



ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ: ПРОСТО О СЛОЖНОМ

Пособие для пациентов



**А. Г. Туркина
Е. Ю. Чельшева**

**ХРОНИЧЕСКИЙ
МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ
(ХМЛ)**

ПРОСТО О СЛОЖНОМ

Пособие для пациентов

**Москва
2025**

АВТОРЫ



Анна Григорьевна Туркина – профессор, доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей категории, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России



Екатерина Юрьевна Чельшева – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей категории, ведущий научный сотрудник клинико-диагностического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

При разработке брошюры использованы материалы
Европейской ассоциации гематологов
European LeukemiaNet (ELN)

*Выражаем благодарность за подготовку раздела
«О доверии врачу» **Ольге Владимировне
Чераневой**, к.м.н., психологу-консультанту,
медиатору, врачу ГБУЗ ПК «Пермская краевая
клиническая инфекционная больница»,
заместителю председателя правления
Профессионального Медицинского сообщества
Пермского края, председателю Общественного
совета Минздрава Пермского края*

*Юридическое сопровождение: **Андрей
Николаевич Солодовников**, юрист, первый
вице-президент ВООГ «Содействие»*

Дорогой читатель!

Если эта брошюра оказалась у вас в руках, можно предположить: у вас или у ваших близких родственников, или друзей установлен диагноз **хронический миелолейкоз** (ХМЛ).

Обсуждая вопросы, что делать и как помочь себе, пытайтесь действовать рационально. Знайте, что этот лейкоз у большинства больных хорошо поддается лечению. Успех терапии в значительной степени зависит от самого пациента и его взаимодействия с лечащим врачом. Продолжительность жизни пациентов с диагнозом ХМЛ при правильно проведенном лечении может быть сопоставима с продолжительностью жизни людей без лейкоза.

Лечение проводится амбулаторно и не требует госпитализации. Пациент самостоятельно принимает лекарство. Для достижения и поддержания оптимального ответа требуется постоянный прием препаратов в течение длительного срока. Это первое условие контроля над заболеванием.

Второе важное условие – это оценка количества остаточных опухолевых клеток. Использование высокочувствительных молекулярно-генетических методов позволяет точно определить эффективность терапии и принять решение о выборе лекарственного препарата.

Учитывая необходимость длительного лечения (в большинстве случаев пожизненного), важно подобрать препарат с хорошей переносимостью. Наличие сопутствующих заболеваний затрудняет выбор, но возможности терапии постепенно расширяются. За последние 25 лет зарегистрированы и активно используются шесть высокоэффективных препаратов, позволяющих не только контролировать состояние заболевания, но и сохранять хорошее самочувствие и работоспособность.

Путь к излечению непростой. Он потребует от вас терпения и настойчивости. Возможность достижения глубокой молекулярной ремиссии существует более чем у половины больных, но допустимость отмены терапии и перехода в фазу наблюдения без лечения ограничена рядом условий. Этот вопрос подробно обсужден в данной брошюре.

Брошюра предназначена для пациентов с ХМЛ, которые хотят хорошо понимать механизм заболевания, активно участвовать в контроле над заболеванием и добиться наилучших результатов.

СОДЕРЖАНИЕ

Что такое хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	7
Причины ХМЛ и механизм развития заболевания	8
Исследования при ХМЛ.....	11
Лечение ХМЛ.....	14
Оценка результатов лечения ХМЛ.....	18
Побочные эффекты и непереносимость препаратов для лечения ХМЛ	26
Режим приема препаратов для лечения ХМЛ	34
Возможность отмены терапии при ХМЛ: ремиссия без лечения	36
Общие рекомендации	39
Словарь терминов	44
О доверии врачу	47
Юридический раздел.....	52
Полезная информация.....	56

ЧТО ТАКОЕ ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХМЛ)

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — медленно прогрессирующий тип лейкоза, характеризующийся неконтролируемым образованием клеток миелоидного ряда в костном мозге и выходом незрелых клеток в периферическую кровь.

Клетки, образующиеся при лейкозе, представляют собой аномальные незрелые формы; их продолжительность жизни больше, чем у зрелых лейкоцитов. По мере развития заболевания незрелые клетки накапливаются в костном мозге и в периферической крови, вытесняя нормальные клетки кроветворения.

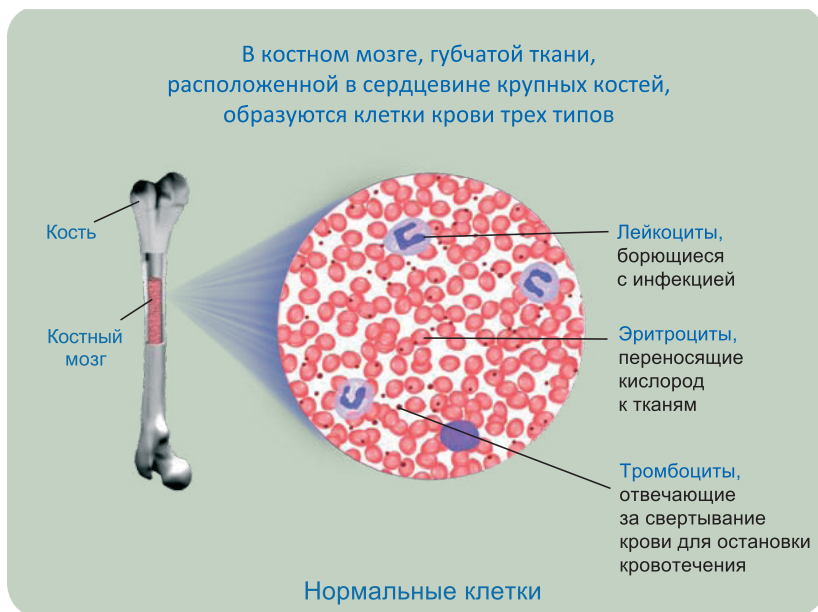


Рис. 1. Нормальные клетки

ПРИЧИНЫ ХМЛ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Уникальный маркер ХМЛ – Филадельфийская хромосома (*Ph'-хромосома*), возникает в результате обмена участками между хромосомами 9 и 22. К гену *BCR*, находящемуся на 22-й хромосоме присоединяется участок 9-й хромосомы, что приводит к формированию слитного патологического гена *BCR::ABL1*, продуктом которого является ***BCR::ABL1*-тирозинкиназа – онкобелок, играющий ключевую роль в злокачественной трансформации клеток ранней стволовой клетки, из которой образуются все кроветворные клетки.** *BCR::ABL1*-тирозинкиназа регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост. Этот онкобелок, обладающий повышенной активностью, изменяет реакцию клеток на регулирующие сигналы и нарушает нормальное созревание клеток (дифференцировку), что приводит к неконтролируемому увеличению незрелых клеток-гранулоцитов с нарушенной способностью к созреванию. Постепенно аномальные опухолевые клетки с *Ph*-хромосомой получают преимущество и вытесняют почти все здоровые кроветворные клетки.

По мере увеличения лейкозных клеток в организме человека не только растёт число лейкоцитов, но также увеличиваются размеры печени и селезенки.

Разработка препаратов, целенаправленно (таргетно) блокирующих онкобелок, привела к возможности очистить костный мозг больных ХМЛ от лейкозных клеток с минимальным воздействием на нормальные клетки. Постоянный прием этих препаратов позволяет держать лейкоз под контролем.

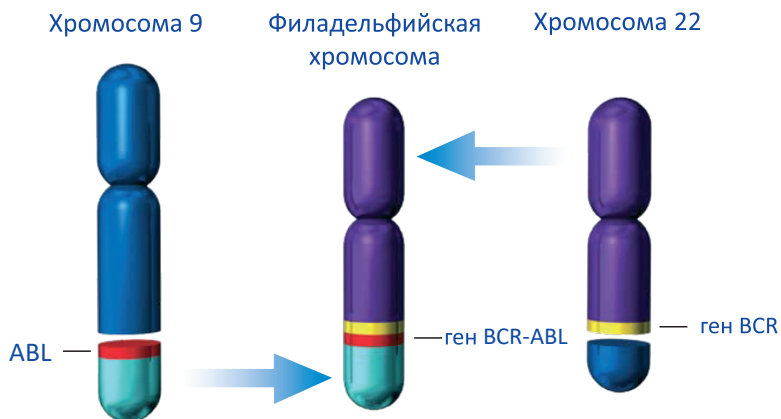


Рис. 2. Схема образования Ph хромосомы

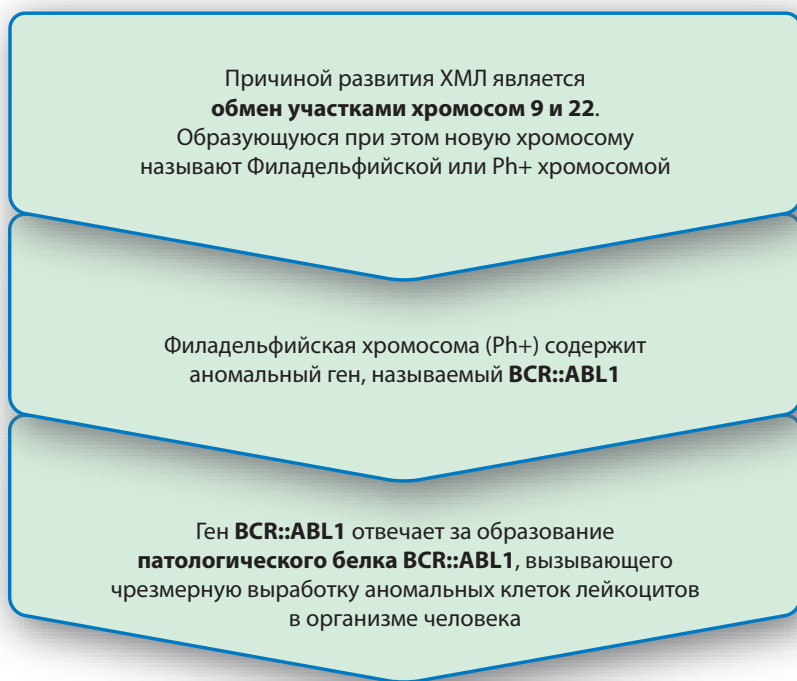


Рис. 3. Механизм развития ХМЛ

ФАЗЫ ХМЛ

Выделяют 3 фазы ХМЛ: хроническая, акселерации (ФА), бластного криза (БК).

