

## Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом

Л.М. Мещерякова<sup>1</sup>, О.В. Пороткова<sup>2</sup>, Л.Г. Ковалева<sup>1</sup>, Л.Ю. Колосова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>БУЗ Воронежская областная клиническая больница № 1

**Контакты:** Людмила Михайловна Мещерякова ludmilagem@mail.ru

Первичный миелофиброз (ПМФ) относится к тем заболеваниям, вылечить которые современными методами консервативной терапии не представляется возможным. Поэтому лечение ПМФ направлено на уменьшение выраженности симптоматики болезни и улучшение качества жизни (КЖ) пациента. В данной работе проведена сравнительная оценка ответа на проводимую терапию и анализ КЖ в зависимости от метода лечения. Число случаев частичной ремиссии примерно одинаково как при лечении  $\alpha$ -интерфероном – 55,3 %, так и при терапии цитостатическими препаратами – 48,8 %. Значимое улучшение показателей КЖ на фоне лечения было у больных при терапии  $\alpha$ -интерфероном.

**Ключевые слова:** первичный миелофиброз, лечение, качество жизни

### Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life

L.M. Meshcheryakova<sup>1</sup>, O.V. Porotkova<sup>2</sup>, L.G. Kovaleva<sup>1</sup>, L.Yu. Kolosova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematological Research Center, Moscow; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital № 1, Voronezh

Primary myelofibrosis (PMF) is one of the diseases that cannot be cured using modern methods of conservative therapy. Therefore, treatment aimed at reducing PMF severity and improving patient's quality of life. In this article, a comparative analysis of treatment response and quality of life depending on therapy using was shown. Partial remission rate at approximately the same level after  $\alpha$ -interferon treatment (55.3 %) and after cytotoxic drug (48.8 %) was observed. Significant improvement in quality of life during  $\alpha$ -interferon treatment was revealed.

**Key words:** primary myelofibrosis, treatment, quality of life

#### Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ) – клональное миелолипролиферативное заболевание, характеризующееся поражением стволовой полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза и повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, ранним и значительным развитием фиброза костного мозга, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза [1–3].

Заболеваемость ПМФ составляет от 0,3 до 1,5 случая на 100 000 населения. Наиболее часто эта патология встречается в возрасте 40–60 лет, у мужчин и женщин примерно с одинаковой вероятностью [4].

В течение последнего 10-летия разработаны современные диагностические программы, появились новые подходы к лечению ПМФ. Перспективным направлением в консервативной терапии ПМФ стало лечение  $\alpha$ -интерфероном. Препараты  $\alpha$ -интерферона способствуют развитию регресса фиброзной ткани у части больных. При наличии компрессионного синдрома в результате массивной спленомегалии, выраженной аутоиммунной гемолитической анемии, рефрактерной тромбоцитопении с проявлениями кровоточивости, повторных инфарктах селезенки показана спленэктомия [5, 6].

В связи с многообразием клинических вариантов ПМФ отмечаются сложности при терапии, что не

приводит к развитию полной клинико-гематологической ремиссии и тем более к излечению. Поэтому анализ эффективности лечения и изучение качества жизни больных ПМФ являются одними из актуальных медико-социальных проблем.

По определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни (КЖ) – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами. КЖ является единственной целью лечения пациентов в инкурабельной стадии заболевания. Вопросы КЖ имеют большое значение для выбора лечебных мероприятий. На конференции Национального института рака подтверждено, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения после выживаемости и более важно, чем первичный ответ на терапию [7].

Исследование КЖ наиболее показательно на различных этапах лечения больного: на момент установления диагноза, в ходе противоопухолевой терапии, после окончания лечения. В настоящее время рекомендуют включать КЖ во все онкологические клинические исследования, связанные с внедрением новых препаратов [7].

Следует отметить, что исследование КЖ – принципиально новый метод, позволяющий изучать

многоплановую картину субъективных переживаний больного, вызванных болезнью [8, 9].

**Цель исследования** – сравнительный анализ течения и лечения ПМФ, изучение особенностей КЖ пациентов в зависимости от проводимой терапии.

### Материалы и методы

Клиническое наблюдение проведено в Гематологическом научном центре МЗ и СР РФ в научно-клиническом отделении амбулаторно-поликлинической помощи. Период наблюдения с 2006 по 2011 г. Обследование, лечение, динамическое наблюдение проведены у 164 пациентов, оценка КЖ – у 90 больных ПМФ.

