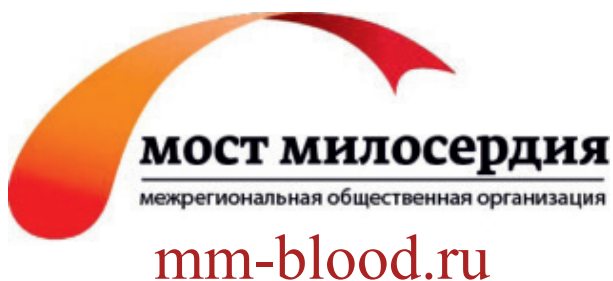


*Хронические  
миелопролиферативные  
неоплазии*

Полезная информация  
для пациентов и их родственников



Межрегиональная Общественная Организация  
помощи пациентам с гематологическими  
заболеваниями «Мост Милосердия»



Грицаев Сергей Васильевич, врач-гематолог,  
врач высшей категории, доктор медицинских наук,  
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии России»

Данная брошюра не претендует на полноту информации  
и не преследует цель заменить консультацию  
или лечение у медицинских специалистов

Москва.  
2019



# Оглавление

Общие сведения ..... 6

Истинная полицитемия ..... 9

Эссенциальная тромбоцитемия ..... 11

Первичный миелофиброз ..... 13

Лекарственные препараты ..... 17

Часто задаваемые вопросы ..... 21

Словарь ..... 23

## Общие сведения

Термин «Хронические миело-пролиферативные неоплазии» (ХМПН) объединяет несколько заболеваний кроветворной ткани, имеющих сходные клинические и лабораторные признаки. В основе названия лежат греческие слова: “myelos” – костный мозг, “пролиферация” – быстрый рост или быстро воспроизводящий, “неоплазия” – новообразование. Т.е. заболевание с быстро развивающимся костным мозгом.

Костный мозг – это одна из тканей организма человека. Костный мозг локализован в костях (отсюда и его название) и вырабатывает клетки, которые циркулируют в периферической крови. Данный процесс носит название «гемопозз» или «кроветворение». Кроветворение осуществляется благодаря наличию особых, кроветворных (стволовых), клеток, которые обладают способностью к самообновлению и созреванию в клетки крови. Процесс созревания происходит в несколько этапов, в ходе которых кроветворные (стволовые) клетки постоянно видоизменяются. На определенном этапе развития происходит трансформация в клетки, которые непосредственно вырабатывают клетки крови: или эритроциты (красные кровяные клетки), или лейкоциты (белые кровяные клетки) или тромбоциты (пластинки). В норме костный мозг проду-

цирует клетки крови в количестве достаточном для выполнения их функций.

При ХМПН клетки костного мозга, которые продуцируют отдельные виды клеток крови, получают пролиферативный приоритет, т.е. занимают больший, чем в норме объем в местах локализации костного мозга и производят свое потомство в избыточном количестве. Это приводит к нарушению баланса в количестве отдельных клеток крови в виде повышенного и/или сниженного их числа.

Одним из вариантов ХМПН является хронический миелолейкоз. Отличительным признаком хронического миелолейкоза является хромосомная аномалия, известная под названием Филадельфийская хромосома (Ph-хромосома). При других вариантах ХМПН данная поломка не обнаруживается, поэтому они получили объединяющее название «Ph-негативные ХМПН». Классическими вариантами Ph-негативных ХМПН (далее “ХМПН”) являются истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз.

У большинства больных нет родственников с ХМПН. Чаще заболевание выявляется среди лиц старше 50 лет и редко у молодых людей. Одна из причин возникновения ХМПН – повреждения или мутации генов, приобретаемые в течение жизни. Причины возник-

новения мутаций неизвестны. У больных ХМПН наиболее часто обнаруживается мутация в гене Janus kinase 2 (JAK2), известна как мутация JAK2 V617F. Мутация JAK2 V617F обнаруживается приблизительно у 50% больных ПМФ и ЭТ и более чем у 95% больных ИП. Поэтому поиск мутации JAK2 V617F является обязательным условием обследования больных Rh-негативными ХМПН. Независимо от наличия или отсутствия мутации JAK2 V617F у больных Rh-негативными ХМПН могут обнаруживаться и другие мутации в ген JAK2 или мутации в других генах.

### Обследование

Диагностика ХМПН возможна только по результатам комплексного обследования. Помимо тщательного осмотра больного с обязательной оценкой размеров лимфатических узлов, печени и селезенки проводится лабораторное исследование крови и костного мозга с целью выявления изменений, типичных для ХМПН.

**Клинический анализ крови.** Используют капиллярную кровь, полученную путем прокола пальца руки специальной иглой. Подсчет количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и оценка их размеров, а также определение содержания гемоглобина и уровня гематокрита осуществляют с помощью гематологических анализаторов.

В гематологических стационарах подсчет количества отдельных клеточных форм лейкоцитов (бласты, промиелоциты, миелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные, базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты) и описание их внешних характеристик выполняют врачи с использованием светового микроскопа.

### Биохимический анализ крови.

Заготавливается кровь из периферической вены. Выполняют исследования, позволяющие оценить функциональное состояние печени и почек. Кроме того, определяют концентрацию эритропоэтина, железа, фолиевой кислоты и витамина В12.

