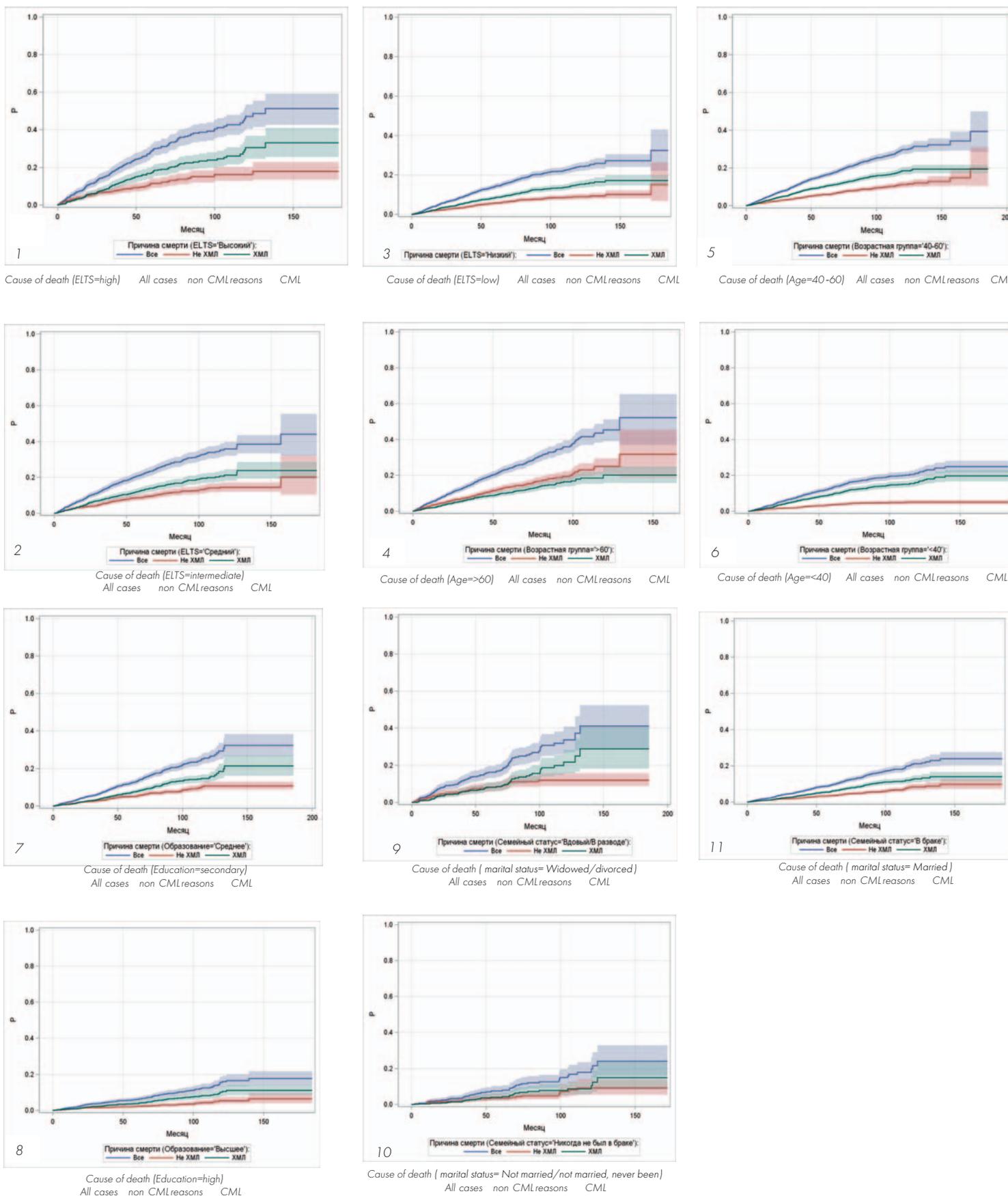


Рисунок 5. Структура летальности в группах по категориям факторов. Зеленая линия — летальность от основного заболевания (ХМЛ), красная — от других причин, синяя — общая, суммарная летальность, 1–3 — летальность в группах по категориям ELTS (высокий, промежуточный, низкий), 4–6 — в возрастных группах (> 60, 40–60, < 40), 7–8 — образование ниже высшего и высшее, 9–11 — семейное положение («Вдовство/разведен», «Неженат/не замужем, никогда не был», «Женат/замужем») **Figure 5.** The structure of mortality in groups by categories of factors. Green line — mortality from the underlying disease (CML), red — from other causes, blue — total mortality, 1–3 — lethality in groups by ELTS categories (high, intermediate, low), 4–6 — in age groups (> 60, 40–60, < 40), 7–8 — education below higher and higher, 9–11 — marital status (“Widow(er)/divorced”, “Single, never married”, “Married”)

Таблица 4. Данные многофакторного анализа летальности, ассоциированной с ХМЛ, с включением различных факторов риска
Table 4. Output of the multivariate analysis procedure for CML-associated mortality

Категории факторов Factor categories	Отношение рисков (ОР) Hazard ratio (HR)	P
Семейное положение: «женат/замужем» Marital status: married	0,616	0,0025
Семейное положение: «Не женат/не замужем, никогда не был» Marital status: not married, never married	0,577	0,0286
Образование: высшее Education: higher	0,621	0,0012
Риск ELTS: высокий ELTS risk group: high	2,662	< 0,0001
Риск ELTS: промежуточный ELTS risk group: intermediate	1,523	0,0060

Примечания. Значения ОР приведены по отношению к базовой категории: для семейного положения — по отношению к категории «Вдовство/разведен»; для индекса ELTS — по отношению к категории «низкий».

Notes. The HR values are given in relation to the base category: for marital status — in relation to the category “Widow (er)/divorced”; for the ELTS index — in relation to the “low” category.

Таблица 5. Данные многофакторного анализа ОВ в зависимости от региона и базовых факторов риска (возраст и прогностическая модель ELTS)