Таблица 1. Фазы ХМЛ по классификации ELN

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
Хроническая	Отсутствие признаков ФА или БК
Акселерации	• 10–29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге • Количество базофилов в крови $\geq 20\%$ • Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, (при выраженном лейкоцитозе) • Дополнительные хромосомные аномалии в Ph^+ клетках, выявленные в ходе терапии
Бластный криз	• Наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток • Появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХМЛ

Клинический анализ крови позволяет обнаружить возможные признаки ХМЛ, например высокое содержание лейкоцитов, изменения в лейкоцитарной формуле, низкий уровень гемоглобина, низкое либо высокое содержание тромбоцитов. На основании анализа крови можно заподозрить наличие у больного ХМЛ и определить фазу заболевания.

Оценка клинического анализа крови необходима не только при установлении диагноза, но и также для оценки достижения полного гематологического ответа (ПГО) при контроле эффективности лечения и возможных побочных эффектов.

Полный гематологический ответ (ПГО) включает следующие характеристики:

- Нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов.
- Отсутствие бластных клеток, промиелоцитов, метамиелоцитов, миелоцитов.
- Нормальные размеры селезенки.

Снижение числа лейкоцитов, тромбоцитов или гемоглобина в клиническом анализе крови называется *цитопенией*. В зависимости от степени выраженности цитопении определяется тактика ведения пациента.

Биохимический анализ крови проводится как до начала терапии (оценка функции почек, печени, поджелудочной железы, предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям), так и в процессе терапии – для оценки возможного побочного токсического воздействия лекарственных препаратов на различные органы.

Стернальная пункция – пункция грудины (реже – гребня подвздошной кости) для получения жидкой части костного мозга. Забор костного мозга, как правило, выполняется под местной анестезией и является безопасной амбулаторной процедурой.

Пункцию костного мозга проводят для следующих исследований:

- **Миелограмма** – морфологическая оценка клеточного состава костного мозга с помощью микроскопа с последующим подсчетом процентного содержания разных видов клеток.
- **Цитогенетический анализ** (стандартное цитогенетическое исследование) – исследование, которое направлено на изучение хромосом в делящихся **клетках костного мозга** и поиск хромосомных аномалий. Обнаружение Филадельфийской Ph'-хромосомы при цитогенетическом анализе позволяет достоверно выделить ХМЛ из целой группы миелопролиферативных заболеваний. При обнаружении Ph'-хромосомы диагноз ХМЛ считается подтвержденным, что позволяет назначить высокоэффективное лечение таргетными препаратами, подавляющими лейкемические клетки. Результаты цитогенетического исследования основаны на подсчете Ph'-положительных (Ph+) клеток как процента от общего числа исследованных клеток (например, если в образце, содержащем 20 клеток, обнаружено 2 Ph+ клетки, то результате описывают, что доля Ph+ клеток составляет 10%).

Метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) относится к дополнительным методам исследования при ХМЛ. Он используется в случае, если стандартное цитогенетическое исследование неинформативно (например, нет клеток в процессе деления) или недоступно. Метод FISH позволяет выявить Ph'-хромосому в сложных случаях, когда с помощью стандартного цитогенетического исследования ее обнаружить не удалось.

Молекулярно-генетическое исследование BCR::ABL1 (количественная ПЦР в реальном времени)

- Молекулярный анализ является самым чувствительным методом оценки остаточного лейкозного клона

клеток при ХМЛ (в 1000–10 000 раз более чувствительный, чем цитогенетический метод).

- Этот метод, называемый также количественной полимеразной цепной реакцией, или ПЦР, может использоваться как вспомогательный при диагностике ХМЛ и является ключевым методом для оценки результатов терапии у больных.
- Для молекулярного анализа берется образец крови, в котором подсчитывается содержание молекул (транскрипт BCR::ABL1), ведущих к выработке аномальных клеток. До начала лечения **у всех больных** должен быть определен тип транскрипта (p210, p190, p230 или другие варианты) для возможности оценить в дальнейшем наличие остаточных лейкозных клеток.

Исследование мутаций BCR::ABL1

Исследование лейкоэмических клеток на мутации **BCR::ABL1** необходимо проводить при диагностике неудачи терапии (сохранении высокого уровня BCR::ABL1). **Мутация – это изменение последовательности нуклеотидов в гене BCR::ABL1, приводящее к изменению структуры BCR::ABL1 онкобелка и нарушению его взаимодействия с ИТК.** Исследование выполняется методом секвенирования, который позволяет определить последовательность нуклеотидов в химерном гене **BCR::ABL1** и определить наличие и процент мутантного клона.

При появлении ряда мутаций некоторые ИТК не способны эффективно подавлять лейкоэмические клетки. Исследование на мутации позволяет осуществить индивидуальный выбор эффективного препарата для лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

В подавляющем большинстве случаев лечение ИТК проводится амбулаторно, и пациент самостоятельно контролирует прием препаратов.

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph⁺ опухолевого клона, обеспечение длительной выживаемости при хорошем качестве жизни.

Стандартом терапии является таргетная, или целенаправленная терапия

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) – самые распространенные и эффективные препараты для лечения ХМЛ. Эти препараты, принимаемые внутрь, блокируют белок BCR::ABL1 и вызывают гибель аномальных клеток. Гибель преимущественно Ph⁺ клеток приводит к постепенному восстановлению нормального кроветворения.

ИТК должны назначаться больным ХМЛ сразу после подтверждения диагноза. Прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов. Начальная доза не зависит от расы пациента, пола, массы тела, роста. Пациенты с ХМЛ принимают ИТК ежедневно в предписанной врачом дозе внутрь в виде таблеток или капсул. Выбор конкретного ИТК зависит от индивидуальных характеристик пациента и определяется врачом в соответствии с постоянно обновляемыми рекомендациями по терапии ХМЛ.

В настоящее время в России зарегистрированы и доступны препараты: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, асциминиб, понатиниб. ИТК делятся на первое, второе и даже третье поколение. Каждое новое поколение лекарств более активно, чем предыдущее по отношению к лейкозным клеткам, лучше воздействует на определенные мутации. Однако у некоторых из них может быть больше побочных эффектов из-за воздействия на другие белки-мишени

в организме человека. Если эффективность лечения ИТК недостаточная или пациент очень плохо переносит конкретный препарат (лекарственная токсичность), то гематолог проводит дополнительное обследование и подбирает другой ИТК, с учетом индивидуальных особенностей пациента и его сопутствующей патологии и мутаций BCR::ABL1.

Каждый из перечисленных препаратов имеет свое преимущество у отдельных больных в зависимости от особенностей лейкоэмических клеток, причин неудач предшествующей терапии, сопутствующей патологии и/или фазы ХМЛ.

Более подробную информацию вы можете получить на Школе пациентов или у лечащего врача.

Важно: прием препаратов ИТК должен проводиться при **обязательном** контроле (мониторинге) уровня остаточного количества опухолевых клеток (уровень BCR::ABL1) с помощью метода количественной ПЦР. Терапия ИТК без молекулярного мониторинга не позволяет адекватно оценить ответ на лечение, вовремя изменить тактику ведения пациента.

Химиотерапия

Под химиотерапией при ХМЛ подразумевают использование цитостатических препаратов, которые могут остановить размножение быстрорастущих опухолевых клеток, но не способны действовать целенаправленно только на эти клетки. Цитостатические препараты могут назначаться как в виде приема таблеток или капсул (в постоянном режиме или курсами), так и в виде внутривенных или подкожных инъекций (курсы химиотерапии).

В некоторых случаях гематолог может назначить цитостатические препараты в хронической фазе заболевания еще до получения результатов диагностического обследования, например для снижения рисков осложнений, которые возникают при очень высоких показателях лейкоцитов (гиперлейкоцитоз) или тромбоцитов.

Важно: при проведении только химиотерапии невозможно получить глубокую ремиссию заболевания. Такую возможность дает только таргетная терапия.

Однако чаще всего химиотерапию **в сочетании с таргетными препаратами** назначают в фазе бластного криза или в фазе акселерации для попытки быстрого получения лечебного эффекта и последующего направления пациента на трансплантацию костного мозга. При невозможности проведения трансплантации костного мозга сочетанную терапию назначают с целью паллиативной (сдерживающей опухолевый процесс, но не излечивающей) терапии.

Пересадка стволовых кроветворных клеток (трансплантация костного мозга)

Пересадка стволовых кроветворных клеток – способ, дающий потенциальную возможность излечения от ХМЛ. Больным проводят высокодозную химиотерапию для снижения количества аномальных клеток, после чего вводят стволовые клетки-предшественники клеток крови, взятые от другого человека с идентичным типом ткани (родных брата или сестры по обоим родителям, либо неродственного донора). Метод имеет ряд серьезных осложнений, поэтому используется только в случае неудачи 2-й, 3-й и более линий терапии; метод подходит не всем пациентам. Ваш врач определит необходимость и возможность трансплантации в вашем случае.