Диагностика ПМФ, помимо анализа периферической крови, биохимического анализа крови, исследования лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, ультразвуковой диагностики печени и селезенки, исследования пунктата костного мозга и гистологического анализа костного мозга, цитогенетического исследования костного мозга, включает также ДНК-диагностику мутации гена *JAK2V617F* – маркера хронических миелопролиферативных заболеваний.

Для больных ПМФ характерна лейкоэритробластическая картина периферической крови (миелофтиз): умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов до  $10\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ ; цифры выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречаются редко и почти никогда не превышают  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) с палочкоядерным сдвигом, с единичными мета- и миелоцитами, редко миелобластами, базофилия отмечается в более чем 30 % случаев, а эозинофилия в 10 % случаев; анемия, наличие нормобластов и эритробластов, каплевидные эритроциты, нормальное или умеренно повышенное количество тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов в виде вариаций – гигантские формы, причудливые формы, фрагменты циркулирующих мегакариоцитов. Отмечается увеличение селезенки (площадь селезенки  $> 45 \text{ см}^2$  в зависимости от стадии заболевания при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии).

ПМФ имеет различные варианты течения [1, 2, 10]. В зависимости от преобладания клинико-лабораторных симптомов выделены 6 вариантов ПМФ: классический, тромбоцитемический, эритремический, анемический без ретикулоцитоза, анемический с ретикулоцитозом, тромбоцитопенический.

Классический вариант характеризуется умеренной гиперплазией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови типичная для ПМФ.

Тромбоцитемический вариант характеризуется тромбоцитозом (повышение количества тромбоцитов более  $400 \times 10^9/\text{л}$ ), обусловленным повышенным образованием тромбоцитов, а не увеличением продолжительности их жизни, а также увеличением числа мегакариоцитов, их размеров и полиплоидностью ядер.

Эритремический клинический вариант ПМФ характеризуется гиперплазией эритроидного и гранулоцитарного ростков, с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови при эритремическом варианте: повышение гемоглобина более 160 г/л, эритроцитов более  $6 \times 10^9/\text{л}$ .

Анемия у больных ПМФ часто определяет клиническую картину заболевания, особенно на поздних стадиях. В основе анемического синдрома лежат сужение плацдарма кроветворения (за счет развития фиброза) и недостаточность костного мозга, неэффективность эритропоэза, депонирование и секвестрация эритроцитов в увеличенной селезенке, реже – гемолиз эритроцитов в результате аутоиммунного конфликта либо дефекта мембраны эритроцитов. Картина периферической крови при анемическом варианте ПМФ: гемоглобин ниже 100 г/л, ретикулоцитоз при гемолизе более 18 промилле. По мере прогрессирования болезни анемия нарастает, отмечается полихромазия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, появляются клетки каплевидной формы, ядросодержащие эритроциты.

В основе геморрагического синдрома у больных ПМФ чаще всего лежит тромбоцитопения, обусловленная неэффективным тромбопоэзом, усилением депонирования и деструкцией тромбоцитов в увеличенной селезенке, реже – повышенным потреблением в результате синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Картина периферической крови при тромбоцитопеническом варианте ПМФ: количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Методика изучения уровня КЖ больных ПМФ проводилась по опроснику FACT-LEU (Functional Assessment of Cancer Therapy – функциональная оценка противоопухолевой терапии), который содержит 44 пункта, сгруппированных в 5 шкал: физическое состояние (ФС), социальные/семейные взаимоотношения (ССВ), эмоциональное благополучие (ЭБ), благополучие в повседневной жизни (БПЖ), дополнительные показатели (ДП). Шкала ФС показывает, как больной оценивает свое состояние здоровья в настоящий момент (ощущает себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным). Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

ССВ определяются степенью, в которой ФС или эмоциональное состояние ограничивает семейную и социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением ФС и эмоционального состояния.

ЭБ характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. БПЖ предполагает оценку степени, в которой ФС и эмоциональное

состояние мешают выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением ФС и эмоционального состояния. ДП определяют, насколько выражены симптомы болезни и влияние заболевания на психическое здоровье пациентов. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о прогрессирующем течении заболевания, неустойчивости в психоэмоциональном состоянии больного.

