

Миелопролиферативные заболевания

Миелофиброз, истинная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия



Рон, миелофиброз

Письмо от Луи Дж. Дедженнаро (Louis J. DeGennaro, PhD)

Президент и исполнительный директор, Leukemia & Lymphoma Society

Общество по борьбе с лейкозами и лимфомами (Leukemia & Lymphoma Society, LLS) — крупнейшая международная добровольческая медицинская организация, которая работает над поиском методов лечения пациентов со злокачественными болезнями крови. Наша организация предоставляет исследовательские гранты для разработки многих наиболее перспективных направлений, является основным источником бесплатных информационных материалов о злокачественных болезнях крови, активно занимается просветительской деятельностью и оказывает поддержку пациентам; кроме того, мы отстаиваем интересы пациентов и членов их семей, помогая им получать качественную, доступную и координированную медицинскую помощь.

С 1954 года наша организация служит движущей силой практически каждого значимого достижения в лечении пациентов со злокачественными болезнями крови. Мы инвестировали более 1 миллиарда долларов в научные исследования, направленные на совершенствование методов лечения и спасение жизней. Благодаря научным достижениям и расширению доступности лучших методов лечения сроки выживаемости при многих злокачественных болезнях крови увеличились в два, три и даже четыре раза.

Но мы еще очень далеки от достижения основной цели.

Пока не будет найдено средство, позволяющее полностью излечивать злокачественные болезни крови, мы будем продолжать упорно работать — финансировать новые научные исследования, создавать новые программы и предоставлять новые услуги пациентам, а также предоставлять им информацию о злокачественных болезнях крови и о полезных ресурсах.

В этой брошюре содержатся сведения, которые помогут вам больше узнать о миелопролиферативных заболеваниях, сформулировать свои вопросы и найти на них ответы, узнать о полезных ресурсах, а также более продуктивно общаться с медицинскими работниками, которые оказывают вам помощь.

Мы верим, что когда-нибудь либо все пациенты с миелопролиферативными заболеваниями будут излечены, либо удастся успешно контролировать течение этого заболевания, обеспечивая высокое качество жизни. Мы надеемся, что наш опыт, знания и ресурсы, накопленные на сегодняшний день, изменят вашу жизнь к лучшему.



Луи Дж. Дедженнаро (Louis J. DeGennaro, PhD)
Президент и исполнительный директор,
Leukemia & Lymphoma Society

Содержание брошюры

- 2** Введение
- 2** Ресурсы и информация
- 6** Миелопролиферативные заболевания
- 8** Истинная полицитемия
- 20** Эссенциальная тромбоцитемия
- 32** Миелофиброз
- 48** Нормальный состав крови и костного мозга
- 52** Медицинские термины
- 59** Дополнительная информация
- 59** Литература

Благодарности

Leukemia & Lymphoma Society выражает глубокую благодарность за важный вклад в составление данной публикации, а также за критические замечания:

Джону Маскаренхасу (John Mascarenhas, MD),
адъюнкт-профессору медицины (Associate Professor of Medicine),
Программа миелопролиферативных заболеваний,
Онкологический институт Тиша (Tisch Cancer Institute),
гематологическое/онкологическое отделение
(Division of Hematology/Oncology)
Школа медицины Маунт-Синай
(Mount Sinai School of Medicine)
New York, NY

Данная публикация предназначена только для ознакомительного чтения. Данная брошюра распространяется в рамках общественной деятельности LLS, с той оговоркой, что LLS не оказывает медицинские или иные профессиональные услуги.

Введение

В данной брошюре содержится информация для пациентов и членов их семей о злокачественных миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ, английская аббревиатура — MPN). МПЗ — это группа болезней крови, характеризующихся избыточной продукцией одного или нескольких типов клеточных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов и (или) тромбоцитов. Как правило, МПЗ развиваются медленно, и при разных МПЗ поражаются разные клеточные элементы крови. У многих пациентов с МПЗ при условии надлежащего медицинского наблюдения и лечения может не быть никаких клинических проявлений, или они могут быть минимальными на протяжении длительного времени.

Выделяют несколько форм МПЗ, три из которых традиционно объединяют вместе из-за общих признаков. Эти три заболевания часто называют «классическими», «отрицательными по химерному гену BCR-ABL» и «отрицательными по филадельфийской хромосоме». Это следующие заболевания:

- Истинная полицитемия (ИП, английская аббревиатура — PV)
- Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, английская аббревиатура — ET)
- Миелофиброз (МФ, английская аббревиатура — MF)

Эти три формы МПЗ относятся к редким заболеваниям. В Соединенных Штатах проживают примерно 148 000 человек с истинной полицитемией, около 134 000 человек с эссенциальной тромбоцитемией и около 13 000 человек с миелофиброзом.

Данная брошюра главным образом посвящена клиническим проявлениям, диагностике и лечению истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброза. Кроме того, в нее включено краткое описание нормального состояния клеток крови и костного мозга, а также словарь медицинских терминов, чтобы читатели лучше поняли природу этих заболеваний.

Ресурсы и информация

LLS бесплатно предоставляет информацию и услуги пациентам со злокачественными болезнями крови и членам их семей. В этом разделе брошюры перечислены разные полезные ресурсы, которые вам доступны. Эта информация поможет вам узнать больше об этих заболеваниях, сформулировать свои вопросы для врачей, а также максимально использовать знания и навыки медицинского персонала.

Для получения помощи и дополнительной информации

Обратитесь к консультанту. К консультантам относятся социальные работники, медицинские сестры и специалисты по медицинскому просвещению с магистерской степенью и специализацией в онкологии. У них

можно получить актуальную информацию о злокачественных болезнях крови и о лечении этих заболеваний. Для того чтобы связаться с консультантом:

- позвоните по телефону (800) 955-4572 (Пн – Пт, 9:00–21:00 [Североамериканское восточное время])
- или отправьте сообщение по адресу электронной почты: infocenter@LLS.org.
- Посетите сайт www.LLS.org/informationpecialists (на этой странице сайта есть ссылка для входа в живой чат).

Вы можете запросить помощь профессионального переводчика, если английский не является вашим родным языком. Вам следует по-английски сообщить консультанту о своей потребности в переводчике. В таком случае консультант организует помощь переводчика во время телефонного звонка. Услуги устного перевода предоставляются на 170 языках; сообщения по электронной почте и общение в живом чате возможны только по-английски.

Бесплатные информационные материалы. LLS бесплатно распространяет материалы для обучения и поддержки пациентов. Эти материалы доступны онлайн, кроме того, у консультанта можно запросить их печатные версии. Более подробная информация содержится на сайте www.LLS.org/booklets (сайт на английском языке; материалы доступны на английском, испанском и французском языках).

Обучающие программы по телефону/онлайн. LLS проводит бесплатные обучающие занятия по телефону или через интернет (с использованием видеороликов) для пациентов, родителей, опекунов и медицинских работников. Более подробная информация размещена на сайте www.LLS.org/programs (страница сайта на английском языке; некоторые материалы и видеозаписи доступны на разных языках, в том числе на испанском, французском, португальском, китайском, немецком и шведском языках).

Непрерывное медицинское образование. LLS предлагает бесплатные программы непрерывного образования для медицинских работников. Более подробная информация содержится на сайте организации по ссылке www.LLS.org/ProfessionalEd (на английском языке).

Общественные ресурсы и сети

Сообщество LLS. Этот интернет-форум представляет собой виртуальное место встречи, где пациенты и их близкие могут пообщаться с другими пациентами и получить последнюю информацию о злокачественных болезнях крови и источниках помощи и поддержки. Поделитесь своим опытом с другими пациентами и ухаживающими лицами и получите индивидуальную поддержку от квалифицированного персонала LLS. Для того чтобы присоединиться к форуму, посетите страницу сайта www.LLS.org/community (на английском языке).

Еженедельный чат в реальном времени. Модерируемый чат в реальном времени предоставляет возможность онкологическим пациентам получать поддержку и обмениваться информацией. Для того чтобы присоединиться к чату, посетите страницу сайта www.LLS.org/chat (на английском языке).

Региональные отделения LLS. LLS предоставляет поддержку и услуги на уровне сообществ в разных регионах США и Канады, включая проведение программы *Patti Robinson Kaufmann First Connection Program* (программа взаимопомощи), организацию личных групп поддержки, а также служит источником других важных ресурсов. Для того чтобы узнать больше об этих программах или обратиться в ближайшее подразделение LLS, позвоните по телефону (800) 955-4572 и поговорите с консультантом, либо посетите сайт www.LLS.org/chapterfind (на английском языке).

Другие организации, помогающие пациентам и их семьям. LLS предоставляет обширный перечень организаций, предлагающих полезные услуги пациентам и их семьям. Он включает организации, предоставляющие финансовую помощь и консультационные услуги, помогающие перевозить пациентов и ухаживать за ними, а также удовлетворяющие другие потребности пациентов и их семей. Более подробная информация содержится на сайте организации по ссылке www.LLS.org/resourcedirectory (на английском языке).

Клинические исследования. В клинических исследованиях проводятся испытания новых методов лечения пациентов. Пациенты могут обращаться в LLS, чтобы узнать о клинических исследованиях и о том, как получить доступ к методам лечения, предоставляемым в рамках этих клинических научных исследований. Для получения более подробной информации позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, который поможет найти подходящее клиническое исследование. При необходимости возможно индивидуальное консультирование по вопросам участия в клинических исследованиях, которое проводится медицинскими сестрами, прошедшими специальное обучение.

Защита прав и интересов. Офис LLS по вопросам общественной политики привлекает добровольцев для продвижения политических мер и законов, ускоряющих одобрение новых методов лечения и повышающих доступность качественной медицинской помощи. Для получения более подробной информации позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, либо посетите сайт www.LLS.org/advocacy (на английском языке).

Дополнительная помощь для особых групп населения

Услуги по переводу. Сообщите врачу, если английский язык для вас неродной, и вы нуждаетесь в услугах профессионального переводчика, говорящего на вашем языке, или вам нужна другая помощь, например, сурдопереводчика. Часто эти услуги во время оказания медицинской помощи и в неотложных ситуациях предоставляются бесплатно для пациентов и членов их семей.

Дети. МПЗ у детей возникают редко. Семьи сталкиваются с новыми и неизвестными методами и протоколами лечения. В поддержке могут нуждаться все члены семьи — больной ребенок, его родители, братья и сестры. Для получения более подробной информации:

- Позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом. Спросите о программе Trish Greene, цель которой состоит в предоставлении помощи семьям с детьми, которые возвращаются в школу после прохождения лечения от злокачественной болезни крови.
- Посетите страницу сайта www.LLS.org/booklets, чтобы ознакомиться с публикацией под названием *Coping with Childhood Leukemia and Lymphoma* (страница сайта на английском языке; публикация доступна на английском и испанском языках).

Выжившие в World Trade Center. Лица, непосредственно пострадавшие при атаке террористов 11 сентября 2001 года, у которых впоследствии было диагностировано злокачественное заболевание крови, могут иметь право на получение помощи по программе World Trade Center Health Program [Программа оказания медицинской помощи выжившим в террористической атаке на Всемирный торговый центр], финансируемой Центрами по контролю и профилактике заболеваний (английская аббревиатура — CDC). Помощь по этой программе имеют право получать:

- Спасатели
- Рабочие и добровольцы, помогавшие в проведении спасательных и восстановительных работ и расчистке территорий World Trade Center и прилегающих территорий в Нью-Йорке
- Выжившие, которые находились либо в районе катастрофы в Нью-Йорке, либо проживали, работали или посещали школу в пострадавшем районе
- Спасатели, работавшие на местах крушения самолетов в Пентагоне и в Шенксвилле, штат Пенсильвания

Для получения более подробной информации:

- Позвоните по телефону (888) 982-4748, чтобы поговорить с сотрудником этой программы (можно запросить услуги переводчика)
- Посетите сайт www.cdc.gov/wtc (сайт на английском; на странице сайта есть ссылки на правила подачи заявления на участие в программе, изложенные на испанском, китайском и польском языках)

Лица, страдающие депрессией. Лечение депрессии приносит большую пользу пациентам со злокачественными болезнями крови. Пациенты со злокачественными болезнями крови должны обращаться за медицинской помощью, если их настроение не улучшится со временем, например, если они находятся в подавленном настроении ежедневно в течение 2 недель. Для получения более подробной информации обратитесь в Национальный институт психического здоровья (английская аббревиатура — NIMH).

- Позвоните по телефону (866) 615-6464, чтобы поговорить с сотрудником института (можно запросить услуги переводчика)
- Откройте сайт www.nimh.nih.gov и введите слово “depression” (по-английски) в строку для поиска.

Обратная связь. Если вы хотите внести предложения по улучшению этой брошюры, позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, либо посетите сайт www.LLS.org/publicationfeedback (на английском языке).

Миелопролиферативные заболевания

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ, английская аббревиатура — MPN) или миелопролиферативные неоплазии — это группа заболеваний крови (злокачественных опухолей системы крови), при которых в костном мозге (губчатом веществе, находящемся в полостях крупных костей скелета) вырабатывается слишком много клеток крови определенного типа.

- «Миело» означает «костный мозг».
- «Пролиферативные» означает «быстро растущие» или «быстро делящиеся».
- «Неоплазия» — это патологический рост клеток, который возникает, когда клетки делятся чаще, чем в норме, либо не погибают в положенный срок.

Миелопролиферативные заболевания могут называться по-другому, например «миелопролиферативные неоплазии», «хронические миелопролиферативные заболевания» или «хронические миелопролиферативные неоплазии».

Миелопролиферативные заболевания подразделяются на несколько форм в зависимости от того, какой вид клеточных элементов крови поражен. В этой брошюре содержится информация о трех классических формах МПЗ, которые обычно объединяются в одну группу, поскольку имеют много общего. Это следующие формы МПЗ:

- Истинная полицитемия (ИП, английская аббревиатура — PV)
- Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, английская аббревиатура — ET)
- Миелофиброз (МФ, английская аббревиатура — MF)

Кроме того, к другим формам МПЗ относятся:

- Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ, английская аббревиатура — CML)
- Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ, английская аббревиатура — CNL)
- Хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ, английская аббревиатура — CEL)
- Неклассифицируемые МПЗ (английская аббревиатура — MPN-U)

Четыре формы МПЗ, перечисленные как «другие формы», не описаны в этой брошюре. Для получения более подробной информации о хроническом миелоидном лейкозе и хроническом нейтрофильном лейкозе ознакомьтесь с бесплатными публикациями LLS под названиями *Chronic Myeloid Leukemia* (доступна на английском и испанском языках) и *Chronic Neutrophilic Leukemia Facts* (доступна на английском, французском и испанском языках).

Причины возникновения миелопролиферативных заболеваний.

МПЗ относятся к так называемым «клональным заболеваниям». Клональное заболевание начинается с одного или нескольких изменений в ДНК одной единственной стволовой клетки в костном мозге. Недифференцированная стволовая клетка, которая называется также гемопоэтической стволовой клеткой (ГСК, английская аббревиатура — HSC), представляет собой незрелую клетку крови, которая может превратиться в один из трех клеточных элементов крови: эритроцит, лейкоцит или тромбоцит.

Изменения в ДНК незрелой (гемопоэтической) стволовой клетки заставляют ее непрерывно делиться, благодаря чему образуется все больше патологических стволовых клеток, которые созревают и превращаются в один или несколько типов клеточных элементов крови. Как правило, состояние больных МПЗ со временем ухудшается, по мере накопления патологических клеточных элементов крови в костном мозге и в периферической крови.

В большинстве случаев причина, вызвавшая мутацию ДНК в стволовой клетке, остается неизвестной. Мутации могут быть вызваны как факторами окружающей среды, так и ошибкой, возникшей во время деления клеток. Хотя сообщалось о случаях возникновения ИП, ЭТ и МФ у нескольких членов одной семьи, в целом они не относятся к наследственным заболеваниям. Они возникают из-за мутаций в генах, возникающих на протяжении жизни пациента. Такие мутации называются приобретенными (или соматическими).

У многих пациентов с МПЗ при условии надлежащего медицинского наблюдения и лечения на протяжении длительных периодов времени может не быть никаких клинических проявлений или они могут быть минимальными. У пациентов с ЭТ продолжительность жизни близка к нормальной. У пациентов с ИП продолжительность жизни может быть короче обычной, но это заболевание обычно удается успешно контролировать в течение длительного времени. Однако ИП и ЭТ могут прогрессировать с переходом в миелофиброз, острый лейкоз или миелодиспластический синдром.

Хотя ожидаемая продолжительность жизни при МФ может быть короче, чем при ИП и ЭТ, у многих пациентов с МФ с помощью лечения можно устранить все симптомы болезни и обеспечить высокое качество жизни в течение многих лет. У других пациентов МФ может прогрессировать быстрее и требовать дополнительного симптоматического лечения. Примерно у 15–20% пациентов с МФ развивается острый миелоидный лейкоз.

Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (ИП, английская аббревиатура — PV) — это МПЗ, при котором в костном мозге образуется слишком много эритроцитов (красных кровяных телец). Во многих случаях количество лейкоцитов (белых кровяных телец) и тромбоцитов также повышено. Избыток клеточных элементов в крови повышает вероятность патологического образования тромбов и кровотечений. При полицитемии повышается риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта (когда тромб перекрывает сосуд, снабжающий кровью участок мозга, что вызывает его повреждение), а также легочной тромбоэмболии (закупорки артерии в легком). Избыточные клеточные элементы крови могут накапливаться в селезенке, приводя к ее отеку.

При оказании надлежащей медицинской помощи и непрерывном наблюдении течение ИП обычно удается успешно контролировать в течение многих лет. Тем не менее, у некоторых пациентов с ИП болезнь может прогрессировать с переходом в более агрессивную форму болезни крови, например, миелофиброз, острый миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром.

Факторы риска, частота и причины возникновения истинной полицитемии

Истинная полицитемия — редкое заболевание системы крови.

В Соединенных Штатах Америки частота возникновения (количество новых диагностированных случаев) ИП составляет примерно от 0,4 до 2,8 случаев на 100 000 человек в год. ИП несколько чаще болеют мужчины, чем женщины. Хотя ИП может возникать в любом возрасте, чаще всего болеют люди старше 60 лет.

Точная причина возникновения ИП до конца не установлена. Исследователи полагают, что в возникновении этого заболевания задействованы белки, которые называются янус-киназами (английская аббревиатура — JAK). Белки-киназы семейства JAK посылают сигналы, влияющие на выработку клеток крови в костном мозге. Эти белки помогают контролировать количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Если JAK-киназы посылают слишком много сигналов, то в костном мозге образуется избыток клеточных элементов крови. Это состояние называется гиперактивацией сигнальной системы JAK-киназ. Гиперактивацию сигнальной системы JAK-киназ могут вызывать разные причины. Одна из них — мутация гена, кодирующего фермент янус-киназу 2 (английская аббревиатура — JAK2). Мутация гена JAK2 обнаруживается приблизительно у 95% пациентов с ИП.

Возникновение ИП связано с соматическими мутациями в генах. Это означает, что эти мутации возникают на протяжении жизни человека, а не являются врожденными (т. е. переданными по наследству). На сегодняшний день точные причины возникновения этих мутаций неизвестны. В редких случаях ИП болеют несколько членов одной семьи; более вероятно, что наследуется

предрасположенность к развитию ИП, нежели мутации, приводящие к ее возникновению.

Клинические проявления ИП

ИП развивается медленно, и в течение многих лет может протекать бессимптомно. Это заболевание часто диагностируется еще до появления тяжелых симптомов болезни на основании результатов общего анализа крови, который выполнялся по другому поводу, например, в рамках плановой проверки здоровья.

В число симптомов входят:

- Зуд кожи, особенно после теплой ванны или душа
- Головные боли
- Повышенная потливость
- Нечеткость зрения, двоение в глазах, темные или белые пятна перед глазами, которые появляются и исчезают
- Звон в ушах
- Повышенная утомляемость
- Одышка
- Слабость
- Головокружение
- Повышенная кровоточивость или беспричинное появление синяков
- Покраснение кожи
- Онемение, покалывание или жжение в ступнях
- Ощущение тяжести или распирания в левом подреберье из-за увеличения селезенки
- Беспричинная потеря веса тела
- Болезненное воспаление суставов, обусловленное подагрой (отложениями кристаллов солей мочевой кислоты)

Осложнения ИП. Возможные осложнения ИП включают следующее:

- **Тромбозы (образование кровяных сгустков).** Нарушение продукции тромбоцитов повышает риск сгущения крови и образования тромбов (кровяных сгустков) в просвете сосудов. Тромбы могут закупоривать сосуд, прекращая или уменьшая приток крови к тканям и снабжение их кислородом. Тромбы могут вызывать инсульт, инфаркт миокарда или легочную эмболию (закупорку артерии в легком). Примерно у 30% пациентов осложнения, вызванные тромбами, возникают еще до установления диагноза ИП.

- **Увеличенная селезенка.** Селезенка — это орган, расположенный в левом подреберье около желудка. Селезенка фильтрует кровь, хранит запас клеток крови и разрушает старые клетки крови. У некоторых пациентов с ИП селезенка может увеличиваться в размерах из-за увеличения нагрузки, поскольку ей приходится обрабатывать и контролировать большее количество клеток крови.
- **Прочие заболевания крови.** В некоторых случаях ИП может прогрессировать с переходом в другое заболевание крови, включая миелофиброз, острый миелоидный лейкоз и, реже, миелодиспластический синдром.

Диагностика ИП

Хотя у пациента могут быть типичные клинические проявления и симптомы ИП, для подтверждения диагноза необходимо выполнить лабораторные анализы. Обычно врачи сначала исключают другие заболевания. В некоторых случаях повышение количества эритроцитов может быть обусловлено состоянием, которое называется вторичной полицитемией. При вторичной полицитемии также выявляется очень высокое количество эритроцитов, однако, в отличие от истинной полицитемии, она не связана с опухолевым процессом в костном мозге. Повышенное количество эритроцитов в крови при вторичной полицитемии служит ответной реакцией на другую проблему, например:

- Пребывание в высокогорных районах (на большой высоте)
- Заболевание, приводящее к низкому содержанию кислорода в крови
- Опухоль почки или печени, вырабатывающая гормон эритропоэтин
- Врожденное заболевание

Лечение вторичной полицитемии заключается в основном в лечении заболевания или состояния, которое ее вызвало. У пациентов с вторичной полицитемией после устранения вызвавшей ее причины количество эритроцитов в крови должно вернуться к норме.

Сбор медицинского анамнеза и врачебный осмотр. Пациентов с ИП обычно направляют на консультацию гематолога-онколога. Сначала он должен обследовать пациента, включая сбор подробного медицинского анамнеза и проведение врачебного осмотра.

Медицинский анамнез должен включать следующие сведения о пациенте:

- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Перенесенные и текущие заболевания, травмы, применявшиеся методы лечения и лекарственные препараты
- История тромбозов (формирования или наличия тромбов в кровеносных сосудах), кровотечений или кровоизлияний

- История заболеваний кровных родственников пациента (поскольку некоторые заболевания могут передаваться по наследству)
- Текущие симптомы

После завершения сбора медицинского анамнеза врач проведет физикальный (общий) осмотр. Во время осмотра врач выслушает легкие и сердце пациента и обследует его тело на предмет клинических признаков инфекционных и других заболеваний. Врач также может пальпировать разные участки тела пациента, чтобы оценить размеры внутренних органов, их консистенцию (мягкость или твердость), а также чтобы выявить болезненность при пальпации. Например, врач может пропальпировать живот пациента на предмет увеличения размеров селезенки.

Наконец, будут выполнены анализы крови и костного мозга для выявления патологических изменений. Патогистолог (врач, специализирующийся на выявлении заболеваний путем изучения клеток под микроскопом) проведет ряд анализов для изучения клеток крови и костного мозга. Образцы крови и костного мозга также могут быть исследованы врачом-гемопатологом — специалистом, который изучает и диагностирует заболевания крови.

Общий анализ крови (ОАК, английская аббревиатура — CBC). При проведении этого анализа определяется количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в образце крови. Кроме того, в этом анализе определяется количество богатого железом белка, содержащегося в эритроцитах и переносящего кислород (гемоглобина), и процентное содержание эритроцитов в цельной крови (гематокрит). У пациентов с ИП количество эритроцитов повышено. У таких пациентов также часто выявляется:

- Повышенное содержание лейкоцитов и тромбоцитов
- Повышенное содержание гемоглобина
- Повышенный гематокрит

Определение объема эритроцитарной массы. Этот анализ применяется для определения объема (количества) эритроцитов по отношению к объему плазмы (жидкой части цельной крови). У пациентов с ИП отмечается абсолютное увеличение объема эритроцитарной массы. Этот анализ редко выполняется в Соединенных Штатах по причине высокой стоимости, сложности приобретения материалов, необходимых для его проведения, и появления новых возможностей исследования крови, таких как анализ на генетические мутации.

Мазок периферической крови. При этом анализе мазок образца периферической крови исследуется под микроскопом. Патогистолог изучает мазок крови, выявляя изменения размера, формы и внешнего вида разных клеточных элементов крови. Этот анализ также позволяет обнаружить незрелые (бластные) клетки в периферической крови.

Развернутый биохимический анализ крови. Это совокупность разных анализов крови, в которых измеряются уровни определенных веществ, которые выделяются в кровь разными органами и тканями (они называются «биохимическими анализами крови»). К этим веществам относятся электролиты (такие как натрий, калий и хлориды), жиры, белки, глюкоза (сахар крови) и ферменты. Биохимический анализ крови позволяет получить важную информацию о том, насколько хорошо работают почки, печень и другие органы пациента. При подозрении на ИП важно определить уровень эритропоэтина в сыворотке крови. Эритропоэтин — это гормон, который вырабатывается почками. Он стимулирует выработку новых эритроцитов. При ИП уровень эритропоэтина обычно очень низкий.

Аспирация и биопсия костного мозга. Эти исследования применяются для изучения клеток костного мозга и обычно выполняются одновременно. Образцы костного мозга обычно получают из тазовой кости пациента после обезболивания места пункции. Для получения аспирата костного мозга в губчатое вещество тазовой кости вводится полая игла, через которую получают жидкий образец костного мозга, содержащий клетки. Для выполнения биопсии костного мозга используется более толстая игла, с помощью которой получают маленький кусочек кости, содержащий костный мозг. Оба образца изучаются под микроскопом для выявления и подсчета количества патологических клеток, а также обнаружения рубцовой (фиброзной) ткани в костном мозге. При ИП в костном мозге обнаруживается повышенное количество клеток крови, а также повышенное количество клеток-предшественников тромбоцитов, которые называются мегакариоцитами. Патогистолог также проводит хромосомный анализ клеток костного мозга, чтобы исключить другие болезни крови.

Молекулярная диагностика. Молекулярные генетические анализы представляют собой очень чувствительные методики, которые применяются для выявления конкретных мутаций в генах. При подозрении на ИП необходимо выполнить молекулярную диагностику на наличие мутации в гене *JAK2*, кодирующем янус-киназу 2. Мутация *V617F* в гене *JAK2* обнаруживается у более чем 90% пациентов с ИП. Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (английская аббревиатура — FDA) одобрило применение тест-системы (набора реактивов) под названием «*ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit*» для выявления мутаций в гене *JAK2*, кодирующем янус-киназу 2. Этот анализ помогает врачам обследовать пациентов, у которых подозревается ИП.

Тест-система «*ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit*» позволяет выявлять мутации *V617F/G1849T* гена *JAK2* в ДНК, извлеченной из образца крови. Этот анализ предназначен для дополнительного обследования пациентов, у которых подозревается ИП, в сочетании с оценкой других факторов. Этот анализ не способен выявить менее частые мутации, связанные с ИП (включая мутации в экзоне 12 гена *JAK*), поэтому его результаты не позволяют подтвердить или исключить диагноз ИП.

Мутация в экзоне 12 гена *JAK2* обнаруживается у 2–3% пациентов с ИП. При обоснованном подозрении на ИП, но при отсутствии мутации *V617F* в гене *JAK2* пациент должен быть проверен на наличие мутации в экзоне 12 гена *JAK2* и/или на другие редко встречающиеся мутации.

Более подробная информация о методах исследования костного мозга и о других лабораторных анализах содержится в бесплатной публикации LLS под названием *Understanding Lab and Imaging Tests* (доступна на английском и испанском языках).

Критерии диагностики истинной полицитемии. В 2016 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала новые критерии для диагностики ИП. Для установления диагноза ИП должны быть подтверждены все три основных критерия, перечисленные ниже (№ 1, 2 и 3), либо первые два основных критерия (№1 и 2) и дополнительный критерий.

Основной критерий №1. Очень высокое содержание эритроцитов, обычно подтверждаемое результатом одного из перечисленных ниже анализов (А, В или С):

- А. Повышенный уровень гемоглобина
 - Уровень гемоглобина, превышающий 16,5 г/дл у мужчин
 - Уровень гемоглобина, превышающий 16,0 г/дл у женщин
- В. Повышенный гематокрит
 - Гематокрит выше 49% у мужчин
 - Гематокрит выше 48% у женщин
- С. Повышенный объем эритроцитов

Основной критерий №2. По результатам биопсии костного мозга выявлены следующие изменения (А или В):

- А. Патологически повышенное количество клеток крови в костном мозге (это состояние также называется «гиперклеточность»), с увеличением содержания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (такое состояние называется «панмиелоз»)
- В. Пролиферация зрелых мегакариоцитов, разного размера и формы

Основной критерий №3. Наличие мутации *V617F* или мутации в экзоне 12 в гене *JAK2*

Дополнительный критерий. Очень низкий уровень эритропоэтина

Составление плана лечения ИП. При составлении плана лечения ИП следует учитывать риск развития тромботических осложнений (тромбоза).

Два основных фактора риска тромбоза:

- Образование тромба или множественных тромбов в прошлом
- Возраст 60 лет и старше

Пациент относится к категории низкого риска, если:

- он младше 60 лет, и
- у него не было случаев тромбоза в прошлом

Пациент относится к категории высокого риска, если:

- ему 60 лет и старше, **или**
- у него были случаи тромбоза в прошлом

Каждый случай уникален, и все пациенты должны быть обследованы гематологом-онкологом (врачом, который специализируется на лечении злокачественных болезней крови). Очень важно, чтобы пациенты подробно обсуждали все доступные методы своего лечения с медицинскими работниками, включая участие в клинических исследованиях.

Для получения более подробной информации о том, как выбрать врача либо клинику, ознакомьтесь с публикацией LLS под названием *Choosing a Blood Cancer Specialist or Treatment Center* (доступна на английском и испанском языках).

Лечение ИП

ИП — это хроническое заболевание. Его невозможно вылечить, но, как правило, удается успешно контролировать в течение длительного времени. Цель лечения состоит в снижении риска тромбозов и облегчении симптомов болезни путем уменьшения избыточного количества клеточных элементов крови.

Разработано много методов лечения ИП, контролирующих течение ИП путем снижения гематокрита до уровня ниже 45 процентов. У женщин предложено снижать гематокрит до более низких значений (42%), однако целесообразность этой рекомендации еще изучается. Для удержания количества эритроцитов в пределах нормы очень важно, чтобы пациент находился под тщательным медицинским наблюдением и получал необходимое лечение.

Лечение пациентов из категории низкого риска может включать:

- Аспирин в низких дозах
- Лечебные кровопускания (которые называются флеботомией)

Лечение пациентов из категории высокого риска может включать:

- Аспирин в низких дозах
- Лечебные кровопускания
- Применение препаратов, снижающих количество клеток крови («циторедуктивные» препараты)

Аспирин в низких дозах. Прием аспирина в низких дозах снижает риск образования тромбов. Он предупреждает слипание тромбоцитов, что снижает

вероятность формирования тромбов. Наиболее частые побочные эффекты аспирина — расстройство желудка и изжога.

Лечебные кровопускания. Кровопускания выполняются большинству пациентов с ИП с регулярными интервалами. Кровопускания выполняются так же, как забор донорской крови из вены. Флеботомия снижает количество клеточных элементов крови и уменьшает объем крови. После флеботомии кровь становится менее густой и уменьшается риск образования скоплений клеток крови вдоль стенок кровеносных сосудов. Сразу после флеботомии отмечается уменьшение некоторых симптомов болезни, таких как головные боли, звон в ушах и головокружение. Однако со временем регулярные флеботомии приводят к дефициту железа в организме.

Применение препаратов, снижающих количество клеток крови.

Пациентам с ИП из категории высокого риска могут назначаться один или два циторедуктивных препарата из числа перечисленных ниже для снижения количества клеток крови.

- **Гидроксимочевина (Hydrea®).** Этот химиотерапевтический препарат выпускается в таблетках. Он назначается с целью снижения количества клеток крови, вырабатываемых в костном мозге, и для уменьшения размеров селезенки. Он применяется у пациентов из категории высокого риска, пациентов, которым нельзя выполнять частые флеботомии, а также у пациентов с высоким количеством клеток крови и увеличенной селезенкой. Редкие побочные эффекты этого препарата включают язвы во рту, изменение вкусовых ощущений, язвы на коже и сыпь. Получены неоднозначные свидетельства того, что длительное лечение гидроксимочевиной сопровождается повышением риска возникновения острого лейкоза. По этой причине гидроксимочевину часто избегают назначать молодым пациентам, которым предстоит многолетнее лечение.
- **Интерферон-альфа (Intron® A / alfa-2b и Roferon®-A / alfa-2a), а также формы замедленного высвобождения, которые называются PEG-Intron® (пегинтерферон альфа-2b) и Pegasys® (пегинтерферон альфа-2a).** Интерфероны — это биологические агенты, применяющиеся с целью стимуляции иммунной системы для борьбы с чрезмерной выработкой эритроцитов. Они могут назначаться либо при непереносимости гидроксимочевины, либо при ее неэффективности, а также молодым пациентам, которым не рекомендуется назначать гидроксимочевину. Интерфероны не используются для лечения большинства пациентов, поскольку, по сравнению с другими методами лечения ИП, их сложнее вводить (требуется выполнение внутримышечных или подкожных инъекций) и к тому же они способны вызывать неприятные побочные эффекты. У некоторых пациентов возникают умеренно выраженные гриппоподобные симптомы, спутанность сознания, депрессия и другие побочные эффекты интерферонотерапии.

