

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Игорь Леонидович ДАВЫДКИН, Наталья Сергеевна ПОПЕЛЬНИЮК, Ксения Викторовна НАУМОВА, Елизавета Владимировна МОРДВИНОВА, Татьяна Юрьевна СТЕПАНОВА, Светлана Петровна КРИВОВА, Анастасия Александровна РОГОЗИНА, Татьяна Павловна КУЗЬМИНА

*Самарский государственный медицинский университет Минздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89*

Новой эрой в онкогематологии стало использование таргетных препаратов, показывающих высокую эффективность и повышающих продолжительность жизни пациентов, приближая ее к средней по популяции. В связи с данной тенденцией актуальным становится изучение вопросов качества жизни пациентов и влияющих на него факторов. Нами выполнен анализ современных данных зарубежной и отечественной литературы по вопросам, касающимся качества жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, основных причин его изменения и показателей, отражающих данное явление. Изложена основная информация о заболеваниях, в основе которых лежит гиперплазия миелоидного ростка кроветворения. Указаны патофизиологические и клинические особенности данных патологий системы крови. Отражены первостепенные факторы, влияющие на качество жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. На примере некоторых из них, хронического миелолейкоза и истинной полицитемии, более подробно описаны основные механизмы, приводящие к развитию сердечно-сосудистых и тромботических событий, играющих ключевую роль в формировании качества жизни данной категории пациентов. Кроме того, показана целесообразность поиска новых диагностических подходов к оценке течения миелопролиферативных заболеваний и качества жизни пациентов на фоне современной терапии.

Ключевые слова: миелопролиферативное заболевание, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, качество жизни.

Онкогематология – это активно развивающаяся область медицины, в которой с каждым годом появляются новые высокотехнологичные и эффективные методы диагностики и лечения пациентов с патологией системы крови. Современные подходы к терапии онкогематологических заболеваний позволяют добиваться хороших результатов у большей части больных. Новой эрой в онкогематологии стало использование таргетных

препаратов, показывающих высокую эффективность и повышающих продолжительность жизни пациентов, приближая ее к средней по популяции. В связи с данной тенденцией актуальным становится изучение вопросов качества жизни (КЖ) пациентов и влияющих на него факторов. Само понятие КЖ в медицине представляется довольно широким и отражает степень приспособления человека к болезни, возможность выпол-

Давыдкин И.Л. – д.м.н., проф., проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Попельнюк Н.С. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: rambleruse@rambler.ru

Наумова К.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Мордвинава Е.В. – ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru

Степанова Т.Ю. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

Кривова С.П. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: spkrsamara@mail.ru

Рогозина А.А. – студентка лечебного факультета, e-mail: nastyarogozina2004@gmail.com

Кузьмина Т.П. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru

нять привычные функции, соответствующие его социально-экономическому положению [8, 12].

Как отмечает ряд авторов, история изучения КЖ ведет свой отсчет с 1949 г., когда была опубликована статья профессора Колумбийского университета США D.A. Karnovsky на тему: «Клиническая оценка химиотерапии при раке». В ней была поднята проблема оценки психологических и социальных последствий болезни на примере онкологических пациентов. Термин КЖ впервые был использован в 1966 г. в статье J.R. Elkington, в которой было уделено особое внимание гармонии в системе «пациент – врач – общество». В 1977 г. термин «качество жизни» был внесен в «Cumulated Index Medicus» [8]. Рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration), разработанные в США в 1985 г., предусматривают необходимость оценки КЖ у пациентов при применении нового препарата для лечения онкопатологии [10]. В 1980–1990-х гг. была отработана методология исследований КЖ при различных нозологиях.

Оценить КЖ представляется возможным с помощью заполнения пациентом специальных опросников, потому что только они позволяют получить полное представление об эмоциональном и психологическом статусе человека [30]. В настоящий момент применяется около 700 различных опросников, как общих, так и специальных, для изучения КЖ пациентов. У онкогематологических пациентов используют опросники, относящиеся к общим: SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36, краткая форма оценки здоровья по 36 пунктам), PGWBI (Psychological General Well-Being Index, индекс психологического благополучия), SIP (Sickness Impact Profile, профиль влияния заболевания), EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire on 5 dimensions, Европейский опросник качества жизни по пяти направлениям); к специальным: FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy – Biologic Response Modifier, функциональная оценка терапии онкологического заболевания модификаторами биологического ответа) [34]. Использование комбинации общего и специального опросников дают более полное описание КЖ больного.