У больных бластным кризом ХМЛ трансплантация стволовых клеток является важным этапом терапии, тогда как лечение ИТК в сочетании с химиотерапией рассматривается как «мостик» для подготовки к операции.

О длительных и побочных эффектах пересадки стволовых клеток можно узнать на Школе пациентов, у лечащего врача или в трансплантационном центре.

Участникам **клинических исследований** доступны экспериментальные методы лечения ХМЛ, находящиеся в стадии

разработки. Клинические исследования проводятся для поиска способов совершенствования имеющихся методов лечения или сбора информации о безопасности и эффективности экспериментальных методов лечения ХМЛ.

Терапия препаратами интерферона, считавшаяся основным средством лечения ХМЛ до 2000 года, в настоящее время практически не используется. В редких случаях препараты интерферона альфа используются при беременности для контроля над опухолевой массой.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХМЛ

Своевременное посещение врача-гематолога для контрольного обследования – это залог успеха терапии. Во время посещения врача обсуждаются вопросы переносимости терапии. Больной сдает контрольные анализы для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения. При отсутствии тщательного наблюдения за терапией, несвоевременной оценки минимального количества остаточных лейкоэмических клеток можно упустить время для коррекции терапии ИТК.

Первый эффект от начала таргетной терапии ИТК достигается быстро. Уже в течение первых 3-х месяцев приема ИТК в большинстве случаев удается достичь **полного гематологического ответа**. Полный гематологический ответ означает нормализацию количества лейкоцитов, нормальную формулу крови и нормальные размеры селезенки. Однако необходимо понимать, что это только верхушка условного айсберга накопленной массы опухолевых клеток.

Опухолевые **Ph⁺ клетки при ХМЛ сохраняются в костном мозге в течение многих лет**. Часть из них может быть неактивна и находится в состоянии покоя, но эти клетки способны начинать размножаться при ранней отмене терапии. Лейкозные стволовые клетки в костном мозге истощаются постепенно, и этот процесс может занимать многие годы. **Именно поэтому требуется длительный прием препаратов ИТК** – для постоянной блокировки активности лейкозных клеток и предоставления зеленого света здоровому кроветворению.

Первичной целью терапии ХМЛ является достижение и поддержание полного цитогенетического ответа (ПЦО означает 0% Ph⁺ клеток), эквивалентом которого является **молекулярный ответ МО2** или уровень *BCR::ABL1* менее 1% (см. рисунок 2). Больные, достигшие МО2, имеют

хорошую выживаемость, которая сопоставима с продолжительностью жизни людей без лейкоза.

Следующий шаг — сохранение ПЦО/МО2 и достижение большого молекулярного ответа, которому соответствует **BCR::ABL1 ≤ 0,1%**. Достижение БМО свидетельствует об оптимальном ответе на лечение, сводит к минимуму риск прогрессии заболевания и позволяет надеяться на достижение более глубоких ответов в будущем.

Абсолютно точно оценить число оставшихся в организме опухолевых клеток невозможно. Однако современные методы исследования позволяют определить их остаточное количество условно — с помощью молекулярно-генетического метода ПЦР, который является **основным и наиболее важным** для оценки ответа на лечение ИТК. По результатам этого анализа определяется уровень BCR::ABL1 и так называемый молекулярный ответ (МО).

Молекулярному ответу МО2

соответствует уровень BCR::ABL1 < 1%.

Большому молекулярному ответу МО3 —

BCR::ABL1 ≤ 0,1%.

Глубокому молекулярному ответу МО4 —

BCR::ABL1 < 0,01%.

Глубокому молекулярному ответу МО4,5 —

BCR::ABL1 < 0,0032%.

На *рисунке 4* представлено условное соотношение лейкоэмических клеток и характеристики ответа на терапию при оценке цитогенетическим и молекулярно-генетическим методом.

Частота проведения исследований представлена в *таблице 2*.

Как только вы достигнете ПЦО/МО2, мониторинг ответа на лечение может проводиться с помощью молекулярно-генетических методов, при заборе крови из вены; пункция костного мозга может понадобиться только в относительно редких случаях развития резистентности к лечению перед сменой терапии.

Оценка минимальной остаточной болезни по данным ПЦР (относительная экспрессия гена BCR::ABL1 в %)

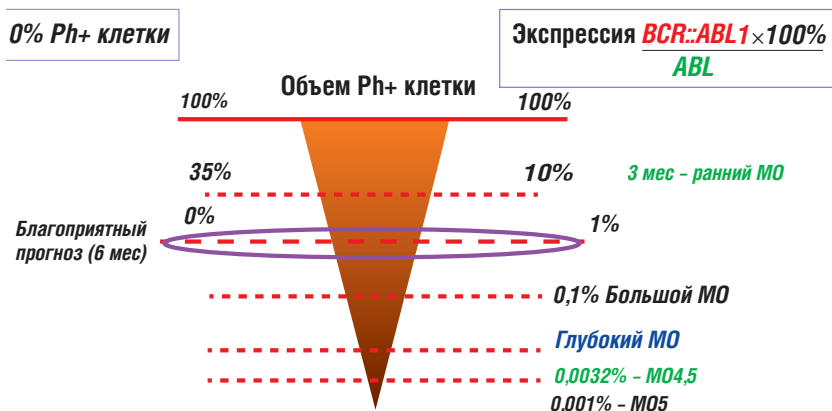


Рис. 4. Соотношение результатов молекулярного и цитогенетического исследования при ХМЛ, виды молекулярного ответа (МО)

Частота обследования пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, представлена в *таблице 2*.

Эффект терапии ИТК на разных сроках лечения может быть расценен как *оптимальный*, *неудача терапии*, *предупреждение* (*таблица 3*). Наиболее важным является первый год лечения (на 3-й, 6-й и 12-й месяцы), когда оценивается достижение ответа по уровню BCR::ABL1.

При достижении **оптимального** ответа, в особенности при достижении БМО (в случае продолжения лечения!), вероятность прогрессии ХМЛ минимальная, лечение продолжают тем же ИТК.

При достижении глубокого МО4 – МО4,5, длительностью более двух лет, **возможно обсуждать вопросы наблюдения в ремиссии без терапии**. По результатам молекулярно-генетического исследования, может быть достигнут и «отрицательный» результат, при котором BCR::ABL1 не выявляется, однако это не является гарантией того, что остаточные лейкозные клетки полностью исчезли из организма, так как они могут оставаться за пределами чувствительности метода ПЦР.

Таблица 2. Частота обследования пациентов с ХМЛ, получающих ИТК

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	Каждые 15 дней до достижения и подтверждения ПГО, далее – как минимум каждые 3 месяца или чаще по мере необходимости
Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (не менее 20 метафаз)	1. На момент диагностики 2. В случае неудачи терапии по данным молекулярного мониторинга на любом этапе терапии. 3. Если в ходе количественной ПЦР-РВ соотношение BCR::ABL1/ABL1 составляет менее 1%, то выполнение цитогенетического исследования нецелесообразно
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня относительной экспрессии BCR::ABL1 с указанием количества копий контрольного гена ABL1 – не менее 10 000 копий)	<u>Каждые 3 месяца до достижения БМО,</u> затем постоянно не реже 1 раза в 6 месяцев
Определение мутаций BCR::ABL1	При <u>неудаче</u> терапии первой или последующих линий ИТК, при уровне BCR::ABL1 транскрипта >1%

Исследование	Периодичность мониторинга
Биохимический анализ крови	Каждые 15 дней в течение 1-го месяца терапии; 1 раз в месяц в течение первых 3-х месяцев терапии; далее 1 раз в 3–6 месяцев. При развитии токсичности показан более частый контроль
ЭКГ	У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых событий рекомендован мониторинг по клиническим показаниям. При переходе на другие ИТК: перед началом нового ИТК и через неделю приема нового ИТК
Рентгенография/флюорография органов грудной полости	1 раз в год или чаще по клиническим показаниям

При **субоптимальном** ответе («предупреждение») требуется более частый мониторинг. Возможна как смена ИТК, так и продолжение приема препарата в прежней дозе, по решению лечащего врача, с учетом целей терапии и сопутствующей патологии.

Если через 6–12 месяцев число клеток с Филадельфийской хромосомой не снизилось до 0% или увеличилось, возможно, у Вас резистентность к текущей терапии; обсудите этот вопрос с вашим врачом, уточните, были ли перерывы в лечении и чем они обусловлены.

