

## Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России

О.Ю. Виноградова<sup>1</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, С.М. Куцев<sup>2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>3</sup>, Л.В. Заклякова<sup>4</sup>, Н.Д. Хорошко<sup>1</sup>

### Problems of the organization of chronic myeloid leukemia therapy in the Russian Federation

O.Yu. Vinogradova<sup>1</sup>, S.M. Kulikov<sup>1</sup>, S.M. Kutsev<sup>2</sup>, T.I. Pospelova<sup>3</sup>, L.V. Zaklakova<sup>4</sup>, N.D. Khorosko<sup>1</sup>

#### SUMMARY

Conducting therapy that targets the molecular mechanism of the development of chronic myeloid leukemia during the last 10 years in Russia has required to build an infrastructure of actual diagnostics and monitoring of treatment. Without such a structure specific therapy would be impossible. Within the framework of this infrastructure the following activities have been performed and implemented throughout the country: unified Registry of patients; the network of cytogenetic and molecular diagnostics and also of therapy monitoring; patients were provided with necessary drugs; the educational programs for the hematologists, specialists in cytogenetics and schools for the patients were established. Registry of patients with chronic myeloid leukemia is used as a coordinating instrument and an accessible instrumental system. This Registry also permits to conduct the scientific analysis of the data concerning different aspects of the disease.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, CML, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, Registry of the CML patients.

<sup>1</sup>Federal State Budget Institution Hematological Research Center Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>4</sup>Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

Контакты: [olgavinz@mail.ru](mailto:olgavinz@mail.ru)

Принято в печать: 10 января 2012 г.

#### РЕФЕРАТ

Проведение терапии, блокирующей молекулярный механизм развития хронического миелолейкоза, за последние 10 лет потребовало создания инфраструктуры в России, обеспечивающей современную диагностику и мониторинг лечения, без которых оно не было бы возможным. В рамках создания инфраструктуры были разработаны и внедрены на всей территории страны единый регистр больных, система цитогенетической и молекулярной диагностики заболевания и мониторинга его терапии, обеспечены необходимыми лекарственными средствами больные, созданы обучающие программы для гематологов, цитогенетиков, школы для пациентов. В качестве координирующего инструмента используется удобная система — Всероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом. Созданный регистр сегодня позволяет также проводить научный анализ данных, касающихся различных аспектов изучения заболевания.

#### Ключевые слова:

хронический миелолейкоз, ХМЛ, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, регистр больных ХМЛ.

#### ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — первое онкогематологическое заболевание, при котором выявили генетическую аномалию. Это послужило основой для создания терапии, непосредственно воздействующей на онкобелок P210 — активированную тирозинкиназу, влияющую на регуляцию сигнальных путей, которые ответственны за пролиферацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз клеток, приводя к их злокачественной трансформации. Тирозинкиназа придает лейкозным клеткам преимущество в выживании за счет усиленной пролиферации и снижения апоптоза, увеличивает геномную нестабильность посредством подавления репарации ДНК. Терапия, направленная на молекулярный ме-

ханизм развития заболевания, в гематологии впервые была применена при ХМЛ. В России ее проведение потребовало создания инфраструктуры, обеспечивающей современную диагностику и мониторинг лечения, без которых она не была бы возможной. Работа по организации лечения ХМЛ впервые объединила усилия врачей-гематологов, цитогенетиков, молекулярных генетиков всей страны, представителей государственных структур, пациентов.

Необходимость таких усилий связана с высокими результатами лечения, которые принципиально изменили судьбу пациентов, страдающих ХМЛ. Сегодня 9-летняя общая выживаемость пациентов в России, средняя продолжительность жизни которых еще недавно не превышала 3–5 лет, составляет 78 % [1]. Ранее

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>3</sup>Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>4</sup>Астраханская государственная медицинская академия

обреченные больные теперь живут, порой практически забыв о своем заболевании, у многих из них достигнут полный цитогенетический (ПЦО) и даже молекулярный ответ (ПМО).