Table 5. Output of the procedure for multivariate OS analysis depending on the region and basic risk factors (age and ELTS model)

Категории факторов Factor categories	Отношение рисков (ОР) Hazard ratio (HR)	P
Регион: «Москва + Санкт-Петербург» Region: Moscow + St. Petersburg	0,700	0,0520
Возраст: 40–60 лет Age: 40–60 years old	0,606	< 0,0001
Возраст: менее 40 лет Age: less than 40 years old	0,408	< 0,0001
Группа риска по ELTS: высокий ELTS risk group: high	2,436	< 0,0001
Риск ELTS: промежуточный ELTS risk group: intermediate	1,282	0,0489

Примечания. Значения относительно риска (ОР) приведены по отношению к базовой категории: для возраста — по отношению к старшей возрастной категории («старше 69 лет»); для индекса ELTS — по отношению к категории «низкий».

Notes. Hazard ratio (HR) values are given in relation to the base category: for age — in relation to the older age category (“over 69 years old”), for the ELTS index — in relation to the “low” category.

Таблица 6. Данные многофакторного анализа ОВ в зависимости от региона и всех анализируемых факторов риска
Table 6. Output of the procedure for multivariate analysis of OS depending on the region and all analyzed risk factors

Категории факторов Factor categories	Отношение рисков (ОР) Hazard ratio (HR)	P
Регион: «Москва + Санкт-Петербург» Region: «Moscow + St. Petersburg»	0,850	0,3848
Семейное положение: «Женат/замужем» Marital status: married	0,654	0,0009
Семейное положение: «Не женат/не замужем, никогда не был» Marital status: not married, never married	0,818	0,3329
Образование: высшее Higher education	0,623	0,0001
Риск ELTS: высокий ELTS risk: high	2,368	< 0,0001
Риск ELTS: промежуточный ELTS risk: intermediate	1,257	0,0711
Возраст: 40–60 лет Age: 40–60 years old	0,672	0,0017
Возраст: менее 40 лет Age: less than 40 years old	0,461	< 0,0001

Примечания. Значения относительно риска (ОР) приведены по отношению к базовой категории: для семейного положения — по отношению к категории «Вдовство/разведен»; для возраста — по отношению к старшей возрастной категории («старше 69 лет»); для индекса ELTS — по отношению к категории «низкий».