Таблица 3. Критерии ответа для терапии ИТК
1-й, 2-й и 3-й линии в зависимости от экспрессии BCR::ABL1^{IS}
Рекомендации ELN – (Европейской организации)
по лечению больных ХМЛ 2025

Срок терапии (месяцы)	Оптимальный ответ Низкий риск развития резистентности: смена терапии не требуется	Предупреждение Возможный риск развития резистентности: может потребоваться смена терапии	Неудача терапии Высокий риск развития резистентности: предпочтительна смена терапии
Исходно		ДХА* высокого риска, группа высокого риска по ELTS	
3	≤10%	>10%	>10% при подтверждении повторным анализом через 1–3 месяца
6	≤1%	>1–10%	>10% – констатация резистентности
12	≤0.1%	>0.1–1%	>1% 1–10% – обсуждение
В любое время	≤0.1%	>0.1–1% Потеря БМО (≤ 0.1%)	Потеря предыдущего ответа, мутации BCR::ABL, ДХА* высокого риска

*ДХА – дополнительные хромосомные aberrации (поломки)

При **неудаче** терапии показана смена препарата на другой ИТК. Выбор препарата выполняют с учетом индивидуальных особенностей пациента: сопутствующих заболеваний, рисков лекарственной токсичности и мутаций гена BCR::ABL1. Возникновение **мутаций гена BCR::ABL1** – это один из биологических механизмов защиты лейкозной клетки от противоопухолевого воздействия ИТК. При появлении некоторых мутаций отдельные препараты ИТК не могут эффективно действовать. Поэтому в случае диагностирования неудачи терапии анализ крови на **мутации BCR::ABL1 – это наиболее важный анализ для выбора лечения (таблица 4)**.

Таблица 4. Рекомендуемые ИТК
в случае выявления мутаций BCR::ABL1

M244V	Нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, понатиниб
T315I	Понатиниб, асциминиб
F317L/V/I/C, T315A	Нилотиниб, бозутиниб, понатиниб, асциминиб
V299L	Нилотиниб, понатиниб, асциминиб
Y253H	Дазатиниб, бозутиниб, понатиниб, асциминиб
E255K/V	Дазатиниб, понатиниб, асциминиб
F359V/I/C	Дазатиниб, понатиниб
A337V/T, G463D, G463S, V468F, I502L	Нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, понатиниб

Развитие резистентности к лечению возможно как у людей только что начавших принимать препараты ИТК для лечения ХМЛ, так и у тех пациентов, которые уже принимают их некоторое время.

Резистентность можно определить по результатам исследований, поэтому очень важно делать все необходимые лабораторные анализы в нужное время, согласно рекомендации врача.

Знайτε, что нерегулярный прием лекарственных препаратов и применение их в дозе, которая ниже клинической, является фактором риска развития неудачи терапии/резистентности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХМЛ

ПОМНИТЕ! Только при полном соблюдении предписанного вашим врачом режима лечения вы можете добиться наиболее оптимальных результатов терапии хронического миелолейкоза и вести нормальный образ жизни!

Лечение ХМЛ часто сопровождается побочными эффектами. Они не зависят фазы ХМЛ, длительности лечения, пола и возраста.

- Важно немедленно уведомлять врача о любых побочных эффектах и обсуждать их при каждом визите.
- Некоторые побочные эффекты требуют лечения, в то время как другие – нет. Независимо от тяжести побочных эффектов ваш врач должен знать, насколько лечение ХМЛ влияет на вашу повседневную жизнь.
- При возникновении побочных эффектов не прекращайте прием лекарств, проконсультируйтесь с врачом.
- Реакция разных людей на препараты индивидуальна, поэтому ваши побочные реакции могут отличаться от реакций других пациентов.
- Выраженность некоторых реакций на препараты для лечения ХМЛ можно уменьшить. Однако в некоторых случаях побочные эффекты становятся непереносимыми, так как начинают препятствовать вашей повседневной деятельности. Эти явления называют непереносимостью.
- Ваш врач поможет вам справиться с побочными эффектами и решит, следует ли изменить схему лечения при непереносимости текущей терапии.
- Обязательно сообщите врачу обо всех заболеваниях, кроме ХМЛ, которые у вас есть: заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, печени, поджелудочной железы или

других. Сопутствующие заболевания могут иметь значение при выборе препарата для лечения ХМЛ.

- Если в ходе лечения ХМЛ у вас обнаружено новое заболевание, например ишемическая болезнь сердца, инфаркт, сахарный диабет, обязательно сообщите об этом врачу-гематологу.

- Если вы регулярно измеряете уровень глюкозы, холестерина из-за сахарного диабета или заболеваний сердца, сообщайте врачу-гематологу о результатах своих анализов. В ходе лечения ХМЛ может отмечаться изменение некоторых лабораторных показателей, и, вероятно, потребуется назначение дополнительного лечения для их коррекции или изменение уже назначенного лечения. В некоторых случаях может понадобиться замена препарата для лечения ХМЛ.

- Если ваши показатели глюкозы и холестерина были в норме, в ходе лечения ХМЛ данные показатели могут измениться при применении некоторых ИТК. Возможно, врач-гематолог будет регулярно контролировать и некоторые другие лабораторные показатели. В ряде случаев может понадобиться дополнительное лечение для коррекции этих показателей, а в редких случаях – замена препарата для лечения ХМЛ.

Нежелательные явления и побочные эффекты терапии ИТК

Таргетная терапия разработана для целенаправленного воздействия на лейкозные клетки. Однако препараты ИТК способны воздействовать и на другие белки-мишени в организме человека. С этим может быть связано побочное действие разных ИТК.

В большинстве случаев таргетная терапия ИТК переносится пациентами хорошо. Умеренно выраженные побочные эффекты таргетной терапии вполне допустимы. Но если лекарственная токсичность выражена сильно, то врач будет решать вопрос о смене терапии на другой ИТК или коррекции

дозы препарата. В некоторых случаях врач может рекомендовать сделать перерыв в лечении, но чем больше длительность перерывов (особенно на ранних сроках лечения), тем меньше вероятность достижения эффекта от терапии.

Значительно снизить выраженность побочных эффектов может и сам пациент. Для этого, в первую очередь, важно соблюдать рекомендации врача по режиму приема препаратов ИТК. Например, некоторые ИТК принимают только после еды, некоторые – только натощак. Также важно вовремя обратить внимание врача на возникающие в ходе лечения жалобы и симптомы. Нередко они могут быть связаны не с побочным действием препаратов ИТК, а с обострением симптомов сопутствующих заболеваний, что может потребовать дополнительного обследования. Важно соблюдать рекомендации врача и по своевременной сдаче анализов крови, так как в ряде случаев побочные эффекты можно обнаружить только при оценке лабораторных параметров (например, при оценке функции печени по данным биохимического анализа крови).

Гематологическая токсичность ИТК

К гематологической токсичности относится снижение уровня гемоглобина (анемия), снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов, что в совокупности можно назвать цитопенией, то есть снижением количества клеток крови.

Анемия при ХМЛ далеко не всегда связана с применением ИТК и сама по себе не является показанием к прерыванию лечения. Для выяснения причин анемии проводят дополнительное обследование. При выраженной анемии (особенно в фазе акселерации и бластного криза) выполняют переливание эритроцитарной массы.

В случае снижения уровня лейкоцитов на фоне лечения врач оценивает наиболее важный показатель – абсолютное число нейтрофилов (АЧН). При низких значениях АЧН

(нейтропения) повышается вероятность развития инфекционных осложнений. Если АЧН мене 1000, то, вероятнее всего, врач примет решение о перерыве в приеме ИТК, а после восстановления АЧН прием ИТК будет возобновлен. Сам по себе низкий уровень лейкоцитов не является поводом для прерывания терапии ИТК, только в случае появления нейтропении III–IV степени.

Снижение тромбоцитов тоже имеет условный порог, менее которого констатируют тромбоцитопению III степени – это уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. При таких значениях терапию ИТК прерывают, могут также рекомендовать проводить переливания тромбоцитарной массы. Значения уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ не требуют прерывания лечения.

При длительной цитопении и повторных перерывах в лечении снижается воздействие на лейкозные клетки, уменьшаются шансы получения оптимального ответа на лечение. В связи с этим для сокращения перерывов гематолог может назначить препараты, стимулирующие кроветворение (выработку нейтрофилов) или препараты, стимулирующие выработку тромбоцитов. Длительные цитопении и невозможность проведения терапии ИТК в непрерывном режиме могут быть дополнительным показанием для рассмотрения трансплантации кроветворных стволовых клеток, особенно у пациентов с фазой акселерации или бластного криза.

Негематологическая токсичность

К негематологической токсичности ИТК относятся различные побочные эффекты. Некоторые из них свойственны всем классам препаратов, но многие побочные эффекты являются характерными только для определенного ИТК. Большинство побочных эффектов возникает на ранних этапах лечения, некоторые побочные эффекты могут впервые

появиться и на более поздних сроках терапии. Ниже перечислены отдельные наиболее частые побочные эффекты, которые могут возникать на фоне таргетной терапии.

Отеки

Отеки связаны с задержкой жидкости в тканях на фоне терапии ИТК. Они могут отмечаться в области лица, стоп, голеней. При возникновении отеков пациенту стоит пересмотреть диету: исключить или уменьшить в рационе продукты, содержащие избыточное количество соли (маринады, соленые и копченые продукты), не употреблять соленые продукты и избыточное количество жидкости, особенно в вечернее время. Также врач может назначить диуретики (мочегонные препараты) в качестве сопроводительной терапии, для коррекции отеков. При отеках вокруг глаз можно пробовать применение прохладных компрессов с ромашкой, травяными сборами. В ряде случаев требуется исключение других причин отеков (сердечная недостаточность, венозная недостаточность), проведение дополнительного обследования.

Судороги мышц

Могут быть связаны с отеком тканей мышц (чаще в области мышц голеней), в отдельных случаях отмечаются при снижении уровня ионизированного кальция. Хороший эффект для уменьшения выраженности судорог может иметь дозированная ходьба, легкий массаж, прием препаратов кальция.