Впервые термин «хронические миелопролиферативные заболевания» описал В. Дамешек в 1951 г. Согласно классификации ВОЗ 2016 г., к миелопролиферативным заболеваниям (МПЗ) относятся хронический миелолейкоз (ХМЛ, BCR-ABL1), истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз и др. [18]. Данная группа заболеваний характеризуется трансформацией полипотентной стволо-

вой кроветворной клетки, пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза, нарушением в кроветворном микроокружении. Отмечается не только повышенное образование клеток-предшественников, но и сохранение их способности к дифференцировке до зрелых форм. Исходом МПЗ может стать трансформация в острый лейкоз. Каждая нозологическая единица в структуре МПЗ имеет свои особенности, однако им присущи и общие черты, например схожесть клинических и морфологических изменений на разных стадиях (усталость, зуд, потеря аппетита, ночные поты, спленомегалия, боль в животе, боль в костях, потеря веса, микрососудистые осложнения, анемия, фибротические и склеротические изменения костного мозга на поздних стадиях) [41].

В обзоре [45] утомляемость отмечалась у 92,7 % больных МПЗ, бессонница – у 65,4 %, депрессия – у 62,7 %, раннее насыщение пищей – у 61,9 %, трудности с концентрацией внимания – у 61,7 %, онемение – у 61,3 %, апатия – у 60,5 %, половые проблемы – у 57,9 %, головокружение – у 55,2 % и зуд – у 52,6 % пациентов. Тяжесть симптомов у больных МПЗ часто приводит к снижению общего КЖ, в том числе способности участвовать в физических и социальных функциях, а также к ограничениям в повседневной жизни [41]. До 84 % пациентов с МПЗ сообщают о нарушении КЖ, которое определялось по форме оценки симптомов миелопролиферативного новообразования (MPN SAF) [40]. Лечение МПЗ главным образом фокусируется на управлении прогрессией заболевания, а также на поддержании или улучшении КЖ и снижении тяжести симптомов. На сегодняшний день фармакологические подходы являются основой вариантов лечения для пациентов с МПЗ, типичные варианты могут включать фармакотерапию (например, применение аспирина, гидроксимочевины, интерферона, циторедуктивной терапии, андрогенов, кортикостероидов, эритропоэз-стимулирующих агентов, радиоактивного фосфора P³², ингибиторов JAK и тирозинкиназы), облучение (например, селезенки) или хирургическое вмешательство (например, спленэктомия, трансплантация стволовых клеток) [21, 41].

Общим в стратегии лечения пациентов с МПЗ является профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений, которые занимают одну из лидирующих позиций по причинам инвалидизации и преждевременной смерти и определяют течение и прогноз основного заболевания, а также КЖ больных данной категории.

Хронический миелолейкоз. ХМЛ составляет одну пятую часть всех лейкозов, заболеваемость ХМЛ составляет 1,0–1,5 на 100 000 на-

селения [39]. Несмотря на то что выживаемость пациентов с ХМЛ значительно улучшилась с использованием пероральных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, терапия ИТК требует регулярного приема препаратов [44]. Современные рекомендации для пациентов с ХМЛ говорят о том, что необходимо продолжать лечение ИТК независимо от результатов глубокого молекулярного ответа [20]. Однако при долгосрочном применении ИТК могут возникать осложнения, что приведет к нерегулярному их применению, это связано с более низким КЖ [47, 49].