Суммарная оценка может составлять как минимум 0 баллов и как максимум 176. Чем ближе суммарная оценка к максимуму, тем более высокий уровень КЖ у пациента [11–13].

Заполнение опросника больными проводилось в 4 временных интервалах: после факта установления диагноза, через 6 мес от начала терапии, через 2 и 4 года терапии.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета SPSS 13.0 для Windows. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как установлено, что более 80 % количественных признаков в группах не имели нормального распределения, для анализа данных использованы только непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), размаха (min; max) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Изучение различий в группах проводилось с использованием следующих критериев: Краскела–Уоллиса (более 2 независимых выборок; количественные признаки),  $\chi^2$  Пирсона (независимые выборки; качественные признаки), критерия Манна–Уитни (сравнение 2 независимых выборок), критерия Фридмана (непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений).

При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при  $p < 0,05$ .

Для лечения ПМФ в наблюдаемой группе больных использовались следующие виды терапии: симптоматическая, цитостатическая, интерферонотерапия и спленэктомия.

Симптоматическое лечение получали те больные, которым была не показана специфическая терапия ввиду минимальных проявлений болезни (небольшие размеры селезенки, отсутствие тромбоцитоза, лейкоцитоза в клиническом анализе крови). Симптоматическая терапия включала: препараты железа, витамины, эритропоэтины, дезагреганты, гемоэксфузии, эритроцитозферез.

Цитостатическую терапию назначали для купирования гипертромбоцитоза и сокращения размеров

селезенки при наличии спленомегалии. Из цитостатических препаратов применяли гидреа в суточной дозе от 1000 мг до 3000 мг с последующим переводом пациента на поддерживающую терапию 500 мг в сутки. Из интерферонов применяли реаферон, роферон, интрон А в дозе 3 млн МЕ ежедневно в течение 4 мес с последующим переходом на 3 раза в неделю подкожно на протяжении от 1 года до 3 лет и более.

Показаниями к спленэктомии были: спленомегалия с компрессионным синдромом при невозможности применения средств, сокращающих размеры селезенки; гемолитическая анемия, рефрактерная к иммунодепрессивной терапии; глубокая аутоиммунная тромбоцитопения (ниже  $40 \times 10^9/\text{л}$ ) с геморрагическим синдромом или без него, рефрактерная к кортикостероидным препаратам и препятствующая адекватной цитостатической терапии. Оперативное удаление селезенки противопоказано при бластной трансформации, быстром прогрессировании процесса на стадии предвестников бластной трансформации, особенно с анемическим синдромом и выраженным фиброзом костного мозга, при интоксикации, наличии тяжелых некомпенсируемых сопутствующих заболеваний [1, 6, 14].

Для получения статистического анализа, с целью достижения однородности сравниваемых групп, решено включить в него данные 3 клинических вариантов ПМФ: классического, анемического, тромбоцитемического и 2 видов лечения (цитостатические препараты и  $\alpha$ -интерферон).

### Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки эффективности терапии в исследуемой группе использовались модифицированные критерии ответа при лечении ПМФ, разработанные экспертами Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелофиброза (IWG-MRT) [15].

#### Полная ремиссия:

- полное разрешение связанных с заболеванием симптомов и жалоб, включая нормализацию объема селезенки по результатам компьютерной томографии;

- ремиссия со стороны количества клеток в периферической крови, определяемая как уровень гемоглобина выше 110 г/л, количество тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютное количество нейтрофилов не менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ . Все 3 показателя клинического анализа крови не должны превышать верхнюю границу нормы;

- нормальная лейкоцитарная формула с исчезновением содержащих ядра эритроцитов, бластов и незрелых миелоидных клеток из мазка периферической крови при отсутствии спленэктомии;

- гистологическая ремиссия со стороны костного мозга, определяемая как нормальное для данного возраста количество клеток в костном мозге, не бо-

лее 5 % миелобластов и остеомиелофиброз не выше I стадии;

- у пациентов с полной ремиссией полный цитогенетический ответ определяется как невозможность выявления цитогенетических отклонений в случае их наличия в анамнезе; частичный цитогенетический ответ определяется как снижение количества патологических метафаз на 50 % и более. В обоих случаях необходимо провести анализ не менее 20 метафаз в периферической крови или костном мозге. Большой молекулярный ответ определяется как отсутствие определенных ассоциированных с заболеванием мутаций в гранулоцитах периферической крови в ранее положительных случаях.