Стерильная (sternum – грудина) пункция. Метод морфологического изучения костного мозга. С помощью специальных игл прокалывают грудину. В шприц насасывают 5-10 мл костномозговой взвеси. Часть заготовленной взвеси используют для приготовления мазков на специальных стеклах, после чего их высушивают и окрашивают специальными красителями. Количественный состав костного мозга и оценку внешних характеристик клеток осуществляют при помощи светового микроскопа. Результат исследования выдают в виде специального бланка, называемого миелограммой. Оставшийся объем клеточной взвеси используют для молекулярно-генетических и иммунологических

исследований.

**Трепанобиопсия.** Это другой, гистологический, метод изучения костного мозга. Результаты стеральной пункции и трепанобиопсии дают разную информацию о состоянии костномозгового кроветворения и дополняют друг друга. После местного обезболивания участка подвздошной кости таза с помощью специального инструмента, называемого трепан (трупан – бурав), заготавливают столбик костной ткани (размеров 1,5-2 см), в котором локализован костный мозг (трепанобиоптат), для последующего гистологического исследования. При необходимости одновременно может быть получена и костномозговая взвесь. В отличие от морфологического исследования, подготовка трепанобиоптата для гистологического исследования требует большего времени. Полученная информация позволяет оценить объем кроветворной ткани (в норме, повышенная или сниженная), описать расположение кроветворных клеток относительно клеток костной структуры, охарактеризовать внешний вид клеток костного мозга и выявить разрастание соединительной ткани.

**Молекулярно-генетическое исследование.** Включает цитогенетическое исследование и изучение мутационного статуса отдельных генов. Для цитогенетического исследования используется костно-

мозговая взвесь, полученная при выполнении стеральной пункции или костномозговой взвеси. Позволяет оценить количество и качественные нарушения хромосом, внутриклеточной структуры, в которой хранится наследственная информация. Для изучения мутационного статуса генов используется периферическая кровь. При выполнении данного метода можно получить информацию о наличии или отсутствии мутаций определенных генов, в частности, гена JAK2 и объеме повреждения. Ультразвуковое исследование брюшной полости. С помощью данного метода оцениваются размеры печени и селезенки.

## Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (ИП), ранее известная как эритремия, болезнь Вагеза и криптогенная полицитемия, характеризуется избыточной продукцией эритроцитов. Тем самым типичной лабораторной находкой у больных ИП является высокая концентрация эритроцитов в крови, что проявляется повышенным уровнем гематокрита и гемоглобина. Нередко имеет место увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов. Избыточное количество клеток делает кровь вязкой. Это затрудняет ее прохождение по сосудам и способствует формированию тромбов, след-



ствием чего может быть инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен. Вероятность возникновения осложнений возрастает при отсутствии надлежащего лечения.

### **Эпидемиология**

Истинная полицитемия относится к редким (орфанным) заболеваниям. Ежегодно заболевает 2 человека из 100 000 населения. Средний возраст больных составляет 61 год. Около 10% больных – лица 40 лет и моложе. Заболевают в равной степени мужчины и женщины, хотя нередко приводятся данные о более высокой частоте мужчин.

### **Симптомы**

Дебют заболевания чаще всего протекает бессимптомно и изменения в анализе крови выявляются случайно. Кожные покровы нередко приобретают синюшно-багровый цвет (плетора). При прогрессировании появляются жалобы на головные боли, головокружение, расстройство зрения, выраженный зуд кожи, который может быть спровоцирован приемом душа или ванны, покраснение кожи, боли в животе, тяжесть или распирание в левом подреберье, затруднение дыхания в положении лежа, онемение, покалывание или жжение в конечностях, боли в крупных суставах подагрического характера.

### **Осложнения**

Тромботические осложнения – наиболее частый вид осложнений. Реже встречаются геморрагиче-

ские осложнения разной степени выраженности. Важно отметить, что в трети случаях диагноз ИП устанавливается после тромботического события.

Тромботические осложнения могут быть разного характера. Воспаление поверхностных вен в местах внутривенных инфузий или постановки катетера. Тромбозы глубоких вен. Преходящее нарушение мозгового кровообращения. Инсульт. Инфаркт миокарда. Тромбозы легочных артерий. Эритромелалгия (болезненности припухлость пальцев). Вероятность возникновения тромботических осложнений увеличивается с возрастом и/или в случае ранее уже имевших место тромботических событий.

Профилактика тромботических и геморрагических осложнений предполагает контроль над уровнем гематокрита и нормализацию других показателей крови, включая количество эритроцитов и тромбоцитов.

Приблизительно у 10-15% больных ИП развивается миелофиброз (вторичный, постполицитемический), сопровождающийся снижением продукции эритроцитов, а также лейкоцитов и тромбоцитов. Вторичный миелофиброз – позднее осложнение у больных ИП, вероятность развития которого ассоциирована с высоким содержанием лейкоцитов в крови и старшим возрастом. Приблизительно у 3%

больных в среднем через 10 лет после дебюта заболевания может развиваться острый миелоидный лейкоз.

### **Диагностика**

Повышенный уровень гематокрита, отражающий избыточную продукцию эритроцитов, является отличительным признаком ИП. Тем не менее, могут быть и другие причины повышенного содержания эритроцитов, не связанные с нарушением их продукции в костном мозге. Тем самым необходимо комплексное обследование, включающее тщательный осмотр больного и лабораторные исследования крови и костного мозга.

Экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году были предложены критерии, наличие которых позволяет корректно диагностировать отдельные варианты ХМПН, в том числе и ИП. Для подтверждения диагноза ИП предложены 3 больших и 1 малый критерии.

Большие критерии следующие. Повышенный уровень гемоглобина (более 165 г/л у мужчин и более 160 г/л у женщин), гематокрита (более 49% у мужчин и более 48% у женщин) или избыточная масса эритроцитов. Количество клеток в костном мозге выше нормальных показателей. Обнаружение мутаций гена JAK2: V617F или в 12 экзоне.

Малый критерий – субнормальное содержание в крови эритропоэти-

на, стимулирующего продукцию эритроцитов клетками костного мозга.

Диагностика ИП возможна при обнаружении 3 больших критериев или двух первых больших критериев и малого критерия.

### **Лечение**

Метода, излечивающего ИП, не существует. Тем не менее, имеются способы, позволяющие облегчить симптомы заболевания и снизить риск возможных осложнений. Следует отметить, что при выборе лечебного пособия учитывается возраст больного, ранее перенесенные сердечно-сосудистые заболевания, а также проявления самого заболевания. Т.е. лечение ИП индивидуализировано.

Главная цель лечения – предупреждение тромботических осложнений. Для этого помимо назначения специфической терапии необходимо контролировать артериальное давление, снизить вес тела в случае ожирения, отрегулировать уровень сахара в крови, нормализовать содержание холестерина в крови, отказаться от курения.

Для больных ИП способом снижения вероятности возникновения тромботических осложнений является уменьшение числа эритроцитов в крови и дальнейшее поддержание в пределах нормальных показателей. Одним из таких методов является флеботомия или кровопускание, когда посредством пункции (прокалывания) перифе-

рической вены, чаще всего в области локтевого сгиба, удаляется определенный объем крови. Эта процедура напоминает сдачу крови донорами. Флеботомия повторяется через определенные промежутки времени для поддержания гематокрита на оптимальном уровне. Одновременно с флеботомией больные принимают небольшие дозы аспирина. Это позволяет предотвратить формирование сгустков крови путем подавления продукции веществ, способствующих склеиванию тромбоцитов.

В случае потребности в частых сеансах флеботомии или ее непереносимости, а также при невозможности осуществлять контроль над симптомами заболевания назначаются лекарственные препараты, обладающие способностью снижать количество эритроцитов. Это так называемые циторедуктивные препараты: гидроксимочевина, интерферон-альфа, бусульфан, анагрелид. При неэффективности или непереносимости вышеуказанных препаратов, в частности гидроксимочевины, назначают руксолитиниб, ингибитор гена JAK2.

## Эссенциальная тромбоцитопения

Эссенциальная тромбоцитопения (ЭТ) характеризуется неконтролируемой продукцией тромбоцитов, т.е. клеток крови, которые принимают непосредственное участие в образовании тромбов. Следствие этого – достаточно высокая частота возникновения тромбозов с развитием жизнеугрожающих состояний, включая инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения.

### Эпидемиология

Ежегодно ЭТ диагностируется у 1-3 человек на 100 000 населения. Средний возраст больных составляет 56 лет. Заболевание чаще диагностируется у женщин.

### Симптомы

Во многих случаях дебют и первые годы заболевания протекают бессимптомно. Жалобы обычно носят неспецифический характер. Это головные боли, головокружение, нарушение зрения, онемение, звон в ушах, дискомфорт или боли в груди, тяжесть в левом подреберье, онемение или покраснение конечностей с чувством жжения (эритромиалгия). При крайне высокой концентрации тромбоцитов может развиваться геморрагический синдром в виде носового кровотечения, кровоподтеков на коже, кровоточивости десен.

## Осложнения

Типичны тромботические осложнения: преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт, инфаркт миокарда. Реже встречаются проявления кровоточивости, особенно если число тромбоцитов в крови превышает нормальные показатели в 2,5 раза. Приблизительно у 1% больных ЭТ в течение 10 лет развивается вторичный, так называемый пост-тромбоцитемический, миелофиброз. Приблизительно с такой же частотой наблюдается и развитие острого миелоидного лейкоза.

## Диагностика

Отличительной лабораторной находкой у больных ЭТ является повышенное количество тромбоцитов в крови. Но тромбоцитоз может иметь место и при целом ряде других заболеваний и состояниях, которые не связаны с заболеванием системы крови (вторичный или реактивный тромбоцитоз).

Для корректной диагностики ЭТ экспертами ВОЗ в 2016 году предложены 4 больших и 1 малый критерии.

Большие критерии следующие. Количество тромбоцитов в крови  $450 \times 10^9/\text{л}$ . Повышенное содержание мегакариоцитов (предшественники тромбоцитов) и тромбоцитов в препаратах костного мозга при минимальном объеме ретикулиновых волокон. Отсутствие признаков, соответствующ-

щих другим ХМПН или другим заболеваниям костного мозга. Обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL.

Малый критерий – обнаружение молекулярно-генетических изменений, подтверждающих наличие болезнетворных клеток в костном мозге, или отсутствие данных, свидетельствующих о вторичном (реактивном) характере тромбоцитоза.

Условием диагностики ЭТ является наличие всех 4 больших критериев или первых трех больших критериев и малого критерия. Следует отметить, что мутация JAK2 V617F обнаруживается приблизительно у половины больных ЭТ.