Все методы лечения, используемые для долгосрочного лечения пациентов с ХМЛ, связаны с побочными эффектами. Большое внимание уделяется эффектам 3-й (тяжелой) и 4-й (опасной для жизни) степени токсичности, о которых сообщается в клинических испытаниях (на основании общих критериев токсичности Национального института рака), поскольку они могут привести к прекращению приема лекарств, госпитализации или смерти. Тем не менее развитие нежелательных явлений даже 1-й (легкой) или 2-й (умеренной) степеней токсичности у пациентов с ХМЛ требует ежедневного применения ИТК, а также вероятно, что пациенты должны будут жить с этими эффектами в течение лечения. В целом токсичность 1-й степени может быть купирована в результате отдыха пациента, в то время как токсичность 2-й степени ограничивает повседневную деятельность, в частности, приготовление пищи, совершение покупок, использование телефона. Например, диарея 2-й степени проявляется развитием жидкого стула 4–6 раз в день; безусловно, это будет нарушать повседневную жизнь пациента. В исследовании Guerin et al. продемонстрирована корреляция неблагоприятных событий 1–2-й степени с уровнем КЖ, связанным со здоровьем включенных в исследование ENESTnd пациентов ($n = 846$). Даже нежелательные явления 1–2-го класса со стороны желудочно-кишечного тракта, крови и лимфатической системы, опорно-двигательного аппарата, психические расстройства достоверно коррелировали с данными опросников (SF-36, FACT-Leu) пациентов, связанными с КЖ [29].

Особую важность для пациентов, принимающих препарат длительно, имеет соблюдение предписанного режима. Многочисленные исследования продемонстрировали четкую взаимосвязь между приверженностью к лечению и результатами. В тайском исследовании 4-летняя выживаемость у приверженных и не приверженных к терапии пациентов составила соответственно 91 и 72 % [25]. Приверженность в этом исследовании

определялась отношением наличия лекарственного средства к количеству дней, в которые пациент предоставлял рецепт. Neons et al. обнаружили, что только 14,2 % пациентов были полностью привержены к терапии, хотя препаратами ИТК были обеспечены 100 % пациентов [42]. Anderson et al. установили, что 31 % из 124 пациентов с ХМЛ, которым были назначены ИТК, не соблюдали режим приема [17]. В опросе 1133 пациентов из 28 итальянских центров только 4 % сообщили о том, что не принимают назначенную терапию более 4 дней в месяц; 8 % пациентов пропустили дозу из-за забывчивости или ощущения болезни, 4 % чувствовали себя хорошо, поэтому решили пренебречь приемом ИТК [24].

Другим фактором, связанным с приверженностью, является дозирование препарата и диетические требования, связанные с каждым лекарственным средством, что также негативно влияет на прием ИТК. Например, иматиниб следует принимать с большим количеством пищи, нилотиниб – два раза в день на пустой желудок, дазатиниб – запивая полным стаканом воды [32]. КЖ, которое включало умение работать, оценивалось в телефонном опросе 663 пациентов с ХМЛ из реестра Бразильской ассоциации лимфомы и лейкемии. Применение иматиниба ассоциировалось с лучшей работоспособностью по сравнению с химиотерапией ($p = 0,017$) и назначением гидроксимочевины ($p = 0,001$). Это важно, потому что способность работать также связана с более высокими оценками по шкалам FACT-G ($p < 0,001$) и FACT-Leu ($p < 0,001$) [31]. Приблизительно 27 % пациентов с диагнозом ХМЛ моложе 50 лет [33]. Сексуальная функция, фертильность и беременность являются важными компонентами КЖ, связанного со здоровьем, для многих пациентов и их партнеров. Исследования показали увеличение частоты спонтанных аборт и врожденных пороков развития у женщин, которые забеременели при приеме ИТК [19, 43].

При обследовании пациентов из 28 итальянских центров ($n = 1133$) общие оценки КЖ пациентов составили: 21,5 % – «идеальные», 52 % – «хорошие» и 24 % – «справедливые» [24]. Примечательно, что пациенты выражали желание поговорить со своими врачами о тревоге, страхе перед будущим, о психологических проблемах, проблемах на работе, об отношениях и сексуальных проблемах. Однако данный психологический аспект у больных ХМЛ часто игнорируется их лечащими врачами, в результате меньше времени уделяется обсуждению управления побочными эффектами при длительном приеме ИТК, поэтому многие пациенты оказываются неудовлетворенными оказанием медицинской помощи.