В нашем исследовании полная клинико-гематологическая ремиссия не получена.

#### Частичная ремиссия:

- полное разрешение связанных с заболеванием симптомов и жалоб;

- в данной работе отмечено уменьшение объема селезенки на 50 % по результатам компьютерной томографии;

- ремиссия со стороны количества клеток в периферической крови, определяемая как уровень гемоглобина выше 110 г/л, количество тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютное количество нейтрофилов не менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ . Все 3 показателя клинического анализа крови не должны превышать верхнюю границу нормы;

- нормальная лейкоцитарная формула с исчезновением содержащих ядра эритроцитов, бластов и незрелых миелоидных клеток из мазка периферической крови при отсутствии спленэктомии.

Гистологическая ремиссия и цитогенетический ответ не были включены в критерии частичной ремиссии.

**Клиническое улучшение** (наличие одного из следующих критериев):

- увеличение уровня гемоглобина минимум на 20 г/л или достижение независимости от трансфузий (применимо только к пациентам с исходным уровнем гемоглобина менее 100 г/л);

- уменьшение спленомегалии минимум на 35 % по результатам компьютерной томографии;

- минимальное увеличение количества тромбоцитов на 100 % и абсолютное количество тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$  (применимо только к пациентам с исходным количеством тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ );

- минимальное увеличение абсолютного количества нейтрофилов на 100 % и абсолютное их количество  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (применимо только к пациентам с исходным абсолютным количеством нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Прогрессирование ПМФ** проявляется наличием одного из следующих критериев:

- нарастание спленомегалии, определяемое как увеличение объема селезенки по результатам ком-

пьютерной томографии на 25 % и более от исходного уровня;

- бластная трансформация, подтвержденная количеством бластов в костном мозге 20 %;

- повышение процента бластов в периферической крови на 20 % за период не менее 1 недели.

На рис. 1 представлен анализ эффективности терапии  $\alpha$ -интерфероном у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания.

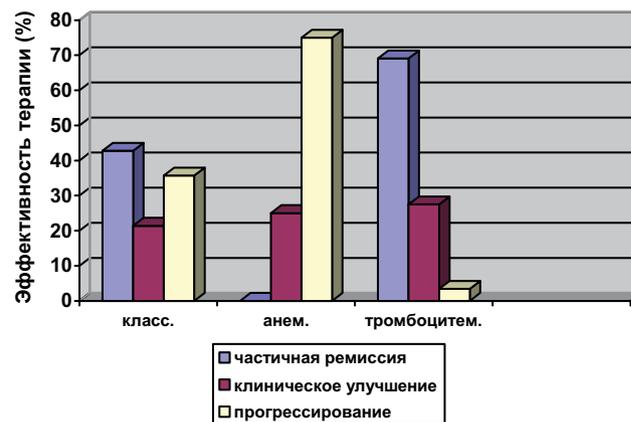


Рис. 1. Эффективность  $\alpha$ -интерферона у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания

При лечении препаратами  $\alpha$ -интерферона достижение частичной ремиссии значительно чаще наблюдалось при тромбоцитемическом варианте ПМФ (69,1 %), в то время как при классическом варианте процент частичных ремиссий составил 42,8 %. Клиническое улучшение при терапии  $\alpha$ -интерфероном примерно в одинаковом проценте случаев зафиксировано у больных с классическим, анемическим и тромбоцитемическим вариантами ПМФ – 21,4 %, 25 % и 27,5 % соответственно. Прогрессирование заболевания чаще встречалось при анемическом варианте ПМФ (75 %) и реже при тромбоцитемическом варианте болезни – у 3,4 % больных.

На рис. 2 представлен анализ эффективности цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания.