Диагноз ХМЛ на современном этапе может основываться только на определении наличия Ph-хромосомы в костном мозге и/или гена *BCR-ABL* в крови либо костном мозге. Сегодня, анализируя результаты 10-летнего применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при лечении больных ХМЛ, сложно представить, что еще в 2004 г. в России лишь у 448 больных был верифицирован диагноз ХМЛ с помощью цитогенетического исследования, менее 100 пациентов в этот период получали жизненно важную терапию иматинибом, финансируемую государством, и 389 — благодаря международной гуманитарной программе, учрежденной «Новартис Фарма». Это обусловило необходимость изменения российских стандартов лечения ХМЛ. Российскими гематологами под руководством Гематологического научного центра (ГНЦ) была разработана инфраструктура для оказания помощи больным ХМЛ, проживающим на территории РФ. Были выработаны основные ее позиции: разработка формы единого регистра больных ХМЛ и внедрение его для работы во все субъекты РФ, организация системы цитогенетической и молекулярной диагностики и мониторинга ХМЛ, обеспечение необходимыми лекарственными средствами больных, своевременность поставок, повышение квалификации гематологов, цитогенетиков, создание обучающих школ для пациентов.

### ВСЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ ХМЛ

Начало разработки регистра было положено в ГНЦ в виде электронной истории болезни, позволяющей оценить особенности течения ХМЛ на большой когорте больных для проведения научных исследований. Однако при появлении в стране препаратов с антитирозинкиназной активностью встал вопрос о расширении задач регистра, его функций и распространения. Требовался продуманный подход к систематизации накопленных данных и их анализа. С 2004 г. регистр стал вспомогательным инструментом в работе врачей-гематологов всей страны для лечения ХМЛ.

Разработка регистра претерпела четыре существенных этапа, способствующих его развитию. Изначально была создана электронная история болезни с набором некоторых клинических признаков заболевания, по сути напоминающая электронный эпикриз течения ХМЛ у пациентов. Было положено начало регистрации больных ХМЛ. На втором этапе проведены систематизация клинических признаков и их расширение, в результате регистр уже представлял собой полноценную историю заболевания. Кроме того, появилась возможность анализа общих данных о методах диагностики и средствах терапии, полученных пациентами. Третий этап сопровождался реструктуризацией регистра, позволившей сделать удобным введение данных и оценивать регистрацию больных, верификацию диагноза, контроль качества диагностики, назначение терапии, доз препарата и их обоснованность, мониторинг лечения. С течением времени накопился большой объем данных о больных в форме индивидуальных записей, однако из-за отсутствия формализации ввода большинство из них оказалось непригодно для автоматической статистической обработки. Поэтому четвертым этапом создания регистра была его очередная реструктуризация, позволившая формализовать данные, сделав их пригодными для научного анализа, а также использовать регистр в качестве инструмента для проведения проспективных научных исследований, касающихся ХМЛ.

Таким образом, сегодня регистр представляет собой систему организации сбора, хранения, передачи, обработки информации о больных ХМЛ, проживающих на территории Российской Федерации, с целью практического использования, а также проведения аналитических научных исследований.

Основной целью создания регистра был сбор и анализ эпидемиологических и клинических данных по диагностике и лечению ХМЛ. Задачи регистра включают формирование массива информации, охватывающей все случаи заболевания, для дальнейшего анализа распространенности, заболеваемости, смертности и других демографических и эпидемиологических характеристик, анализа правильности диагностики ХМЛ и повышения ее качества, правильности лечения больных с данным заболеванием и повышения его качества; помощи во внедрении международных стандартов, оказания методической помощи гематологам на территории РФ; создания основы для выборочных клинических и эпидемиологических научных исследований; переписи больных для представления в официальные государственные структуры, ответственные за медицинское и лекарственное обеспечение данной группы больных.

Сегодня разработаны база данных и комплекс средств для их анализа, протокол ведения регистра, который отражает основные этические и правовые нормы пользования регистром и использования заложенной в нем информации.

Во Всероссийском регистре больных ХМЛ в 2011 г. содержится информация о 7916 больных из 80 субъектов РФ (рис. 1). Из них 5655 пациентов живы и продолжают наблюдаться, информация о них постоянно обновляется. Сведения о больных врачи-гематологи во всех субъектах РФ самостоятельно заносят в электронную базу и пересылают для формирования общего Всероссийского регистра.