Notes. Hazard ratio (HR) values are given in relation to the base category: for marital status — in relation to the “Widow (er)/divorced” category; for age — in relation to the older age category (“over 69 years old”); for the ELTS index — in relation to the “low” category.

Благодарности

Абакан: Овсиенко Н.Г., Гребенщикова И.В.; *Архангельск:* Дунаев Ю.А.; *Астрахань:* Сычева Т.М., Борисова Н.В., Овсянникова Е.Г.; *Барнаул:* Богданова Ю.С., Елыкомов И.В., Отморская А.А., Ефремова О.В.; *Белгород:* Скатова В.С.; *Благовещенск:* Есенина Т.В.; *Брянск:* Милютина Г.И.; *Великий Новгород:* Политенкова Л.П., Новоселов К.П.; *Владивосток:* Нехай Е.К.; *Владикавказ:* Касоева А.В.; *Владимир:* Трубякова О.С.; *Волгоград:* Клиточенко Т.Ю.; *Вологда:* Анчукова Л.В.; *Воронеж:* Попова Ж.В.; *Грозный:* Ясакова З.З.; *Дзержинск:* Самарина И.Н.; *Екатеринбург:* Бедерак Н.В., Крылова И.В.; *Зеленоград:* Ованесова Е.В.; *Иваново:* Тумаков В.А., Бражкина Т.И.; *Ижевск:* Костылева М.Б.; *Иркутск:* Сендерова О.М.; *Йошкар-Ола:* Санникова Е.Б.; *Казань:* Максимова А.С., Саврилова А.М.; *Калининград:* Мозес А.Д., Сергеева Е.А., Евстратова Н.А.; *Калуга:* Голубева Е.Н.; *Кемерово:* Ялунина Л.М.; *Киров:* Лучинин А.С.; *Кострома:* Мальцев В.И.; *Краснодар:* Напсо Л.И.; *Красноярск:* Васильев Е.В., Ольховик Т.И.; *Республика Крым:* Шпирина Т.А.; *Курган:* Шумкова М.В.; *Кызыл:* Ооржак Л.К.; *Липецк:* Коновалова Е.В.; *Магнитогорск:* Глыжина Е.В.; *Майкоп:* Бабичева С.Ш.; *Махачкала:* Гусейнов Г.Г.; *Москва:* Голенков А.К., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Дергачева В.В., Ларичева Е.В., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Лазарев И.Е., Новицкая Н.В., Кочкарева Ю.Б., Макешова А.Б., Персианцева М.И., Самышина Е.А., Быков Д.А., Серегин Н.В., Хромова Е.С., Вольченко Н.Н., Афанасьева Н.А.;