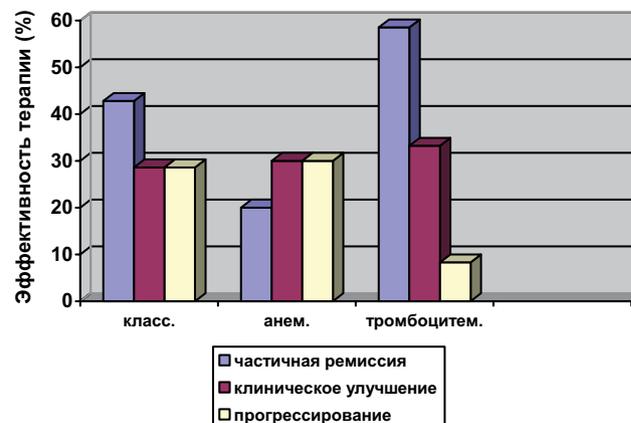


Рис. 2. Эффективность цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания

Достоверных различий в эффективности цитостатических препаратов ни для одного из клинических вариантов не выявлено. Отмечается тенденция к меньшему прогрессированию у больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

На рис. 3 представлено сравнение эффективности цитостатической терапии и терапии  $\alpha$ -интерфероном при лечении больных ПМФ.

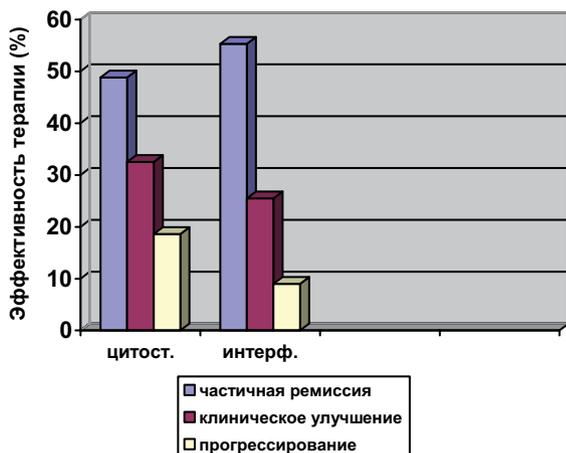


Рис. 3. Сравнение эффективности цитостатической терапии и терапии  $\alpha$ -интерфероном при лечении больных ПМФ

Частичная ремиссия достигнута у 55,3 % пациентов при лечении препаратами  $\alpha$ -интерферона и у 48,8 % при цитостатической терапии. Клиническое улучшение примерно одинаково встречалось при лечении как цитостатическими средствами, так и  $\alpha$ -интерфероном – 32,5 % и 25,5 % соответственно. Прогрессирование процесса чаще наблюдалось после цитостатического лечения (18,6 %). Достоверных различий не выявлено.

За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 21 (18,4 %) больного (табл. 1).

Таблица 1. Прогрессирование ПМФ

Прогрессирование ПМФ	Число больных	%
бластный криз	7	33,4
анемия с/без ретикулоцитоза	4/2	19/9,5
<b>итого анемий</b>	<b>6</b>	<b>28,5</b>
спленомегалия без/с развитием портальной гипертензии	3/2	14,3/9,5
<b>итого спленомегалий</b>	<b>5</b>	<b>23,8</b>
лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$	3	14,3
<b>Всего</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Из данных табл. 1 видно, что наиболее частым видом прогрессирования ПМФ был бластный криз – 33,4 % пациентов. Бласттрансформация развивалась

в среднем на 5,8 году заболевания. Нарастающее снижение гемоглобина было у 28,5 % больных, из них у 19 % наблюдался аутоиммунный гемолиз и у 9,5 % анемия без ретикулоцитоза. На третьем месте по частоте стоит постепенное увеличение селезенки с развитием спленомегалии – 23,8 % больных, из них у 9,5 % с синдромом портальной гипертензии. Лейкоцитоз более  $30 \times 10^9/\text{л}$  отмечался в 14,3 % случаев.

Таким образом, сравнение эффективности  $\alpha$ -интерферона и цитостатической терапии показало отсутствие статистически значимых различий в преимуществе того или иного вида лечения. При оценке эффективности терапии с учетом клинического варианта заболевания достоверно лучшие результаты показала терапия  $\alpha$ -интерфероном при лечении больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

За период наблюдения умерло 11 (9,6 %) пациентов (рис. 4).

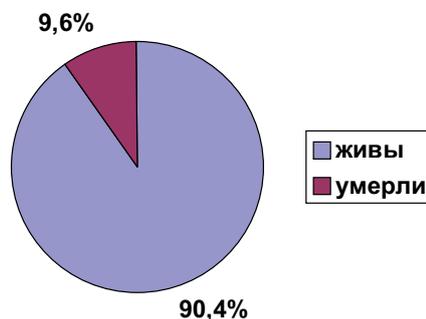


Рис. 4. Летальность больных ПМФ

Среди умерших больных ПМФ 36,3 % мужчин и 63,7 % женщин. Средний возраст умерших составил 65,4 года (у мужчин – 63,7 года, у женщин – 66,4 года). Среднестатистический житель России мужского пола живет 58,8 года, а у российских женщин показатель средней продолжительности жизни составляет 72 года [16].