## Лечение

Эссенциальная тромбоцитопения – неизлечимое заболевание. Целью лечения больных является коррекция симптомов, негативно сказывающихся на качестве жизни, и снижение риска развития осложнений. Выбор лечения – индивидуален и определяется возрастом больного, указанием на ранее перенесенные болезни и заболевания, имеющие место на момент определения тактики лечения. Немаловажным является коррекция состояний, наличие которых повышает риск возникновения жизнеугрожающих осложнений: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, высокий уровень холестерина в крови, курение.

Целью лечения больных ЭТ является профилактика тромботических осложнений и эпизодов кровотоочивости. Для предупреждения развития тромбов больные принимают аспирин в малых дозах. В случае же значительного числа тромбоцитов и других клеток крови больным дополнительно назначаются лекарственные препараты, обладающие способностью снижать количество клеток, циркулирующих в крови. Это так называемые циторедуктивные препараты. Препаратом выбора является гидроксимочевина. В некоторых случаях больные принимают анагредил или получают инъекции препаратов интерферона. Отдельным больным назначается бусульфан. Эффективность руксолинитиба у больных ЭТ изучается.

## Первичный миелофиброз

Первичный миелофиброз (ПМФ), ранее известный как агногенная миелоидная метаплазия и идиопатический миелофиброз, отличается от других ХМПН разрастанием соединительной (или рубцовой) ткани в костном мозге в виде ретикулиновых или коллагеновых волокон, которые вытесняют кроветворные клетки из мест их нахождения. Следствием этого является снижение в крови количества эритроцитов (анемия), лейкоцитов (лейкопения) и тромбоцитов

(тромбоцитопения). Это сопровождается снижением доставки кислорода к органам и тканям организма, склонностью к инфекционным осложнениям и кровоточивости. Тем не менее, в ряде случаев на начальных этапах заболевания в крови можно выявить увеличенное количество лейкоцитов (лейкоцитоз) и/или тромбоцитов (тромбоцитоз), которые, несмотря на их избыточное содержание, не выполняют присущие им функции в полной мере.

Снижение объема кроветворных клеток в костном мозге компенсируется появлением островков кроветворения в печени и селезенке, чем и обусловлено увеличение их размеров. Данный феномен называется экстрamedулярное кроветворение и является характерным для миелофиброза признаком.

Термин первичный миелофиброз означает, что причина развития миелофиброза не установлена. В других случаях, когда миелофиброз является следствием другого заболевания, например истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии, он называется вторичным: постполицитемический или посттромбоцитемический. Важно подчеркнуть, что независимо от вида миелофиброза, первичный или вторичный, клинических и лабораторных различий между ними нет, так же как и лечение однотипно.

## Эпидемиология

Первичный миелофиброз – редкое заболевание, ежегодно им болеет не более 2-3 человек на 100 000 населения. В основном это лица среднего и старшего возраста, средний возраст – 64 года. Дети болеют крайне редко. Заболевание в равной мере встречается у мужчин и женщин.

## Симптомы

Миелофиброз развивается в течение нескольких лет и нередко в первые годы протекает бессимптомно. По мере прогрессии болезни появляются жалобы, обусловленные снижением количества клеток в крови. Это утомляемость и слабость из-за анемии. Чувство быстрого насыщения и тяжесть в животе после приема небольшого приема пищи или дискомфорт в левом подреберье по причине увеличенной в размерах селезенки. Кроме того, отмечается потеря веса тела, ночная потливость, кровоточивость, повышение температуры тела, зуд кожи, боли в костях и суставах, инфекции.

## Осложнения

Прогрессирующее уменьшение числа клеток, отмечаемое при длительном течении миелофиброза, сопровождается усилением анемии, лейкопении и тромбоцитопении. В итоге появляется необходимость в регулярных и частых переливаниях донорских эритроцитов для адекватного обеспече-

ния органов и тканей кислородом, коррекции уровня тромбоцитов по причине кровоточивости из разных мест, назначении антибиотиков из-за инфекций.

Увеличение размеров печени (гепатомегалия) и селезенки (спленомегалия) вызывает боли в животе. Повышение давления в венах, по которым кровь поступает из селезенки в печень (портальная гипертензия) приводит к усилению тока крови в других органах брюшной полости, что может послужить причиной их разрыва. Нередко возникает воспаление и боль в крупных суставах вследствие повышенного образования мочевой кислоты. Приблизительно у 20% больных отмечается развитие острого миелоидного лейкоза.

## Диагностика

Согласно критериям, предложенными экспертами ВОЗ, для диагностики первичного миелофиброза необходимо ориентироваться на 3 больших и 5 малых критериев.

Большие критерии следующие. Увеличение количества мегакариоцитов (предшественники тромбоцитов) в костном мозге с изменением их внешнего вида на фоне фиброза 2 или 3 степени (по шкале градации фиброза) в виде ретикулиновых и/или коллагеновых волокон. Отсутствие критериев, которые соответствуют другим ХМПН (эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, хронический миелофиброз) или

другим миелоидным неоплазиям. Обнаружение повреждений (мутаций) генов JAK2, CALR, MPL или других генов, или отсутствие реактивного миелофиброза, т.е. обнаруживаемого при других заболеваниях.

Малые критерии, наличие которых подтверждается при двукратном последовательном исследовании, следующие. Анемия, не связанная с другим заболеванием. Количество лейкоцитов  $11 \times 10^9/\text{л}$  или более. Увеличение размеров селезенки при пальпации живота. Концентрация лактатдегидрогеназы в крови выше верхней границы нормы. Лейкоэритробластоз.