Тошнота

Может быть связана с нарушением режима приема отдельных ИТК. В связи с этим необходимо обязательно уточнить у гематолога, как принимают препарат: после еды или натощак (разные ИТК имеют разный режим). Если рекомендован прием препарата после еды, необходимо обязательно его соблюдать. Если после приема препарата возникает тошнота, то не стоит принимать сразу горизонтальное положение, так как в случае рефлюкса (обратного заброса

содержимого желудка в пищевод) тошнота может усиливаться. В отдельных случаях может потребоваться прием препаратов против тошноты. Тошнота также может быть симптомом других заболеваний, в связи с чем необходимо дополнительное обследование.

Диарея

Диарея характеризуется частым жидким стулом – более четырех раз в день. Это побочное явление свойственно только для некоторых ИТК. Как правило, гематолог предупреждает о том, что может возникнуть именно этот нежелательный побочный эффект. При появлении диареи определить ее связь с приемом препарата можно при его кратковременной отмене на 2–3 дня. Если диарея полностью исчезает, а впоследствии вновь возникает при возобновлении приема ИТК, то связь можно считать установленной. Чтобы справиться с этим побочным эффектом, может быть снижена доза ИТК (при контроле врача-гематолога), также могут быть назначены препараты, которые уменьшают моторику кишечника. Необходимо уделить внимание диете и исключить продукты, которые способствуют избыточному газообразованию и усиливают перистальтику кишечника (фасоль, капуста, чернослив и др.).

Кожная токсичность

При кожной токсичности ИТК появляются различные дерматиты, кожные высыпания, шелушения и сухость кожи, могут быть проявления витилиго. Проследить взаимосвязь между появлением сыпи или дерматита и приемом ИТК можно при помощи кратковременной отмены препарата (при согласовании с врачом и под его контролем). Если при этом кожная токсичность значительно уменьшается или полностью исчезает, связь кожных проявлений с терапией можно считать установленной. Некоторые проявления сыпи, которые не сопровождаются зудом или дискомфортом, не требуют какой-либо дополнительной терапии или прерывания

приема ИТК и не являются поводом для отмены терапии. В некоторых случаях может быть назначена сопроводительная терапия в виде кремов, мазей или таблетированных препаратов (после консультации дерматолога). При выраженных дерматитах целесообразна смена ИТК.

Плевральный выпот

Некоторые ИТК могут способствовать накоплению жидкости в грудной клетке – в плевральных полостях, которые окружают легкие. Это явление называется «плевральный выпот», оно может возникнуть как на ранних этапах лечения, так и на очень поздних (спустя годы). В таких случаях у пациента может возникнуть кашель, одышка, затруднение дыхания из-за сдавления жидкостью ткани легких. Такие симптомы требуют немедленного обращения к гематологу и выполнения обследования (например, рентгенография или КТ легких, УЗИ плевральных полостей). При подтверждении плеврального выпота проводят лечение и выполняют смену ИТК.

Сердечно-сосудистые осложнения

Некоторые ИТК способны увеличивать риски развития атеросклероза сосудов и сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов, инсультов, окклюзионных заболеваний периферических артерий). Как правило, пациентам с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или распространенным атеросклерозом гематолог такие ИТК не назначает. Если же препараты назначают по жизненным показаниям при имеющихся рисках, то гематолог предупреждает о них и назначает сопроводительную терапию для профилактики возможных осложнений.

Лабораторные отклонения

Лабораторные отклонения в биохимическом анализе крови могут быть клинически не значимыми, если они небольшие, либо значимыми и требующими либо прерывания лечения, либо коррекции дозы препарата или смены

терапии (при лекарственной токсичности III–IV степени). Во всех случаях лабораторные отклонения должен оценить врач-гематолог.

Наиболее частые лабораторные отклонения в биохимическом анализе крови на фоне проведения таргетной терапии ИТК включают в себя повышение показателей, связанных с работой печени (АСТ, АЛТ, билирубин), поджелудочной железы (амилаза, липаза), встречается также повышение уровня холестерина, глюкозы, креатинина, снижение уровня кальция. Может отмечаться изолированное повышение уровня непрямого билирубина (без повышения уровня АСТ и АЛТ), в этом случае требуется исключение генетически обусловленного синдрома Жильбера.

Для контроля реакции на лечение полезно записывать побочные эффекты в дневник, чтобы детально проинформировать о них врача. При достижении оптимального ответа и сохраняющейся токсичности целесообразно обсудить с врачом вопрос снижении дозы ИТК.

РЕЖИМ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХМЛ

ВАЖНО СОБЛЮДАТЬ РЕЖИМ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХМЛ

1. *Что такое приверженность к терапии?*

Приверженность к терапии – это то, насколько ваше поведение, включая режим приема препарата, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни, соответствует рекомендациям вашего лечащего врача.

2. *Насколько актуальна проблема приверженности?*

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень приверженности терапии при хронических заболеваниях составляет только 50%. Нарушение приема препаратов приводит к неэффективности терапии, повышает стоимость лечения, а также может привести к состояниям, угрожающим жизни.

3. *Почему так важно соблюдать режим приема препарата для лечения хронического миелолейкоза?*

Постоянный прием предписанной вам дозы препарата для лечения ХМЛ и соблюдение режима приема крайне важны для достижения и поддержания оптимальных результатов терапии.

Отсутствие приверженности может привести к:

- недостижению оптимального ответа на терапию;
- субоптимальному (недостаточному) ответу;
- повышенному риску рецидива (возвращения) или прогрессирования заболевания (перехода в продвинутые фазы – акселерации или бластного криза);
- развитию нечувствительности лейкоза к лечению, в этом случае вероятен перевод на другую терапию, включая необходимость проведения трансплантации костного мозга.

При неправильном режиме приема препарата (не соответствующего предписаниям вашего лечащего врача) возможно повышение риска развития побочных эффектов от лечения.

4. Каковы причины отсутствия приверженности к терапии при хроническом миелолейкозе?

Среди наиболее распространенных причин отсутствия приверженности терапии при ХМЛ:

- Сложность режима приема препарата.
- Побочные эффекты.
- Сопутствующие заболевания.
- Длительность заболевания.
- Недостаток информации о заболевании, о том, как лечение влияет на прогноз.
- Хорошее самочувствие пациента (как это ни парадоксально).

5. Что можно сделать, чтобы повысить уровень приверженности к терапии?

- Используйте таблетницы и любые способы напоминания о приеме препарата (мобильный телефон, компьютер и т.п.).
- Находите способы приспособить терапию к вашим ежедневным привычкам.
- Ведите дневник.
- Вовлекайте родных в процесс вашего лечения, образовательные программы.
- Посещайте Школы пациентов.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ПРИ ХМЛ: РЕМИССИЯ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

Терапия ИТК у большинства больных проводится в течение всей жизни. Однако в последние 15 лет накопились сведения о том, что *для части пациентов, у которых сохраняется глубокая ремиссия заболевания (глубокий молекулярный ответ МО4,5), возможна отмена ИТК и наблюдение в ремиссии без лечения (РБЛ)*. В литературе имеется информация о более чем 3000 пациентах с наблюдением ремиссии без лечения. Примерно одна половина из них сможет остаться без терапии навсегда, но другая половина все-таки вернется к лечению из-за потери БМО. Показанием к возобновлению терапии является рост уровня BCR::ABL1 более 0,1% (молекулярный рецидив) в одном-единственном исследовании.

Важно: отмену лечения нельзя проводить без контроля уровня BCR::ABL1! Нельзя пропустить развитие молекулярного рецидива. Контроль уровня BCR::ABL1 в крови выполняют через 2, 4 и 6 месяцев после отмены ИТК, далее – на 9-й и 12-й месяцы отмены. В дальнейшем, на втором и третьем году наблюдения без лечения, контрольный анализ выполняют каждые 3–4 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев (при условии сохранения полностью «отрицательных» результатов). После пяти лет сохранения ремиссии без лечения вероятность развития молекулярного рецидива крайне низкая, но даже и на таких сроках после отмены терапии пациенты продолжают проходить молекулярный мониторинг 1–2 раза в год.

Безопасно выполнить попытку отмены ИТК возможно не ранее, чем через 5 лет терапии, а также у больных с устойчивым глубоким МО4.5 длительностью более двух лет. Наиболее благоприятными критериями сохранения РБЛ

является длительность лечения более 8–10 лет с сохранением стабильного глубокого ответа МО4.5 в течение пяти лет и более.

Для безопасного использования подхода отмены лечения необходимо соблюдение ряда условий, а именно:

- У больного должна быть хроническая фаза ХМЛ.
- Подтверждено наличие транскрипта BCR::ABL1 p210 методом количественной ПЦР.
- Минимальная длительность терапии ИТК – 5 лет и более.
- Стабильный глубокий МО4,5 (BCR::ABL1 менее 0,0032%) длительностью более 2 лет (допускаются отдельные результаты с МО4).
- Возможность молекулярного мониторинга после отмены лечения с рекомендуемой частотой: через каждые 2 месяца в течение первых 12 месяцев после отмены, далее – каждые 3–4 месяца. При стабильной ремиссии без лечения более 5 лет, контрольные исследования могут проводиться 2 раза в год.
- Возможность возобновления терапии ИТК в течение месяца в случае развития молекулярного рецидива (BCR::ABL1 более 0,1%).
- Пациент согласен на отмену терапии и готов следовать рекомендациям врача.

Важно: отмену лечения и наблюдение в РБЛ нельзя выполнять в приказном порядке, без согласия и готовности пациента!

Важно: Правила отмены ИТК и алгоритм наблюдения в ремиссии без лечения включены в Российские федеральные клинические рекомендации. При соблюдении всех правил можно осуществлять этот подход в клинической практике, он больше не является экспериментальным.