Данные о летальности больных ПМФ в зависимости от вида терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Летальность больных ПМФ в зависимости от лечения (% больных)

Летальность	$\alpha$ -интерферон	Цитостатическая терапия
живы	91,5	90,7
умерли	8,5	9,3

Из табл. 2 видно, что летальность больных ПМФ не зависела от вида терапии. Общая 5-летняя выживаемость больных ПМФ составила 95 %.

Полученные данные показывают, что градация критериев эффективности лечения при ПМФ неудобна даже со статистической точки зрения, так как имеет место неопределенность начальной точки, состояние ремиссии представляет собой рекуррентное событие, мало летальных случаев, общая 5-летняя

выживаемость близка к 100 %, поэтому мы обратились к другим точкам мониторингования эффективности лечения – оценке КЖ пациентов.

Проведен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ перед началом предполагаемого лечения (рис. 5).

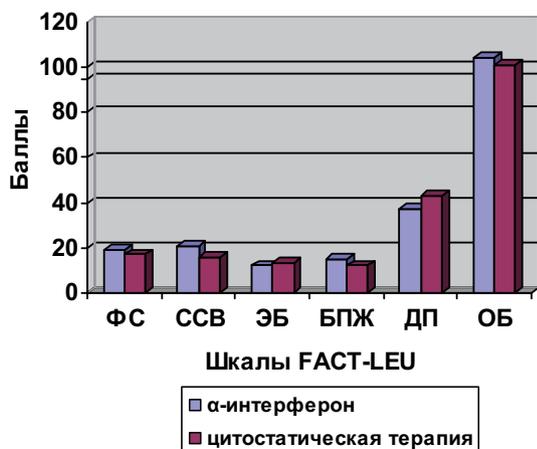


Рис. 5. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ перед началом предполагаемого лечения  
Примечание (здесь и на рис. 6–10). ОБ – общий балл.

Оценка больными своего КЖ перед началом лечения показала достаточно высокий уровень нарушения КЖ: количество баллов по каждой шкале опросника было значительно меньше максимально возможного. ССВ и БПЖ выше оценивали больные, которым планировали проведение терапии α-интерфероном, в то время как симптомы заболевания (шкала ДП) были менее выражены у пациентов, в дальнейшем получавших цитостатические препараты. Следует отметить, что соотношение мужчин и женщин в обеих группах было примерно одинаковым: 36 % и 64 % – при терапии α-интерфероном, 28 % и 72 % – при цитостатическом лечении. Средний возраст больных составил 53 и 55,3 года соответственно.

На рис. 6 представлен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 6 мес терапии с учетом вида лечения.

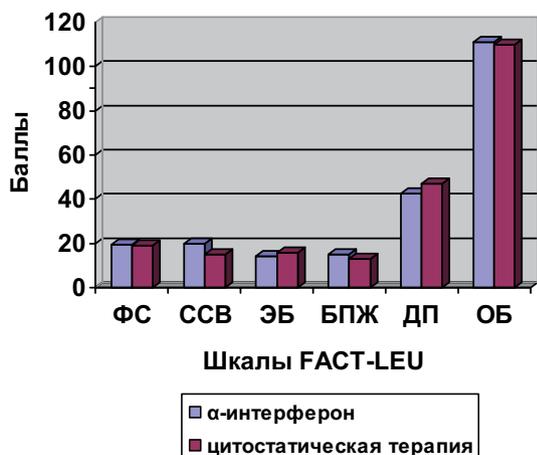


Рис. 6. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 6 мес терапии с учетом вида лечения

Показатели КЖ по ФС, ЭБ и БПЖ практически не изменялись и значимо не отличались в исследуемых группах через 6 мес терапии. На фоне лечения улучшились параметры КЖ, оцениваемые по ДП, достоверно высший балл зафиксирован при цитостатическом лечении. Несмотря на то что проявления болезни в большей степени уменьшились при лечении цитостатическими препаратами, общий балл КЖ через 6 мес лечения остается практически одинаковым как при лечении α-интерфероном, так и при цитостатической терапии.