Для постановки диагноза ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и не менее чем 1 малого критерия.

В ряде случаев диагностируется ранняя, так называемая префибротическая, стадия ПМФ. Для этого необходимы 3 больших и 4 малых критерия, которые в целом совпадают с критериями диагностики ПМФ.

Большие критерии следующие. Увеличение в костном мозге количества внешне измененных мегакариоцитов (предшественники тромбоцитов) при отсутствии ретикулинового фиброза более чем 1 степени (по шкале градации фиброза) на фоне клеточности костного мозга выше возрастной нормы, увеличения количества гранулоцитов (одна из клеточных

форм лейкоцитов) и часто сниженного числа костномозговых предшественников эритроцитов. Отсутствие критериев, которые соответствуют другим ХМПН (эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, хронический миелофиброз) или другим миелоидным неоплазиям. Обнаружение повреждений (мутаций) генов JAK2, CALR, MPL или других генов, или отсутствие реактивного ретикулинового миелофиброза, т.е. обнаруживаемого при других заболеваниях.

Малые критерии, наличие которых подтверждается при двукратном последовательном исследовании, следующие. Анемия, не связанная с другим заболеванием. Количество лейкоцитов  $11 \times 10^9/\text{л}$  или более. Увеличение размеров селезенки при пальпации живота. Концентрация лактатдегидрогеназы в крови выше верхней границы нормы.

Диагностика префибротической стадии ПМФ возможна при обнаружении всех 3 больших критериев и не менее чем 1 малого критерия.

### **Лечение**

Основной целью лечения больных ПМФ является купирование или уменьшение интенсивности симптомов заболевания и снижение риска развития осложнений. При наличии показаний может быть выполнена трансплантация костного мозга. Лечение обычно ин-



дивидуализировано. При выборе лечебного пособия учитываются факторы, ассоциированные с болезнью (возраст, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний), и непосредственно с заболеванием. Немаловажным фактором является прогностический вариант заболевания, для установления которого используют специальные шкалы. К настоящему времени разработаны 3 прогностические шкалы: IPSS, DIPSS и DIPSS+. Следует отметить, что каждая последующая шкала позволяет более корректно распределять больных ПМФ в группы риска и соответственно выбирать интенсивность лечебного пособия: от наблюдения до выполнения трансплантации костного мозга. Общепринято шкалу IPSS применять в дебюте заболевания. По мере дальнейшего наблюдения желателен использовать две другие шкалы: DIPSS или DIPSS+.

Лечение анемии инициируют, основываясь на показателях анализа крови и состоянии больного, а именно характеру жалоб и способности переносить привычные физические нагрузки. Больным с умеренно увеличенной селезенкой назначают эритропоэстимулирующие препараты короткого (эпоэтины) или пролонгированного (дарбэпоэтин) действия. Эффективность этих препаратов обычно низкая, если больной нуждается в переливаниях донорских эри-

троцитов, или при повышенной концентрации эндогенного, т.е. собственного, эритропоэтина в крови. Для повышения концентрации гемоглобина нередко назначают кортикостероиды и андрогенные препараты (даназол).

При переливаниях донорских эритроцитов в течение длительного времени для предупреждения накопления избытка железа или его выведения из организма назначают хелатор железа: деферазирокс. Перегрузка железом обычно отмечается после переливаний 20 и более доз донорских эритроцитов. Наряду с подсчетом числа переливаний другим показателем для назначения хелатора железа является содержание ферритина в крови более 1000 нг/мл. Необходимо учитывать, что повышенный уровень ферритина может обнаруживаться при целом ряде других состояний, преимущественно воспалительного характера.

Для уменьшения размеров селезенки используют лекарственные препараты, снижающие количество клеток. Это так называемые циторедуктивные препараты. Препаратом выбора является гидроксимочевина. В некоторых случаях назначают кладрибин, бусульфан, мелфалан или препараты интерферона. При неэффективности или непереносимости циторедуктивных препаратов больным с продвинутыми стадиями заболевания назначают руксолитиниб. В край-



них случаях при отсутствии желаемого ответа в виде сохраняющейся больших размеров селезенки и дискомфорта в животе, снижающего качество жизни, выполнят оперативное удаление селезенки (спленэктомия).

Вопрос о целесообразности проведения трансплантации костного мозга решается индивидуально. Учитывая, что для трансплантации используются кроветворные клетки, заготовленные не только из костного мозга, но и из периферической крови, куда они выходят из костного мозга после стимуляции лекарственными препаратами, в настоящее время используется термин «трансплантация гемопоэтических стволовых (кроветворных) клеток». Решение о возможности выполнения трансплантации принимается врачами специализированного центра по выполнению трансплантаций на основании анализа клинических и лабораторных показателей больного, а также по результатам поиска донора кроветворных клеток. Учитывая возможность развития тяжелых осложнений, прогнозируется риск их возникновения. Окончательное решение принимается, если вероятность достижения желаемого ответа превышает риск развития неблагоприятных осложнений.

## Лекарственные препараты

**Гидроксимочевина** – это цитостатический препарат. Он подавляет выработку костным мозгом клеток, которые поступают затем в кровь. Т.е. снижает количество клеток в периферической крови и поэтому может быть назначен любому больному ХМПН независимо от вида заболевания. Так у больных эссенциальной тромбоцитемией уменьшается количество тромбоцитов. У больных истинной полицитемией снижается число эритроцитов. У больных первичным миелофиброзом уменьшаются размеры селезенки, улучшается самочувствие. За счет уменьшения количества клеток в крови снижается риск развития тромботических и геморрагических осложнений.