После прекращения терапии ИТК у 25–30% больных ХМЛ может возникнуть так называемый *синдром отмены ИТК*,

который проявляется в виде умеренно выраженных костно-мышечных болей, чаще всего – в первые недели после прекращения лечения. Постепенно эти симптомы самостоятельно исчезают. Умеренная двигательная активность может способствовать купированию боли. Применение противовоспалительных средств требуется лишь в редких случаях. Синдром отмены чаще наблюдается у пациентов старшего и пожилого возраста.

В последние годы появляется все больше новых сведений и подходов по наблюдению в ремиссии без лечения. Например, появился подход по редукции доз ИТК перед наблюдением в ремиссии без лечения. Этот подход особенно актуален у больных с длительной хронической токсичностью при сохранении глубокой ремиссии. Такой подход снижает частоту развития синдрома отмены.

*Узнавайте у вашего врача
о новых возможностях и подходах!*

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Чтобы получить больше информации о ХМЛ, посещайте Школы пациентов; не стесняйтесь задавать вопросы, если вы не поняли чего-то из сказанного или прочитанного.

- Обсуждайте с врачом результаты терапии, делайте пометки о достижении полного цитогенетического ответа.
- Отправляясь на прием к врачу, возьмите с собой члена семьи или друга, который поможет вам задать необходимые вопросы, отметить ответы и предоставить врачу нужную информацию.
- Убедитесь, что вы принимаете медикаменты согласно назначениям. Не прекращайте принимать лекарства, не посоветовавшись с врачом. Расскажите врачу обо всех лекарствах, которые вы принимаете для лечения других болезней (гипертонии, стенокардии, диабета и пр.). Лекарства в организме могут взаимодействовать между собой, усиливая или ослабляя действие друг друга.
- Если у вас появились какие-либо симптомы, жалобы или побочные эффекты, посоветуйтесь с врачом. Он определит, насколько это может быть связано с проводимым лечением и возможны ли для вас какие-либо другие варианты лечения.

Образ жизни при проведении терапии ХМЛ

Рекомендации по диете

Специфических рекомендаций по диете при ХМЛ нет. Из пищевых продуктов одновременно с ИТК не рекомендуется употреблять в пищу грейпфруты – из-за их потенциальной возможности влиять на концентрацию ИТК в крови. Доказано взаимодействие ИТК со зверобоем, в связи с этим не рекомендованы травяные сборы с включением зверобоя. Некоторые руководства содержат рекомендации не употреблять

значительное количество куркумы, черного перца. Также желательно соблюдать умеренность в приеме жирной пищи (может изменять концентрацию некоторых ИТК).

Прямого запрета на прием алкогольной продукции при терапии ИТК нет, однако в этом вопросе стоит соблюдать умеренность. Алкоголь перерабатывается в печени с помощью печеночных ферментов. В связи с этим, помимо прямого токсического воздействия на печень, избыточный прием алкоголя при терапии ИТК может повлиять на эффективность лечения и на выраженность побочных эффектов.

Рекомендации по физической нагрузке и образу жизни

На ранних сроках терапии ИТК, до нормализации показателей общего анализа крови и размеров селезенки, физические нагрузки должны быть ограничены. По мере «привыкания» пациента к приему препарата, при отсутствии серьезных побочных эффектов терапии, физическая активность не только не противопоказана, но и крайне желательна – после получения гематологической ремиссии заболевания. Физическая активность способствует нормализации обмена веществ и может помочь уменьшить выраженность некоторых нежелательных явлений (например, мышечных судорог). Среди пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, есть те, кто занимается разными видами спорта, включая профессиональных спортсменов.

Прямого запрета на курение при проведении терапии ИТК нет. Однако некоторые препараты ИТК способны увеличивать риски тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт и инсульт), а курение является дополнительным фактором риска. Кроме того, отдельные исследования показали, что эффективность терапии ИТК у курильщиков несколько меньше по сравнению с некурящими пациентами с ХМЛ.

Избыточное ультрафиолетовое (солнечное) воздействие для пациентов с ХМЛ нежелательно (так же, как и для тех,

кто не болеет ХМЛ). Рекомендовано использование солнцезащитных кремов в регионах с высоким индексом ультрафиолета. Помимо общего повреждающего воздействия на кожу, избыточный ультрафиолет, в отдельных случаях, может способствовать проявлениям дерматита (кожной лекарственной токсичности), развитию витилиго на фоне приема ИТК.

Тепловые процедуры (баня, сауна) до нормализации показателей общего анализа крови и размеров селезенки противопоказаны. После получения гематологической ремиссии эти вопросы решают индивидуально, с учетом других возможных рисков пациента (сопутствующая патология). В целом процедуры с общим тепловым воздействием при онкогематологических заболеваниях не рекомендованы, хотя в случае ХМЛ четких доказательств их вреда у пациентов с ремиссией заболевания нет.

Физиопроцедуры (например, магнитотерапия, локальное тепловое воздействие на отдельные зоны) после достижения как минимум гематологической ремиссии ХМЛ и при наличии показаний могут применяться, доказательств их вреда нет, хотя информация системно не собиралась. Массаж при ХМЛ не противопоказан.

Лечение зубов, установление зубных имплантов (после достижения гематологической ремиссии), проведение оперативных вмешательств при ХМЛ – не противопоказано.

Вопрос о возможности выполнения косметологических процедур нередко задают пациентки с ХМЛ. Каких-либо обзоров или системно накопленной информации по этому вопросу нет. Если исходить из того, что большинство таких процедур представляет собой локальные воздействия, то явных противопоказаний (при гематологической ремиссии), вероятнее всего, нет. Общей рекомендацией может быть соблюдение осторожности при выборе процедуры, понимание ее стандартных рисков, а также того факта, что информация по одновременному применению с ИТК отсутствует.

В случае если врачи других специальностей не располагают достаточной информацией о возможностях выполнения того или иного вида терапии сопутствующих заболеваний у пациента с ХМЛ, пациент может обратиться к гематологу за разъяснением этого вопроса и получением медицинского заключения.

Прием других лекарственных препаратов одновременно с ИТК

Важно отметить, что пациенту не следует самостоятельно принимать какую-либо дополнительную терапию для «защиты печени» (в большинстве случаев терапия ИТК никак не сказывается на ее функции) или «поднятия иммунитета» (иммунитет у пациентов с ХМЛ не снижен). И лекарственные препараты, и растительные биологически активные добавки могут иметь риски межлекарственного взаимодействия с ИТК. Их назначение оптимально согласовывать с лечащим врачом-гематологом. При назначении препаратов, имеющих существенное взаимодействие с ИТК, на длительный срок (более месяца), наилучшим решением будет подбор другого препарата. В случае необходимости приема препаратов с существенным взаимодействием с ИТК на относительно короткий срок (менее месяца) возможна кратковременная отмена ИТК на время проведения курса лечения – особенно у пациентов с достигнутым глубоким МО или БМО.

Полная информация о назначении и лекарственных взаимодействиях каждого препарата приведена в инструкции-вкладыше. Проверку лекарственных взаимодействий с ИТК возможно осуществлять на соответствующих сайтах, например drugs.com/drug_interactions.html.

Планирование семьи у пациентов с ХМЛ

Примерно у трети пациентов диагноз ХМЛ устанавливают в возрасте до 40 лет. ХМЛ не передается по наследству. У пациентов с ХМЛ возможно рождение здоровых детей. Вопросы планирования семьи рекомендуется обсудить

с врачом-гематологом, чтобы получить всю необходимую информацию.

Отцовство при проведении таргетной терапии ИТК возможно, и необходимости прерывать прием ИТК для зачатия нет.

Возможно также и рождение здоровых детей у женщин с ХМЛ. Достижение глубокой ремиссии заболевания – это ключевое условие безопасного вынашивания беременности как для матери, так и для будущего ребенка. Для рассмотрения возможности планирования беременности наиболее оптимальны те же условия, которые применяют для отмены ИТК и наблюдения в РБЛ: длительность терапии более 5 лет при сохранении глубокого МО4,5 более 2 лет. При этом прерывать прием ИТК возможно не заранее, а сразу после установления факта беременности (4–5 недель). В I триместре беременности ИТК должны быть обязательно отменены, так как в этот период наибольшие риски воздействия на плод в период закладки и формирования органов и тканей (период основного органогенеза) и наибольшие риск развития врожденных пороков при токсическом воздействии препаратов. На сроке беременности 15 недель выполняют повторный молекулярный анализ уровня BCR::ABL1 и определяют необходимость проведения терапии или возможность продолжения наблюдения без лечения. В случае резкого роста уровня BCR::ABL1 до значений более 1% (потеря МО2) во II и III триместре беременности рассматривают возобновление лечения ХМЛ в связи с высоким риском прогрессии. При этом возможно при строгом контроле врача назначение только некоторых ИТК, которые ограниченно проникают через плаценту. Может быть назначена также интерферонотерапия.

Важно: рекомендации по каждому случаю ведения ХМЛ во время беременности индивидуальны и требуют обязательной консультации врача-гематолога!

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

BCR::ABL1 – аномальный белок, вызывающий повышенную неконтролируемую выработку миелоидных клеток в костном мозге и выход незрелых клеток в кровь.

Бластные клетки – незрелые лейкоциты, неспособные функционировать правильно.

Большой молекулярный ответ (БМО) – состояние, при котором число транскриптов BCR::ABL1 уменьшается примерно в 1000 раз (на 3 логарифма) по сравнению с исходным стандартным уровнем BCR::ABL1.