Мурманск: Мейке Г.А.; *Назрань:* Мальсагов А.Х.; *Нальчик:* Бетрова М.В.; *Новокузнецк:* Митрофанова Г.А.; *Новосибирск:* Лямкина А.С., Блажиевич И.А.; *Норильск:* Гушин Д.С.; *Омск:* Богданович И.Н., Стуканова К.Н.; *Орел:* Козьмина М.Н.; *Оренбург:* Кучма Г.Б.; *Пенза:* Чагорова Т.В., Щербинина О.Н.; *Пермь:* Мересий С.В., Пепеляева В.М.; *Петрозаводск:* Евсеев А.В.; *Псков:* Кобиясов В.А.; *Ростов-на-Дону:* Бурнашева Е.В., Комарцева Е.Ю.; *Рязань:* Мартышева Н.В.; *Салехард:* Виноградов А.С.; *Самара:* Нетроглова Л.А., Федорова Е.Ю.; *Санкт-Петербург:* Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Карягина Е.В., Мачюлайтене Е.Р., Иванова М.О., Степанова С.А., Ильина Н.В.; *Саранск:* Гаврилова Л.В.; *Саратов:* Павленко Ю.А.; *Северск:* Шатская В.Ю.; *Смоленск:* Савинцева М.Н., Пилюшина В.В.; *Сургут:* Зинина Е.Е.; *Сыктывкар:* Соколова И.С.; *Тамбов:* Воронова Е.В.; *Тверь:* Меньшакова С.Н.; *Тольятти:* Хомчук Н.К.; *Томск:* Челнов В.Г., Гаммершмидт Ю.С.; *Тюмень:* Аникина Е.В.; *Улан-Удэ:* Очирова О.Е.; *Ульяновск:* Есефьева Н.Б.; *Уссурийск:* Никифорова А.В.; *Уфа:* Сафуанова Г.Ш., Фазылова С.Т., Ахметова А.И., Янтурина Н.Х., Шаймухаметова Г.Р., *Хабаровск:* Глонина Н.Н.; *Чебоксары:* Лисина Е.Г.; *Челябинск:* Коробкин А.В., Вавилов В.В., Киселева М.О., Андриевских С.Н.; *Череповец:* Гавриленко А.Н.; *Черкесск:* Батдиева Д.М.; *Чита:* Авдеева Л.Б.; *Южно-Сахалинск:* Ли О.Ю.; *Якутск:* Санникова А.Н.; *Ярославль:* Яблокова В.В.

Литература

1. Дружинин В. Психология семьи. 3-е издание, исправленное и дополненное. Екатеринбург: Деловая книга; 2000.
2. Обозов Н. Психология межличностных отношений. Киев: Лыбидь; 1990.
3. Аргайл М. Психология счастья. М.; 1990.
4. Антонов А. Микросоциология семьи. М.: Издательский Дом «Инфра-М»; 1998.
5. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
6. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза, Клиническая онкогематология. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.
7. Goldman J.M. Chronic myeloid leukemia: Molecular targeting as a basis for therapy. *Rev Clin Exp Hematol*. 2004; 7: 64–72.
8. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., Mahon F.X., et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(7): 553–61. DOI: 10.1093/jnci/djr060.
9. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24): 2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
10. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012; 118(12): 3123–7. DOI: 10.1002/cncr.26679.
11. Lauseker M., Gerlach R., Tauscher M., Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: Predictions from a population-based

References:

1. Druzhinin V. Family Psychology. 3rd edition. Ekaterinburg: Delovaya kniga; 2000. (in Russian).
2. Obozov N. Psychology of interpersonal relations. Kiev: Lybid; 1990. (in Russian).
3. Argyle M. Psychology of happiness. Moscow; 1990. (in Russian).
4. Antonov A. Microsociology of the family. Moscow: Publishing House "Infra-M"; 1998. (in Russian).
5. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
6. Turkina A.G., Zariisky A.Yu., Shuvaev V.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (in Russian).
7. Goldman J.M. Chronic myeloid leukemia: Molecular targeting as a basis for therapy. *Rev Clin Exp Hematol*. 2004; 7: 64–72.
8. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., Mahon F.X., et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(7): 553–61. DOI: 10.1093/jnci/djr060.
9. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24): 2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
10. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012; 118(12): 3123–7. DOI: 10.1002/cncr.26679.
11. Lauseker M., Gerlach R., Tauscher M., Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: Predictions from a population-based