- **Руксолитиниб (Jakafi®).** Руксолитиниб является ингибитором киназ JAK1 и JAK2 и одобрен FDA для применения в качестве препарата второго ряда для лечения ИП у пациентов с непереносимостью или неэффективностью гидроксимочевины. JAK-белки посылают сигналы, регулирующие выработку клеток крови в костном мозге; если JAK-белки посылают слишком много сигналов, костный мозг вырабатывает избыточное количество клеток крови. Руксолитиниб ингибирует JAK-белки и подавляет чрезмерную стимуляцию костного мозга. У этого препарата для приема внутрь отсутствуют значимые токсические эффекты, однако со временем возможно повышение риска инфекционных осложнений, таких как пневмония и инфекции мочевых путей, а также опоясывающего лишая.
- **Бусульфан (Myleran®) и хлорамбуцил (Leukeran®).** Эти препараты могут назначаться пациентам с непереносимостью других лекарств. Они назначаются для лечения ИП пациентам в возрасте 70–80 лет и старше, когда другие лекарства неэффективны. Из-за риска развития лейкоза они не назначаются пациентам молодого возраста.

Лечение зуда. У многих пациентов с ИП возникает зуд кожи, который причиняет им выраженное неудобство. Для профилактики зуда рекомендуется реже принимать ванну; также рекомендуется купаться в прохладной воде и пользоваться мягким мылом. Пациентам также рекомендуется не принимать горячую ванну, джакузи или душ. Также очень важно постоянно увлажнять кожу лосьоном и стараться не чесать ее, чтобы не повредить. Антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин (Benadryl®), могут помочь избавиться от постоянного зуда. Побочные эффекты антигистаминных препаратов включают сухость во рту, сонливость, головокружение и беспокойство. Также для лечения зуда используется светотерапия (фототерапия) с применением лекарства под названием псорален в комбинации с ультрафиолетом А (УФ-А).

Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках), перечнем лекарств на сайте LLS по адресу www.LLS.org/drugs (на английском языке), а также посетите сайт FDA с информацией о лекарственных препаратах по ссылке <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (на английском языке).

Побочные эффекты лечения ИП. Побочные эффекты лечения ИП зависят от многих факторов, в том числе от вида лечения, доз препаратов, возраста пациента и сопутствующих заболеваний.

Очень важно отслеживать и устранять побочные эффекты. Пациентам следует обсудить любые вопросы и проблемы, связанные с побочными эффектами, со своим врачом. Большинство побочных эффектов преходящие и исчезают после завершения лечения. Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под

названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках).

Особенности лечения пациентов с ИП. У пациентов с ИП повышен риск кровотечений после хирургических вмешательств. Таким образом, очень важно, чтобы хирург (врач, который проводит операцию) согласовывал свои действия с гематологом (врачом, который следит за течением ИП), поскольку хирург может не знать о повышенном риске кровотечений и тромбозов у данного пациента. Перед проведением плановой операции рекомендуется снизить количество эритроцитов и тромбоцитов до нормальных значений. Кроме того, план лечения должен включать меры по минимизации риска чрезмерного кровотечения и тромбоза глубоких вен после операции.

Как пациенты с ИП должны ухаживать за собой

Пациенты с ИП должны тщательно следить за своим здоровьем. Образ жизни, сохраняющий здоровье сердца, может способствовать снижению риска тромбозов. Рекомендуемые изменения образа жизни:

- **Отказаться от курения.** Пациентам следует прекратить курить, поскольку никотин вызывает сужение кровеносных сосудов, что повышает риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта.
- **Стремиться достичь здорового веса тела.** Избыточный вес тела или ожирение увеличивает риск возникновения повышенного артериального давления, сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца.
- **Принимать лекарства.** Некоторым пациентам могут требоваться лекарства для снижения артериального давления, уровня холестерина и контроля течения сахарного диабета. Контроль этих заболеваний позволяет снизить риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта.
- **Выполнять физические упражнения.** Умеренная физическая нагрузка, например пешие прогулки, улучшает кровоснабжение тканей и органов, снижая риск образования тромбов. Выполнение упражнений на растяжку ног и голеностопных суставов также может улучшать кровоснабжение и препятствовать формированию тромбов в венах ног. Врач или физиотерапевт могут составить для вас комплекс упражнений.

Научные разработки и клинические исследования, касающиеся ИП

В интересах пациентов отслеживать возможности лечения ИП в рамках клинических исследований и участвовать в них при условии соответствия критериям включения. Клинические исследования проводятся для испытания новых лекарств и методов лечения перед тем, как FDA разрешает применять их в качестве стандартного лечения. Многие клинические исследования поддерживаются исследовательскими программами LLS.

Клинические исследования. Каждое новое лекарство или схема лечения изучается в ходе нескольких клинических исследований перед тем как становится частью стандартного лечения. Клинические исследования тщательно разрабатываются и проверяются врачами-экспертами и исследователями, чтобы обеспечить наивысший возможный уровень безопасности и точность научных результатов. Участие в клиническом исследовании, которое проводится надлежащим образом, дает возможность получать наилучшее возможное лечение. Современные методы лечения появились благодаря участию пациентов в ранее проведенных клинических исследованиях. Для получения более подробной информации позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, который поможет найти подходящее клиническое исследование. При необходимости возможно индивидуальное консультирование по вопросам участия в клинических исследованиях, которое проводится медицинскими сестрами, прошедшими специальное обучение.

Направления научных исследований. Клинические исследования проводятся для изучения возможностей лечения разных групп пациентов: пациентов, которым диагноз был поставлен недавно, пациентов с развернутым течением болезни, а также пациентов с непереносимостью или неэффективностью текущих лекарственных препаратов. Иногда участие в клиническом исследовании обеспечивает пациенту наилучшее возможное лечение.

Исследователи в настоящий момент изучают:

- Генетические мутации и клеточные сигнальные пути, имеющие отношение к возникновению ИП, чтобы создавать новые лекарства для таргетной (направленной) терапии ИП
- Новые методы лечения для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и для повышения качества жизни пациентов с ИП
- Новые методы лечения, способные предупредить прогрессирование ИП с переходом в более тяжелые заболевания крови
- Новые методы лечения, способные обеспечить пациентам с ИП из категории высокого риска нормальную продолжительность жизни

В настоящее время изучаются, в частности, возможности применения следующих лекарственных препаратов:

- **Пегинтерферон альфа-2а (Pegasys®).** В прошлом применение интерферонов было ограничено, поскольку эти препараты плохо переносились пациентами. Однако в настоящее время интерес ученых привлекла способность интерферонов вызывать молекулярный ответ у некоторых пациентов. Молекулярный ответ у пациентов с ИП на интерферонотерапию заключается в снижении количества клеток с мутацией в гене *JAK2*. В настоящее время изучаются возможности применения новых препаратов-интерферонов, предположительно способных обеспечить молекулярную ремиссию заболевания с меньшими побочными эффектами.

- **Гивиностат.** Гивиностат — это ингибитор деацетилазы гистонов (английская аббревиатура — HDAC). Ингибиторы HDAC — это вещества, вызывающие химические изменения, препятствующие росту или делению патологически измененных клеток. Исследователи изучают возможности применения гивиностата в качестве эффективной терапии второго ряда у пациентов с непереносимостью или неэффективностью гидроксимочевины. Также изучается применение гивиностата в комбинации с низкими дозами гидроксимочевины.
- **Идасанутлин (RG7388).** Это ингибитор белка MDM2, который блокирует особые белковые взаимодействия. Ингибирование этого белка приводит к активации сигнального пути p53. Это важный механизм запуска генетически запрограммированной клеточной смерти (которая называется «апоптозом») в патологически измененных клетках при ИП.

Результаты лечения пациентов с ИП

Медиана выживаемости пациентов с ИП составляет 10,9 года. У пациентов с ИП продолжительность жизни может быть короче обычной, однако это заболевание обычно удается успешно контролировать в течение длительного времени при условии тщательного медицинского наблюдения и лечения. В некоторых случаях ИП может прогрессировать с переходом в миелофиброз, острый миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром.

Эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, английская аббревиатура — ET) — это разновидность МПЗ (английская аббревиатура — MPN). При этом заболевании в костном мозге вырабатывается слишком много тромбоцитов. Тромбоциты — это маленькие клеточные фрагменты которые слипаются друг с другом и образуют тромбы (кровяные сгустки) для замедления или остановки кровотечений, что способствует заживлению ран. Тромбоциты раньше называли кровяными пластинками. Когда в крови слишком много тромбоцитов, они могут слипаться вместе, образуя сгустки, которые препятствуют току крови по сосудам. Повышенное количество тромбоцитов может привести к образованию тромба — кровяного сгустка, формирующегося в просвете сосуда. Тромб может стать причиной тяжелого заболевания, в том числе инсульта, инфаркта миокарда или легочной эмболии. Другие названия ЭТ — первичная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия и первичный тромбоцитоз.

У пациентов с ЭТ ожидаемая продолжительность жизни в среднем не отличается от обычной, если они находятся под медицинским наблюдением гематолога (специалиста по злокачественным болезням крови) и получают надлежащее лечение. У небольшого количества пациентов заболевание может трансформироваться в миелофиброз, острый миелоидный лейкоз и, реже, в миелодиспластический синдром.

Факторы риска, частота и причины возникновения эссенциальной тромбоцитемии

Эссенциальная тромбоцитемия — редкое заболевание системы крови. В Соединенных Штатах Америки частота возникновения (количество новых диагностированных случаев) ЭТ составляет примерно от 0,38 до 1,7 случаев на 100 000 человек в год. У женщин ЭТ диагностируется чаще, чем у мужчин. Медианный возраст диагностики ЭТ составляет 65 лет, хотя это заболевание может возникать и у молодых людей, в том числе у женщин детородного возраста.

Точная причина возникновения ЭТ до конца не установлена. В большинстве случаев возникновение ЭТ связано с одной или несколькими приобретенными генетическими мутациями в гемопоэтической стволовой клетке, которые приводят к чрезмерной выработке мегакариоцитов, клеток-предшественников тромбоцитов в костном мозге. Эти мутации не врожденные, они возникают на протяжении жизни. Реже встречается наследственная форма ЭТ. Если ЭТ врожденная, то ее называют семейной эссенциальной тромбоцитемией.

У подавляющего большинства пациентов с ЭТ выявляется мутация гена *JAK2*, гена *MPL* или гена *CALR*. Показатели частоты возникновения этих мутаций:

- Мутация гена *JAK2* — 60%
- Мутация *CALR* — 20–35%
- Мутация *MPL* — 1–4%

Примерно у 10% пациентов с ЭТ отсутствуют мутации генов *JAK2*, *MPL* или *CALR*. Такую форму ЭТ называют трижды негативной ЭТ. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выявить другие мутации, которые могут быть причиной возникновения болезни у таких пациентов.

Клинические проявления ЭТ

Эссенциальная тромбоцитемия часто диагностируется еще до появления клинических симптомов болезни на основании результатов анализов крови, которые выполнялись по другому поводу, например, в рамках плановой проверки здоровья. Одним из первых клинических проявлений ЭТ может быть возникновение тромба (кровяного сгустка). Клинические проявления ЭТ включают следующее:

- Слабость
- Обмороки и предобморочные состояния
- Боль в груди
- Жгучая или пульсирующая боль в кистях или ступнях, обусловленная нарушением кровотока (этот симптом называется «эритромелалгия»).
- Увеличенная селезенка

Если тромб образуется в артерии, по которой кровь поступает к головному мозгу, то это может вызвать временное прекращение притока крови к участку мозга. Такое состояние называется транзиторной ишемической атакой (ТИА, английская аббревиатура — TIA), и оно относится к серьезным осложнениям. Клинические проявления ТИА включают следующее:

- Головные боли
- Головокружение
- Слабость или онемение половины тела
- Нечеткость зрения или двоение в глазах
- Неразборчивая, невнятная речь

У небольшого количества пациентов ЭТ может вызывать кровотечения. Они могут возникать у пациентов с крайне высоким количеством тромбоцитов. Клинические проявления кровотечения могут включать:

- Образование синяков (кровоподтеков) от легкого воздействия
- Носовые кровотечения
- Кровотечения из желудочно-кишечного тракта
- Кровь в каловых массах
- Кровь в моче

На далеко зашедших стадиях ЭТ могут появляться дополнительные симптомы. К ним относятся:

- Повышенная утомляемость
- Потеря веса
- Субфебрильная лихорадка
- Ночная потливость

Осложнения ЭТ. Патологическое образование тромбов, вызванное ЭТ, может привести к возникновению разных потенциально серьезных осложнений, включая:

- **Инсульт.** Инсульт возникает, когда тромб блокирует приток крови к участку мозга. Нарушение притока крови к мозгу приводит к повреждению мозговой ткани. Признаки инсульта включают головокружение, потерю чувствительности, мышечную слабость в одной половине тела, нарушение активной речи, письма и способности воспринимать чужую речь.
- **Инфаркт миокарда.** Инфаркт миокарда возникает, когда тромб блокирует приток крови к сердцу.
- **Осложнения течения беременности.** Неконтролируемое течение ЭТ у беременных может приводить к выкидышу, задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам и преждевременной отслойке плаценты (преждевременному отделению плаценты от стенки матки).
- **Прочие заболевания крови.** В некоторых случаях у пациентов с ЭТ может развиваться миелофиброз — другая форма МПЗ, которая приводит к образованию рубцов (фиброзной ткани) в костном мозге, возникновению анемии и увеличению печени и селезенки. У небольшого количества пациентов ЭТ может прогрессировать с переходом в миелодиспластический синдром или острый миелоидный лейкоз.

Диагностика ЭТ

Хотя у пациента могут быть типичные клинические проявления и симптомы ЭТ, для подтверждения диагноза необходимо выполнить лабораторные анализы. Как правило, врач сначала ищет другие причины увеличения количества тромбоцитов, чтобы исключить состояние, которое называется реактивной (или вторичной) тромбоцитемией. При реактивной тромбоцитемии количество тромбоцитов очень высокое, однако, в отличие от ЭТ, она не связана с опухолевым процессом в костном мозге. Повышенное содержание тромбоцитов в крови при реактивной тромбоцитемии возникает в ответ на другую проблему в организме, в том числе:

- Воспалительное заболевание, например, активное течение артрита или воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта

- Железодефицитную анемию
- Недиагностированную злокачественную опухоль
- Отсутствие селезенки (селезенка была удалена в прошлом)

У пациентов с реактивной тромбоцитемией после устранения вызвавшей ее причины количество тромбоцитов в крови должно вернуться к норме.

Сбор медицинского анамнеза и врачебный осмотр. Обследование пациентов с подозрением на ЭТ должно начинаться со сбора подробного медицинского анамнеза (медицинской истории) и проведения физикального (общего) осмотра врачом гематологом-онкологом.

Медицинский анамнез должен включать следующие сведения о пациенте:

- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Перенесенные и текущие заболевания, травмы, применявшиеся методы лечения и лекарственные препараты
- История тромбозов (формирования или наличия тромбов в кровеносных сосудах), кровотечений или кровоизлияний
- История заболеваний кровных родственников (поскольку некоторые заболевания могут передаваться по наследству)
- Текущие симптомы

После завершения сбора медицинского анамнеза врач проведет физикальный (общий) осмотр. Во время физикального осмотра врач выслушает легкие и сердце пациента и обследует его тело на предмет клинических признаков инфекционных и других заболеваний. Врач также может пальпировать разные участки тела пациента, чтобы оценить размеры внутренних органов, их консистенцию (мягкость или твердость), а также чтобы выявить болезненность при пальпации.

Наконец, будут выполнены анализы крови и костного мозга для выявления патологических изменений. Патогистолог (врач, специализирующийся на выявлении заболеваний путем изучения клеток под микроскопом) проведет ряд анализов для изучения клеток крови и костного мозга. Образцы крови и костного мозга также могут быть исследованы врачом-гемопатологом — специалистом, который изучает и диагностирует заболевания крови.

Общий анализ крови (ОАК, английская аббревиатура — CBC).