Препарат выпускается в капсулах и принимается внутрь. Переносимость хорошая. Доза варьирует в большом диапазоне, что зависит от ряда причин, в том числе и от показателей клинического анализа крови. Впервые назначенная доза в дальнейшем может меняться в сторону увеличения или уменьшения, или оставаться стабильной. Решение о модификации дозы принимает лечащий врач, ориентируясь на показатели крови и возможные осложнения. Тем самым больной должен регулярно сдавать кровь на клинический анализ, особенно

в первые месяцы начала терапии. Гидроксимочевина может назначаться в качестве одного лекарственного препарата, а при необходимости – в комбинации с другими.

**Наиболее частые осложнения следующие. Снижение показателей в клиническом анализе крови ниже планируемого уровня, что может проявляться анемией, появлением кровоточивости или присоединением инфекции. Увеличение утомляемости, хотя данная жалоба может быть проявлением основного заболевания. Потемнение и/или изъязвления кожи. Диарея или запоры. При длительном, в течение многих лет, приеме описаны случаи развития рака кожи и острого лейкоза.**

**Способы профилактики осложнений: своевременная коррекция дозы по согласованию с лечащим гематологом по результатам клинического анализа крови и оценки самочувствия, избегание длительной инсоляции и использование солнцезащитных кремов высокой степени надежности.**

**Интерферон-альфа** – белковый препарат, который является копией натурального интерферона. В норме интерфероны вырабатываются в организме человека и оказывают защитный эффект при инфекциях. Способность подавлять избыточный рост костномозговых клеток,

уменьшать размеры селезенки и редуцировать объем фиброза в костном мозге используется для лечения всех классических форм ХМПН: эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, первичном миелофиброзе.

Препарат выпускается в инъекционной форме, разными производителями под разными названиями и в разных упаковках. Имеются препараты короткого действия, чем обусловлена необходимость в частых инъекциях. Препараты длительного действия вводят реже.

В некоторых случаях интерферон является препаратом выбора. Если женщина планирует забеременеть или уже беременная, или если мужчина готовится стать отцом. Молодым больным. В случае низкой эффективности или непереносимости гидроксимочевины или других лекарственных препаратов. Наиболее частые осложнения следующие. У 20-30% больных отмечается непереносимость препарата в виде осложнений, которые часто развиваются во время первых инъекций и в дальнейшем полностью разрешаются. Гриппоподобное состояние. Снижение количества лейкоцитов в крови. Тошнота. Головные боли. Диарея. Для предупреждения осложнений и/или снижения их интенсивности лечащий гематолог может порекомендовать проводить первые инъекции во время отхода ко сну после предварительного приема

нестероидных противовоспалительных препаратов, например, ибупрофена. При этом необходимо помнить о нежелательности одновременного приема аспирина с нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Анагрелид** – подавляет способность мегакариоцитов (предшественники тромбоцитов) продуцировать избыточное количество тромбоцитов, т.е. снижает содержание тромбоцитов в периферической крови, но не изменяет количество эритроцитов и лейкоцитов. Может быть назначен больному любым вариантом ХМПН: эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия или первичный миелофиброз.

Препарат второй линии. Назначается при неэффективности или непереносимости гидроксимочевины. Не является химиопрепаратом. Тем не менее гематолог вправе попросить больного подписать информированное согласие на прием анагрелида, учитывая его воздействие на клетки костного мозга.

Наиболее частые осложнения – головная боль, диарея, сердцебиение, задержка жидкости в организме.

**Руксолитиниб** – таргетный препарат, т.е. воздействует на конкретную биологическую «мишень», которая принимает непосредственное участие в развитии заболевания. У больных ХМПН такой мишенью являются гены JAK2

и JAK1. Руксолитиниб изменяет функции генов JAK2 и JAK1, что сопровождается подавлением продукции клеток крови и цитокинов. Зарегистрирован для лечения больных первичным и вторичным (постполицитемическим и посттромбоцитемическим) миелофиброзом, а также истинной полицитемией. Назначается больным продвинутыми стадиями миелофиброза и больным истинной полицитемией при неэффективности или непереносимости гидроксимочевины.

Снижает количество клеток в крови. Уменьшает вероятность развития тромботических осложнений. Редуцирует размеры селезенки. Уменьшает неблагоприятные проявления заболевания: снижается слабость и утомляемость, улучшается аппетит, уменьшается ночная потливость, повышается вес тела, возрастает физическая активность. Наиболее частые осложнения. Снижение количества клеток крови ниже планируемого уровня: эритроцитов с развитием анемии, тромбоцитов с появлением кровоточивости, лейкоцитов с присоединением инфекций. Повышение концентрации холестерина в крови. Изменение печеночных показателей в биохимическом анализе крови. Головокружение. Увеличение веса тела. Прибавка в весе. Метеоризм.

Препарат таблетированный, принимается внутрь. Доза регулируется лечащим гематологом по

показателям анализов крови и самочувствия. При необходимости отмены – схема отмены обсуждается с врачом.