В связи с этим имеют смысл более короткие промежутки между посещениями врача [28].

Истинная полицитемия. ИП (первичная полицитемия, эритремия, болезнь Вакеза) характеризуется гиперпролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, что приводит к гиперволемии, повышению вязкости крови, развитию нарушений процессов микроциркуляции и явлениям гиперметаболизма [11]. ИП относится к редким заболеваниям. Согласно данным Orphanet, ежегодная заболеваемость в мире составляет от 1 на 36000 до 1 на 100 000 населения, а распространенность – 1 на 3300. Показатель заболеваемости в Российской Федерации составляет 0,6–1,7 на 100 000 населения в год. Среди пациентов с ИП чаще встречаются мужчины, чем женщины (1,2 : 1 соответственно). Средний возраст больных составляет 60 лет, однако следует отметить, что у молодых пациентов заболевание протекает тяжелее [4].

В общем анализе крови при ИП отмечается увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина и гематокрита. Плеторический синдром, который развивается вследствие гиперпродукции эритроцитов, играет важную роль в формировании не только физического, но и эмоционального статуса пациента. Он включает в себя головную боль, головокружение, эритроцианотическую окраску кожи лица, видимых слизистых оболочек, верхней половины туловища, ладоней, ногтевых лож, кожный зуд, усиливающийся после водных процедур, ухудшение зрения [13]. Среди клинических проявлений также следует отметить вторичную артериальную гипертензию (АГ), встречающуюся у 60 % больных, спленомегалию и гепатомегалию (у 75 и 30 % больных соответственно) [1]. В ходе прогрессии заболевания помимо эритроцитоза появляются лейкоцитоз и тромбоцитоз, сопровождающийся при этом и качественными нарушениями тромбоцитов [23]. Данные патологические изменения также усугубляют нарушения процессов микроциркуляции, что в свою очередь приводит к развитию эритромелалгий (покраснений пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением), артериальных и венозных тромбозов, являющихся частой причиной летальных исходов у больных.

ИП приводит к значительному снижению КЖ пациентов. Для ее оценки у больных МПЗ во всем мире используют опросники EORTC QLQ-C30 и MPN-SAF. Согласно результатам опроса, наиболее распространенным симптомом среди данных пациентов является повышенная утомляемость. У пациентов с ИП существенно чаще регистри-

руются слабость, головокружение, кашель, зуд, депрессия и низкое общее КЖ в сравнении с больными эссенциальной тромбоцитемией. Также больные ИП чаще страдают от головной боли и зуда в сравнении с пациентами с первичным миелофиброзом. Стоит отметить, что увеличение возраста существенно коррелирует с низким показателем физической и эмоциональной активности по результатам EORTC QLQ-C30 [16].

Несомненно, сильное влияние на КЖ оказывает такой симптом, как аквагенная чесотка – изнуряющее состояние, наблюдаемое главным образом у пациентов с ИП. Она характеризуется сильным кожным зудом, жжением, покалыванием, возникающими после контакта с водой без видимых изменений кожи. В связи с этим существенно снижается КЖ больных ИП. Хотя аквагенная чесотка описана более 40 лет назад, очень мало известно о патофизиологии и частоте проявления симптомов. Когда с пациентами обсуждается природа их болезни, они часто жалуются на недостаточную терапию именно этого симптома. У пациентов с аквагенной чесоткой значительно чаще, чем без нее, наблюдается бессонница, повышенная утомляемость, снижение аппетита и др. [46].

Прогноз течения ИП в большинстве случаев зависит от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных [14, 15]. По данным многоцентрового исследования ECLAP, от 30 до 50 % пациентов страдают от тромботических событий, при этом смертность от них составляет от 35 до 45 % [37].

Больные ИП могут сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность в течение многих лет. Благодаря успехам современного лечения продолжительность жизни больных ИП приблизилась к популяционной, а кардиоваскулярные осложнения рассматриваются в качестве основных причин инвалидизации и преждевременной смерти, определяющих течение и прогноз основного заболевания. Как и при любом онкологическом заболевании, при ИП риск тромбозов существенно возрастает, согласно триаде Вирхова, одной из патогенетических причин этого являются изменения характеристик потока крови, которые могут послужить триггером для развития тромботических осложнений [6, 35].