- study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(7): 1441–7. DOI: 10.1007/s00432-016-2155-y.
12. Шухов О.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в ранней и поздней хронической фазе. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(3): 368.
13. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(1): 54–60.
14. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M., et al. GIMEMA CML Working Party. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015; 29(9): 1823–31. DOI: 10.1038/leu.2015.152.
15. Stagno F, Stella S, Spitaleri A., et al. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: Frontline treatment and long-term outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016; 16(3): 273–8. DOI: 10.1586/14737140.2016.1151356.
16. Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8: 302–8.
17. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G., et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017; 59: 47–54. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.05.008.
18. Шуваев В.А., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С. и др. Коррекция нейтропении и тромбоцитопении, обусловленных терапией ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе. *Онкогематология*. 2013; 4: 7–12.
19. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D., et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer*. 2011; 117(6): 1245–52. DOI: 10.1002/cncr.25678.
20. Vrijens B, De Geest S, Hughes D.A., et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5): 691–705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
21. Noens L, van Lierde M.A., De Bock R., et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): 5401–11. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196543.
22. Marin D, Bazeos A, Mahon F.X., et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2381–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
23. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1): 56–66. DOI: 10.3322/caac.20004.
24. Efficace F, Baccarani M, Rosti G., et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: An observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer*. 2012; 107(6): 904–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.348.
25. Partridge A, Avorn J, Wang P, Winer E. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Instit*. 2002; 94(9): 652–61. DOI: 10.1093/jnci/94.9.652.
26. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13(13): 1763–9. DOI: 10.1097/00002030-199909100-00021.
27. Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288(4): 462–7. DOI: 10.1001/jama.288.4.462.
28. Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: A key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertension. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(7): 1441–7. DOI: 10.1007/s00432-016-2155-y.
12. Shukhov O.A., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., et al. Long-term results of therapy with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in the early and late chronic phase. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9(3): 368. (in Russian).
13. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., et al. Chronic myelogenous leukemia: Many years of experience in targeted therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9(1): 54–60. (in Russian).
14. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M., et al. GIMEMA CML Working Party. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015; 29(9): 1823–31. DOI: 10.1038/leu.2015.152.
15. Stagno F, Stella S, Spitaleri A., et al. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: Frontline treatment and long-term outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016; 16(3): 273–8. DOI: 10.1586/14737140.2016.1151356.
16. Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors and their toxicity in patients in the chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8: 302–8. (in Russian).
17. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G., et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017; 59: 47–54. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.05.008.
18. Shuvaev V.A., Fomykh M.S., Martynkevich I.S., et al. Tyrosine kinase inhibitors therapy related neutropenia and thrombocytopenia correction in CML patients. *Onkogematologiya*. 2013; 4: 7–12. (in Russian).
19. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D., et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer*. 2011; 117(6): 1245–52. DOI: 10.1002/cncr.25678.
20. Vrijens B, De Geest S, Hughes D.A., et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5): 691–705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
21. Noens L, van Lierde M.A., De Bock R., et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): 5401–11. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196543.
22. Marin D, Bazeos A, Mahon F.X., et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2381–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
23. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1): 56–66. DOI: 10.3322/caac.20004.
24. Efficace F, Baccarani M, Rosti G., et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: An observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer*. 2012; 107(6): 904–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.348.
25. Partridge A, Avorn J, Wang P, Winer E. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Instit*. 2002; 94(9): 652–61. DOI: 10.1093/jnci/94.9.652.
26. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13(13): 1763–9. DOI: 10.1097/00002030-199909100-00021.
27. Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288(4): 462–7. DOI: 10.1001/jama.288.4.462.
28. Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: A key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertension.