**Аспирин** – нестероидный противовоспалительный препарат. Назначается больным ХМПН из-за способности предупреждать риск развития тромботических осложнений. Снижает способность тромбоцитов склеиваться друг с другом. Обычно назначается в малых дозах: 75 мг в день, внутрь. В большинстве случаев используется совместно с другими методами лечения: флеботомией, приемом гидроксочевина. Не рекомендуется при низком количестве тромбоцитов в крови и/или кровоточивости. При необходимости возможна комбинация с другими антитромботическими препаратами как клопидогрел.

Наиболее частые осложнения. Кровоточивость. Легко возникающие проявления кровоточивости. Удлинение времени кровоточивости чем обычно. Нарушение пищеварения. Реже развиваются астма, изъязвление слизистой желудка. В этом случае рекомендован прием клопидогрела. При планировании оперативного вмешательства прием аспирина может быть временно отменен.

## Часто задаваемые вопросы

### 1. Если сделана стеральная пункция, нужно ли выполнять трепанобиопсию?

Трепанобиопсия – обязательный пункт обследования больных ХМПН независимо от вида заболевания. Стеральная пункция и трепанобиопсия позволяют получить разную информацию о состоянии костного мозга, которая дополняет друг друга и дает полное представление о состоянии костномозгового кроветворения. Более того, только по результатам гистологического исследования препаратов костного мозга, полученных из трепанобиоптатов, можно получить ответ об отсутствии или наличии миелофиброза, а при выявлении последнего – его обширности и степени.

### 2. Кто должен наблюдать больного ХМПН?

Хронические миелопролиферативные заболевания – заболевания системы крови. Следовательно, диагностировать ХМПН и наблюдать больного ХМПН должен врач-гематолог. Гематолог устанавливает наличие заболевания и его вариант, определяет тактику дальнейшего обследования и периодичность обследования, назначает специальную терапию и при необходимости консультирует больного со старшими коллегами.

### 3. Возможно ли самостоятельно

**регулировать дозу гидроксимочевины, если результат анализа крови, в частности попадает исходно больному?**

Нет. Только гематолог может определить необходимость в модификации дозы гидроксимочевины как и любого другого лекарства. Врач ориентируется не только на количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Во внимание принимаются другие показатели крови. Учитывается динамика изменений размеров печени и селезенки. Наличие осложнений, их характер и интенсивность. Но больной обязан своевременно информировать лечащего врача об изменениях самочувствия, появлении новых жалоб или осложнениях на фоне проводимой терапии.

**4. Есть ли специальные диеты, которые благотворно сказываются на состоянии больного и помогают снизить вероятность развития осложнений?**

К сожалению, специальных диет для больных ХМПН не существует. Тем не менее соблюдение простых правил позволит улучшить самочувствие больного. Это полноценное белковое питание. Прием жидкости в достаточном объеме. Частый прием пищи небольшими порциями. Не менее важным является соблюдение диеты, рекомендованной эндокринологом, в случае наличия сопутствующего сахарного диабета или кардиологом, при наличии сердеч-

но-сосудистых заболеваниях.

**5. Можно ли загорать больным ХМПН?**

Больным ХМПН не рекомендовано загорать или принимать солнечные ванны. Риск ухудшения состояния в этом случае существенно превышает вероятность укрепления здоровья. Конечно, не нужно запрещать больным ХМПН на улицу в ясный и солнечный летний день. Но необходимо воспользоваться покрытием головы платком или шляпой, нанести на открытые участки тела солнцезащитный крем высокой степени надежности, избегать длительное нахождение под прямыми лучами солнца.

**6. Как решить, нужна ли больному ХМПН трансплантация донорского костного мозга?**

Вопрос о целесообразности выполнении трансплантации костного мозга или правильнее говорить о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток очень индивидуален. Данный вид лечения в настоящее время выполняется только больным первичным или вторичным (посттромбоцитемический или постполицитемический) миелофиброзом. Рассматривается целый ряд показателей, отражающих статус болезни и состояние больного. Это обусловлено тем, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток предполагает не только проведение высокодозной химиотерапии, но и вли-

вание донорских (чужеродных) кроветворных клеток, что может сопровождаться развитием тяжелых осложнений. Немаловажным аспектом является наличие донора кроветворных клеток. Окончательное решение о возможности проведения трансплантации принимается врачами трансплантационного центра.

#### **7. Если сделано цитогенетическое исследование, то необходимо ли выполнять молекулярное исследование по поиску мутаций генов JAK2, CALR, MPL?**

И цитогенетическое и молекулярное исследование необходимо проводить в обязательном порядке. Цитогенетическое исследование, во-первых, позволяет выявить наличие или отсутствие Филадельфийской хромосомы, которая является принципиальным признаком хронического миелолейкоза, для лечения которого существуют специальные лекарственные препараты. Нередко выявляемые при этом методе исследования другие повреждения хромосом позволяют более корректно спрогнозировать течение заболевания.

Если Филадельфийская хромосома не обнаружена, то можно заподозрить наличие других ХМПН. Для подтверждения одного вариантов из Ph-негативного ХМПН необходимо подтвердить, что избыточная продукция лейкоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов не является случайной лаборатор-

ной находкой или проявлением другого заболевания. С этой целью проводится молекулярно-генетическое исследование. Т.е. эти два лабораторных метода дополняют друг друга и позволяют корректно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение.