При проведении этого анализа определяется количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в образце крови. Кроме того, в этом анализе определяется количество вещества, содержащегося в эритроцитах и переносящего кислород (которое называется «гемоглобин») и процентное содержание эритроцитов в цельной крови (которое называется «гематокрит»). При ЭТ количество тромбоцитов превышает норму.

Мазок периферической крови. При этом анализе небольшое количество периферической крови исследуется под микроскопом. Патогистолог изучает мазок крови, выявляя изменения размера, формы и внешнего вида разных клеточных элементов крови. Этот анализ также позволяет обнаружить незрелые (бластные) клетки в периферической крови. При ЭТ тромбоциты в мазке крови могут быть увеличены в размерах и/или слипаться в сгустки.

Развернутый биохимический анализ крови. Это совокупность разных анализов крови, в которых измеряются уровни определенных веществ, которые выделяются в кровь разными органами и тканями. К этим веществам относятся электролиты (такие как натрий, калий и хлориды), жиры, белки, глюкоза (сахар крови) и ферменты. Биохимический анализ крови позволяет получить важную информацию о том, насколько хорошо работают почки, печень и другие органы пациента. Эти анализы не применяются для диагностики ЭТ, однако изменения уровней определенных веществ в крови могут быть проявлением болезни или другой проблемы со здоровьем.

Аспирация и биопсия костного мозга. Эти исследования применяются для изучения клеток костного мозга и обычно выполняются одновременно. Образцы костного мозга обычно получают из тазовой (подвздошной) кости пациента после обезболивания места пункции. Для получения аспирата костного мозга в губчатое вещество тазовой кости вводится полая игла, через которую получают жидкий образец костного мозга, содержащий клетки. Для выполнения биопсии костного мозга используется более толстая игла, с помощью которой получают маленький кусочек кости, содержащий костный мозг. Оба образца изучаются под микроскопом для выявления патологических клеток, а также обнаружения рубцовой (фиброзной) ткани в костном мозге. У пациентов с ЭТ выявляется повышенное количество клеток-предшественников тромбоцитов в костном мозге (мегакариоцитов). Размеры и форма этих мегакариоцитов могут быть патологически изменены.

Молекулярная диагностика. Молекулярные генетические анализы представляют собой очень чувствительные методики, которые применяются для выявления мутаций в генах. При подозрении на ЭТ проверяется наличие мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*.

Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии. В 2016 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала новые критерии для диагностики ЭТ. Для установления диагноза ЭТ должны быть подтверждены все четыре основных критерия, перечисленные ниже (№ 1, 2, 3 и 4), либо первые три основных критерия (№1, 2 и 3) и дополнительный критерий.

Четыре основных критерия

1. Количество тромбоцитов не менее $450 \times 10^9/\text{л}$, **и**
2. В биоптате костного мозга повышенное количество клеток-предшественников тромбоцитов (мегакариоцитов) с патологически измененными ядрами, **и**

3. Исключение других заболеваний, определенных критериями Всемирной организации здравоохранения, таких как:

- *BCR-ABL1*-позитивный хронический миелоидный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Миелодиспластические синдромы
- Прочие миелоидные опухолевые заболевания крови

4. Наличие мутаций в гене *JAK2*, гене *CALR* или гене *MPL* и/или

Дополнительный критерий

- Наличие клонального маркера (хромосомная аномалия) **или** отсутствие убедительных признаков того, что повышенное содержание тромбоцитов обусловлено реактивной тромбоцитемией (тромбоцитозом)

Составление плана лечения ЭТ. При составлении плана лечения ЭТ врачи должны учитывать разные факторы риска. К таким факторам относятся:

Стандартная шкала для прогноза сосудистых осложнений, составленная Европейской сетью по изучению лейкозов (European LeukemiaNet)

- Низкий риск (нет ни одного из трех основных факторов риска):
 - Возраст младше 60 лет, **и**
 - Отсутствие случаев тромбоза или значимого кровотечения в анамнезе, **и**
 - Количество тромбоцитов $<1500 \times 10^9/\text{л}$
- Высокий риск (не менее одного из трех основных факторов риска):
 - Возраст 60 лет и старше **и/или**
 - Наличие случаев тромбоза или значимого кровотечения в анамнезе, **и/или**
 - Количество тромбоцитов $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$

Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии (по-английски — IPSET-thrombosis)

- Возраст пациента
 - Младше 60 лет (0 баллов)
 - Старше 60 лет (1 балл)
- Тромбозы в прошлом
 - Нет (0 баллов)
 - Да (2 балла)

- Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
 - Нет (0 баллов)
 - Да (1 балл)
- Обнаружена мутация *V617* в гене *JAK2*
 - Нет (0 баллов)
 - Да (2 балла)

Сумма баллов Степень риска

0–1	Низкий
2	Промежуточный
3–6	Высокий

У некоторых пациентов, у которых отсутствуют симптомы болезни за исключением повышенного количества тромбоцитов, риск осложнений может быть низким, и они могут не нуждаться в лечении. Однако пациентам, у которых в прошлом были кровотечения или тромбозы, а также пациентам с высоким риском таких осложнений врачи могут назначать препараты для уменьшения количества тромбоцитов.

Каждый случай уникален, и все пациенты должны быть обследованы гематологом-онкологом — врачом, специализирующимся на лечении злокачественных болезней крови. Очень важно, чтобы пациенты обсуждали с медицинскими работниками все доступные методы лечения, включая применяемые в рамках клинических исследований.

Для получения более подробной информации о том, как выбрать врача либо клинику, ознакомьтесь с публикацией LLS под названием *Choosing a Blood Cancer Specialist or Treatment Center* (доступна на английском и испанском языках).

Лечение ЭТ

Основная цель лечения пациентов с ЭТ состоит в предупреждении образования тромбов (кровяных сгустков) и кровотечений (кровоизлияний). Гематолог может назначить специфическое лечение по поводу ЭТ.

У пациентов из категории низкого риска, у которых отсутствуют симптомы, риск осложнений может быть низким. Врач может назначить аспирин в низкой дозе или вообще не назначить никаких лекарств. Врач должен тщательно следить за состоянием здоровья пациента путем регулярных осмотров, отслеживая любые признаки прогрессирования болезни.

Пациентам из категории высокого риска врачи могут назначать низкие дозы аспирина для профилактики тромбозов в сочетании с другими препаратами для уменьшения количества тромбоцитов.

Медикаментозная терапия. Для лечения ЭТ может назначаться любой из перечисленных ниже препаратов, как в качестве монотерапии, так и в комбинациях.

Аспирин в низких дозах. Прием аспирина в низких дозах снижает риск возникновения тромботических осложнений. Он предупреждает слипание тромбоцитов, что снижает вероятность формирования тромбов в сосудах, которые могут вызвать инфаркт миокарда или инсульт. Наиболее частые побочные эффекты аспирина — расстройство желудка и изжога. Аспирин в низких дозах может также повышать риск кровотечений у пациентов с крайне высоким количеством тромбоцитов. По этим причинам аспирин для лечения ЭТ назначается по индивидуальным показаниям с учетом всех рисков.

Гидроксимочевина (Hydrea®). Этот химиотерапевтический препарат выпускается в таблетках. Он назначается с целью снижения количества клеток крови, вырабатываемых в костном мозге. Через несколько недель приема гидроксимочевины в большинстве случаев количество тромбоцитов снижается, при этом побочных эффектов у этого препарата мало и они кратковременны. У некоторых пациентов гидроксимочевина также снижает количество эритроцитов, вызывая анемию. Прочие редкие побочные эффекты этого препарата включают язвы во рту, изменение вкусовых ощущений, язвы на коже и сыпь. Получены неоднозначные свидетельства того, что применение гидроксимочевины сопровождается повышением риска возникновения острого лейкоза при длительной терапии. По этой причине его часто избегают назначать молодым пациентам, которым, возможно, предстоит многолетнее лечение в будущем.

Анагрелид (Agylin®). Этот препарат не относится к цитотоксическим. Это означает, что он не убивает клетки, а уменьшает выработку тромбоцитов в организме. Анагрелид не повышает риск возникновения лейкоза, однако может не так эффективно снижать риск образования определенных видов тромбов по сравнению с гидроксимочевинной. Побочные эффекты анагрелида включают задержку жидкости в организме, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, включая изменения артериального давления, головокружение, тошноту и диарею.

Интерферон-альфа (Intron® A / alfa-2b и Roferon®-A / alfa-2a), а также формы замедленного высвобождения, которые называются PEG-Intron® (пегинтерферон альфа-2b) и Pegasys® (пегинтерферон альфа-2a).

Интерферонотерапия — еще один способ уменьшения количества тромбоцитов у пациентов с ЭТ. Они могут назначаться либо при непереносимости гидроксимочевины, либо при ее неэффективности, а также молодым пациентам, которым не рекомендуется назначать гидроксимочевину. Однако интерфероны не используются для лечения большинства пациентов, поскольку, по сравнению с другими методами лечения ЭТ, их сложнее вводить (требуется выполнение внутримышечных или подкожных инъекций), и к тому же они способны вызывать неприятные побочные эффекты. У некоторых пациентов возникают

умеренно выраженные гриппоподобные симптомы, спутанность сознания, депрессия и другие побочные эффекты интерферонотерапии.

Бусульфан (Busulfex®, Myleran®) и пипоброман (Vercyte®). Эти лекарства применяются в качестве препаратов второго ряда у пожилых пациентов при непереносимости или неэффективности гидроксимочевины. Длительное лечение этими препаратами сопровождается повышенным риском возникновения острого лейкоза, и они обычно назначаются пожилым пациентам.

Тромбоцитаферез. Это процедура извлечения тромбоцитов из крови пациента с помощью специального аппарата. Остальные компоненты крови возвращаются в организм пациента. Тромбоцитаферез проводится только в неотложных случаях, например, при острых тромботических осложнениях, когда количество тромбоцитов в крови очень высокое и его нужно быстро снизить. Снижение количества тромбоцитов после этой процедуры кратковременное.

Побочные эффекты лечения ЭТ. Побочные эффекты лечения ЭТ зависят от многих факторов, в том числе от вида лечения, доз препаратов, возраста пациента и сопутствующих заболеваний.

Очень важно отслеживать и устранять побочные эффекты. Пациентам следует обсудить любые вопросы и проблемы, связанные с побочными эффектами, со своим врачом. Большинство побочных эффектов преходящие и исчезают после завершения лечения. Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках).

Особенности лечения пациентов с ЭТ. В особом внимании медицинских работников нуждаются беременные с ЭТ и пациенты с высоким количеством тромбоцитов в крови.

Беременность. Как правило, во время беременности риск образования тромбов повышается, а беременные с ЭТ особенно предрасположены к тромбообразованию. По причине рисков для развивающегося плода многие препараты, применяющиеся для лечения ЭТ, включая гидроксимочевину и анагелид, во время беременности не назначают. Беременным с ЭТ для профилактики образования тромбов могут назначаться аспирин в низких дозах или низкомолекулярные гепарины, поскольку лечение этими препаратами сопровождается меньшей вероятностью побочных эффектов, опасных для плода. Если во время беременности количество тромбоцитов становится слишком высоким (например, $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$), или в случае возникновения значимого кровотечения, можно достаточно безопасно назначать интерфероны. Гематолог-онколог, лечащий пациентку, должен обсудить с ее акушером-гинекологом наиболее оптимальное время отмены антитромбоцитарной терапии перед родами. После рождения ребенка врач может рекомендовать ежедневное введение гепарина в течение нескольких недель для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ, английская аббревиатура — DVT).

Очень высокое количество тромбоцитов. У молодых пациентов из категории низкого риска тромбообразования но с чрезвычайно высоким количеством тромбоцитов (более 2 млн тромбоцитов в микролитре крови) повышен риск кровотечений. В этом случае следует рассмотреть необходимость применения препаратов для снижения количества тромбоцитов. Однако таким пациентам нельзя назначать аспирин, по меньшей мере до снижения количества тромбоцитов, поскольку он может способствовать возникновению кровотечений.

Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках), перечнем лекарств на сайте LLS по адресу www.LLS.org/drugs (на английском языке), а также посетите сайт FDA с информацией о лекарственных препаратах по ссылке <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (на английском языке).

Как пациенты с ЭТ должны ухаживать за собой

У пациентов с ЭТ повышен риск тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений. Образ жизни, сохраняющий здоровье сердца, может способствовать снижению риска тромбозов, инсульта и инфаркта миокарда. Рекомендуемые изменения образа жизни:

- **Отказаться от курения.** Пациентам следует прекратить курить, поскольку никотин вызывает сужение кровеносных сосудов, что повышает риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта.
- **Стремиться достичь здорового веса тела.** Избыточный вес тела или ожирение увеличивает риск возникновения повышенного артериального давления, сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, которые являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.
- **Принимать лекарства.** Некоторым пациентам могут потребоваться лекарства для снижения артериального давления, уровня холестерина и/или контроля течения диабета. Прием лекарств, назначенных врачом для контроля этих заболеваний, позволяет снизить риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта.
- **Выполнять физические упражнения.** Умеренная физическая нагрузка, например пешие прогулки, улучшает кровоснабжение тканей и органов, снижая риск образования тромбов. Выполнение упражнений на растяжку ног и голеностопных суставов также может улучшать кровоснабжение и препятствовать формированию тромбов в венах ног. Врач или физиотерапевт могут составить для вас комплекс упражнений.

Научные разработки и клинические исследования, касающиеся ЭТ

В интересах пациентов отслеживать возможности лечения ЭТ в рамках клинических исследований и участвовать в них при условии соответствия критериям включения. Клинические исследования проводятся для испытания новых лекарств и методов лечения перед тем, как FDA разрешает применять их в качестве стандартного лечения. Многие клинические исследования поддерживаются исследовательскими программами LLS.

Клинические исследования. Каждое новое лекарство или схема лечения изучается в ходе нескольких клинических исследований перед тем как становится частью стандартного лечения. Клинические исследования тщательно разрабатываются и проверяются врачами-экспертами и исследователями, чтобы обеспечить наивысший возможный уровень безопасности и точность научных результатов. Участие в клиническом исследовании, которое проводится надлежащим образом, дает возможность получать наилучшее возможное лечение. Современные методы лечения появились благодаря участию пациентов в ранее проведенных клинических исследованиях. Для получения более подробной информации позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, который поможет найти подходящее клиническое исследование. При необходимости возможно индивидуальное консультирование по вопросам участия в клинических исследованиях, которое проводится медицинскими сестрами, прошедшими специальное обучение.

Направления научных исследований. Клинические исследования проводятся для изучения возможностей лечения разных групп пациентов: пациентов, которым диагноз был поставлен недавно, пациентов с развернутым течением болезни, а также пациентов с непереносимостью или неэффективностью текущих лекарственных препаратов. Иногда участие в клиническом исследовании обеспечивает пациенту наилучшее возможное лечение.

Хотя на сегодняшний день исследователи лучше понимают генетические основы возникновения ЭТ, они до сих пор пытаются улучшить методы лечения этого заболевания. В то время как комбинация низких доз аспирина и гидроксимочевины представляется приемлемой схемой лечения для пациентов старше 60 лет, сохраняется потребность в препаратах для лечения молодых пациентов, — препаратов, способных остановить или замедлить прогрессирование болезни (болезнь-модифицирующие препараты), а также предупредить развитие более серьезного заболевания крови. Ниже приведено краткое описание препаратов, способность которых обеспечивать достижение указанных целей изучается в клинических исследованиях.

Пегинтерферон альфа-2а (Pegasys®). В прошлом применение интерферонов было ограничено, поскольку эти препараты плохо переносились пациентами. Однако в настоящее время интерес ученых привлекла способность

пегинтерферонов вызывать молекулярный ответ у некоторых пациентов. Молекулярный ответ на интерферонотерапию заключается в снижении количества патологически измененных клеток. В настоящее время изучается применение новых лекарственных форм пегинтерферонов, которые предположительно характеризуются лучшей переносимостью, чем старые. В текущих исследованиях сравнивается применение пегинтерферона альфа-2а и гидроксимочевины у пациентов с ЭТ. Исследователи также пытаются установить, приводит ли достижение молекулярного ответа на фоне лечения интерфероном к снижению риска прогрессирования ЭТ с переходом в миелофиброз или в острый миелоидный лейкоз.

Руксолитиниб (Jakafi®). Эффективность руксолитиниба для лечения истинной полицитемии и первичного миелофиброза доказана, и сейчас исследователи изучают возможности его применения у пациентов с ЭТ с непереносимостью или неэффективностью гидроксимочевины, чтобы выяснить, способен ли этот препарат снижать количество тромбоцитов и устранять симптомы, вызванные этим заболеванием.