На рис. 7 представлен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 2 года терапии с учетом вида лечения.



Рис. 7. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 2 года терапии с учетом вида лечения

Через 2 года на фоне терапии α-интерфероном сохранялся достоверно высокий балл КЖ по шкале ССВ, показывающий достаточный уровень социальной, семейной активности и общения. КЖ по ДП улучшилось при лечении α-интерфероном. Таким образом, через 2 года терапии клинические проявления болезни и влияние заболевания на психическое здоровье (шкала ДП) в группе больных, получавших препараты α-интерферона и цитостатические препараты, стали практически одинаковыми. Однако общий балл КЖ стал достоверно выше при терапии α-интерфероном.

Динамика КЖ больных ПМФ через 4 года наблюдения с учетом вида лечения представлена на рис. 8.

Исследование КЖ больных ПМФ в динамике с учетом вида терапии показало, что через 4 года лечения общий балл КЖ достоверно выше в группе пациентов, получавших терапию α-интерфероном (118,5 балла против 110 баллов).

На рис. 9 представлены параметры КЖ больных ПМФ при терапии α-интерфероном в различные сроки наблюдения.

Можно отметить, что КЖ больных на фоне лечения препаратами α-интерферона практически не претерпело никаких изменений по показателям ФС, ССВ

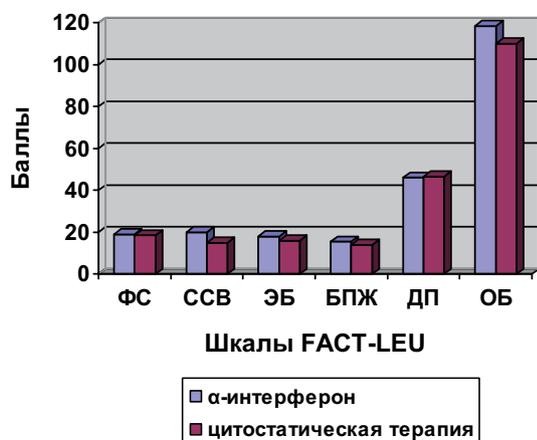


Рис. 8. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 4 года терапии с учетом вида лечения

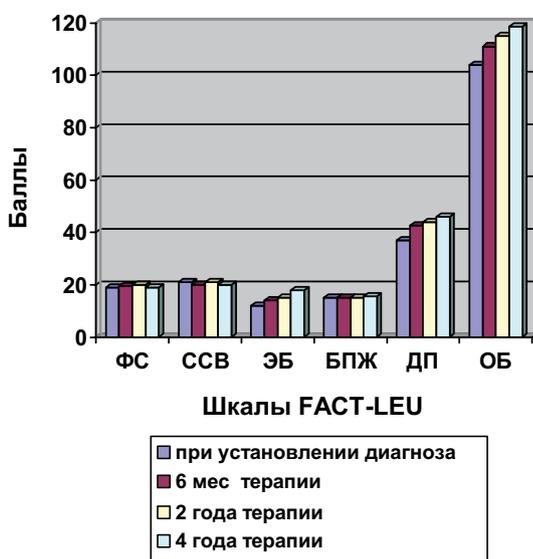


Рис. 9. Параметры КЖ больных ПМФ при терапии α-интерфероном в различные сроки наблюдения

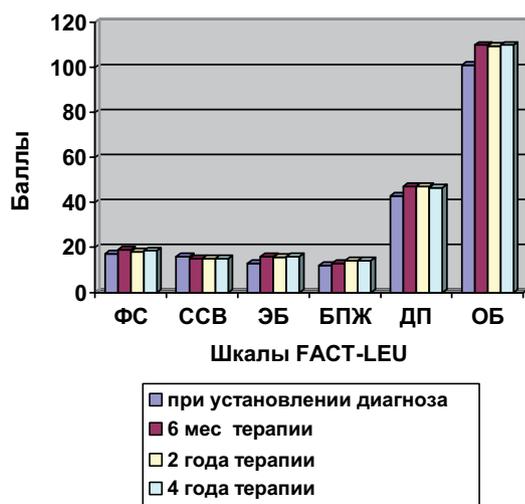


Рис. 10. Параметры КЖ больных ПМФ при цитостатической терапии в различные сроки наблюдения

и БПЖ. ЭБ на фоне лечения значительно улучшилось до 18 баллов, при первоначальных 12, т. е. улучшилось настроение, показатель положительных эмоций у пациентов, снизилось чувство тревоги. КЖ, оцениваемое по ДП, также значительно улучшалось на фоне лечения у больных данной группы с 37 до 46 баллов, меньше стали беспокоить симптомы заболевания, такие как слабость, утомляемость; улучшилась работоспособность больных. Переносимость α-интерферона была вполне удовлетворительной у 83 % больных. Таким образом, общий балл КЖ при лечении α-интерфероном достоверно повысился со 104 до 118,5 балла.