Несомненно, в основе ведения Всероссийского регистра лежит полноценный охват всех больных ХМЛ, проживающих на территории РФ. По зарубежным данным, заболеваемость ХМЛ составляет 1–2 случая на 100 000 населения. Таким образом, в регистре РФ предположительно должно быть зарегистрировано около 7000–14 000 больных, но реально эта цифра меньше. Возможно, последнее связано с уменьшением численности населения старше 50 лет в РФ по сравнению с аналогичными данными в развитых европейских странах, что приводит к снижению числа больных ХМЛ (заболеванием, которым в основном страдают пациенты среднего и пожилого возраста). Таким образом, предположи-

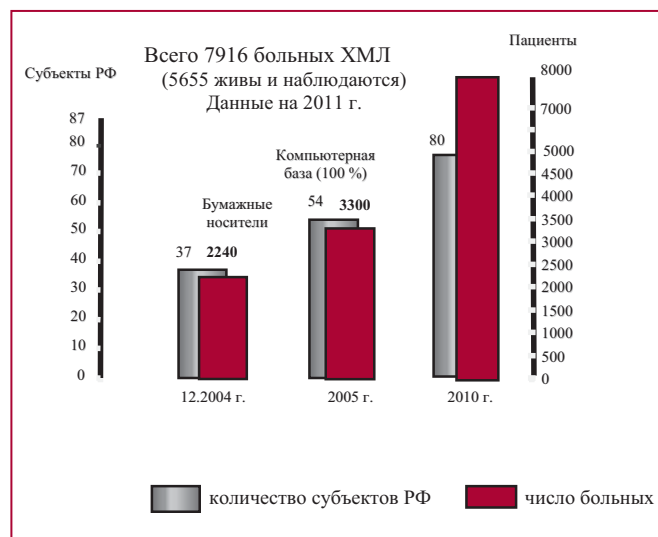
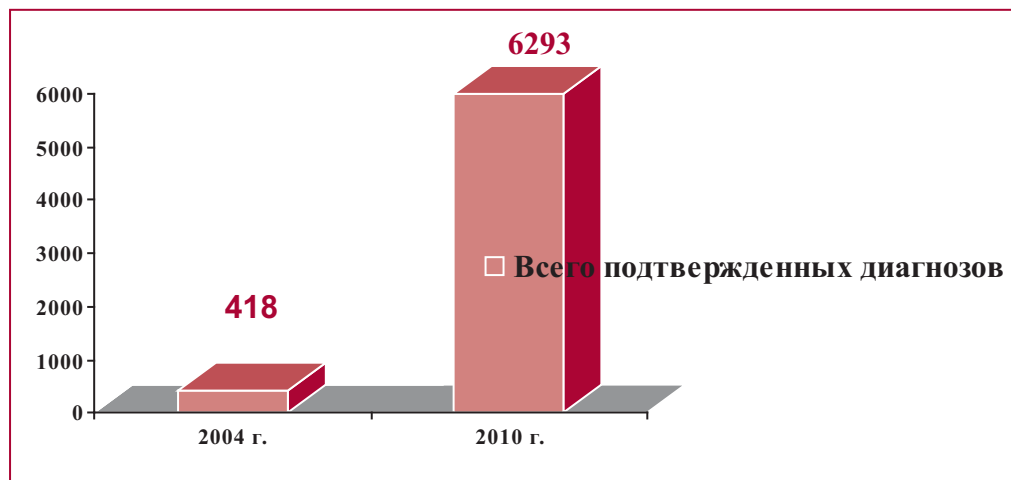


Рис. 1. Этапы создания регистра больных хроническим миелолейкозом в России (2004–2011 гг.)



**Рис. 2.** Подтверждение диагноза хронического миелолейкоза цитогенетическим и/или молекулярно-генетическим методом в 2004–2011 гг.

тельно Всероссийский регистр охватывает основную часть пациентов с ХМЛ. В создании регистра пока не принимают участие три малочисленных региона РФ (ненецкий, чукотский, ямало-ненецкий автономные округа), на территории которых, по данным переписи населения 9 октября 2002 г. [2], проживает 602 000 человек, из них предположительно менее 10 больных ХМЛ.

Однако в создании регистра важен не только количественный охват всех больных, но и его качественное содержание. К сожалению, анализ данных в 2010 г. показал, что в работе регистра существует целый ряд недостатков. Качество ведения регистра недостаточно высокое, данные не всегда своевременно обновляются, зачастую отсутствуют динамическое наблюдение за больными. Работа в этом направлении продолжается, необходимость в ней несомненна, ведь сегодня регистр больных ХМЛ — инструмент для работы всей системы обеспечения качественной диагностики и лечения этого заболевания на всей территории России.