Результаты лечения пациентов с ЭТ

У пациентов с ЭТ ожидаемая средняя продолжительность жизни почти не уменьшается, если они находятся под медицинским наблюдением профильных специалистов и получают надлежащее лечение. В очень редких случаях ЭТ может трансформироваться в более агрессивное заболевание крови. Пациентам рекомендуется обсудить информацию о своем прогнозе в отношении продолжительности жизни при этом заболевании со своими врачами.

Миелофиброз

Миелофиброз (МФ, английская аббревиатура — MF) — это редкое заболевание, при котором в костном мозге (губчатой ткани, расположенной во внутренней части большинства костей) появляются патологические клетки крови и фиброзные волокна. В костном мозге содержатся незрелые стволовые клетки, также называемые гемопоэтическими стволовыми клетками, которые могут превращаться в любые основные клеточные элементы крови: эритроциты, лейкоциты или тромбоциты. Первичный МФ начинается с появления одной или нескольких мутаций в ДНК одной единственной гемопоэтической стволовой клетки. Мутантная стволовая клетка неконтролируемо делится, копируя свою ДНК, в результате чего образуется множество патологических незрелых клеток крови, которые называются бластами. Эти бласты не созревают до здоровых клеток крови и не способны выполнять функции здоровых клеток крови. Со временем в костном мозге количество образующихся бластов начинает превосходить продукцию здоровых клеток крови.

Исследователи выдвинули теорию, что мутировавшая гемопоэтическая стволовая клетка изменяет свое окружение, высвобождая химические вещества, проводящие к развитию фиброза (рубцевания) губчатой ткани костного мозга. Сеть фиброзных волокон в костном мозге утолщается и становится похожей на рубцовую ткань. Полагают, что существенный вклад в развитие фиброза костного мозга вносят мегакариоциты, крупные клетки костного мозга, представляющие собой один из трех типов кроветворных клеток. Мегакариоциты расщепляются в костном мозге на множество фрагментов, образуя сотни и тысячи тромбоцитов. При миелофиброзе в костном мозге образуется слишком много патологически измененных мегакариоцитов. Эти мегакариоциты высвобождают вещества, которые называются цитокинами. Некоторые исследователи полагают, что эти вещества вызывают воспалительные реакции и стимулируют разрастание фиброзной (соединительной) ткани в костном мозге.

Постепенное замещение костного мозга фиброзной тканью со временем начинает препятствовать выработке здоровых клеток крови. В результате в костном мозге образуется все меньше здоровых клеток крови. Если костный мозг перестает вырабатывать достаточное количество неизмененных эритроцитов, то у пациента возникает анемия. Симптомы анемии включают повышенную утомляемость (упадок сил), слабость и одышку. Если костный мозг не производит достаточное количество здоровых лейкоцитов, то у пациента повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Снижение количества тромбоцитов приводит к возникновению кровотечений или кровоизлияний либо от незначительных воздействий, либо беспричинных. Для восполнения дефицита клеток крови функцию кроветворения могут взять на себя другие органы, такие как печень и селезенка. Это называется экстрамедуллярным (внекостномозговым) кроветворением. Появление очагов экстрамедуллярного кроветворения часто приводит к увеличению селезенки и печени.

У многих пациентов течение МФ со временем ухудшается, и примерно в 10–20% случаев оно прогрессирует с переходом в острый миелоидный лейкоз, агрессивную форму злокачественного заболевания крови. Однако у некоторых пациентов МФ протекает бессимптомно в течение многих лет.

Если МФ — первое МПЗ (английская аббревиатура — MPN), диагностированное у пациента, то это первичный МФ. МФ может быть исходом другого МПЗ — истинной полицитемии (ИП, английская аббревиатура — PV) или эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ, английская аббревиатура — ET). В таких случаях говорят о вторичном МФ. Он может также называться постполицитемическим миелофиброзом или посттромбоцитемическим миелофиброзом соответственно. В 15–20% случаев МФ является исходом ИП или ЭТ. МФ также называют агногенной миелоидной метаплазией, хроническим идиопатическим миелофиброзом и миелосклерозом с миелоидной метаплазией.

Факторы риска, частота и причины возникновения миелофиброза

Частота возникновения. Первичный МФ встречается редко. В Соединенных Штатах Америки частота возникновения (количество новых диагностированных случаев) МФ составляет примерно от 0,1 до 1,0 случаев на 100 000 человек в год. Первичный МФ наиболее часто диагностируется у пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, однако может возникать в любом возрасте.

Причины. Точная причина возникновения первичного МФ до конца не установлена. Исследователи полагают, что в возникновении этого заболевания задействованы белки, которые называются янус-киназами (английская аббревиатура — JAK). Белки-киназы семейства JAK посылают сигналы, влияющие на выработку клеток крови в костном мозге. Эти белки помогают контролировать количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Когда функция JAK-киназ не нарушена, они помогают поддерживать в крови нормальное количество клеточных элементов. Если JAK-киназы посылают слишком много сигналов, то в костном мозге образуется избыток клеточных элементов крови. Это состояние называется гиперактивацией сигнальной системы JAK-киназ. Полагают, что причиной гиперактивации сигнальной системы JAK-киназ, приводящей к МФ, служат мутации в геноме гемопоэтических стволовых клеток. Мутации могут быть как в генах, кодирующих JAK-киназы, так и в генах, влияющих на функцию этих белков.

У подавляющего большинства пациентов с МФ выявляется мутация гена *JAK2*, гена *MPL* или гена *CALR*. Показатели частоты встречаемости этих мутаций у пациентов с МФ:

- Мутация гена *JAK2* — 60%
- Мутация *CALR* — 20–35%
- Мутация *MPL* — 5–8%

Примерно у 10% пациентов с МФ отсутствуют мутации генов *JAK2*, *MPL* или *CALR*. В этом случае говорят о «трижды негативном» МФ, который характеризуется более худшим прогнозом. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выявить другие гены, которые могут иметь отношение к развитию болезни у таких пациентов.

За последние несколько лет у пациентов с первичным МФ было обнаружено множество других генетических мутаций, включая мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* и *SF3B1*. Эти мутации могут возникать в дополнение к мутациям генов *JAK2*, *CALR* или *MPL*, и у одного пациента может выявляться несколько мутаций одновременно. Ученые изучают роль этих и других мутаций в возникновении и прогрессировании МФ.

Как правило, генетические мутации при МФ возникают на протяжении жизни пациента. Эти мутации не наследуются от родителей. Мутации могут быть вызваны как факторами окружающей среды, так и ошибкой, возникшей во время деления клеток. В редких случаях миелофиброзом болеют несколько членов одной семьи. В некоторых семьях, по-видимому, наследуется предрасположенность к развитию МФ, а не мутации, приводящие к его возникновению.

Факторы риска. Фактор риска — это любое обстоятельство, повышающее вероятность возникновения болезни у пациента. Хотя причины возникновения генетических мутаций, связанных с МФ, зачастую неизвестны, установлен ряд факторов риска, повышающих вероятность развития МФ. К ним относятся:

- Возраст. Хотя МФ может возникать в любом возрасте, чаще всего он диагностируется у людей в возрасте 50 лет и старше. Риск заболеть МФ увеличивается с возрастом.
- МПЗ в прошлом. У небольшой доли пациентов с истинной полицитемией или эссенциальной тромбоцитемией их заболевание прогрессирует с переходом в МФ.
- Воздействие определенных химикатов (таких как бензол и толуол). Контакт с этими веществами повышает риск заболеть МФ.
- Облучение. У людей, подвергшихся воздействию больших доз радиации (например, выживших после взрыва атомной бомбы или пострадавших в аварии на атомной электростанции) выше риск заболеть МФ.

Клинические проявления МФ

МФ обычно развивается медленно. На ранних стадиях МФ клинические проявления, как правило, отсутствуют, и это заболевание может быть диагностировано на основании результатов анализов крови, которые выполнялись по другому поводу, например, в рамках плановой проверки здоровья. Однако, по мере ухудшения выработки неизмененных клеточных элементов крови у пациентов могут появиться следующие симптомы:

- Повышенная утомляемость, слабость, одышка, бледность кожи (обычно обусловленные снижением количества эритроцитов, приводящим к анемии)
- Боль в животе, ощущение тяжести или распираания в животе, снижение аппетита и потеря веса тела вследствие увеличения селезенки (спленомегалия)
- Увеличение печени (гепатомегалия)
- Кровотечения или кровоизлияния, возникающие беспричинно или после незначительных воздействий вследствие снижения количества тромбоцитов (тромбоцитопении)
- Ночная потливость
- Зуд кожи
- Лихорадка
- Частые инфекции вследствие снижения количества лейкоцитов
- Боли в костях и суставах
- Потеря веса

Осложнения МФ. По мере прогрессирования МФ могут возникать следующие осложнения:

- **Кровотечение.** По мере прогрессирования МФ количество тромбоцитов в крови пациентов снижается до низких величин, что служит причиной повышенной кровоточивости. При планировании хирургических вмешательств или других медицинских процедур пациентам обязательно следует обсудить проблемы со свертываемостью крови со своими врачами.
- **Боль в животе и спине.** Увеличение селезенки может вызывать боль из-за ее давления на другие органы.
- **Портальная гипертензия.** В норме кровь из селезенки поступает в печень по крупному сосуду, который называется портальной (воротной) веной. При увеличении селезенки усиление кровотока по портальной вене ведет к повышению кровяного давления в ней (портальной гипертензии). Это может привести к избыточному поступлению крови в мелкие вены желудка и пищевода, что может приводить к их разрывам и кровотечению. Портальная гипертензия также может быть вызвана образованием тромба в воротной вене, препятствующего кровотоку.
- **Экстрamedулярный (внекостномозговой) гемопоэз.** Когда костный мозг теряет способность вырабатывать достаточное количество клеток крови, эту функцию могут взять на себя другие органы, такие как селезенка. Это часто приводит к увеличению селезенки. Экстрamedулярный гемопоэз может также приводить к образованию очагов кроветворения в других органах, которые могут стать причиной кровотечений из желудочно-кишечного тракта, кровохарканья или примеси крови в слюне, сдавления спинного мозга или появления судорог.

- **Боль в костях или суставах.** МФ может приводить к уплотнению костного мозга и воспалению соединительной ткани, окружающей кости, что приводит к сильным болям в костях и суставах и их болезненности при пальпации.
- **Подагра.** При МФ в организме повышается выработка мочевой кислоты. При высоком уровне мочевой кислоты в суставах образуются кристаллы, вызывающие острую боль, отек и воспаление суставов.
- **Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, английская аббревиатура — AML)**
Примерно у 15–20% пациентов с МФ заболевание трансформируется в ОМЛ, быстро прогрессирующее злокачественное заболевание крови.

Диагностика МФ

Хотя у пациента могут быть типичные клинические проявления и симптомы МФ, для подтверждения диагноза необходимо выполнить лабораторные анализы. Как правило, врач сначала исключает наличие у пациента других заболеваний и состояний, способных вызывать «реактивный» (или вторичный) миелофиброз. При реактивном миелофиброзе тоже происходит разрастание соединительной ткани (фиброз) в костном мозге, однако, в отличие от первичного МФ, его причины лежат за пределами костного мозга. Реактивный миелофиброз возникает в ответ на другую проблему в организме, в том числе:

- Инфекцию
- Аутоиммунное заболевание
- Другое хроническое воспалительное заболевание
- Волосатоклеточный лейкоз или другое злокачественное заболевание лимфоидной ткани

Реактивный миелофиброз представляет собой обратимый процесс при условии успешного лечения вызвавшей его причины.

Обследование пациентов с подозрением на МФ должно начинаться со сбора подробного медицинского анамнеза (медицинской истории) и проведения физикального (общего) осмотра.

Сбор медицинского анамнеза и врачебный осмотр. Медицинский анамнез должен включать следующие сведения о пациенте:

- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Перенесенные и текущие заболевания, травмы, применявшиеся методы лечения и лекарственные препараты
- История тромбозов (формирования или наличия тромбов в кровеносных сосудах), кровотечений или кровоизлияний
- История заболеваний кровных родственников (поскольку некоторые заболевания могут передаваться по наследству)
- Текущие симптомы

После завершения сбора медицинского анамнеза врач проведет физикальный (общий) осмотр. Во время физикального осмотра врач выслушает легкие и сердце пациента и обследует его тело на предмет клинических признаков инфекционных и других заболеваний. Врач также может пальпировать разные участки тела пациента, чтобы оценить размеры внутренних органов, их консистенцию (мягкость или твердость), а также чтобы выявить болезненность при пальпации. Например, врач может пропальпировать живот пациента, чтобы определить, есть ли увеличение селезенки или печени.

Наконец, будут выполнены анализы крови и костного мозга для выявления патологических изменений. Патогистолог (врач, специализирующийся на выявлении заболеваний путем изучения клеток под микроскопом) проведет ряд анализов для изучения клеток крови и костного мозга. Образцы крови и костного мозга также могут быть исследованы врачом-гемопатологом — специалистом, который изучает и диагностирует заболевания крови.

Общий анализ крови (ОАК, английская аббревиатура — CBC). При проведении этого анализа определяется количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в образце крови. Кроме того, в этом анализе определяется количество богатого железом белка, содержащегося в эритроцитах и переносащего кислород (гемоглобина) и процентное содержание эритроцитов в цельной крови (гематокрит). Уровень эритроцитов у пациентов с МФ часто патологически низкий. Количество лейкоцитов обычно выше нормы (это состояние называется «лейкоцитоз»), но у некоторых пациентов количество лейкоцитов может быть ниже нормы (это состояние называется «лейкопения»). Количество тромбоцитов может быть как выше, так и ниже нормы.

Мазок периферической крови. При этом анализе небольшое количество периферической крови исследуется под микроскопом. Патогистолог оценивает размеры, форму и внешний вид клеточных элементов крови в мазке, а также проверяет наличие бластных (незрелых) клеток. Бластные клетки в норме обнаруживаются только в костном мозге и отсутствуют в периферической крови у здоровых людей. У пациентов с МФ в периферической крови часто обнаруживаются патологические каплевидные эритроциты и незрелые клетки.

Развернутый биохимический анализ крови. Это совокупность разных анализов крови, в которых измеряются уровни определенных веществ, которые выделяются в кровь разными органами и тканями. К этим веществам относятся электролиты (такие как натрий, калий и хлориды), жиры, белки, глюкоза (сахар крови) и ферменты. Биохимический анализ крови позволяет получить важную информацию о том, насколько хорошо работают почки, печень и другие органы пациента. У пациентов с МФ часто обнаруживаются повышенные уровни мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ, английская аббревиатура — LDH), щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови. Врач может также проверить уровни эритропоэтина, ферритина и железа в сыворотке крови, а также железосвязывающую способность сыворотки крови.

Аспирация и биопсия костного мозга. Эти исследования применяются для изучения состава костного мозга и обычно выполняются одновременно.

Образцы костного мозга обычно получают из тазовой (подвздошной) кости пациента после обезболивания места пункции. Для получения аспирата костного мозга в губчатое вещество тазовой кости вводится полая игла, через которую получают жидкий образец костного мозга, содержащий клетки. Для выполнения биопсии костного мозга используется более толстая игла, с помощью которой получают маленький кусочек кости, содержащий костный мозг. Патогистолог исследует образцы под микроскопом и изучает хромосомы в клетках крови. Это необходимо для того, чтобы отличить МФ от других форм МПЗ. У пациентов с МФ повышено количество мегакариоцитов с патологически измененными формой и размерами, а также отмечается разрастание соединительной ткани (фиброз) в костном мозге. У некоторых пациентов с МФ при аспирации не удается получить образец жидкой части костного мозга из-за фиброзных изменений. Из-за разрастания соединительной ткани при попытке аспирации материал костного мозга в иглу не поступает (так называемая «сухая пункция»), что указывает на отсутствие в нем клеток.

Молекулярная диагностика. Молекулярные генетические анализы представляют собой очень чувствительные методики, которые применяются для выявления конкретных мутаций в генах. В диагностические критерии Всемирной организации здравоохранения 2016 года было включено проведение молекулярного анализа на наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* при подозрении на наличие миелофиброза. Если у пациента нет ни одной из этих мутаций, врач может провести анализ на другие мутации.

Визуализационные исследования. Для определения размеров селезенки можно выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ). Для выявления изменений в костном мозге, характерных для миелофиброза, можно выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ, английская аббревиатура — MRI).

HLA-типирование. HLA-типирование следует проводить пациентам, которые являются кандидатами на аллогенную трансплантацию стволовых клеток. Для HLA-типирования у пациентов берут кровь. HLA (человеческие лейкоцитарные антигены) — это белки, обнаруживаемые на поверхности большинства клеток в организме человека. Эти белки определяют индивидуальность организма как отдельной тканевой системы. Белки HLA играют важную роль в формировании иммунного ответа организма на вещества чужеродной природы, помогая организму отличать собственные клетки от чужих. Перед проведением трансплантации донорских стволовых клеток обязательно проводится проверка совместимости тканей донора и пациента по HLA-антигенам. HLA-типирование не применяется для диагностики МФ. Тем не менее это очень важный анализ для пациентов с МФ, у которых есть показания к проведению аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Критерии диагностики первичного миелофиброза. В 2016 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала новые критерии для диагностики первичного МФ. Для диагностики МФ необходимо наличие всех трех основных критериев и не менее одного дополнительного критерия, перечисленных ниже.