- pertensive patients. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(4): 357–62. DOI: 10.1097/01.hco.0000126978.03828.9e.
29. Kripalani S., LeFevre F., Phillips C.O., et al. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: Implications for patient safety and continuity of care. *JAMA*. 2007; 297(8): 831–41. DOI: 10.1001/jama.297.8.831.
30. Efficace F., Baccarani M., Breccia M., et al. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011; 118(17): 4554–60. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347575.
31. Eliasson L. Treatment adherence in chronic myeloid leukemia: A systematic review of the literature. *Clin Pract*. 2012; 9(1): 87–100.
32. Rychter A., Jerzmanowski P., Hołub A., et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol*. 2017; 34(6): 104. DOI: 10.1007/s12032-017-0958-6.
33. Boons C.C.L.M., Harbers L., Timmers L., et al. Needs for information and reasons for (non)adherence in chronic myeloid leukaemia: Be aware of social activities disturbing daily routines. *Eur J Haematol*. 2018. DOI: 10.1111/ejh.13155.
34. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голеньков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 390–401. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401.
35. The Good Clinical Practice (GCP). <https://gcp.nidatraining.org>
36. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
37. Pffirmann M., Baccarani M., Saussele S., et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1): 48–56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
38. https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

Информация об авторах

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, заведующий информационно-аналитическим отделом и отделом совместных региональных научно-исследовательских и инновационных проектов в сфере здравоохранения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «гематология», ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Туркина Анна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

- pertensive patients. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(4): 357–62. DOI: 10.1097/01.hco.0000126978.03828.9e.
29. Kripalani S., LeFevre F., Phillips C.O., et al. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: Implications for patient safety and continuity of care. *JAMA*. 2007; 297(8): 831–41. DOI: 10.1001/jama.297.8.831.
30. Efficace F., Baccarani M., Breccia M., et al. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011; 118(17): 4554–60. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347575.
31. Eliasson L. Treatment adherence in chronic myeloid leukemia: A systematic review of the literature. *Clin Pract*. 2012; 9(1): 87–100.
32. Rychter A., Jerzmanowski P., Hołub A., et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol*. 2017; 34(6): 104. DOI: 10.1007/s12032-017-0958-6.
33. Boons C.C.L.M., Harbers L., Timmers L., et al. Needs for information and reasons for (non)adherence in chronic myeloid leukaemia: Be aware of social activities disturbing daily routines. *Eur J Haematol*. 2018. DOI: 10.1111/ejh.13155.
34. Turkina A.G., Novitskaya N.V., Golenkov A.K., et al. The register of patients with chronic myeloid leukemia in the Russian Federation: From observational studies to evaluating the effectiveness of therapy in clinical practice. *Klinicheskaya oncogematologiya*. 2017; 10(3): 390–401. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401. (in Russian).
35. The Good Clinical Practice (GCP). <https://gcp.nidatraining.org>
36. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
37. Pffirmann M., Baccarani M., Saussele S., et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1): 48–56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
38. https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

Information about the authors

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Techn.), Head of the Information and Analytical Department and the Department of Joint Regional Research and Innovative Projects in Healthcare, National Research Center for Hematology, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Improving the Provision of Medical Care in the Hematology, National Research Center for Hematology, e-mail: stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology, e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Куликовский Антон Анатольевич, ведущий инженер информационно-аналитического отдела, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulishta@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0735-5694>

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: post_gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова»,
e-mail: kutsev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Зарицкий Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, директор института онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zaritskey@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

Шатохин Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Константинова Татьяна Семеновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и ТКМ, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: kthema@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-46-0784>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 25.12.2020

Принята в печать: 01.08.2021

Anton A. Kulikovskiy, Leading Engineer at the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: kulishta@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0735-5694>

Tatiana I. Pospelova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: post_gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Sergey I. Kutsev, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Medical Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov,
e-mail: kutsev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Andrey Yu. Zaritskey, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Center,
e-mail: zaritskey@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

Jury V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology with a course in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University,
e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Tatiana S. Konstantinova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and BMT, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: kthema@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-46-0784>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis, Depression of Hematopoiesis and BMT, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 25.12.2020

Accepted 01.08.2021