#### **Организация системы цитогенетической и молекулярной диагностики и мониторинга ХМЛ**

В рамках создания инфраструктуры была разработана система цитогенетической и молекулярной диагностики на территории РФ. На базе уже имеющихся лабораторий в разных городах России созданы 14 цитогенетических и 17 молекулярно-генетических центров, которые обеспечивают диагностику у всех больных с предположительным диагнозом ХМЛ, проживающих на территории РФ, и дальнейший мониторинг лечения в случае верификации ХМЛ.

Начиная с 2004 г. эти лаборатории за счет благотворительной помощи компании «Новартис Фарма» были оснащены недостающим оборудованием и реактивами. На их базе проводят исследования у пациентов, проживающих на условно закрепленной за каждой лабораторией территории страны. К сожалению, эти исследования, несмотря на то что они внесены в «Стандарт медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» [3], до сих пор не финансирует государство.

В ноябре 2011 г. успешно завершена международная стандартизация молекулярных исследований уровня экспрессии гена *BCR-ABL* у больных ХМЛ в 11 лабораториях РФ. Стандартизация этих исследований в России была проведена под эгидой Российского экспертного совета по лечению ХМЛ лабораторией генетики ФНКЦ сердца, крови и эндокринных органов (г. Санкт-Петербург) при участии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и при поддержке компании «Новартис Фарма». Закончен важнейший этап на пути улучшения оказания помощи пациентам с ХМЛ. В результате проведенной стандартизации 11 лабораторий

молекулярной генетики вычислили фактор конверсии (ICF), позволяющий привести полученные значения экспрессии гена *BCR-ABL* в соответствие с международной шкалой (IS). Стандартизация молекулярных лабораторий позволяет более точно оценить уровень ответа на проводимое лечение у больных ХМЛ, обеспечивает сравнимость данных, получаемых в различных лабораториях, и единство измерений экспрессии гена *BCR-ABL* на международном уровне.

Часть молекулярно-генетических центров выполняет также исследование мутационного статуса, определение концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ, однако финансовое обеспечение проводится благодаря благотворительной поддержке или за счет средств самих пациентов.

За годы работы инфраструктуры, обеспечивающей лечение больных ХМЛ, у 5983 пациентов был верифицирован диагноз с помощью цитогенетических и/или молекулярных методов (рис. 2).

При этом только цитогенетические исследования (по данным Всероссийского регистра) проводились у 3429 больных, только молекулярно-генетические — у 192, оба исследования — у 2362.

В силу различных причин, в основном обусловленных сложностью организации диагностики ХМЛ на столь протяженной в прошлом территории РФ, у 1872 (31 %) больных с подозрением на ХМЛ окончательного подтверждения диагноза проведено не было. В настоящее время ситуация значительно улучшилась, но и теперь 9 % пациентов по-прежнему остаются без верифицированного диагноза (подтвержденного цитогенетическим и/или молекулярным исследованием).

Обязательным для терапии ИТК служит ее мониторинг, основанный также на цитогенетических и молекулярных исследованиях, своевременность его проведения уменьшает риск возникновения осложнений и показывает необходимость изменения тактики лечения при его неудачах. Разработанная система работы лабораторий по территориальному принципу и способов доставки биоматериалов (костный мозг, кровь) позволяет во всех субъектах РФ регулярно проводить исследования, что необходимо на всем протяжении терапии ИТК, особенно в первый год лечения. Как показал анализ, лишь 67 % ( $n = 4004$ ) больным (среди 5951 получавшего когда-либо ИТК) проводится цитогенетический мониторинг лечения, 16 % ( $n = 981$ ) — молекулярный. В 33 % ( $n = 1927$ ) случаев не проводились исследования кариотипа в первые 12 мес. лечения ИТК, а в 29 % ( $n = 1744$ ) — не изучался не только кариотип, но и не было проведено молекулярно-генетическое исследование. Среди 796 больных, заболевших в 2010 г. (по данным литературы, у таких пациентов наилучшие результаты [4]), цитогенетические и

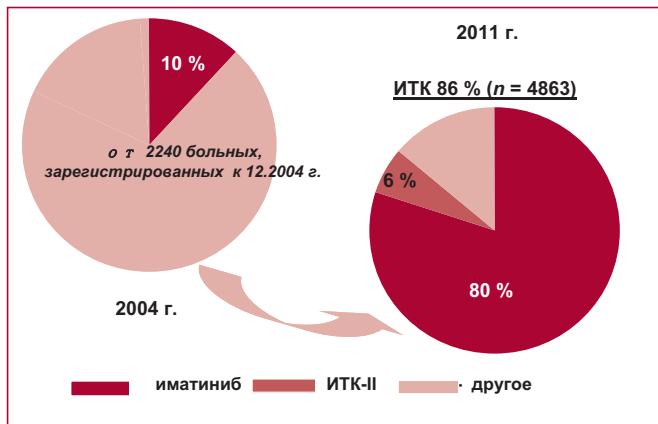


Рис. 3. Лекарственная терапия хронического миелолейкоза в РФ в 2004 и 2011 гг.