Три основных критерия

1. Пролиферация патологически измененных мегакариоцитов в сочетании с фиброзом костного мозга
2. Исключение других заболеваний и состояний, определенных критериями Всемирной организации здравоохранения, таких как эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, *BCR-ABL1*-позитивный хронический миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы и прочие миелоидные опухолевые заболевания крови
3. Наличие мутации в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*, либо другого клонального маркера (генетической мутации), например мутации в гене *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, или отсутствие реактивного миелофиброза

Дополнительные критерии

Наличие **не менее одного** критерия из числа перечисленных ниже, подтвержденного результатами двух последовательно проведенных анализов:

- Анемия, для которой нет других причин, **или**
- Количество лейкоцитов не менее $11 \times 10^9/\text{л}$, **или**
- Пальпируемая увеличенная селезенка, **или**
- Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ, английская аббревиатура — LDH) выше верхней границы нормы, **или**
- Наличие незрелых клеточных форм в периферической крови (состояние, которое называется «лейкоэритробластоз»)

Составление плана лечения МФ. Прогноз и варианты лечения для пациентов с МФ зависят от совокупности определенных факторов. Для оценки эффективности разных вариантов лечения врачи используют прогностические балльные шкалы. Для оценки «прогноза» пациента с МФ, иными словами — определения наиболее вероятного варианта течения болезни, разработано несколько балльных шкал. Например, «хороший» прогноз говорит о том, что ожидается благоприятный исход болезни. Три наиболее распространенных прогностических балльных шкалы, применяющихся для стратификации риска: Международная прогностическая балльная шкала (английская аббревиатура — IPSS), Динамическая международная прогностическая балльная шкала (английская аббревиатура — DIPSS), а также Расширенная динамическая международная прогностическая балльная шкала (английская аббревиатура — DIPSS-Plus).

Прогностическая шкала DIPSS-Plus учитывает следующие восемь факторов риска:

1. Возраст старше 65 лет
2. Концентрация гемоглобина ниже 10 г/дл
3. Количество лейкоцитов свыше $25 \times 10^9/\text{л}$

4. Количество бластов в периферической крови не менее 1%
5. Конституциональные (общие) симптомы (слабость, ночная потливость, лихорадка, необъяснимая потеря веса и т. д.)
6. Потребность в переливаниях эритроцитарной массы
7. Количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$
8. Неблагоприятный кариотип (хромосомная патология)

По шкале DIPSS-Plus на основании наличия или отсутствия восьми факторов риска выделяются четыре группы риска. Пациентов, не имеющих факторов риска, относят к категории низкого риска; пациентов с одним фактором риска относят к первой категории промежуточного риска; пациентов с двумя или тремя факторами риска относят ко второй категории промежуточного риска; пациентов с четырьмя и более факторами риска относят к категории высокого риска.

Исследователи также начали включать в оценку прогноза пациента его мутационный статус. Например, определенные генетические мутации у пациентов с МФ, такие как мутации в гене *CALR*, в целом ассоциируются с лучшим прогнозом в отношении срока общей выживаемости, чем у пациентов с мутациями в гене *JAK2* или гене *MPL*. По мере расширения знаний о генетических факторах развития МФ исследователи со временем будут учитывать эти сведения для составления плана лечения.

Каждый случай уникален, и все пациенты должны быть обследованы гематологом-онкологом (врачом, который специализируется на лечении злокачественных болезней крови). Пациенты, которым поставлен диагноз МФ, следует обращаться за направлением в специализированный центр с опытом лечения МФ. Очень важно, чтобы пациенты обсуждали со своими врачами все доступные методы лечения, включая применяемые в рамках клинических исследований.

Для получения более подробной информации о том, как выбрать врача либо клинику, ознакомьтесь с публикацией LLS под названием *Choosing a Blood Cancer Specialist or Treatment Center* (доступна на английском и испанском языках).

Лечение МФ

Для лечения первичного МФ применяются те же методы, что и для лечения вторичных форм этого заболевания (постполицитемического и посттромбоцитемического МФ). Однако не существует единого метода лечения, одинаково эффективного для всех пациентов с МФ. У пациентов с МФ могут быть разные клинические проявления и обстоятельства, требующие применения разных методов лечения. У некоторых пациентов с МФ в течение многих лет болезнь течет бессимптомно и не требует немедленного лечения. Тем не менее, все пациенты с МФ должны находиться под тщательным медицинским наблюдением у специалистов.

Лекарства, способного излечить МФ, не существует. Единственный метод лечения, потенциально способный излечить пациента от МФ — это аллогенная

трансплантация стволовых клеток. Однако эту процедуру рискованно проводить пожилым пациентам и пациентам, имеющим сопутствующие заболевания. Поскольку МФ в основном болеют люди пожилого возраста, трансплантация стволовых клеток как метод лечения не показана большинству пациентов с МФ. Лечение МФ у большинства пациентов направлено на устранение симптомов болезни и предупреждение осложнений, продление срока жизни и повышение ее качества.

Пациенты с МФ из категории низкого риска. Лечение пациентов из категории низкого риска может включать:

Пациенты с бессимптомным течением болезни. Пациенты, у которых отсутствуют симптомы болезни (бессимптомное течение МФ), а также нет признаков анемии, увеличения селезенки или других осложнений, обычно не получают лечения. У некоторых пациентов бессимптомное стабильное течение болезни сохраняется в течение многих лет. Однако за состоянием пациентов из категории низкого риска следует тщательно следить, регулярно проводя медицинские осмотры и обследования, чтобы не пропустить симптомы, свидетельствующие о прогрессировании болезни.

Пациенты с симптоматическим течением болезни. Лечение пациентов из категории низкого риска, у которых есть симптомы, может включать:

- Руксолитиниб (Jakafi®) **или**
- Интерферон-альфа (Intron A, Roferon-A, Pegasys), хотя лучше всего применять эти препараты в рамках клинического исследования

Пациенты с МФ из категорий промежуточного и высокого риска. Лечение пациентов из первой категории промежуточного риска может включать:

- Руксолитиниб (Jakafi®) **или**
- Аллогенную трансплантацию стволовых клеток (в некоторых случаях)

Решение о проведении аллогенной трансплантации стволовых клеток пациентам из второй категории промежуточного риска и из категории высокого риска принимается в индивидуальном порядке. Пациентам, которые соответствуют критериям, трансплантация стволовых клеток может быть проведена вскоре после установления диагноза.

Пациентам, которым не показана аллогенная трансплантация стволовых клеток, следует настоятельно рекомендовать участие в клинических исследованиях. В иных случаях пациентам можно назначать руксолитиниб для уменьшения симптомов и увеличения селезенки.

Медикаментозная терапия. Для лечения пациентов с МФ применяются следующие лекарственные препараты:

- Руксолитиниб (Jakafi®). Руксолитиниб является ингибитором киназ JAK1/JAK2 в виде таблеток для приема внутрь. Этот препарат отпускается по рецепту. Белки-киназы семейства JAK посылают сигналы, влияющие

на выработку клеток крови в костном мозге. Если JAK-киназы посылают слишком много сигналов, то в организме образуется избыток клеточных элементов крови. Руксолитиниб ингибирует JAK-белки и подавляет чрезмерную стимуляцию костного мозга. Он одобрен FDA для лечения пациентов с миелофиброзом промежуточного или высокого риска, в том числе первичного миелофиброза, вторичного постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза. Наиболее частыми побочными эффектами этого препарата являются низкое количество тромбоцитов, низкое количество эритроцитов, беспричинное образование синяков, головокружение и головные боли. У этого препарата для приема внутрь отсутствуют значимые токсические эффекты, однако со временем возможно повышение риска инфекционных осложнений, таких как пневмония и инфекции мочевых путей, а также опоясывающего лишая.

- Интерферон-альфа (Intron A, Roferon-A, Pegasys) для подкожного введения представляет собой синтетический аналог вещества, вырабатываемого клетками организма для борьбы с инфекционными возбудителями и опухолями. Он применяется с целью уменьшения размеров селезенки, уменьшения боли в костях и снижения повышенного количества тромбоцитов у некоторых пациентов с МФ. Интерферон-альфа, действуя на иммунную систему, может ухудшить течение заболевания щитовидной железы, сахарного диабета и аутоиммунных болезней, а также способен вызвать или ухудшить депрессию.

Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках), перечнем лекарств на сайте LLS по адресу www.LLS.org/drugs (на английском языке), а также посетите сайт FDA с информацией о лекарственных препаратах по ссылке <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (на английском языке).

Трансплантация стволовых клеток. Аллогенная трансплантация стволовых клеток в настоящее время является единственным методом, позволяющим добиться излечения пациентов с МФ, но при этом характеризуется высоким риском побочных эффектов, угрожающих жизни. При проведении этой процедуры пациент получает высокие дозы химиотерапевтических препаратов или облучения с целью уничтожения пораженного костного мозга. Затем пациенту путем инфузии вливают здоровые кроветворные (гемопоэтические) стволовые клетки от совместимого донора (родственного или неродственного, имеющего совместимые стволовые клетки). Трансплантированные здоровые клетки донора переходят в костный мозг пациента, замещая его дефектные стволовые клетки. Новые клетки размножаются и созревают, образуя здоровые эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Аллогенную трансплантацию стволовых клеток, как правило, рискованно проводить пожилым пациентам и пациентам, имеющим сопутствующие заболевания. По этой причине ее рекомендуется проводить молодым пациентам, у которых нет сопутствующих проблем со здоровьем. Тем не менее, аллогенную

трансплантацию стволовых клеток можно выполнять и пожилым пациентам при тщательном взвешивании всех медицинских факторов. Возможность проведения трансплантации определяется медицинскими показаниями и наличием донора.

Для лечения некоторых пациентов с МФ также применяется немиелоаблативная аллогенная трансплантация стволовых клеток (с предшествующей подготовкой сниженной интенсивности, т. е. без полного уничтожения собственных гемопоэтических клеток). Для подготовки к этой процедуре применяются более низкие дозы химиотерапевтических препаратов и/или облучения по сравнению с дозами, применяющимися для проведения стандартной процедуры аллогенной трансплантации стволовых клеток. Этот подход может иметь преимущество при лечении пожилых пациентов и пациентов с сопутствующей патологией, которые не способны перенести режим подготовки к стандартной трансплантации аллогенных стволовых клеток с применением высоких доз химиотерапевтических препаратов.

Вопрос о том, является ли трансплантация стволовых клеток возможным методом лечения для конкретного пациента, следует обсудить с лечащим врачом. Более подробная информация о трансплантации стволовых клеток содержится в бесплатной публикации LLS под названием *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation* (доступна на английском и испанском языках).

Побочные эффекты лечения МФ. Побочные эффекты лечения МФ зависят от многих факторов, в том числе от вида лечения, доз препаратов, возраста пациента и сопутствующих заболеваний. Лечение может сопровождаться повышенной утомляемостью, может появиться тошнота, лихорадка, озноб, головокружение, одышка, периферическая нейропатия (ощущение покалывания, жжения, онемения или боль в кистях и ступнях), временная потеря волос и другие побочные эффекты.

Очень важно отслеживать и устранять побочные эффекты. Пациентам следует обсудить любые вопросы и проблемы, связанные с побочными эффектами, со своим врачом. Большинство побочных эффектов преходящие и исчезают после завершения лечения. Для получения более подробной информации о конкретных препаратах ознакомьтесь с бесплатной публикацией LLS под названием *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (доступна на английском и испанском языках).

Поддерживающая терапия для пациентов с МФ

Поддерживающая терапия проводится для улучшения качества жизни пациентов с МФ. Цель поддерживающего лечения состоит в том, чтобы предупредить или устранить симптомы МФ.

Анемия. Анемия выявляется у более чем 50% пациентов с МФ на момент установления диагноза. Перед рассмотрением возможных вариантов лечения очень важно выявить и устранить наиболее частые причины анемии, такие как кровотечение, дефицит железа, дефицит витамина B12 и дефицит фолиевой кислоты. Пациентам с симптомами, вызванными анемией, рекомендуются переливания крови. Переливания крови повышают количество эритроцитов

и облегчают симптомы, связанные с анемией, такие как повышенная утомляемость и слабость. Показания к применению дополнительных методов лечения зависят от уровня эритропоэтина (ЭПО, английская аббревиатура — ЕРО) в сыворотке крови.

Лечение пациентов с уровнем ЭПО в сыворотке крови ниже 500 МЕ/мл может включать:

- Эритропоэз-стимулирующие агенты (дарбэпоэтин-альфа или эпоэтин-альфа). Эритропоэтин — это вещество, вырабатываемое почками и стимулирующее производство новых эритроцитов в костном мозге. Эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА, английская аббревиатура — ESA) синтезируются в лабораторных условиях и также стимулируют выработку эритроцитов в костном мозге.

Лечение пациентов с уровнем ЭПО в сыворотке крови не менее 500 МЕ/мл может включать:

- Даназол или другие андрогены, представляющие собой синтетические аналоги мужских гормонов (андрогенов), которые способны усилить выработку эритроцитов.
- Талидомид (Thalomid®) или леналидомид (Revlimid®) — иммуномодулирующие препараты (английская аббревиатура — IMiD) для приема внутрь, которые способны увеличить количество эритроцитов. Эти препараты могут назначаться в комбинации с преднизолоном (стероидным препаратом).

Увеличение селезенки (спленомегалия) У многих пациентов с МФ выявляется увеличение селезенки, которое может проявляться дискомфортными ощущениями в животе, болью в левом подреберье и ощущением тяжести и распирания в левом боку натощак или после небольшого количества еды. Существует несколько способов устранить болезненные ощущения, связанные с увеличением селезенки. К ним относятся:

- Руксолитиниб (Jakafi®) — ингибитор JAK-киназ, принимаемый внутрь. У некоторых пациентов этот препарат уменьшает размеры селезенки.
- Гидроксимочевина (Hydrea®) — химиотерапевтический препарат, принимаемый внутрь, который способен уменьшать размеры увеличенной селезенки и облегчать симптомы, связанные со спленомегалией.
- Интерферон-альфа (Intron A, Roferon-A, Pegasys) — лекарственные препараты, которые также помогают при увеличении селезенки.
- Возможность хирургического удаления селезенки (спленэктомия) рассматривается в случаях, когда другие методы лечения не способны уменьшить боль или справиться с осложнениями, связанными с увеличением селезенки. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск этой процедуры.
 - Польза состоит в облегчении симптомов, уменьшении портальной гипертензии (давления в портальной вене), а также в снижении потребности в переливаниях эритроцитов.

- Возможные риски этой процедуры включают кровотечения, образование тромбов, инфекции, увеличение печени и повышение количества тромбоцитов.
- Лучевая терапия с применением рентгеновских лучей высокой мощности для уменьшения размеров селезенки. При неэффективности других методов лечения, когда хирургическое удаление увеличенной селезенки сопровождается неприемлемым риском, можно применить лучевую терапию для уменьшения ее размеров.

Тромбоцитоз и лейкоцитоз. Некоторые пациенты с МФ страдают от тромбоцитоза — состояния, при котором в костном мозге образуется слишком много тромбоцитов. Другие пациенты с МФ страдают от лейкоцитоза — состояния, при котором в костном мозге образуется слишком много лейкоцитов. Для снижения повышенного количества тромбоцитов и лейкоцитов может применяться химиотерапевтический препарат, который называется гидроксимочевина (Hydrea®). Этот препарат также способен устранить другие симптомы МФ, включающие увеличенную селезенку, ночную потливость и потерю веса. Пациентам с низким количеством лейкоцитов или тяжелой анемией лечение гидроксимочевиной противопоказано. При длительном применении этот препарат может привести к появлению язв на коже.

Научные разработки и клинические исследования, касающиеся МФ

В интересах пациентов отслеживать возможности лечения в рамках клинических исследований и участвовать в них при условии соответствия критериям включения. Клинические исследования проводятся для испытания новых лекарств и методов лечения перед тем, как FDA разрешает применять их в качестве стандартного лечения. Многие клинические исследования поддерживаются исследовательскими программами LLS.

Клинические исследования. Каждое новое лекарство или схема лечения изучается в ходе нескольких клинических исследований перед тем как становится частью стандартного лечения. Клинические исследования тщательно разрабатываются и проверяются врачами-экспертами и исследователями, чтобы обеспечить наивысший возможный уровень безопасности и точность научных результатов. Участие в клиническом исследовании, которое проводится надлежащим образом, дает возможность получать наилучшее возможное лечение. Современные методы лечения появились благодаря участию пациентов в ранее проведенных клинических исследованиях. Для получения более подробной информации позвоните по телефону (800) 955-4572, чтобы поговорить с консультантом LLS, который поможет найти подходящее клиническое исследование. При необходимости возможно индивидуальное консультирование по вопросам участия в клинических исследованиях, которое проводится медицинскими сестрами, прошедшими специальное обучение.