Костный мозг – губчатая ткань внутри костей, в которой образуются клетки крови.

Лейкоциты – клетки крови, помогающие бороться с инфекциями. Содержание лейкоцитов в крови ниже нормы называют лейкопенией.

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FiSH) – высокоточный и чувствительный метод подсчета клеток с Филадельфийской хромосомой; для анализа можно брать кровь или костный мозг.

Общий клинический анализ крови – анализ, при котором подсчитывается количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и других компонентов крови.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – высокочувствительный метод измерения содержания транскриптов BCR::ABL1 (сигнальные молекулы, вызывающие образование аномальных клеток при ХМЛ).

Полный гематологический ответ – клетки крови возвращаются к нормальной жизнедеятельности, нет незрелых клеток в крови, размер селезенки возвращается к норме.

Полный цитогенетический ответ – состояние, при котором в клетках не обнаруживается Филадельфийская хромосома.

Продвинутые фазы ХМЛ – хронический миелолейкоз протекает в три этапа: хроническая фаза, фаза акселерации и бластный криз. Две последние объединены общим названием – «продвинутые фазы». Фаза акселерации является промежуточной фазой заболевания. Она наступает, когда начинается быстрый рост лейкозных клеток. Бластный криз – наиболее серьезная фаза ХМЛ: симптомы становятся более тяжелыми, а заболевание труднее поддается лечению.

Резистентность – состояние, при котором заболевание изначально не поддается или перестает поддаваться терапии конкретными препаратами.

Стандартное цитогенетическое исследование – метод подсчета клеток с Филадельфийской хромосомой; не отличается высокой чувствительностью, требует анализа образца костного мозга.

Таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) – препараты, которые специфически блокируют активность онкобелка, что приводит к гибели лейкоэмических клеток и «очищению» костного мозга от патологических клеток.

Транскрипт BCR::ABL1 – белок, синтезирующийся на основе гена *BCR::ABL1*.

Тромбоциты – клетки крови, помогающие останавливать кровотечение. Содержание тромбоцитов в крови ниже нормы называют тромбоцитопенией.

Филадельфийская (Ph) хромосома – аномальная хромосома, являющаяся причиной ХМЛ; при ее образовании фрагменты двух разных хромосом отщепляются и соединяются вместе с образованием новой аномальной хромосомы.

Хромосома – часть клетки, содержащая гены: основные единицы, несущие наследственную информацию. Отдельные хромосомы могут содержать сотни или тысячи генов.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – медленно прогрессирующее злокачественное заболевание крови, характеризующееся неконтролируемым образованием аномальных лейкоцитов.

Цитогенетическое исследование – см. *Стандартное цитогенетическое исследование* и *Метод флюоресцентной гибридизации in situ*.

О ДОВЕРИИ ВРАЧУ

Поговорим о том, что нам помогает слышать друг друга. Как можно стать со своим лечащим врачом одной сплоченной командой в совместной борьбе за каждый день жизни?

Что такое терапевтическое сотрудничество?

Зачем оно нужно?

Терапевтическое сотрудничество – это совместное продвижение врача и пациента к общей цели: достижение максимального эффекта терапии при хорошем качестве жизни. Врач ставит диагноз, назначает лечение, контролирует результат, а пациент честно и откровенно отвечает на вопросы врача, задает волнующие вопросы и готов слышать и понимать ответы врача. Оба участника такого общения имеют единую цель: борьбу с заболеванием; доверяют друг другу и стараются сделать часть своей «работы» как можно лучше. Очень важна роль пациента в том, чтобы соблюдать рекомендации врача по приему лекарственных препаратов и образу жизни, своевременному обследованию. В таком случае и врач и пациент быстрее достигают лучший из возможных результатов.

Почему не всегда получается? Что мешает?

Иногда нам мешают так называемые ловушки болезни: эмоции и физические причины. Понимание и принятие диагноза – это постепенный процесс, в течение которого каждый человек переживает нормальный спектр естественных чувств, пять этапов которого были описаны американским специалистом-психиатром Элизабет Кюблер-Росс в 1969 году. Возможно, они хорошо известны и вам.

В настоящее время успехи терапии ХМЛ таковы, что при установлении этого диагноза пациент крайне редко услышит от врача-гематолога: «У меня для вас плохие новости».

Скорее, это будет другая, может быть, парадоксально звучащая фраза: «Вас можно поздравить, диагноз ХМЛ подтвердился». Тем не менее, естественной первой реакцией пациента может стать оглушенность, **шок**. Это состояние может длиться от нескольких минут до 1-2 часов, когда бывает даже очень трудно вспомнить о том, что происходило вокруг. Если вы читаете эти строки, то вероятнее всего, этот первый шок вы уже пережили, и задача доктора была просто быть рядом с вами в этот момент.

На смену шоку приходит **отрицание** – психологическая защита от нежелательной информации. Может показаться, что все происходит как будто не с нами, доктор ошибся или перепутал анализы, или обращается к кому-то другому. И на каждое слово само собой находится кажущееся логичным опровержение, особенно учитывая незначительное нарушение самочувствия на первых этапах болезни. Опасность этого этапа – отказ от лечения или откладывание начала приема препаратов, невнимательность к рекомендациям, из-за чего теряется драгоценное время на тех стадиях болезни, когда лечение максимально эффективно.

Со временем психика больного ХМЛ начинает допускать возможность заболевания, может появиться тревога, которая определяет второй этап – **гнев**. Злость на собственное бессилие и обостренное чувство несправедливости может проявляться в виде ссор и обвинений, а оптимизм и даже просто ровное настроение окружающих может раздражать.

Третий этап – **торг**, в основе которого лежит страх. На этом этапе пациент ставит самому себе условия, ищет альтернативы: «Вот сделаю пожертвование и исцелюсь!» или, например, «Не пожалею денег на чудо-лекарство. Пишут же: всех спасает!». Стоит заметить: при ХМЛ не назначают «жуткой химии», а только высокотехнологичные таргетные препараты, о чем сразу же рассказывает врач-гематолог. Однако у пациента может быть стремление найти другого, «лучшего специалиста», в надежде на ошибку диагноза

и/или волшебное снадобье. Именно в этот период времени пациенты могут стать жертвами шарлатанов, когда, торгуясь с самим собой, выкладывают средства на бесполезные БАД с недоказанной эффективностью, ищут народные способы или целителей. Конечно, это тоже потеря драгоценного времени при отказе от правильного лечения.

В случае если пациенту кажется, что ничего ему не поможет, может наступить отчаянье, уныние и безразличие. Это состояние определяется как четвертый этап – **депрессия**. Силы, потраченные на предыдущих этапах, истощаются. В период депрессии легко перепутать дни и время суток, пропустить прием препаратов, отказаться или забыть о минимальных процедурах ухода за собой, питании. Привычные радости блекнут, не хочется выходить из дома и даже вставать из кровати. Возможности лечения и способности врача часто обесцениваются.

Пятый этап – **принятие**; наступает, когда пациент полностью осознает и примиряется со своим диагнозом. При ХМЛ знание о том, что в случае достижения оптимального ответа продолжительность жизни такая же, как в общей популяции, является серьезным аргументом в пользу рекомендаций врача и продолжения терапии. Пережившие состояние принятия пациенты описывают его как облегчение, успокоение, освобождение от страха, переоценку жизненных ценностей, осознание истинных приоритетов, собственное право заниматься только тем, что важно. Взаимопонимание с врачом и готовность лечиться на этапе принятия, как правило, возрастает.

Конечно, доктора, работающие с пациентами с ХМЛ и другими заболеваниями крови, обучены обходить «ловушки болезни» и на каждом визите подкрепляют приверженность пациента к лечению. Пациенту же важно уметь распознавать их самому и понимать, что чем четче соблюдаются рекомендации врача, тем больше шансов на длительную ремиссию.

На что еще нужно обращать внимание?

Перед визитом к врачу пациенту важно подготовиться, чтобы время при общении с доктором было максимально продуктивным. Очень полезно выписать свои вопросы заранее в блокнот, чтобы не забыть что-либо спросить у врача на приеме и сразу же записать ответы. При наличии каких-то жалоб и симптомов может понадобиться дневник наблюдения за своим самочувствием. Немаловажно также подготовить к визиту все необходимые медицинские документы (выписки, результаты анализов). При встрече с врачом постараться быть вежливым, внимательным и собранным.

Особо скажу **о заботе о своем самочувствии**. Если вы чувствуете боль или вас беспокоят какие-либо другие симптомы (например, тошнота), обязательно перед визитом примите соответствующее лекарство и предупредите об этом прямо: «Я себя сегодня плохо чувствую...». «Мария Петровна, у меня сегодня очень болит...» Если у вас неважное настроение в день посещения врача, то постарайтесь перед этим заняться чем-то для вас посильным и приятным: прогулкой, вязанием, прослушиванием любимых мелодий, физической активностью и т.п. Настройтесь позитивно. Помните, что врач-гематолог всегда на вашей стороне и всегда вас поддержит.

Помимо информации, полученной от врача, могут быть полезными группы поддержки и сообщества пациентов с таким же заболеванием: онлайн-форумы, очные или онлайн-школы пациентов с ХМЛ. Искать информацию о своем заболевании в интернете стоит только в надежных источниках.

Итак, перечислим коротко приемы, облегчающие терапевтическое сотрудничество врача и пациента:

1. Доверие к своему врачу и его профессионализму. В любом настроении помнить, что за его плечами опыт целого сообщества коллег, помещенный в протоколы лечения.