молекулярно-генетические исследования осуществлялись в 50 % случаев, только цитогенетические — в 36 %, только молекулярно-генетические — в 6 %. У 8 % пациентов, по данным регистра, в процессе лечения исследования не проводились, что связано прежде всего с нарушением режима мониторинга терапии больными или недостаточной информированности их о необходимости последнего.

#### Обеспечение необходимыми лекарственными средствами всех нуждающихся больных

Несомненным достижением последних лет служит то, что в две последние версии «Стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» [3] был включен иматиниб как основной препарат для лечения ХМЛ во всех фазах заболевания [5]. Разработка стандарта осуществлялась ГНЦ совместно с Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Согласно последней версии (14 ноября 2007 г., приказ Минздравсоцразвития № 704), только 75 % граждан РФ могут получать иматиниб в качестве терапии ХМЛ. Учитывая, что ХМЛ вошел в программу «7 нозологий, требующих дорогостоящего лечения» [6], обеспечение больных иматинибом осуществляется благодаря федеральному финансированию. В 2011 г. из 5655 живых, отслеженных регистром больных 4863 (86 %) получают ИТК: иматиниб — 80 % пациентов, ИТК II поколения (ИТК-II: нилотиниб, дазатиниб или, в рамках клинических исследований, бозутиниб) — 6 % пациентов (рис. 3).

Несмотря на то что в ИТК нуждается более 95 % больных ХМЛ, даже при наличии проводимой работы по обеспечению их препаратами в рамках обсуждаемой программы, в 2011 г. 12 % пациентов не получают ИТК (около 5 % — это больные, продолжающие терапию интерфероном, позволившую получить ремиссию, и пациенты после трансплантации костного мозга, остальные получают гидреа, миелосан, полихимиотерапию), в т. ч. 13 % ( $n = 103$ ) от числа заболевших в 2010 г. Эта проблема в настоящее время не связана с недостаточным обеспечением иматинибом, причиной ее может быть только недостаточная организация лечения в отдельных областях страны.

К сожалению, как показал проведенный анализ, медиана времени начала терапии ИТК у больных ХМЛ от диагностики заболевания составляет 8 мес. (диапазон 0–339 мес.), что обусловлено в основном длительным течением заболевания у многих больных до появления иматиниба и трудностями с его обеспечением в первые годы. Сейчас ситуация улучшается, тем не менее остаются случаи позднего назначения ИТК. Из 742 (87 %) больных, леченных ИТК, среди заболевших в 2009 г. медиана назначения ИТК составила 1 мес.

(диапазон 0–19 мес.): в течение 3 мес. начали лечение 578 (78 %) пациентов, 3–6 мес. — 115 (15 %), 6–12 мес. — 46 (6 %), после 12 мес. — 3 (< 1 %). Среди тех, кто заболел в 2010 г., 3,7 % получавших терапию ИТК начали ее позднее, чем через 6 мес. после диагностики заболевания. Таким образом, даже при наличии федеральной программы бесплатного обеспечения больных ХМЛ иматинибом и возможности бесплатного (благотворительная помощь) проведения цитогенетических и молекулярных исследований часть ( $n = 110$ , 13 %) пациентов, заболевших в последние годы (2009–2010), не начали терапию иматинибом в необходимый срок — в ближайшие 3 мес. после установления диагноза.

В случае резистентности (отсутствие необходимого ответа к 3, 6, 12, 18 мес. терапии иматинибом, в некоторых случаях — при субоптимальном ответе на его прием [7]), как показали исследования, требуется быстрый перевод больного с терапии иматинибом на ИТК II поколения — нилотиниб, дазатиниб [8, 9]. ИТК II поколения в сентябре 2011 г. получало лишь 6 % больных за счет бюджетов некоторых субъектов РФ. В электронной базе данных (регистре) больных ХМЛ разработана автоматически формируемая форма, представляющая собой краткую характеристику оценки лечения пациента за время его заболевания, позволяющая оценить адекватность терапии в каждый исследуемый момент, необходимость ее коррекции, если таковая существует, потребность в лекарственном средстве. Это дает возможность быстрого и краткого анализа состояния больных и потребности в лекарственных средствах в различных, в т. ч. и многочисленных, группах пациентов. Таким образом, Всероссийский регистр может служить инструментом для формирования стандартов лечения и контроля их выполнения.

На сегодня анализ данных Всероссийского регистра показал нередкое отсутствие своевременного перевода пациентов на терапию ИТК II поколения, более того, 41 % ( $n = 2321$ ) больных ХМЛ в РФ не имеют ПЦО в результате первичной либо приобретенной цитогенетической резистентности даже в поздний срок применения ИТК. У 74 % ( $n = 4182$ ) больных нет большого молекулярного ответа (или исследование не было выполнено — достигнут БМО у 1473, ПМО у 980 пациентов). Таким больным по жизненным показаниям необходимы ИТК II поколения, однако получить таковые они в настоящий момент не могут, т. к. препараты зарегистрированы в РФ в январе и феврале 2008 г., однако пока не вошли в «Стандарт медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» и их поставки не обеспечиваются государством. Несомненно, ИТК II поколения — жизненно важные препараты для больных ХМЛ, ими должны быть снабжены все нуждающиеся в них пациенты. В 2011 г. нилотиниб и дазатиниб зарегистрированы в РФ для применения в качестве терапии первой линии ХМЛ.

#### Повышение квалификации гематологов и цитогенетиков

В течение последних лет гематологи, цитогенетики и молекулярные генетики из различных регионов РФ знакомились с особенностями современной диагностики и терапии ХМЛ на базе ведущих гематологических центров страны. Кроме того, в 70 региональных городских и областных гематологических центрах многократно проводились «круглые столы», посвященные проблемам ХМЛ, во время которых региональным гематологам, врачам-терапевтам, студентам были прочитаны лекции специалистами в этой области. Обсуждались особенности диагностики и терапии заболевания в связи с появлением принципиально новых подходов к его



лечению. Разбирались и обсуждались клинические случаи, а также проблемы, связанные с внедрением современных методов терапии ХМЛ.

Анализ обстановки в регионах показал, что, несомненно, за прошедшие годы значительно улучшился процесс диагностики и лечения ХМЛ по всей стране. Однако существуют и трудности. Прежде всего, это проблемы социального характера. В некоторых регионах на административном уровне ограничивали назначение иматиниба больным, нуждающимся в лечении этим препаратом. По самым разным причинам были затруднения в непрерывном обеспечении препаратом, доставке образцов крови и костного мозга больных в межрегиональные цитогенетические и молекулярно-генетические лаборатории. Проблемы существовали и в диагностике ХМЛ, проведении адекватной терапии. Иногда ХМЛ не подтверждался цитогенетическим и/или молекулярным методом, в результате диагноз ХМЛ был ошибочным, что влекло за собой неоправданное назначение иматиниба. В некоторых регионах использовали дозы препарата ниже терапевтических, что приводило к снижению его уровня в плазме (по данным ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава) и, как следствие, отсутствию эффекта, возрастанию риска мутаций и возникновения резистентности к иматинибу. Имели место случаи необоснованного снижения дозы ИТК, а также отсутствия в необходимый срок цитогенетического, молекулярного мониторинга и коррекции терапии в случаях недостаточной ее эффективности.

Обращал на себя внимание тот факт, что в ряде случаев отбор пациентов для лечения иматинибом проводили не по медицинским показаниям, например ограничивали его назначение пожилым пациентам. Проблемой прошлых лет было обеспечение иматинибом больных на основании присвоенной им инвалидности, причем при достижении ПЦО больным при медицинской трудовой экспертизе в инвалидности зачастую отказывали. Существовал порочный круг: больных ХМЛ лечили иматинибом, у многих удавалось достичь ПЦО и ПМО, после чего им отказывали в продлении срока инвалидности, поскольку они переставали быть инвалидами (последнее соответствует действительности), но при отмене иматиниба их вновь ждал рецидив заболевания. Эта ситуация была решена после перевода больных ХМЛ на федеральное обеспечение препаратом.