Направления научных исследований. Клинические исследования проводятся для изучения возможностей лечения разных групп пациентов: пациентов, которым диагноз был поставлен недавно, пациентов с развернутым течением болезни, а также пациентов с непереносимостью или неэффективностью текущих лекарственных препаратов. Иногда участие в клиническом исследовании обеспечивает пациенту наилучшее возможное лечение.

Например, открытие мутации гена *JAK2* в 2005 году послужило толчком для проведения клинических исследований для оценки возможностей применения нескольких ингибиторов JAK-киназ в лечении МФ. Мутация гена *JAK2* — одна из нескольких генетических мутаций, которые, как полагают, связаны с возникновением МФ. Также изучаются возможности применения комбинаций ингибиторов JAK-киназ с другими препаратами — иммуномодулирующими средствами, андрогенами и ингибиторами других сигнальных путей (помимо пути JAK-киназ). Применение комбинаций препаратов может принести дополнительную пользу, в том числе уменьшить анемию, усилить и/или увеличить продолжительность лечебного эффекта. Кроме того, ведутся разработки лекарств для лечения анемии и уменьшения роста фиброзной ткани в костном мозге.

Далее приведено краткое описание лекарственных препаратов, возможности применения которых для лечения МФ в настоящее время изучаются в клинических исследованиях.

- Ингибиторы JAK-киназ в клинических исследованиях эффективно уменьшали размеры селезенки и облегчали симптомы болезни, такие как ночная потливость и повышенная утомляемость. Возможно, они также способны уменьшать анемию. Новые препараты из этой группы включают пакритиниб (SB1518) и NS-018.
- Ингибиторы деацетилазы гистонов (английская аббревиатура — HDAC) играют важную роль в регуляции экспрессии генов. В настоящее время проводится клиническое исследование, в котором изучается применение панобиностага (Farydak®) в сочетании с руксолитинибом у пациентов с МФ (препарат Farydak® одобрен FDA для лечения множественной миеломы). Прациностаг — еще один ингибитор HDAC, проходящий клинические исследования.
- Антифиброзные препараты препятствуют процессам репарации тканей и фиброза. PRM-151 — антифиброзный препарат, и в настоящее время проверяются его возможности предотвращать и/или даже обращать вспять фиброз костного мозга у пациентов с МФ. Лизилоксидаза (английская аббревиатура — LOX) и лизилоксидазоподобный белок (английская аббревиатура — LOXL) также относятся к антифиброзным препаратам, которые в настоящее время изучаются в клинических исследованиях.
- Иметелстат — ингибитор теломеразы, подавляющий способность делящихся клеток исправлять повреждения ДНК, возникающие во время деления. Сейчас изучаются способности этого препарата уменьшать фиброз костного мозга, улучшать его функцию и показатели крови.

Результаты лечения пациентов с МФ

Прогноз (возможный исход болезни) у пациентов с МФ может быть разным. У каждого пациента следует индивидуально оценивать прогностические факторы риска.

Медианная выживаемость при МФ составляет примерно 15,4 года у пациентов из категории низкого риска, 6,5 лет у пациентов из первой категории промежуточного риска, 2,9 года у пациентов из второй категории промежуточного риска и 1,3 года у пациентов из категории высокого риска. Однако некоторые пациенты после установления диагноза живут еще несколько десятилетий. Важно понимать, что сведения по исходам данного заболевания отражают усредненные данные по результатам лечения пациентов с МФ из разных групп риска и не позволяют дать точный прогноз в отношении индивидуальных случаев. По этой причине пациентам рекомендуется обсудить информацию о своем прогнозе при этом заболевании со своими врачами.

Нормальный состав крови и костного мозга

Кровь. Кровь — это жидкость, которая течет по артериям и венам. Она доставляет кислород и питательные вещества к живым клеткам и уносит отходы их жизнедеятельности. Она также содержит иммунные клетки, которые борются с инфекциями, и тромбоциты, которые способны остановить кровотечение из поврежденного сосуда.

Кровь состоит из плазмы и клеточных элементов.

Плазма. Плазма большей частью состоит из воды, в которой растворены разные химические вещества. Ниже приведено краткое описание этих веществ, у каждого из которых своя особая роль.

- Белки
 - Альбумин — основной белок крови
 - Белки-факторы свертывания крови, которые вырабатываются в печени
 - Эритропоэтин — вырабатываемый почками белок, стимулирующий образование эритроцитов
 - Иммуноглобулины — белки, помогающие организму бороться с инфекциями
- Гормоны, в том числе инсулин и кортикостероиды
- Минералы, в том числе железо и магний
- Витамины, в том числе фолаты и витамин B12
- Электролиты, в том числе ионы кальция, калия и натрия

Клетки периферической крови. В плазме содержатся клеточные элементы трех типов.

- Эритроциты (которые переносят кислород)
 - Они составляют чуть меньше половины общего объема крови.
 - Они наполнены гемоглобином — белком, который в легких соединяется с кислородом и переносит его к клеткам по всему телу. Затем гемоглобин соединяется с углекислым газом, который выделяется клетками, и переносит его в легкие, где он удаляется из организма с выдыхаемым воздухом.
- Тромбоциты
 - Это клеточные фрагменты, размер которых составляет одну десятую от размера эритроцита.
 - Они помогают остановить кровотечение из поврежденного сосуда. Например, при порезе повреждается стенка кровеносного сосуда. Тромбоциты прилипают к месту разрыва сосудистой стенки, слипаются вместе и образуют сгусток, перекрывающий поврежденный участок.

В образовании сгустка также участвуют белки-факторы свертывания крови, в том числе фибрин, и электролиты, такие как кальций.

- Лейкоциты (клетки, которые борются с инфекцией). Лейкоциты делятся на несколько типов, в том числе:
 - Нейтрофилы. Эти иммунные клетки являются фагоцитами. Это означает, что они «едят клетки». Они помогают бороться с возбудителями инфекций путем «поедания» микроорганизмов и высвобождения ферментов, убивающих их. Нейтрофилы относятся к гранулоцитам — лейкоцитам, в цитоплазме которых содержатся мелкие частицы.
 - Эозинофилы и базофилы. Это иммунные клетки, которые содержат гранулы (мелкие частицы). Эозинофилы играют важную роль в развитии аллергических реакций и борьбе с паразитарными инфекциями. Базофилы играют роль в развитии аллергических реакций и бронхиальной астмы.
 - Моноциты. Эти иммунные клетки также являются фагоцитами. Они могут выходить из кровотока в ткани и атаковать проникших в организм возбудителей инфекций. Они перемещаются в тканях, убивая микроорганизмы, поглощая чужеродные частицы и удаляя мертвые клетки.
 - Лимфоциты. Лейкоциты этого вида в основном находятся в лимфатических узлах, селезенке и лимфатических сосудах. Они играют важную роль в иммунной системе. Лимфоциты делятся на три типа:
 - Т-лимфоциты (Т-клетки)
 - В-лимфоциты (В-клетки)
 - Натуральные киллеры (НК, английская аббревиатура — NK)

Новые эритроциты, тромбоциты и большинство лейкоцитов образуются в костном мозге — губчатой ткани, которая находится во внутренних полостях крупных костей. Образование новых клеток крови регулируется потребностями организма. В человеческом организме ежедневно образуются миллиарды новых клеток крови на замену старым и «изношенным». Некоторые факторы могут стимулировать организм вырабатывать дополнительные клетки крови. Например, при инфекционных заболеваниях костный мозг вырабатывает и высвобождает больше лейкоцитов, чем обычно.

Хотя эритроциты, лейкоциты и тромбоциты различаются по своему внешнему виду и функциям, все они происходят от одного типа неспециализированных недифференцированных клеток, которые называются гемопоэтическими стволовыми клетками. Гемопоэтические (кроветворные) стволовые клетки находятся в костном мозге бедренных костей, костей таза, позвонков и ребер. Неспециализированные гемопоэтические стволовые клетки, созревая, превращаются в специализированные клетки, выполняющие конкретные функции. Например, гемопоэтическая стволовая клетка может превратиться в эритроцит, переносящий кислород по всему организму, либо в нейтрофил, который помогает бороться с инфекциями и относится к лейкоцитам. Процесс,

в ходе которого незрелая клетка становится зрелой и способной выполнять свои функции, называется «дифференцировкой».

Процесс образования клеток крови, их дифференцировки и созревания называется гемопоэзом (см. рис. 1). Когда стволовая клетка делится, каждая «дочерняя» клетка может либо остаться стволовой клеткой, либо встать на путь дифференцировки и превратиться в специализированную клетку — эритроцит, лейкоцит или тромбоцит. Если дочерняя клетка встает на путь дифференцировки, то она превращается в промежуточную клетку. Промежуточная клетка называется «клеткой-прекурсором» или «клеткой-предшественницей». В то время как стволовая клетка остается незрелой и неспециализированной, клетка-предшественница делится и проходит ряд последовательных стадий развития, с каждым разом увеличивая степень своей дифференцировки до превращения в зрелую клетку крови.

Гемопоэтическая стволовая клетка может дать начало лимфоидному ростку и миелоидному ростку. Из лимфоидных стволовых клеток образуются клетки-предшественницы лимфопоэза. Разные типы клеток-прекурсоров или клеток-предшественниц дифференцируются до зрелых клеток крови разных типов. В процессе дифференцировки клетки-предшественницы или прекурсоры лимфопоэза созревают до Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров.

Из миелоидных стволовых клеток образуются клетки-предшественницы миелопоэза. Эти клетки-прекурсоры или клетки-предшественницы превращаются в зрелые клетки крови, включая эритроциты, тромбоциты и конкретные типы лейкоцитов (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы и моноциты). Например, клетка-предшественница миелопоэза, чтобы прекратиться в нейтрофил, проходит разные стадии дифференцировки: клетка-предшественница миелопоэза → промиелоцит → миелоцит → метамиелоцит → палочкоядерный нейтрофил → сегментоядерный нейтрофил.

У здоровых лиц стволовые клетки костного мозга непрерывно вырабатывают новые клетки крови. Созревшие клетки крови покидают костный мозг и перемещаются в кровотоки.

Созревание клеток крови и лимфоцитов



Рис. 1. | Стволовые клетки превращаются в клетки крови (гемопоэз) и лимфоидные клетки.

Медицинские термины

Аллогенная трансплантация стволовых клеток. Метод лечения, при котором для восстановления клеток костного мозга и крови применяются донорские стволовые клетки. Более подробная информация содержится в бесплатной публикации LLS под названием *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation* (доступна на английском и испанском языках).

Анемия. Заболевание, при котором количество эритроцитов ниже нормальных значений, что снижает способность крови переносить кислород. При тяжелой анемии появляется бледность кожи, слабость, повышенная утомляемость и одышка.

Аспирация костного мозга. Процедура, при которой извлекается образец жидкой части костного мозга для исследования его клеток с диагностической целью. Образец костного мозга обычно берут из тазовой (подвздошной) кости. После обезболивания участка пункции берут образец жидкой части костного мозга при помощи специальной иглы, которую вводят в костномозговую полость тазовой кости. Обычно аспирацию и биопсию костного мозга выполняют одновременно.

Белые кровяные тельца. См. Лейкоцит.

Биопсия костного мозга. Процедура забора и исследования клеток костного мозга для выявления в них патологических изменений. Этот анализ отличается от аспирации костного мозга, поскольку в этом случае извлекается небольшой кусочек кости с костным мозгом, обычно из тазовой (подвздошной) кости. После обезболивания участка пункции извлекают маленький кусочек из сердцевины кости с помощью особой полой иглы для выполнения трепан-биопсии. Аспирация костного мозга и биопсия костного мозга могут выполняться как амбулаторно, так и в больнице. Эти две диагностические процедуры почти всегда выполняются одновременно.

Бластная клетка. Молодая (незрелая) клетка крови.

Гематокрит. Процентное содержание эритроцитов в цельной крови.

Гематолог. Врач, специализирующийся на лечении болезней крови.

Гемоглобин. Железосодержащее вещество, переносящее кислород по всему организму. Уменьшение количества эритроцитов приводит к снижению концентрации гемоглобина в крови. Это состояние называется анемией.

Гемопатолог. Врач, прошедший специальное обучение диагностике болезней крови путем исследования препаратов крови, костного мозга, лимфатических узлов и других тканей под микроскопом.

Гемопоз. Образование и созревание новых клеток крови в костном мозге.

Гемопозитические стволовые клетки. Незрелые клетки, из которых в результате дифференцировки и созревания получаются все виды клеток крови: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Также они называются стволовыми клетками крови.

Ген янус-киназы-2 (JAK2). Этот ген кодирует белок, стимулирующий рост и деление клеток. JAK2-белок играет важную роль в регуляции выработки клеток крови.

Гепатомегалия. Увеличение печени.

Гиперклеточность. Избыточное количество клеток, например в костном мозге.

ДНК. Сокращенное название дезоксирибонуклеиновой кислоты — генетического материала, содержащегося во всех клетках. ДНК передается в новые клетки во время процесса клеточного деления. Изменение или мутация в ДНК может привести к гибели клетки, изменению функции клетки и, в некоторых случаях, к развитию злокачественной опухоли.

Зуд. Ощущение, вызывающее сильное непреодолимое желание почесать раздраженный участок.

Инсульт. Нарушение притока крови к участку мозга, приводящее к повреждению его клеток. Причинами инсульта служат тромбы и разрывы сосудов мозга. Признаки инсульта включают головокружение, потерю чувствительности, мышечную слабость в одной половине тела, нарушение активной речи, письма и способности воспринимать чужую речь.

Истинная полицитемия (ИП, английская аббревиатура — PV).

Заболевание, при котором в костном мозге вырабатывается слишком много эритроцитов, что приводит к патологическому сгущению крови. Количество лейкоцитов и тромбоцитов также могут быть выше нормы.

Кариотип. Описание внешнего вида полного набора хромосом. Отражает размеры, форму и количество хромосом в образце клеток.

Клиническое исследование. Тщательно спланированное и контролируемое медицинское научное исследование для оценки эффективности новых подходов к лечению пациентов. Цель проведения клинических исследований в области злокачественных болезней крови состоит в разработке новых методов лечения, повышении качества жизни пациентов и увеличении срока продолжительности жизни.

Клональная опухоль. Клональная опухоль начинается с возникновения одного или нескольких изменений в ДНК одной единственной стволовой клетки в костном мозге.

Конституциональные симптомы. Повышенная утомляемость (упадок сил), потеря веса, ночная потливость, субфебрильная лихорадка.

Костный мозг. Губчатая ткань, заполняющая внутренние полости крупных костей, где происходит образование клеток крови.

Красные кровяные тельца. См. Эритроцит.

Кровотечение/кровоизлияние. Потеря крови из поврежденных кровеносных сосудов. Значимое кровотечение обычно приводит к большой потере крови за короткое время.

Кровяная пластинка. См. Тромбоцит.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ, английская аббревиатура — LDH). Один из ферментов, который содержится в крови и других тканях организма. Участвует в процессе выработки энергии в клетках. Повышенное количество лактатдегидрогеназы в крови может указывать на повреждение тканей, а также может быть симптомом некоторых типов злокачественных процессов и других заболеваний.

Легочная эмболия. Состояние, при котором одна или несколько артерий в легких закупоривается тромбом.

Лейкоцит. Тип клеток крови, образующий часть иммунной системы организма, которая борется с возбудителями инфекций. Выделяют пять типов лейкоцитов: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты. Раньше лейкоциты называли «белыми кровяными тельцами».

Лейкоцитоз. Повышение общего количества лейкоцитов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ, английская аббревиатура — MRI).

Диагностический метод, в котором используются магнитное поле и радиоволны для получения изображений органов и тканей. Он отличается от компьютерной томографии (КТ, английская аббревиатура — СТ) тем, что пациент не подвергается воздействию рентгеновских лучей. Медицинские работники применяют МРТ для измерения размеров (или выявления изменения размеров) разных органов, в том числе лимфатических узлов, печени и селезенки, а также опухолевых очагов.

Мазок периферической крови. Процедура, при которой образец крови исследуется под микроскопом для подсчета клеток крови разных типов, а также для оценки отклонений внешнего вида клеток.

Миелодиспластический синдром (МДС, английская аббревиатура — MDS).

Разновидность опухолевого заболевания крови, при котором в костном мозге не вырабатывается достаточное количество здоровых клеток крови. Снижение количества здоровых клеток крови может вызывать анемию, инфекции или кровотечения.

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ, английская аббревиатура — MPN).

Заболевания крови, при которых в костном мозге образуется слишком много клеток крови определенного типа. Как правило, состояние больных МПЗ со временем ухудшается, по мере накопления патологических клеточных элементов крови в костном мозге и кровяном русле.