#### **8. Где можно получить ответы на вопросы о лечении больных ХМПН?**

Ответы на вопросы можно получить на сайте МОО помощи пациентам с гематологическими заболеваниями «Мост Милосердия» [mdspatient.ru](http://mdspatient.ru). Ответы будут даны ведущими специалистами нашей страны, которые занимаются проблемами диагностики и лечения больных ХМПН.

# Словарь

**Анемия** - или малокровие. Снижение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина

**ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения

**Вторичный миелофиброз** - следствие какой-либо болезни, например, истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии

**Гематокрит** - объем эритроцитов в крови.

**Гемоглобин** - железосодержащий белок, обладающий способностью обратимо связываться с кислородом

**Гемопоз** - процесс образования клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов) в костном мозге

**Ген** - участок ДНК, содержащий наследственную информацию

**Гепатомегалия** - патологическое увеличение размеров печени

**Дарбэпоэтин** - лекарственный препарат, стимулирующий продукцию эритроцитов клетками костного мозга. Отличается от других эритропоэтинов длительным действием и меньшей частотой введения

**Истинная полицитемия** - заболевание из группы Rh-негативных ХМПН, характеризующееся избыточной продукцией эритроцитов

**Кроветворение** - см гемопоз

**Лактатдегидрогеназа** - фермент. Используется для косвенного суждения об объеме болезнетворных клеток и активности заболевания

**Лейкоцит** - белая клетка крови, представленная разными клеточными формами: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, эозинофилы, базофилы. Защищает организм от инфекций

**Лейкоцитоз** - избыточное количество лейкоцитов в крови

**Мегакариоцит** - гигантская клетка костного мозга, продуцирующая тромбоциты

**Миелограмма** - результат исследования клеточного состава костного мозга, полученного при выполнении стерильной пункции

**Миелопролиферация** - избыточный рост миелоидных клеток костного мозга

**Миелофиброз** - развитие соединительной (рубцовой) ткани в костном мозге

**Мутация** - изменение структуры гена

**Мутация JAK2 V617F** - наиболее часто обнаруживаемая мутация у больных ХМПН

**Неоплазия** - новообразование или опухоль

**Орфанное заболевание** - редкое заболевания, обнаруживаемое не более чем у 10 человек на 100 000 населения

**Острый миелоидный лейкоз** - миелоидная неоплазия, характеризующаяся появлением в костном мозге и крови молодых клеток, которые называются бласты

**Первичный миелофиброз** - заболевание из группы Rh-негативных ХМПН, характеризующееся разрастанием в костном мозге соединительной (рубцовой) ткани

**Постполицитемический миелофиброз** - миелофиброз, развившийся у больных истинной полицитемией

**Посттромбоцитемический миелофиброз** - миелофиброз, развившийся у больных эссенциальной тромбоцитемией

**Спленомегалия** - патологическое увеличение размеров селезенки

**Спленэктомия** - оперативное удаление селезенки



**Стерильная пункция** - метод исследования по изучению клеточного состава костного мозга

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток** - метод лечения, при котором чужеродные (донорские) гемопоэтические клетки, заготовленные из крови, вливают больному после предварительного проведенной химиотерапии

**Трансплантация костного мозга** - метод лечения, при котором чужеродные клетки (донорские) клетки костного мозга вливаются больному после предварительно проведенной химиотерапии

**Трепан** - инструмент для выполнения трепанобиопсии

**Трепанобиопсия** - гистологический метод исследования костного мозга, при котором из подвздошной кости заготавливается кусочек длиной 1,5-2,0 см

**Трепанобиоптат** - кусочек кости для гистологического исследования костного мозга, полученный при выполнении трепанобиопсии

**Тромб** - прижизненный сгусток крови в просвете кровеносного сосуда

**Тромбоцит** - белая клетка крови, представленная разными клеточными формами: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, эозинофилы, базофилы

**Тромбоцитоз** - избыточное количество тромбоцитов в крови

**Тромбоцитопения** - безъядерные клетки крови, принимающие участие в свертывании крови

**Ферритин** - белковый комплекс, выполняющий роль депо железа

**Флеботомия** - кровопускание

**Хелатор железа** - лекарственный препарат, связывающий и выводящий железо из организма

**ХМПН** - группа заболеваний, характеризующихся ускоренным развитием костного мозга

**Хромосома** - внутриядерная структура, в которой сосредоточена основная часть наследственной информации

**Циторедукция** - подавление продукции клетками костного мозга клеток крови

**Эритромелалгия** - болезненная припухлость пальцев

**Эритропоэзстимулирующие препараты** - лекарственные препараты, напоминающие структуру эндогенного эритропоэтина и стимулирующие продукцию эритроцитов клетками костного мозга

**Эритропоэтины** - лекарственные препараты, стимулирующие продукцию эритроцитов в костном мозге. Характеризуются коротким периодом и требуют частого введения

**Эритроцит** - красная клетка крови, доставляющая кислород органам и тканям

**Эритроцитоз** - избыточное количество эритроцитов в крови

**Эссенциальная тромбоцитемия** - заболевание из группы Rh-негативных ХМПН, характеризующееся избыточной продукцией тромбоцитов

**Rh-негативные ХМПН** - группа заболеваний, характеризующихся ускоренным развитием костного мозга и отсутствием Филадельфийской хромосомы





[mm-blood.ru](http://mm-blood.ru)

Межрегиональная Общественная Организация  
помощи пациентам с гематологическими  
заболеваниями  
"Мост милосердия"