На рис. 10 представлены параметры КЖ больных ПМФ при цитостатической терапии в различные сроки наблюдения.

У больных при лечении цитостатическими препаратами показатель ФС, ССВ не изменялся за время наблюдения. Отмечалась тенденция к повышению БПЖ. Значимое улучшение общего балла КЖ со 101 до 110 баллов происходит за счет улучшения ЭБ больных и ДП в течение первых месяцев терапии, останавливаясь также на одном уровне через 2 и 4 года наблюдения.

### Заключение

Определено, что эффективность терапии цитостатическими препаратами и α-интерфероном у больных ПМФ одинакова. Однако на терапии α-интерфероном достоверно чаще достигается частичная ремиссия у больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

Показано, что КЖ больных ПМФ до начала цитостатической терапии и лечения α-интерфероном было значительно снижено — 101 и 104 балла, при максимально возможных 176 баллах по опроснику FACT-LEU.

Выявлено, что значимое улучшение КЖ на фоне терапии α-интерфероном в течение всего периода наблюдения получено за счет повышения ЭБ больных и ДП (улучшение настроения, положительных эмоций у пациентов, снижение чувства тревоги, меньше стали беспокоить симптомы заболевания, такие как слабость, утомляемость; улучшение работоспособности).

КЖ при цитостатической терапии улучшается в первые 6 мес лечения, оставаясь на уровне плато через 2 и 4 года наблюдения.

Доказано, что КЖ больных ПМФ выше при терапии α-интерфероном, чем при цитостатическом воздействии.

Идея исследования КЖ уникальна тем, что она открывает возможности точного описания и измерения сложной гаммы многоплановых нарушений, которые происходят с больным в процессе развития заболевания и лечения, и данные, качественные по природе, преобразуются в количественный показатель.

Методика изучения КЖ у больных ПМФ отработана, она несложна в применении и может быть рекомендована как дополнительный критерий оценки результатов лечения.

## Л и т е р а т у р а

1. Мещерякова Л.М., Ковалева Л.Г. и соавт. Патологические основы лечения сублейкемического миелоза. Патология крови. Экстремальные состояния. Под ред. А.И. Воробьева и Н.А. Горбуновой. М., 2004. С. 122–135.
2. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 290–300.
3. Рукавицын О.А., Поп В.П., Серяков А.П. Результаты клинико-гематологического и гистоморфометрического исследований больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Гематол и трансфузиол 2003;48(1):22–6.
4. Руководство по гематологии. Под ред. акад. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. Т. 2. С. 16–29.
5. Гематология. Под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. СПб., 2008. С. 290–296.
6. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р. и соавт. Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. Гематол и трансфузиол 2004;49(5):14–21.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М., 2007.
8. Новик А.А., Абдулкадыров К.М., Янов Ю.К. и соавт. Современные подходы к исследованию качества жизни в онкологии и гематологии. Пробл гематол и перел крови 1999;2:45–51.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. С. 140.
10. Pettit J.E., Lewis S.M., Nicholas A.W. Transitional myeloproliferative disorder. Brit J Haemat 1979;43(2):167–84.
11. FACIT organization: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – www.facit.org.
12. Cella D.F., Tulsy D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570 – 9.
13. Bonomi A.E., Cella D.F., Hahn E.A. et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. Qual Life Res 1996;5(3):309–20.
14. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю., Мещерякова Л.М. Анализ результатов спленэктомии при сублейкемическом миелозе. Тезисы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Санкт-Петербург, 8–10 июня 2004 г. С. 37.
15. Tefferi A., Barosi G., Mesa R.A. et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood 2006;108(5):1497–503. Epub 2006 May 4.
16. Продолжительность жизни российских мужчин – самая низкая в Европе. <http://www.languages-study.com/demography/russia-short-life.html>.