Миелофиброз. Серьезное заболевание, при котором в костном мозге накапливаются патологически измененные клетки крови и разрастается соединительная ткань (фиброз).

Молекулярная диагностика. Анализ, который проводится для выявления мутаций в генах. Секвенирование ДНК — один из методов молекулярной диагностики, позволяющий выявить наличие конкретных мутаций в клетках.

Мочевая кислота. Побочный продукт жизнедеятельности организма. Мочевая кислота высвобождается в кровь при разрушении клеток и других субстанций. Большая часть мочевой кислоты растворяется в крови и выводится почками с мочой. Патологическое накопление мочевой кислоты в организме может вызвать заболевание, которое называется подагра.

Мутация. Изменение последовательности ДНК в клетке. Мутация может быть вызвана ошибкой при копировании ДНК во время деления клетки, а также возникнуть в результате воздействия веществ, повреждающих ДНК, которые содержатся в окружающей среде.

Нейтропения. Состояние, при котором снижено количество нейтрофилов (разновидности лейкоцитов) в периферической крови.

Нейтрофилы. Основные представители фагоцитов (клеток, которые поглощают микроорганизмы) в крови. Нейтрофилы играют одну из главных ролей в борьбе с инфекциями.

Общий анализ крови (ОАК, английская аббревиатура — CBC). При проведении этого лабораторного анализа определяется количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в образце крови. Кроме того, в этом анализе определяется количество гемоглобина (вещества, содержащегося в крови и переносящего кислород) и гематокрит (процентное содержание эритроцитов в цельной крови).

Онколог. Врач, специализирующийся на диагностике и лечении онкологических заболеваний (злокачественных новообразований).

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, английская аббревиатура — AML). Быстро прогрессирующее злокачественное заболевание крови, характеризующееся образованием избыточного количества миелобластов (незрелых миелоидных клеток).

Патогистолог. Врач, прошедший специальное обучение диагностике болезней путем исследования тканей под микроскопом.

Периферическая кровь. Кровь, циркулирующая по организму по артериям, капиллярам и венам.

Подагра. Заболевание, вызванное повышенным уровнем мочевой кислоты в крови, суставах и тканях. Накопление мочевой кислоты вызывает воспаление и артриты.

Портальная гипертензия. Высокое кровяное давление в портальной (воротной) вене, по которой кровь из желудка, тонкой и толстой кишки, селезенки, поджелудочной железы и желчного пузыря попадает в печень. Портальная гипертензия может быть вызвана усилением тока крови из увеличенной селезенки либо образованием тромба в просвете портальной вены.

Приобретенная мутация. См. Соматическая мутация.

Прогноз. Возможный исход или ожидаемое течение болезни; вероятность выздоровления или рецидива болезни.

Развернутый биохимический анализ крови. Совокупность разных анализов крови, в которых измеряются уровни определенных веществ, которые выделяются в кровь разными органами и тканями. К этим веществам относятся электролиты (такие как натрий, калий и хлориды), жиры, белки, глюкоза (сахар крови) и ферменты.

Рефрактерность. Термин, означающий, что болезнь не отвечает на проводимое лечение.

Селезенка. Орган, расположенный в левом подреберье, непосредственно под левым куполом диафрагмы. Селезенка фильтрует кровь, хранит запас клеток крови и разрушает старые клетки крови.

Соматическая мутация. Мутация, которая возникает у пациента в определенный момент на протяжении его жизни и присутствует только в определенных клетках организма. Такие мутации не наследуются от родителей. Они могут быть вызваны как факторами окружающей среды, так и ошибкой, возникшей во время деления клеток.

Спленомегалия. Увеличенная селезенка.

Спленэктомия. Хирургическое вмешательство по удалению селезенки.

Стволовая клетка. Примитивная (незрелая) клетка, которая дает начало другим типам клеток. В костном мозге кроветворные стволовые клетки созревают, превращаясь в эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Стволовые клетки обнаруживаются преимущественно в костном мозге, однако некоторые из них выходят из костного мозга и попадают в кровоток. Стволовые клетки можно забирать, хранить и использовать для терапии стволовыми клетками.

Транзиторная ишемическая атака (ТИА, английская аббревиатура — TIA). Временное прекращение притока крови к мозгу. Симптомы ТИА похожи на симптомы инсульта, однако быстро проходят.

Трансплантация стволовых клеток с режимом подготовки сниженной интенсивности. Процедура аллогенной трансплантации. При проведении трансплантации стволовых клеток с режимом подготовки сниженной интенсивности (которая также называется немиелоаблативной трансплантацией стволовых клеток), пациенты получают более низкие дозы химиотерапевтических препаратов и/или облучения во время подготовки к процедуре по сравнению с дозами, назначаемыми перед стандартной трансплантацией. Этот протокол может быть безопаснее для пациентов по сравнению со стандартной процедурой аллогенной трансплантации стволовых клеток, особенно у пожилых пациентов.

Трансфузия. Процедура, при которой цельная кровь или отдельные элементы крови вводятся в кровоток пациента.

Тромб. Кровяной сгусток, который образуется в сосуде или в полости сердца и остается прикрепленным к стенке, где он сформировался. Тромб формируется, когда тромбоциты и другие клетки слипаются друг с другом. Тромб может закупоривать кровеносный сосуд, прекращая или уменьшая приток крови к тканям и снабжение их кислородом. При эмболии тромб отрывается от места своего образования и перемещается в другой участок организма.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ, английская аббревиатура — DVT). Образование тромба (кровяного сгустка) в глубокой вене нижней конечности или таза.

Тромбоз. Образование или наличие тромба (кровяного сгустка) в просвете сосуда.

Тромбоцит. Форменный элемент крови — маленькая бесцветная пластинка, которая помогает остановить кровотечение. Тромбоциты содержатся в крови и в селезенке. Они помогают в образовании тромбов (кровяных сгустков) для остановки кровотечения. Раньше их называли «кровяными пластинками».

Тромбоцитаферез. Процедура, во время которой у пациента забирают кровь и пропускают через аппарат для отделения тромбоцитов. Остальные компоненты крови возвращаются в кровоток пациента.

Тромбоцитемия. Состояние, при котором в периферической крови содержится слишком много тромбоцитов.

Тромбоцитопения. Состояние, при котором в периферической крови содержится слишком мало тромбоцитов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Диагностическая процедура, при которой используются высокоэнергетические звуковые волны для обследования внутренних тканей и органов. Звуковые волны отражаются от органов и тканей. Отраженные волны воспринимаются датчиком и обрабатываются аппаратом, который выводит изображение тканей и органов на экран.

Фактор риска. Любое обстоятельство, повышающее вероятность возникновения болезни у пациента. Факторы риска могут быть генетическими (врожденными), связанными с образом жизни, либо связанными с факторами окружающей среды.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Факторы, повышающие риск возникновения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. К факторам риска относятся семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, возраст, курение, повышенное артериальное давление, высокий уровень холестерина, малоподвижный образ жизни и сахарный диабет.

Флеботомия. Процедура пункции вены иглой для удаления избытка эритроцитов из крови.

Химиотерапия. Лечение, которое останавливает прогрессирование злокачественного заболевания, либо убивая опухолевые клетки, либо предотвращая их деление.

Хромосома. Нитевидная структура клетки, в которой содержатся гены в линейном порядке. В клетках человека 23 пары хромосом: 22 пары аутосом (с 1-й по 22-ю) и 23-я пара половых хромосом (XX у женщин и XY у мужчин).

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ, английская аббревиатура — CML). Медленно прогрессирующее злокачественное заболевание крови, при котором в крови и костном мозге обнаруживается слишком много миелобластов. Миелобласты — незрелые формы лейкоцитов миелоидного ряда. Течение хронического миелоидного лейкоза может ухудшаться со временем, по мере увеличения количества миелобластов в крови и костном мозге. Более подробная информация содержится в бесплатной публикации LLS под названием *Chronic Myeloid Leukemia* (доступна на английском, французском и испанском языках).

Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ, английская аббревиатура — CNL). Заболевание, при котором в периферической крови обнаруживается слишком много нейтрофилов (одного из типов лейкоцитов).

Избыток нейтрофилов может приводить к увеличению печени и селезенки. Хронический нейтрофильный лейкоз может не прогрессировать в течение многих лет, а может быстро перейти в острый лейкоз. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с бесплатным информационным бюллетенем LLS под названием *Chronic Neutrophilic Leukemia Facts* (на английском языке).

Хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ, английская аббревиатура — CEL).

Заболевание, при котором в костном мозге, периферической крови и других тканях обнаруживается слишком много эозинофилов (одного из типов лейкоцитов). Хронический эозинофильный лейкоз может прогрессировать как медленно, в течение многих лет, так и быстро, с переходом в острый лейкоз.

Хроническое заболевание. Заболевание, которое сохраняется или прогрессирует в течение длительного периода времени.

Цитокин. Тип белков, регулирующих функцию иммунной системы. Некоторые цитокины стимулируют иммунную систему, а некоторые — подавляют ее активность.

Циторедуктивное лечение. Лечение, уменьшающее количество клеток в организме. При МПЗ (английская аббревиатура — MPN) циторедуктивная терапия назначается для уменьшения количества клеток крови.

Частота возникновения. Количество новых случаев болезни, диагностируемых ежегодно.

Человеческий лейкоцитарный антиген (английская аббревиатура — HLA).

Это белки на поверхности клетки, помогающие организму отличать собственные клетки от чужих. HLA-белки определяют индивидуальность организма как отдельной тканевой системы. HLA-типирование обязательно проводится перед проведением трансплантации донорских стволовых клеток для проверки совместимости тканей донора и пациента по HLA-антигенам.

Экстремедуллярный гемопоэз. Образование и созревание клеток крови за пределами костного мозга.

Эмболия. См. Легочная эмболия.

Эозинофил. Один из типов лейкоцитов. Эозинофилы участвуют в развитии аллергических реакций и помогают бороться с определенными паразитарными инфекциями.

Эритропоэтин (ЭПО, английская аббревиатура — EPO). Гормон, необходимый для нормальной выработки эритроцитов. Этот гормон производится в основном почками и высвобождается в кровь при снижении уровня кислорода в крови ниже нормы. Синтетические препараты ЭПО относятся к эритропоэз-стимулирующим агентам (ЭСА, английская аббревиатура — ESA).

Эритроцит. Тип форменных элементов крови, содержащих гемоглобин, который связывается с кислородом и переносит его в ткани. У здоровых людей эритроциты составляют около 40–45% всего объема периферической крови. Раньше эритроциты назывались «красными кровяными тельцами».

Эссенциальная тромбоцитемия. Редкое заболевание, при котором в костном мозге вырабатывается слишком много тромбоцитов.

Дополнительная информация

Бесплатные публикации LLS:

Acute Myeloid Leukemia

Blood and Marrow Stem Cell Transplantation

Choosing a Blood Cancer Specialist or Treatment Center

Chronic Myeloid Leukemia

Chronic Neutrophilic Leukemia Facts

Myelodysplastic Syndromes

Understanding Clinical Trials for Blood Cancers

Understanding Lab and Imaging Tests

Understanding Side Effects of Drug Therapy

Эти публикации доступны только на английском и испанском языках (публикация *Chronic Neutrophilic Leukemia Facts* также доступна на французском языке). Посетите раздел сайта LLS “Suggested Reading” по адресу www.LLS.org/suggestedreading, чтобы ознакомиться с перечнем других полезных публикаций по широкому спектру тем, имеющих отношение к злокачественным болезням крови.

Литература

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(6):761-770.

Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(3):595-600.

Lichtman MA, Tefferi A. Primary myelofibrosis. В издании: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Chapter 91. Сайт Access Medicine. <https://accessmedicine.mhmedical.com/books.aspx?view=library&categoryid=21874>: По состоянию на 17 июля 2017 года.

Myelofibrosis. Сайт клиники Мейо (Mayo Clinic): <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/myelofibrosis/home/ovc-20261141>. По состоянию на 20 июня 2017 года.

Nagalla S. Polycythemia vera. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/205114-overview>. По состоянию на 20 июня 2017 года.

Myeloproliferative neoplasms. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology-2.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf. По состоянию на 20 июня 2017 года.

Essential thrombocythemia. National Library of Medicine (US). Сайт Genetics Home Reference (интернет-публикация). Опубликовано в июне 2017 года. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/essential-thrombocythemia>. По состоянию на 10 сентября 2017 года.

Primary myelofibrosis. National Library of Medicine (US). Сайт Genetics Home Reference (интернет-публикация). Опубликовано в июне 2017 года. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/primary-myelofibrosis>. По состоянию на 10 сентября 2017 года.

Polycythemia vera. National Library of Medicine (US). Сайт Genetics Home Reference (интернет-публикация). Опубликовано в июне 2017 года. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/polycythemia-vera>. По состоянию на 10 сентября 2017 года.

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Chronic myeloproliferative neoplasms treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute (интернет-публикация); последнее обновление от 5 августа 2016 года. <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/patient/chronic-treatment-pdq>. По состоянию на 20 июня 2017 года.

Prchal JT, Prchal JF. Polycythemia vera. В издании: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Chapter 84. Сайт Access Medicine. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581§ionid=108070028>. По состоянию на 17 июля 2017 года.

Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680-692.

Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016; 128(20):2403-2414.

Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2011;86(3):292-301.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2014;89(9):915-925.

Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:693-703.

Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139-1145.

Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):426-435.

Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-1869.

Verstovsek S. Highlights in polycythemia vera from the 2016 EHA congress. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2016;14(10):810-813.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;100(4):479-488.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

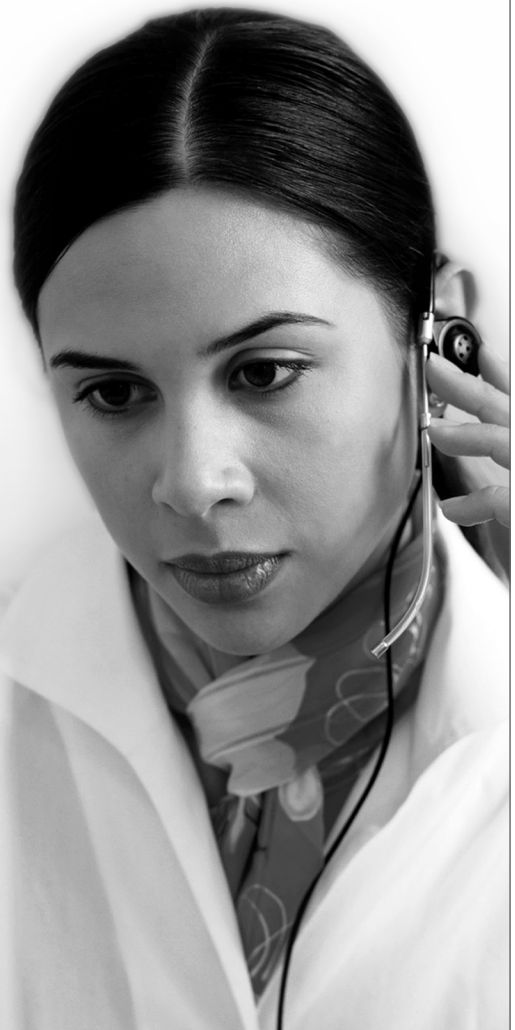
fighting blood cancers

ОБРАЩАЙТЕСЬ К НАШИМ КОНСУЛЬТАНТАМ

Консультанты Общества по борьбе с лейкозами и лимфомами (Leukemia & Lymphoma Society, LLS) предоставляют пациентам, членам их семей и медицинским работникам свежую информацию о лейкозах, лимфомах и миеломах. У нас работают социальные работники, медицинские сестры и специалисты по медицинскому просвещению с магистерской степенью и специализацией в онкологии. Они консультируют по телефону с понедельника по пятницу, с 9:00 до 21:00 (Североамериканское восточное время).

Помощь в совместной оплате медицинских услуг

LLS проводит программу, помогающую пациентам со злокачественными болезнями крови оплачивать страховые взносы на медицинское страхование как по частным, так и по государственным программам, включая Medicare и Medicaid, а также выполнять обязательства по совместному страхованию. Финансовые возможности этой программы зависят от поступления средств. **Для получения более подробной информации звоните по телефону 877-557-2672 или посетите сайт www.LLS.org/corpay.**



Для получения полной информации о наших программах по предоставлению услуг пациентам позвоните нам по телефону

800-955-4572 или www.LLS.org

(по запросу предоставляются услуги перевода)

Для получения более подробной информации обращайтесь к нашим консультантам по телефону 800-955-4572 (по запросу предоставляются услуги перевода). Посетите сайт www.LLS.org

или отправьте письмо в национальный офис общества:

Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Наша миссия:

Лечение лейкозов, лимфом, болезни Ходжкина и миеломы, а также улучшение качества жизни пациентов и членов их семей.