Патогенетически в развитие тромбоза при ИП вовлечено несколько факторов: повышение гематокрита, тромбоцитоз, нарушение системы фибринолиза, активация тромбоцитов и лейкоцитов, эндотелиальная дисфункция, различные формы терапии и увеличение в целом вязкости крови

[36]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании СУТО-PV показано, что частота смерти от сердечно-сосудистых и тромботических осложнений у больных при достижении целевого уровня гематокрита менее 45 % в 4 раза ниже, чем у пациентов с гематокритом 45–50 % [38]. В настоящее время стратификация риска развития тромботических событий у пациентов с ИП предназначена для оценки вероятности развития тромбгеморрагических осложнений, а не для оценки выживаемости или риска трансформации заболевания в острый лейкоз или миелофиброз, также вносящих вклад в структуру смертности и инвалидизации [22, 27].

Наличие у больных ИП тромбозов в анамнезе, а также возраст старше 60 лет являются наиболее устойчивыми факторами риска развития тромботических осложнений [48]. В 2014 г. А.Л. Меликян с соавт. [11] предложена стратификация по группам риска тромботических событий при ИП, где не только возраст (старше 60 лет) и наличие тромбозов в анамнезе, но и сердечно-сосудистые факторы риска (АГ, сахарный диабет, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, курение) являются критериями для отнесения пациентов к одной из следующих категорий: низкий риск (0 факторов риска), промежуточный (1 фактор риска – сердечно-сосудистые заболевания) или высокий (1–2 фактора риска – возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе, независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска).

Такое заболевание системы крови, как ИП, вполне может рассматриваться в контексте сердечно-сосудистой патологии ввиду частоты развития у данных пациентов различных тромботических осложнений [3]. У больных ИП самым частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы является АГ, встречающаяся в 60–80 % случаев и возникающая на любом этапе заболевания, включая период клинико-гематологической ремиссии [51]. ИП способствует формированию АГ и усугубляет ее течение вследствие развития гемореологических нарушений, увеличения объема циркулирующих эритроцитов, гематокрита, вязкости цельной крови, а также изменений тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [9]. При этом АГ является независимым фактором риска возникновения тромботических и цереброваскулярных осложнений, что ухудшает прогноз и отягощает течение АГ при ИП, влияя на КЖ пациентов.

Согласно современной концепции медицины в области профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, изучение факторов риска является наиболее перспективным. АГ остается одной из важнейших причин инсультов, по часто-

те которых Россия занимает одно из первых мест в мире [2]. При АГ в 85 % случаев развиваются сосудистые тромбозы, отмечается повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–5 раз [26, 30]. АГ у пациентов с ИП служит отягощающим фактором по риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Многие исследователи отмечают высокую распространенность тромбгеморрагических осложнений среди больных ИП, имеющих сопутствующую АГ [5, 7, 37]. Все чаще в работах исследователей [35, 50] делается акцент на поиск и обсуждение новых диагностических подходов при миелопролиферативных заболеваниях, в том числе связанных с риском развития сердечно-сосудистых событий, играющих ключевую роль в формировании КЖ данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) // Онкогематология. 2015. 10. (3). 28–42.
2. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б., Калакутский Л.И., Комарова М.В., Лебедев П.А., Лебедева Е.П., Максимова Л.Н., Соболева Е.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / ред. П.А. Лебедев. Самара: Офорт, 2010. 192 с.
3. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2007. 1144 с.
4. Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литтерра, 2009. 688 с.
5. Гороховская Г.Н., Хейло Т.С., Мартынов А.И. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии // Междунар. журн. по иммунореабилитации. 2001. 3. (1). 48–49.
6. Давыдкин И.Л., Момот А.П., Зозуля Н.И., Ройтман Е.В. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Самара: Офорт, 2017. 484 с.
7. Демидова А.В., Волкова М.А. Истинная полицитемия. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. 576 с.
8. Евсина О.В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013. 1. (1). 119–133.
9. Завьялова А.И. Артериальная гипертензия и безболевая ишемия миокарда при истинной полицитемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.

10. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Ломаиа Е.Г., Кучма Г.Б., Мачюлайтене Е.Р., Усачёва Е.И., Шнейдер Т.В., Родионова А.Ю., Курбатова К.А. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга // Онкогематология. 2015. 10. (3). 18–27.
11. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Сударикова А.Б., Соколова М.А., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016) // Гематология и трансфузиология. 2017. 62. (S1). 25–60.
12. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белюсов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качеств. клин. практика. 2002. 4. (1). 53–57.
13. Рыбас А.В. Истинная полицитемия // Вестн. мол. ученых. 2016. (3). 19–25.
14. Тюкина Ю.В., Лодыгина Т.И. Частота сосудистых осложнений при истинной полицитемии // Бюл. СГМУ. 2011. (1). 141–142.
15. Шихбабаева Д.И., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Зотова И.И., Удальева В.Ю., Фоминых М.С., Замотина Т.Б., Полушкина Л.Б. Собственный опыт наблюдения и лечения больных истинной полицитемией // Вестн. гематологии. 2015. 11. (4). 13–20.
16. Abelson J., Andréasson B., Samuelsson J., Hultcrantz M., Ejerblad E., Johansson B., Emanuel R., Mesa R., Johansson P. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms // *Leuk. Lymphoma*. 2013. 54. (10). 2226–2230.
17. Anderson K.R., Chambers C.R., Lam N., Yau P.S., Cusano F., Savoie M.L., Sheikh N. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia // *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2015. 21. (1). 19–25.
18. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., Bloomfield C.D., Cazzola M., Vardiman J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood*. 2016. 127. (20). 2391–2405.
19. Ault P., Kantarjian H., O'Brien S., Faderl S., Beran M., Rios M.B., Koller C., Giles F., Keating M., Talpaz M., Cortes J. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24. (7). 1204–1208.
20. Vaccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.C., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.P., Dong-Wook Kim, Larson R.A., Lipton J.H., François-Xavier Mahon, Martinelli G., Mayer J., Müller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot P., Saglio G., Saufele S., Schiffer C., Silver R., Simonsson B., Steegmann J., Goldman J.M., Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 // *Blood*. 2013. 122. (6). 872–884.
21. Barbui T., Barosi G., Birgegard G., Cervantes F., Finazzi G., Griesshammer M., Harrison C., Hasselbalch H.C., Hehlmann R., Hoffman R., Kiladjan J., Kröger N., Mesa R., McMullin M.F., Pardani A., Passamonti F., Vannucchi A.M., Reiter A., Silver R.T., Verstovsek S., Tefferi A. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29. (6). 761–770.
22. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., Randi M.L., Bertozzi I., Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Stefano V., Betti S., Rambaldi A., Vannucchi A.M., Tefferi A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) // *Blood*. 2012. 120. (26). 5128–5133.
23. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., Harrison C., Kiladjan J.J., Lengfelder E., McMullin M.F., Passamonti F., Vannucchi A.M., Besses C., Gisslinger H., Samuelsson J., Verstovsek S., Hoffman R., Pardani A., Cervantes F., Tefferi A., Barbui T. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project // *Blood*. 2013. 121. (23). 4778–4781.
24. Breccia M., Efficace F., Sica S., Abruzzese E., Cedrone M., Turri D., Gobbi M., Carella A.M., Gozzini A., Usala E., Cavazzini F., Danise P., Tiribelli M., Binotto G., Pregno P., Bocchia M., Gaidano G., Crugnola M., Bonifacio M., Avanzini P., Celesti F., Guella A., Martino B., Annunziata M., Luciano L., Stagno F., Vallisa D., Pungolino E., Iurlo A., Rambaldi A., Nardiello I., Orlandi E., Gambacorti-Passerini C., Alimena G. Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients // *Leuk. Res.* 2015. 39. (10). 1055–1059.
25. Chen T.C., Chen L.C., Huang Y.B., Chang C.S. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan // *Int. J. Clin. Pharm.* 2014. 36. (1). 172–181.
26. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular

disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2012. 379. (9819). 905–916.