В последние годы появилась новая проблема, касающаяся больных с достигнутыми ПЦО и ПМО на терапию ИТК: участились случаи самостоятельного прерывания лечения пациентами, что, как известно, даже при стойкой молекулярной ремиссии в 50 % случаев приводит к рецидиву [10]. Для преодоления перечисленных трудностей специалисты в области ХМЛ в течение последних лет поддерживают постоянную связь с региональными гематологами по электронной почте, с помощью телефоно- и телеконференций, выезжают для медицинских консультаций в областные и республиканские центры.

### **Создание школ для больных**

Внедрение молекулярно-направленной лекарственной терапии было возможно только при применении комплекса диагностических и лечебных мероприятий, требующих не только высокой квалификации врачей-гематологов, проводящих терапию, но и ответственности за лечебный процесс самих пациентов, страдающих этим заболеванием.

С апреля 2006 г. в 70 регионах РФ организованы и регулярно работают школы для больных ХМЛ, которые за это время посетило более 3500 пациентов. Во время проведения занятий в школах выяснилось, что зачастую пациенты не

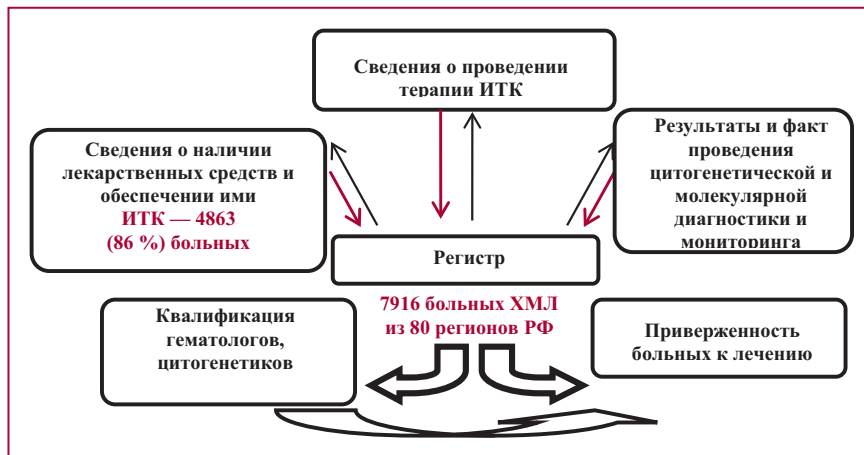
имеют даже элементарных представлений о терапии ХМЛ. Согласно международным данным, адекватно лечение иматинибом проводится лишь в 75 % случаев. Это объясняется отсутствием полного контроля со стороны медицинского персонала, что влечет за собой повышение риска ошибок в лечении. Поэтому на занятиях в школах пациентов знакомят с основами диагностики ХМЛ, они узнают о необходимости правильно дозируемого, непрерывного и постоянного приема иматиниба, четкого и своевременного контроля за результатами лечения. Больные узнают о наиболее частых осложнениях терапии и возможностях их купирования. Во время занятий в школах совместно с лечащими врачами специалисты, имеющие большой клинический опыт, консультируют пациентов. Кроме того, иногда присутствуют сотрудники региональных органов, областных министерств здравоохранения, главные терапевты края, иногда — юристы, но практически всегда главные гематологи республик, областей и городов, что дает пациентам возможность обсуждения с ними волнующих социальных проблем.

В период преодоления трудностей в бесперебойном обеспечении иматинибом пациенты создали автономную некоммерческую организацию по оказанию помощи больным онкологическими и онкогематологическими заболеваниями «Содействие», которая силами самих больных ХМЛ регулирует соблюдение их прав в отношении получения адекватной диагностики и терапии. Теперь сами пациенты активно участвуют в процессе лечения. Они решают различные организационные проблемы, возникающие в процессе лечения (организация доставки крови или костного мозга для анализа в межрегиональные лаборатории, непрерывной поставки препарата и т. д.). Несомненно, на современном этапе терапия гематологических больных требует поиска новых форм и подходов, это касается не только появления лекарственных средств с принципиально новым механизмом воздействия на опухоль, но и новых методов контроля и адекватности проведения самого лечения. Поэтому обучение пациентов активному непосредственному участию в проведении лекарственной терапии представляется серьезным шагом вперед к достижению успеха в лечении.