2. Понимание своей ответственности за лечение. Распознавать и насколько это возможно – избегать эмоциональных «ловушек болезни», тщательно соблюдая назначения врача.
 3. Ведение дневника самочувствия, подготовка к приему у врача (внешний вид, документы, важные вопросы, настроение).
 4. Изучение информации о своем заболевании, использование проверенных источников информации, о которых стоит спросить своего врача.
 5. Обращение за поддержкой к пациентам с таким же диагнозом, посещение группы поддержки, школы пациентов, общение в соцсетях, помощь другим.
-

ЮРИДИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Бесплатная медицинская помощь

Пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями в России имеют право на получение всей медицинской помощи бесплатно **в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи**. Это касается и диагностики, и лечения, и предоставления лекарственных препаратов. Пациенты с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей имеют право бесплатного получения препаратов по программе «Высокозатратных нозологий», федеральной и региональной льготам.

При подозрении на заболевание пациент должен обратиться в поликлинику по месту жительства к терапевту, который выдаст направление к врачу-гематологу (врачу-онкологу) для уточнения диагноза. Врач-гематолог или врач-онколог консультирует пациента, проводит уточняющую диагностику и назначает ему лекарственное лечение. Если невозможно ограничиться оказанием медицинской помощи амбулаторно, то пациент направляется в стационар, где также проводится дополнительная диагностика, а затем и лечение заболеваний. При необходимости пациента направляют на консультацию для решения вопроса о трансплантации костного мозга.

Медицинская помощь организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций, с учетом стандартов медицинской помощи.

Если пациенту предлагают заплатить за **назначенную диагностику или приобрести лекарства при лечении в стационаре**, он имеет возможность обратиться

в страховую медицинскую организацию, выдавшую полис ОМС, или Территориальный фонд ОМС региона **за разъяснениями.**

Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи и клинические рекомендации, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Если исследование назначено пациенту врачом, то врач должен выдать письменное направление в ту медицинскую организацию, где это исследование проведут бесплатно по полису ОМС. Если в регионе не проводится указанная в стандарте диагностика (например, ПЭТ), то врач выдает направление пациенту для проведения исследования в медицинской организации за пределами региона. Решение о проведении исследования, которое необходимо назначить пациенту, принимает врач на основании показаний, а не пациент. Если пациент самостоятельно принимает решение о проведении исследований, в этом случае исследования оплачиваются за счет пациента.

Сроки оказания и ожидания медицинской помощи, включая проведение диагностических исследований, планового приема врача и узких специалистов, указаны в территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи, и вас обязаны с ними ознакомить в любой медицинской организации по вашему требованию.

При возникновении вопросов, связанных с оказанием бесплатной медицинской помощи, сроками ожидания диагностических исследований, и по другим вопросам следует обращаться в свою страховую компанию или в ТФОМС, Росздравнадзор, пациентские организации для получения консультации или за помощью.

Программа «Высокозатратных нозологий» (Программа ВЗН)

Это программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях централизованнокупаемыми за счет средств федерального бюджета лекарствами для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

Получение лекарств по программе происходит после того как пациенту поставлен соответствующий диагноз, установлено диспансерное наблюдение и он включен в Федеральный регистр граждан, имеющих право на бесплатное обеспечение лекарственными препаратами.

Диспансерное наблюдение устанавливается **в течение 3-х рабочих дней** с даты установления диагноза онкологического заболевания и получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Одновременно с постановкой на диспансерный учет осуществляется внесение данных пациента в Федеральный регистр граждан, имеющих право на бесплатное обеспечение лекарственными препаратами в срок, **не превышающий 3 рабочих дня со дня обращения пациента** с установленным диагнозом в медицинскую организацию по месту жительства или месту пребывания (в случае если срок пребывания превышает 6 месяцев).

Назначение лекарственных препаратов больному осуществляется после включения его в региональный сегмент Федерального регистра. Отпуск лекарственных препаратов осуществляется в течение указанного в рецепте срока его действия.

ВАЖНО! Для получения препаратов по программе ВЗН отсутствует обязательное требование наличия

инвалидности. Требование оформления инвалидности для получения препаратов по этому перечню неправомерно.

Для пациента важно вовремя выявить заболевание, регулярно наблюдаться у врачей и выполнять все рекомендации по режиму лечения.

Другие бесплатные лекарства льготным категориям граждан при амбулаторном лечении

Существуют две категории льготников.

Первая – федеральные льготники:

1) лица, которые обеспечиваются лекарствами на основании Федерального закона от 17.07.1999 №178-ФЗ «О государственной социальной помощи», **не отказавшиеся от социального пакета на получение лекарственных препаратов;**

2) лица, получающие лекарственные препараты по программе «Высокозатратных нозологий», в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

Вторая категория – региональные льготники.

Лица, страдающие гематологическими и онкологическими заболеваниями, но не имеющие статуса инвалида.

Оформления инвалидности при онкологических заболеваниях

Гражданин направляется на медико-социальную экспертизу медицинской организацией независимо от ее организационно-правовой формы (государственной, частной) на основании решения врачебной комиссии медицинской организации **при наличии данных, подтверждающих стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями**, последствиями травм или дефектами, **после проведения всех необходимых диагностических, лечебных мероприятий**, а также мероприятий по медицинской реабилитации. Пациент (его законный или уполномоченный представитель) подписывает письменное

согласие на направление и проведение медико-социальной экспертизы.

Признание гражданина инвалидом осуществляется при проведении медико-социальной экспертизы исходя из комплексной оценки состояния организма гражданина на основе анализа его клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых и психологических данных с использованием классификаций и критериев, утверждаемых Министерством труда и социальной защиты Российской Федерации.

Специалисты бюро МСЭ оценивают состояние организма на основании медицинских документов и перспективы реабилитации обратившегося. На основании этих данных принимается решение о признании или отказе в инвалидности.

ПОЛЕЗНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Как попасть на консультацию и обследования за счет средств ОМС.

1. Направление (форма 057/у-04) от терапевта или гематолога по месту жительства или департамента здравоохранения субъекта Российской Федерации на консультацию и обследование.

2. Выписка из медицинской карты (форма 027/у) + копии всех медицинских документов.

3. Полис обязательного медицинского страхования (ОМС) + копия с обеих сторон.

4. Паспорт + копия первых страниц.

5. СНИЛС + копия.

Информационно сообщаем, что не все исследования входят в Территориальную программу ОМС г. Москвы.

На время консультации и обследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России жилье не предоставляется.

Запись на консультацию проводится по телефонам:

+7(800)775-05-82 (звонок из регионов России бесплатный), +7 (495) 612-45-51.

Более подробно информацию и схему проезда можно узнать на сайте ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: <https://www.blood.ru>

Адрес НМИЦ гематологии:

Москва, Новый Зыковский проезд, 4А

 Петровский парк, Аэропорт, Динамо



Отдел диагностики и лечения гематологических заболеваний, зав. отделом д.м.н. А.В. Кохно.

*Нижний ряд: к.м.н. А.Н. Величко,
д.м.н. Е.Ю. Чельшева, д.м.н. А.Г. Туркина,
Верхний ряд: врач-гематолог А.В. Быкова,
д.м.н. А.В. Кохно, к.м.н. И.С. Немченко,
врач-гематолог Е.А. Кузьмина*

**Общероссийская общественная
организация инвалидов
«Всероссийское общество онкогематологии
«СОДЕЙСТВИЕ» (ВООГ «Содействие»)**

ВООГ «СОДЕЙСТВИЕ» создано в 2007 году по инициативе пациентов, членов их семей и экспертов для решения вопросов качества и доступности медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови.

Миссия ВООГ «СОДЕЙСТВИЕ» – повышение доступности медицинского и социального обслуживания, качества жизни граждан России, имеющих заболевания системы крови.

ВООГ «СОДЕЙСТВИЕ» выполняет функции единого представителя группы пациентов во взаимодействии с представителями профессионального медицинского сообщества, органами власти, иными структурами, а также проводит активную работу по информированию пациентов, специалистов и широкой общественности о заболеваниях системы крови, особенностях лечения и повседневной жизни с этими диагнозами.

Основные направления деятельности:

- Содействие в получении необходимой медицинской помощи.
- Информационная, психологическая и юридическая поддержка, направленная на улучшение качества жизни пациентов с заболеваниями системы крови.
- Мониторинг качества оказания медицинской помощи.
- Объединение пациентов с заболеваниями системы крови через интерактивное общение, акции, мероприятия и т.д.
- Информирование органов власти, здравоохранения и широкой общественности о проблематике пациентов с заболеваниями системы крови.
- Участие в актуализации законодательства в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации.

Вовремя сделанная диагностика, назначенная терапия,
наличие достоверной информации о заболевании –
залог успешного лечения!

Если у вас есть вопросы по заболеванию, сложности в по-
лучении медицинской помощи, обращайтесь
в наши представительства в регионах.

Мы рядом!

Подробная информация, контакты ВООГ «Содействие»
и представителей в регионах доступны на сайте
<http://sodeystvie-cml.ru>

В группах ВООГ «Содействие» в социальных сетях
и на Форуме можно общаться с пациентами со всей России

Вы получите ответы на многие вопросы
и найдете себе новых друзей!

<http://forum.sodeystvie-cml.ru/>
https://vk.com/sodeystvie_cml
<https://ok.ru/voogsodeys>

Контактная информация:
123007, Москва, Хорошевское шоссе,
д. 35, к. 2, офис 303
E-mail: **info@sodeystvie-cml.ru**





E-mail: info@sodeystvie-cml.ru
sodeystvie-cml.ru