27. *Finazzi G., Barbui T.* Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia // *Leukemia*. 2008. 22. (8). 1494–1502.

28. *Flynn K.E., Atallah E.* Quality of life and long term therapy in patients with chronic myeloid leukemia // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2016. 11. (2). 80–85.

29. *Guerin A., Chen L., Ionescu-Ittu R., Marynchenko M., Nitulescu R., Hiscock R., Keir C., Wu E.Q.* Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. 30. (11). 2317–2328.

30. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance // *Health Qual. Life Outcomes*. 2006. 4. 79.

31. *Hamerschlak N., de Souza C., Cornacchioni A.L., Pasquini R., Tabak D., Spector N., Steagall M.* Quality of life of chronic myeloid leukemia patients in Brazil: ability to work as a key factor // *Support. Care Cancer*. 2014. 22. (8). 2113–2118.

32. *Hirji I., Gupta S., Goren A., Chirovsky D.R., Moadel A.B., Olavarria E., Victor T.W., Davis C.C.* Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective // *Health Qual. Life Outcomes*. 2013. 11. (1). 167.

33. *Höglund M., Sandin F., Hellström K., Björman M., Björkholm M., Brune M., Dreimane A., Ekblom M., Lehmann S., Ljungman P., Malm C., Markevärn B., Myhr-Eriksson K., Ohm L., Olsson-Strömberg U., Sjölander A., Wadenvik H., Simonsson B., Stenke L., Richter J.* Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry // *Blood*. 2013. 122. (7). 1284–1292.

34. *Ionova T., Nikitina T., Lomaia E., Kuchma G., Machyulaytene E., Usacheva E., Shnaider T., Rodionova A., Kurbatova K.* Quality of life and symptom profile in patients with Imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia // *Haematologica*. 2012. 97. (1). 249.

35. *Kolesnikova I., Roitman E., Roumyantsev S., Ershova L., Roumiantseva J.* Hemorheologic disturbances is venous thromboembolism risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia (pilot study) // *Thromb. Res.* 2014. 133. (S3). 35–123.

36. *Kwaan H.C.* Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities // *Semin. Thromb. Hemost.* 2003. 29. (5). 451–458.

37. *Landoli R., Gennaro L., Barbui T., Stefano V., Finazzi G., Marfisi R.M., Tognoni G., Marchioli R.*

Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera // *Blood*. 2007. 109. (6). 2446–2452.

38. *Marchioli R., Finazzi G., Specchia G., Arianna Masciulli A., Mennitto M.R., Barbui T.* The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera // *Thrombosis*. 2011. 2011. (1). 1–9.

39. *Mauro M.J., Davis C., Zyczynski T., Khoury H.J.* The role of observational studies in optimizing the clinical management of chronic myeloid leukemia // *Ther. Adv. Hematol.* 2015. 6. (1). 3–14.

40. *Mesa R.A., Niblack J., Wadleigh M., Verstovsek S., Camoriano J., Barnes S., Tan A.D., Atherton P.J., Sloan J.A., Tefferi A.* The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs) // *Cancer*. 2007. 109. (1). 68–76.

41. *Mesa R.A., Scherber R.M., Geyer H.L.* Reducing symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasms in the era of Janus kinase inhibitors // *Leuk. Lymphoma*. 2015. 56. (7). 1989–1999.

42. *Noens L., van Lierde M.A., de Bock R., Verhoef G., Zachee P., Berneman Z., Martiat P., Mineur P., van Eygen K., MacDonald K., de Geest S., Albrecht T., Abraham I.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study // *Blood*. 2009. 113. (22). 5401–5411.

43. *Pye S.M., Cortes J., Ault P., Hatfield A., Kantarjian H., Pilot R., Rosti G., Apperley J.F.* The effects of imatinib on pregnancy outcome // *Blood*. 2008. 111. (12). 5505–5508.