Создание школ для больных ХМЛ было абсолютным новшеством и не имело аналогов в истории гематологии страны. Продолжение активной работы школ на протяжении уже 5 лет с обсуждением актуальных вопросов, которые волнуют пациентов, доказало их необходимость и жизнеспособность. Возможно, это послужит началом открытия школ и для пациентов с другими гематологическими заболеваниями. В рамках программы по оказанию помощи больным ХМЛ выпущены методические пособия, руководства, памятки для больных, разработан совместно с пациентами «Паспорт больного хроническим миелолейкозом», служащий для них подсказкой в повседневной жизни. Течет время, меняется тематика занятий в школах для пациентов, меняются проблемы, волнующие их. Сегодня все чаще вопросы звучат не «как выжить», а «как жить», учитывая высокое качество жизни многих больных, хорошо себя чувствующих, которые порой уже не хотят постоянно наблюдаться у врача, делать анализы. Именно поэтому разъяснительная роль школ сегодня особенно важна, чтобы сохранить и улучшить результаты лечения.

### **Регистр — координатор работы инфраструктуры, обеспечивающей качество лечения больных ХМЛ в РФ**

Таким образом, в РФ создана целая инфраструктура (рис. 4), обеспечивающая качество терапии больных ХМЛ в стране.



**Рис. 4.** Инфраструктура, обеспечивающая качество терапии больных хроническим миелолейкозом в РФ

В качестве инструмента, координирующего функционирование данной инфраструктуры, используется Всероссийский регистр больных ХМЛ — удобная инструментальная система, которая контролирует проведение диагностики, адекватность проводимой терапии, обеспечение больных лекарственными средствами, что влияет на продолжительность жизни каждого пациента и общую выживаемость популяции в целом. Одновременно эта система дисциплинирует и организует работу специалистов гематологов, цитогенетиков, молекулярных генетиков, что также отражается на результатах лечения каждого пациента и вследствие этого влияет на результаты общей выживаемости.

По сути, в настоящее время регистр отражает распространенность ХМЛ на территории страны: пациенты, регистрируемые в нем, имеют возможность обеспечения ИТК, что существенно увеличивает срок их жизни, в то время как у остальных (если такие имеются) продолжительность жизни ограничена.

Созданный регистр больных ХМЛ сегодня также позволяет проводить научный анализ данных, касающихся различных аспектов ХМЛ: эпидемиологии, диагностики, эффективности и проблем проводимой терапии, разработки концепции лечения, организационно-методического направления. Стали доступны в т. ч. исследования важных, но редко определяемых факторов, для выявления и изучения которых необходимы значительные популяции больных с возможным формированием одинаково леченных, четко мониторируемых групп пациентов по единым признакам.

Примером этому послужило многоцентровое изучение применения ИТК у 539 больных с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе из 30 центров 28 субъектов РФ. Исследование проводилось в рамках международного протокола «Европейское исследование по лечению и исходам ХМЛ» (EUTOS — European treatment, and outcome study for CML). Это самое большое научное исследование ХМЛ в стране. Оно продемонстрировало высокий уровень организации лечения ХМЛ в практической медицине, которого удалось достичь за прошедшие годы: общая выживаемость больных, у которых диагноз был установлен и терапия ИТК начата в хронической фазе ХМЛ, составила 92% [1]. Этот факт указывает на эффективность разработанной ин-

фраструктуры, ее значение федерального масштаба. Кроме того, разработан и запущен в действие алгоритм проведения многоцентровых научных работ, что будет способствовать дальнейшей кооперации гематологических центров в изучении и лечении ХМЛ.

Несомненно, создание инфраструктуры для выявления, диагностики, регистрации, лечения и мониторинга больных ХМЛ такого масштаба было бы невозможно без активного участия в работе большого числа профессионалов. Авторы благодарят врачей-гематологов, цитогенетиков, молекулярных генетиков, представителей государственных структур страны за помощь в этой работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова О.Ю.* Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2011.
2. Всероссийская перепись населения 2002 г. <http://www.perepis2002.ru>
3. Стандарт медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами. Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 ноября 2007 г. № 704.
4. *Quintas-Cardamar A., Kantarjian H., Jones D. et al.* Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113(25): 6315–21.
5. *Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Виноградова О.Ю. и др.* Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. М., Тверь: Триада, 2008.
6. Постановление Правительства РФ «О централизованной закупке в 2008 и 2009 гг. лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей» от 17.10.2007 г. № 682.
7. *Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.* Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 6041–51.
8. *Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J.* Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009; 115(13): 2912–21.
9. *Milojkovic D., Nicholson E., Apperley J. et al.* Early prediction of success or failure using second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009; 95(2): 224–31.
10. *Rousselot P., Huguet F., Rea D. et al.* Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.