44. *Saussele S., Krauss M.P., Hehlmann R., Lauseker M., Proetel U., Kalmanti L., Hanfstein B., Fabarius A., Kraemer D., Berdel W.E., Bentz M., Staib P., de Wit M., Wernli M., Zettl F., Hebart H.F., Hahn M., Heymanns J., Schmidt-Wolf I., Schmitz N., Eckart M.J., Gassmann W., Bartholomäus A., Pezzutto A., Leibundgut E.O., Heim D., Krause S.W., Burchert A., Hofmann W.K., Hasford J., Hochhaus A., Pffirmann M., Müller M.C.* Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: Results of the randomized CML study IV // *Blood*. 2015. 126. (1). 42–49.

45. *Scherber R., Dueck A.C., Johansson P., Barbui T., Barosi G., Vannucchi A.M., Passamonti F., Andreasson B., Ferarri M.L., Rambaldi A., Samuelsson J., Birgegard G., Tefferi A., Harrison C.N., Radia D., Mesa R.A.* The myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients // *Blood*. 2011. 118. (2). 401–408.

46. *Siegel F.P., Tauscher J., Petrides P.E.* Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients // *Am. J. Hematol.* 2013. 88. (8). 665–669.

47. *Smith B.D.* Imatinib for chronic myeloid leukemia: the impact of its effectiveness and long-term side effects // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. 103. (7). 527–529.
48. *Tefferi A.* Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management // *Am. J. Hematol.* 2012. 87. (3). 285–293.
49. *Unnikrishnan R., Veeraiah S., Mani S., Rajendranath R., Rajaraman S., Vidhubala Elangovan G.S., Radhakrishnan V., Ganesan T.S., Sagar T.G., Ganesan P.* Comprehensive evaluation of adherence to therapy, its associations, and its implications in patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016. 16. (6). 366–371.
50. *Vayá A., Suescun M.* Hemorheological parameters as independent predictors of venous thromboembolism // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. 53. (1-2). 131–141.
51. *Venegoni P., Cyprus G.* Polycythemia and the heart. A review // *Tex. Heart Inst. J.* 1994. 21. (1). 198–201.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS (REVIEW)

**Igor Leonidovich DAVYDKIN, Natalya Sergeevna POPELNYUK,
Kseniya Viktorovna NAUMOVA, Elizaveta Vladimirovna MORDVINOVA,
Tatyana Yurevna STEPANOVA, Svetlana Petrovna KRIVOVA,
Anastasiya Aleksandrovna ROGOZINA, Tatyana Pavlovna KUZMINA**

*Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443099, Samara, Chapayevskaya str., 89*

The target drugs use showed high efficiency and raised the patients' life expectancy approaching it to average on population and became the new era in hematooncology. Given the current tendency, the investigation of problems of patients' quality of life and the affecting factors is actual. We have analyzed the modern foreign and domestic literature data concerning the quality of life of patients with myeloproliferative diseases and their variation principal causes and parameters reflecting the phenomenon. Also, we state the basic information on diseases where the myeloid lineage hyperplasia is the root cause. The pathophysiological and clinical features of the blood system pathologies are specified. The high-priority factors influencing quality of life of patients with myeloproliferative diseases are highlighted. The basic mechanisms of cardiovascular and thrombotic events development, playing a key role in the patients quality of life forming are in more detail described on the example of chronic myeloid leukemia and polycythemia vera. Moreover, the expediency of search of new diagnostic approaches to the assessment of myeloproliferative diseases course and the patients' quality of life on a background of modern therapy have been shown.

Key words: myeloproliferative disease, chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, quality of life.

Davydkin I.L. – doctor of medical sciences, professor, vice rector for research and innovation technology, head of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Popelnyuk N.S. – candidate of medical sciences, assistant of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: rambleruse@rambler.ru

Naumova K.V. – postgraduate student of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Mordvinova E.V. – medical resident of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru

Stepanova T.Yu. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

Krivova S.P. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, e-mail: spkrsamara@mail.ru

Rogozina A.A. – student of department of general medicine, e-mail: nastyarogozina2004@gmail.com

Kuzmina T.P. – medical resident, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru