

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.448.03-085

Ионова Т.И.<sup>1,2</sup>, Анчукова Л.В.<sup>3</sup>, Виноградова О.Ю.<sup>4,5,6</sup>, Гриценко Т.А.<sup>7</sup>, Евсеев А.В.<sup>8</sup>, Козлова Л.К.<sup>9</sup>, Курбатова К.А.<sup>1,2</sup>, Кучма Г.Б.<sup>9</sup>, Ломаиа Е.Г.<sup>10</sup>, Лямкина А.С.<sup>11</sup>, Мачюлайтене Е.Р.<sup>12</sup>, Мясников А.А.<sup>8</sup>, Никитина Т.П.<sup>1,2</sup>, Панкрашкина М.М.<sup>4,5</sup>, Поспелова Т.И.<sup>11</sup>, Родионова А.Ю.<sup>2</sup>, Усачева Е.И.<sup>13</sup>

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СПЕКТР СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, 198103, г. Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>Международный центр исследования качества жизни, 191014, г. Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>БУЗ «Вологодская областная клиническая больница», 160002, г. Вологда, Россия; <sup>4</sup>Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, 125284, г. Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия; <sup>8</sup>ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», 185019, г. Петрозаводск, Россия; <sup>9</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, г. Оренбург, Россия; <sup>10</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; <sup>11</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; <sup>12</sup>Поликлиника с клинико-диагностическим центром ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия; <sup>13</sup>Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Целью данной работы было изучение качества жизни и спектра симптомов, а также выявление их особенностей в зависимости от вида проводимого лечения у больных миелофиброзом (МФ) в условиях реальной клинической практики. В анализ включили 93 больных МФ, которые участвовали в многоцентровом наблюдательном исследовании «Качество жизни, спектр симптомов при миелофиброзе: валидация опросника для оценки симптомов у больных миелофиброзом» (2014–2015 гг.). Из включенных в исследование 62 больных получали лучшую доступную терапию (ЛДТ, «best available treatment»), 31 больной – руксолитиниб. Больные однократно заполняли опросник оценки качества жизни SF-36, опросник для оценки симптомов у больных миелофиброзом CSP-Myelofibrosis Module и шкалу «Общая оценка изменений самочувствия пациента». В условиях реальной клинической практики продемонстрировано, что показатели физического, психологического и социального функционирования у больных МФ значительно ниже, чем у условно-здоровых респондентов; более трети больных МФ имеют значительное или критическое снижение интегрального показателя (ИП) качества жизни. На фоне терапии руксолитинибом показатели качества жизни значительно выше, а улучшение самочувствия больных существенно более выражено, чем у больных при ЛДТ. Большинство больных МФ имеют широкий спектр симптомов. Наиболее значимым симптомом, отрицательно влияющим на ИП качества жизни больных, является снижение активности. У больных МФ, получающих руксолитиниб, симптомы менее выражены, чем у больных, получающих ЛДТ. Информативность о качестве жизни и симптомах у больных МФ на фоне лечения, полученная в условиях реальной клинической практики, является важным дополнением к результатам клинических исследований при изучении клинической эффективности терапии и может способствовать улучшению контроля заболевания в соответствии с принципами риск-адаптированной терапии.

**Ключевые слова:** миелофиброз; качество жизни; симптомы; руксолитиниб; лучшая доступная терапия; реальная клиническая практика.

*Для цитирования:* Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю., Гриценко Т.А., Евсеев А.В., Козлова Л.К., Курбатова К.А., Кучма Г.Б., Ломаиа Е.Г., Лямкина А.С., Мачюлайтене Е.Р., Мясников А.А., Никитина Т.П., Панкрашкина М.М., Поспелова Т.И., Родионова А.Ю., Усачева Е.И. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 17-25. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25

*Ionova T.I.<sup>1,2</sup>, Anchukova L.V.<sup>3</sup>, Vinogradova O.Yu.<sup>4,5,6</sup>, Gritsenko T.A.<sup>7</sup>, Evseev A.V.<sup>8</sup>, Kozlova L.K.<sup>9</sup>, Kurbatova K.A.<sup>1,2</sup>, Kuchma G.B.<sup>9</sup>, Lomaia E.G.<sup>10</sup>, Lyamkina A.S.<sup>11</sup>, Machulytene E.P.<sup>12</sup>, Myasnikov A.A.<sup>8</sup>, Nikitina T.P.<sup>1,2</sup>, Pankrashkina M.M.<sup>4,5</sup>, Pospelova T.I.<sup>11</sup>, Rodionova A.Yu.<sup>2</sup>, Usacheva E.I.<sup>13</sup>*

## QUALITY OF LIFE AND SYMPTOMS IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS DURING THE TREATMENT: DATA OF CLINICAL PRACTICE

<sup>1</sup>St.Petersburg Multispeciality Medical Center, St.Petersburg, 198103, Russian Federation; <sup>2</sup>Multinational Center for Quality of Life Research, St.Petersburg, 191014, Russian Federation; <sup>3</sup>Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, 160002, Russian Federation; <sup>4</sup>Moscow Municipal Hematological Center, Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, 125284, Russian Federation; <sup>5</sup>Federal Research Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, 117997, Russian Federation; <sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation; <sup>7</sup>Samara State Medical University, Samara, 443099, Russian Federation; <sup>8</sup>Republican Hospital named after V.A. Baranov, Petрозаводск, 185019, Russian Federation; <sup>9</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation; <sup>10</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Center, St.Petersburg, 197341, Russian Federation; <sup>11</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630087, Russian Federation; <sup>12</sup>Policlinic with clinical diagnostic center, Pavlov First St.Petersburg State Medical University, St.Petersburg, 197376, Russian Federation; <sup>13</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First St.Petersburg State Medical University, St.Petersburg, 197022, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the quality of life (QoL) and symptoms in patients with myelofibrosis (MF). 93 patients with MF who participated in the multicenter observational study "Quality of life and symptoms in myelofibrosis: validation of the symptom assessment tool for patients with myelofibrosis" (2014–2015) were enrolled in the analysis. 62 patients received best available treatment (BAT) and 31 patients received ruxolitinib. All the patients filled out the SF-36, CSP-Myelofibrosis Module and Patient Global Impression of Change (PGIC) tools. In the real-world study in MF patients QoL was demonstrated to be significantly worse than in healthy controls; more than one third of patients had significant or severe QoL impairment. Patients treated with ruxolitinib had better QoL and lower symptom severity as compared to BAT patients. Decline of activity appeared to be the major symptom which significantly reduced QoL in MF patients. QoL and symptom data in MF patients during treatment in a real world setting may be a solid supplement to clinical variables and may contribute to better disease control in accordance with the principles of risk-adaptive therapy.

**Key words:** myelofibrosis; quality of life; symptoms; ruxolitinib; best available treatment; real-world data.

**For citation:** Ionova T.I., Anchukova L.V., Vinogradova O. Yu., Gritsenko T.A., Evseev A.V., Kozlova L.K., Kurbatova K.A., Kuchma G.B., Lomaia E.G., Lyamkina A.S., Machulaytene E.P., Myasnikov A.A., Nikitina T.P., Pankrashkina M.M., Pospelova T.I., Rodionova A. Yu., Usacheva E.I. Quality of life and symptom profile in patients with myelofibrosis undergoing treatment: Data of clinical practice. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologia i transfusiology)*. 2016; 61(1): 17-25. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25

**Acknowledgments.** The authors are thankful for support in data collection to the following physicians: M.A. Avtomenko (Perm), N.V. Dorofeeva (Ufa), S.N. Luneva (Arkhangelsk), G.V. Popova (Voronezh), O.D. Serdyuk (Krasnodar).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest regarding of this paper.

**Funding.** For the analysis there were used the data of CSP-Myelofibrosis Module questionnaire validation study which has been sponsored by the grant of "Novartis Pharma"; the analysis of data presented in the paper and preparation of the manuscript were accomplished without sponsorship.

Received 11 January 2016

Accepted 11 February 2016

Миелофиброз (МФ) – хроническое прогрессирующее злокачественное заболевание крови с неблагоприятным прогнозом, ограниченным количеством вариантов лечения, приводящее к существенному ухудшению качества жизни больного. Качество жизни больного существенно страдает за счет таких симптомов, как слабость, утомляемость, одышка, кровоточивость, боли в животе, ночная потливость, боли в костях. Терапия МФ направлена на сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с целью поддержания/улучшения качества жизни больных [1, 2]. В связи с этим при оценке эффекта лечения МФ одним из важных критериев эффективности, наряду с клиническими показателями, количеством госпитализаций, частотой и тяжестью осложнений, является качество жизни больного [3, 4].

До недавнего времени возможности лечения МФ были ограничены; применяемые методы терапии, включающие гемотранфузии, интерферонотерапию, цитостатическую терапию, спленэктомию, позволяли устранять симптомы заболевания, но не саму причину болезни. Единственным методом лечения МФ, который может привести к излечению, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Однако данная процедура сопровождается риском тяжелых осложнений, и ее проведение показано больным молодого возраста без выраженной сопутствующей патологии, что составляет незначительную популяцию больных МФ.

Значимым шагом на пути улучшения результатов лечения больных МФ явилось появление препаратов прицельного таргетного действия – ингибиторов JAK1 и JAK2 (Janus Associated Kinases). В настоящее время единственным препаратом из своей группы, официально утвержденным для лечения МФ в США, странах ЕС и России, является руксолитиниб. Данные об его эффективности у больных с первичным и вторичным МФ изучены в ряде проспективных рандомизированных исследований [5–12]. В рамках проведенных исследований, помимо оценки клинического эффекта руксолитиниба, оценивали изменение качества жизни больного и динамику симптомов [13–16]. Установлено, что применение руксолитиниба приводит к выраженному и стойкому улучшению качества жизни, повышению функциональной активности и к уменьшению симптоматики.

Наряду с зарубежными исследованиями имеются отечественные работы, в которых изучали качество жизни больных МФ [17, 18]. В этих работах оценивали качество жизни больных, получающих лучшую доступную терапию (ЛДТ, «best available treatment»), и сравнивали показатели в зависимости от вида лечения. Исследований, посвященных изучению качества жизни больных МФ, получающих руксолитиниб, в отечественной гематологии не проводили. В этой связи важным представляется анализ показателей качества жизни и симптомов у больных МФ, получающих разное лечение, включая применение руксолитиниба. Более того, целесообразно проведе-

#### Для корреспонденции:

Ионова Татьяна Ивановна, доктор биол. наук, профессор, Председатель совета Межнационального центра исследования качества жизни, 191014, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tation16@gmail.com.

#### For correspondence:

Ionova Tatyana I., MD, PhD, DSc, Prof., Chair of Multinational Center for Quality of Life Research. St.Peterburg, 191014, Russian Federation. E-mail: tation16@gmail.com.

#### Information about authors:

Ionova T.I., <http://orcid.org/0000-0002-9431-5286>; Anchukova L.V., <http://orcid.org/0000-0003-2788-0784>; Vinogradova O. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3669-0141>; Gritsenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-2794-5122>; Evseev A.V., <http://orcid.org/0000-0001-5447-6643>; Kozlova L.M., <http://orcid.org/0000-0003-4313-065X>; Kurbatova K.A., <http://orcid.org/0000-0002-1924-8757>; Kuchma G., <http://orcid.org/0000-0002-2063-8859>; Lomaia E.G., <http://orcid.org/0000-0003-3290-7961>; Lyamkina A.S., <http://orcid.org/0000-0002-2516-0778>; Machulaytene E.R., <http://orcid.org/0000-0002-4519-1010>; Myasnikov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-9346-4503>; Nikitina T.P., <http://orcid.org/0000-0002-8279-8129>; Pankrashkina M.M., <http://orcid.org/0000-0002-4819-4006>; Pospelova T.I., <http://orcid.org/0000-0002-1261-5470>; Rodionova A. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3546-0042>; Usacheva E.I., <http://orcid.org/0000-0001-8504-8887>.

ние исследования в условиях реальной клинической практики. Показатели качества жизни и профиль симптомов, оцененные в клинической практике (без специального отбора больных и строго соблюдения рамок протокола, при менее регулярном посещении пациентом врача и меньшей приверженности больного к лечению), могут отличаться от таковых, полученных в клинических исследованиях.

Получение данных о качестве жизни и симптомах у больных МФ на фоне лечения в условиях реальной клинической практики, а также сравнение данных показателей при разных методах лечения – важный шаг на пути улучшения качества помощи этой категории больных.

Целью данной работы было изучение качества жизни и спектра симптомов у больных первичным и вторичным МФ на фоне терапии в условиях реальной клинической практики, а также выявление их особенностей в зависимости от вида проводимого лечения. Также в рамках исследования проведен анализ эффективности и безопасности терапии МФ.

### Материал и методы

В анализ включены 93 больных МФ (37 мужчин и 56 женщин) в возрасте 28–90 лет (медиана возраста 59 лет), которые участвовали в многоцентровом наблюдательном исследовании «Качество жизни, спектр симптомов при миелофиброзе: валидация опросника для оценки симптомов у больных миелофиброзом» (2014–2015 гг.). Исследование реализовано в 14 лечебных учреждениях Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Вологда, Воронеж, Краснодар, Новосибирск, Оренбург, Пермь, Самара, Петрозаводск, Уфа) при координации Межнационального центра исследования качества жизни. В исследование включали больных, соответствующих следующим критериям: возраст 18 лет и старше; наличие верифицированного диагноза миелофиброз – первичный или вторичный, развившийся вследствие эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии; текущая терапия МФ не менее 6 мес; согласие больного на участие в исследовании; его способность заполнить опросники; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, симптомы которых доминируют над проявлениями основного заболевания.

При включении в исследование все больные подписывали информированное согласие. Для оценки качества жизни и спектра симптомов больные заполняли стандартизированные опросники. Врачи регистрировали информацию о заболевании, лечении и побочных эффектах терапии в карте больного, разработанной в рамках исследования, и заполняли карту сопутствующей патологии. Обследование проводили однократно в условиях реальной клинической практики. Нежелательные явления (НЯ) оценивали по шкале токсичности NCI CTCAE, версия 3.0 [19].

Для оценки качества жизни и спектра симптомов использовали три опросника – опросник оценки качества жизни RAND SF-36, опросник для оценки симптомов у больных МФ – CSP-Myelofibrosis Module и шкалу «Общая оценка изменений самочувствия пациента».

Опросник RAND SF-36 является общим опросником оценки качества жизни и применяется как у здоровых людей, так и у пациентов с разными заболеваниями [20]. Опросник состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: Физическое функционирование (ФФ), Роль физическое функционирование (РФФ), Боль (Б), Общее здоровье (ОЗ), Жизнеспособность (Ж), Социальное функционирование (СФ), Роль эмоциональное функционирование (РЭФ), Психическое здоровье (ПЗ). После шкалирования (перевода необ-

работанных данных в баллы качества жизни) результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Интегральный показатель (ИП) качества жизни вычисляли методом интегральных профилей на основании шкал опросника SF-36 [21, 22]. Степень снижения ИП качества жизни больного определяли путем сравнения величины ИП качества жизни пациента со средним значением ИП качества жизни в группе условно-здоровых респондентов соответствующего пола и возраста (НИП).

Опросник для оценки симптомов у больных МФ CSP-Myelofibrosis Module предназначен для определения спектра и выраженности симптомов у больных МФ. Данный инструмент разработан на основании уже имеющихся инструментов оценки симптомов у пациентов с заболеваниями системы крови: CSP-Lymph и CSP-Leuk-CML. Опросник включает 16 симптомов: специфические симптомы МФ – боли в животе, боли в костях/мышцах, снижение аппетита, проблемы со сном, чувство перенасыщения, распираания, тяжести в животе; психологические симптомы – чувство тревоги, чувство печали, чувство страха и дополнительно потливость по ночам; симптомы, общие для онкологических заболеваний (не специфические для конкретного заболевания) – слабость, головокружение, снижение концентрации внимания, кожный зуд, снижение активности и два дополнительных симптома кашель и чувство жара/ознобы. Инструмент позволяет оценить за последнюю неделю спектр и выраженность симптомов на основании цифровых оценочных шкал (от 0 – полное отсутствие симптома до 10 – максимальная выраженность симптома, которую можно представить), а также определить суммарный балл выраженности всех симптомов, испытываемых пациентом (диапазон от 0 до 160 баллов). Суммарный балл выраженности симптомов использовали при проведении групповых сравнений. В рамках исследования «Качество жизни, спектр симптомов при миелофиброзе: валидация опросника для оценки симптомов у больных миелофиброзом» продемонстрированы удовлетворительные психометрические свойства опросника CSP-Myelofibrosis Module.

Шкала «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change, PGIC, Scale) предназначена для определения изменения самочувствия больных на фоне лечения [23]. Шкала позволяет оценить изменение самочувствия пациента с момента начала текущей терапии и включает 7 градаций изменений – «без изменений или стало хуже», «практически без изменений», «незначительно лучше», «несколько лучше», «лучше», «отчетливо лучше», «значительно лучше». Больному предлагается выбрать одну из градаций изменения самочувствия. При выборе больным градаций «без изменений или стало хуже», «практически без изменений», «незначительно лучше», «несколько лучше» его самочувствие интерпретируют как состояние без значительных изменений; градации «лучше», «отчетливо лучше» и «значительно лучше» – как улучшение самочувствия. Также в структуру данного инструмента входит цифровая оценочная шкала, на которой больному предлагается отметить цифру, соответствующую степени изменения его самочувствия с момента начала текущей терапии.

Для сравнения показателей качества жизни больных МФ с условно-здоровыми респондентами была сформирована группа из базы данных популяционного исследования, соответствующая группе больных по полу и возрасту. В группу сравнения вошли 105 человек (51 мужчина и 54 женщины) в возрасте 38–78 лет (средний возраст 51,6 года; стандартное отклонение 8,2 года).

*Статистический анализ.* Количественные данные представлены в виде числа наблюдений, среднего арифметического значения, стандартного отклонения, диапазона значений, медианы, межквартильного интервала и процентных долей. Качественные данные представлены в виде частот, процентных долей, 95% доверительного интервала

Таблица 1

**Характеристика ответа на лечение, связанного с размером селезенки, у больных миелофиброзом в зависимости от вида проводимой терапии**

Градация ответа на лечение, связанного с размером селезенки	Больные, получающие ЛДТ			Больные, получающие руксолитиниб		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Полностью ответили	8	12,9	5–23	15	48,4	30–66
Частично ответили	19	30,6	19–43	12	38,7	21–57
Не ответили	35	56,5	43–69	4	12,9	3–29

(95% ДИ). Для характеристики распределения анализировали данные с использованием тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием критериев сравнения для двух выборок: *t*-критерий Стьюдента, ранговый критерий Манна–Уитни. Также использовали метод общих линейных моделей (general linear model, GLM), при этом учитывали факторы, которые могли бы влиять на показатели качества жизни. Для оценки влияния симптомов, испытываемых пациентами, на их качество жизни проведен регрессионный анализ. Анализ частот признака проводили с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Все тесты были двусторонними, уровень статистической значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 17.0 и Statistica 10.0.

**Результаты**

У 64 (68,8%) из 93 больных диагностирован первичный МФ, у 29 (31,2%) человек – вторичный МФ. Вторичный МФ вследствие эссенциальной тромбоцитемии развился у 14 больных, вследствие истинной полицитемии – у 15. Средняя длительность заболевания с момента постановки диагноза 86,1 мес (стандартное отклонение 69 мес, диапазон 8–281 мес). Медиана длительности текущей терапии 12 мес (межквартильный интервал: 7–25, диапазон 6–238 мес). Распределение больных по группам риска в соответствии с IPSS было следующим: 19 (20,7%) больных с низкой степенью риска, 39 (42,4%) – с промежуточной 1-й степенью риска, 19 (20,7%) – с промежуточной 2-й степенью риска, 16 (16,2%) – с высокой степенью риска. Большинство больных (76,4%) имели общесоматический статус 0–1; у 17,2% больных общесоматический статус – 2, у 6,4% – 3. Сопутствующая патология была выявлена у 46 (50%) больных. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет без осложнений, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная патология, цереброваскулярная патология, патология периферических сосудов, заболевания печени без печеночной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких. 62 из 93 включенных в исследование больных получали ЛДТ, 31 пациент – руксолитиниб. Пациенты в группе ЛДТ получали следующие виды лечения – симптоматическое, цитостатическое, интерферонотерапию и спленэктомия. В группе при ЛДТ распределение по полу – 22 (35,5%) мужчины и 40 (64,5%) женщин в возрасте 35–90 лет (медиана

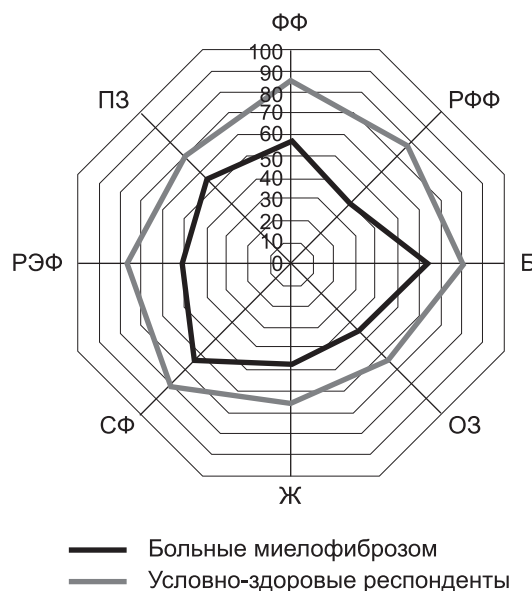


Рис. 1. Профили качества жизни у больных миелофиброзом и условно-здоровых респондентов.

возраста 60 лет; межквартильный интервал 51–68 лет). В группе лечения руксолитинибом – 15 (48%) мужчин и 16 (52%) женщин в возрасте 28–74 лет (медиана возраста 58 лет; межквартильный интервал 47–63 года). Группы были сопоставимы по полу, но различались по возрасту. Различия по возрасту были учтены при статистическом анализе.

Анализировали распределение больных согласно ответу на лечение, связанному с размером селезенки. Полностью ответившими на лечение считали больных, у которых регистрировали уменьшение размеров селезенки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на 35% или при пальпации на 50%; частично ответившими – больных, у которых отмечали уменьшение размеров селезенки по данным МРТ на 15–34% или при пальпации на 25–49%; не ответившими на лечение – больных, у которых не было уменьшения размеров селезенки по данным МРТ или при пальпации [13].

Распределение больных согласно ответу на лечение, связанному с размером селезенки, было следующим: полностью ответили 23 (24,7%) больных, частично ответили 31 (33,3%) больных, не ответили 39 (42%). При анализе ответов на лечение в зависимости от получаемой терапии выявлены различия в частоте ответов в группе больных, получающих ЛДТ, и в группе, получающих руксолитиниб ( $p < 0,0001$ ).

Распределение больных согласно ответу на терапию, связанному с размером селезенки, в группах представлено в **табл. 1**. Частота полных ответов в группе больных МФ, получающих терапию руксолитинибом (48,4%), больше, чем в группе, получающих ЛДТ (12,9%) ( $p < 0,0001$ ).

В исследуемой группе пациентов за последние 6 мес терапии МФ зарегистрированы 27 случаев НЯ у 15 (16,1%) больных, из них у 8 отмечено одно НЯ, у 4 больных – два, у 1 – три, у 2 больных – четыре. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Проведен анализ НЯ у больных МФ в зависимости от проводимой терапии. В группе, полу-

чавших ЛДТ, у 7 (11,3%) больных зарегистрированы 9 случаев НЯ, из них у 5 – одно, у 2 – два НЯ. Пять случаев НЯ были 3–4-й степени тяжести: тромбоз цитозаром), анемия 3-й степени тяжести (1 случай при терапии гидреа), головная боль 3-й степени тяжести (1 случай при терапии гидреа), тошнота 3-й степени тяжести (1 случай при терапии гидреа). В группе больных, получавших руксолитиниб, у 8 (25,8%) больных отмечены 18 случаев НЯ: у 3 больных – одно НЯ, у 2 – два, у 1 – три, у 2 – четыре НЯ. Наиболее частыми НЯ были анемия (4 случая), гипокоагуляция (4 случая) и тромбоцитопения (3 случая). Большинство НЯ были 1–2-й степени тяжести, за исключением 4 случаев тяжелых НЯ (анемия 3-й степени тяжести, тромбоцитопения 3-й степени тяжести, сердцебиение 3-й степени тяжести и слабость 4-й степени тяжести).

При анализе качества жизни больных МФ изучали профили качества жизни в сравнении с профилем у условно-здоровых респондентов, а также распределение больных согласно степени снижения ИП качества жизни. Дополнительно оценивали изменение самочувствия больных на фоне лечения. На **рис. 1** представлены профили качества жизни у больных МФ и в группе сравнения. Показатели качества жизни у больных МФ существенно ниже, чем у условно-здоровых респондентов. Статистически значимые различия получены по всем шкалам SF-36 ( $p < 0,0001$ ); максимальные различия выявлены для шкалы «ролевое физическое функционирование» – 39,8 против 76,9. Значение ИП качества жизни в группе больных МФ также значительно ниже, чем в группе сравнения: 0,3 против 0,55 ( $p < 0,0001$ ).

Дополнительно изучили показатели качества жизни в группах больных в зависимости от проводимой терапии. В **табл. 2** представлены средние показатели качества жизни у больных МФ, получающих ЛДТ, и у больных, получающих руксолитиниб. Показатели качества жизни у больных при терапии руксолитинибом значительно выше, чем у больных при ЛДТ. Статистически значимые различия найдены для всех шкал опросника SF-36 и для ИП качества жизни.

При анализе распределения больных по степени снижения ИП качества жизни выявлено, что у 55,5% больных ИП качества жизни был снижен незначительно по сравнению с популяционной нормой (не более чем на 25%); у 11% больных – умеренно (ИП качества жизни у больных был снижен на 25–50% по сравнению с популяционной нормой); у 33,5% больных имелось значительное или критическое снижение ИП качества жизни. Таким образом, более чем у трети больных ИП качества жизни был более чем в 2 раза ниже, чем у условно-здоровых респондентов.

В группе больных при терапии руксолитинибом у 77,5% имелось незначительное снижение ИП качества жизни, у 13% – умеренное снижение ИП качества жизни, у 9,5% – значительное или критическое снижение ИП качества жизни. Больные при ЛДТ распределились следующим образом: у 44,5% – незначительное снижение ИП качества жизни, у 10% – умеренное снижение ИП качества жизни, у 45,5% –

Таблица 2

Средние показатели качества жизни у больных миелофиброзом в зависимости от вида проводимой терапии (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)

Шкалы SF-36	Больные, получающие ЛДТ	Больные, получающие руксолитиниб	<i>p</i>
ФФ	51,3 $\pm$ 28	74,7 $\pm$ 21	< 0,0001
РФФ	32,2 $\pm$ 40,3	61,3 $\pm$ 44,6	0,002
Б	59,7 $\pm$ 27,4	74,8 $\pm$ 24,1	0,011
ОЗ	40,9 $\pm$ 17,4	53,6 $\pm$ 19,3	0,002
Ж	43,9 $\pm$ 21,4	60,2 $\pm$ 17,6	< 0,0001
СФ	58,4 $\pm$ 23,4	81 $\pm$ 21,4	< 0,0001
РЭФ	43 $\pm$ 42,4	75,3 $\pm$ 38,5	0,001
ПЗ	52,1 $\pm$ 20,9	67 $\pm$ 15,7	0,001
ИП качества жизни	0,24 $\pm$ 0,21	0,47 $\pm$ 0,25	< 0,0001

значительное или критическое снижение ИП качества жизни. Выявлено статистически значимое различие между группами больных в распределении по степеням снижения ИП качества жизни ( $p = 0,002$ ).

При оценке изменения самочувствия больных на фоне текущей терапии на основании данных шкалы «Общая оценка изменений самочувствия пациента» обнаружено, что 48% пациентов стали чувствовать себя лучше на фоне терапии, 52% – не отметили существенных изменений или стали чувствовать себя хуже. При этом улучшение самочувствия отметили 66,7% больных в группе терапии руксолитинибом и 40% пациентов в группе при ЛДТ. Выявлено статистически значимое различие между группами больных ( $p = 0,01$ ).

Для изучения профиля симптомов у больных МФ анализировали их встречаемость и выраженность. Данные о встречаемости симптомов представлены на **рис. 2**, из которого видно, что из 16 симптомов, представленных в опроснике CSP-Myelofibrosis Module, все симптомы, кроме кашля и кожного зуда, встречались у большинства больных. Доля больных, имевших кашель, составила 47%, кожный зуд – 42%. Наиболее выраженными были следующие симптомы: слабость (5 баллов), снижение активности (4,5 балла), специфические для МФ симптомы – боли в животе/чувство дискомфорта в животе (3,4 балла), чувство перенасыщения, распирающая и тяжести в животе (3,1 балла), психологические симптомы – чувство печали (3,1 балла), чувство тревоги (3,5 балла), проблемы со сном (4,2 балла). При анализе влияния симптомов на качество жизни установлено, что наиболее значимым симптомом, влияющим на ИП качества жизни больных, является снижение активности ( $p < 0,001$ , полученная модель описывает 65% дисперсии).

Дополнительно проведен сравнительный анализ встречаемости и выраженности симптомов у больных МФ в зависимости от проводимой терапии. Данные о встречаемости симптомов представлены на **рис. 3**, из которого видно, что все представленные в опроснике CSP-Myelofibrosis Module симптомы, за исключением одного (чувство перенасыщения, распирающая, тяжести в животе), встречались чаще у больных при ЛДТ. Средние показатели выраженности

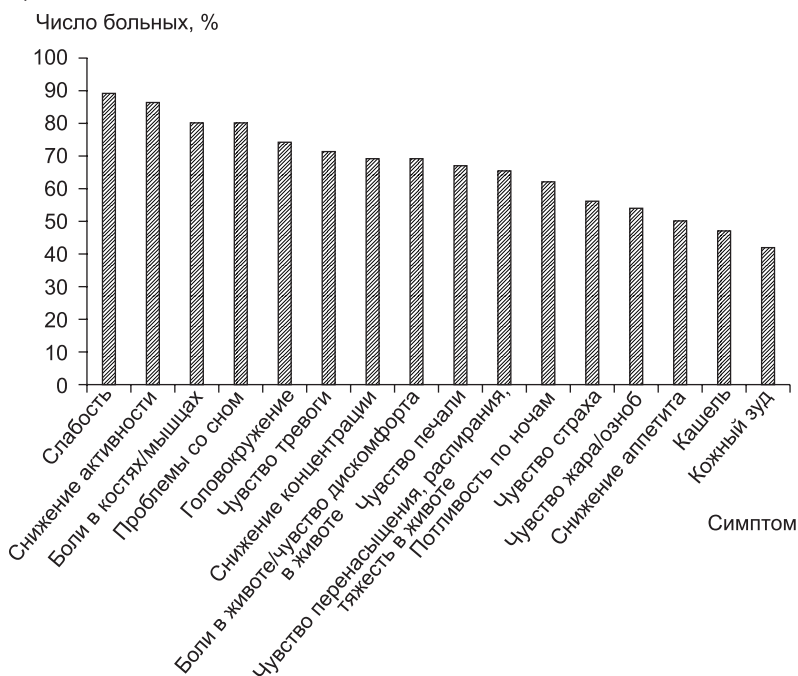


Рис. 2. Встречаемость симптомов в общей выборке больных миелофиброзом на фоне лечения.

сти симптомов в группе больных, получающих ЛДТ, и в группе, получающих руксолитиниб, представлены в **табл. 3**. У больных, получавших руксолитиниб, выраженность всех симптомов меньше, чем у больных получающих ЛДТ. Статистически значимые различия обнаружены для следующих симптомов – слабость (3,5 против 5,7 балла), головокружение (1,8 против 3,4 балла), чувство тревоги (2,3 против 4,1 балла), снижение активности (3,2 против 5,2 балла), боли в костях/мышцах (3 против 4,5 балла), проблемы со сном (2,9 против 4,8 балла),

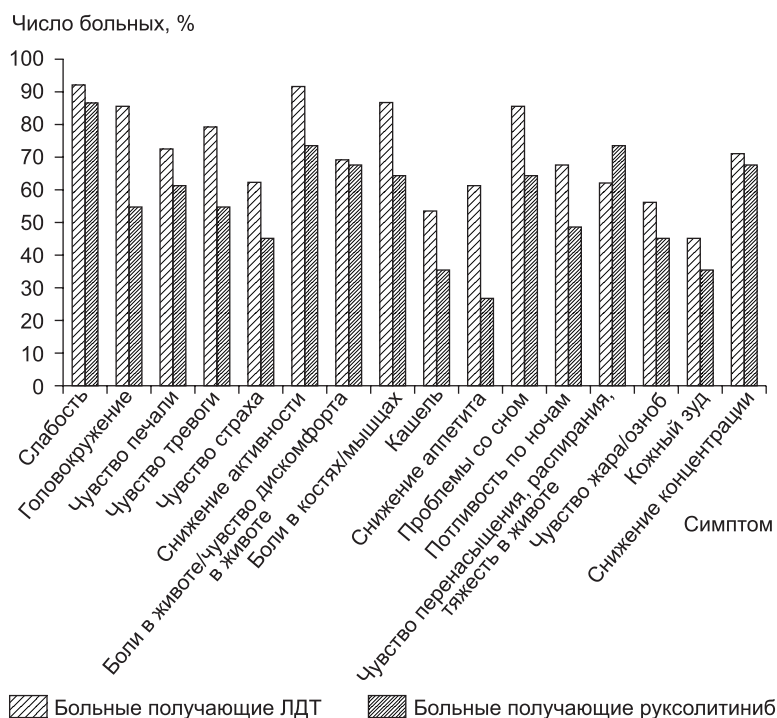


Рис. 3. Встречаемость симптомов у больных миелофиброзом в зависимости от проводимой терапии.

потливость по ночам (1,3 против 3,9 балла). Средний суммарный балл выраженности симптомов в группе больных, получавших руксолитиниб, составил 32,9 балла; в группе, получавших ЛДТ, – 54,3 балла. Выявлена выраженность симптома, оказывающего наиболее значимое влияние на качество жизни (снижение активности) была в 1,6 раза ниже в группе больных, получавших руксолитиниб, чем у больных при ЛДТ.

### Обсуждение

В соответствии с современными рекомендациями по лечению МФ цель терапии заключается в следующем: контроль болезни – предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости; облегчение симптоматики – улучшение качества жизни больного; предупреждение осложнений (в случае беременности, хирургических операций) [1, 2]. В этой связи данные о качестве жизни и симптомах у пациента на фоне лечения являются важной дополнительной информацией при оценке эффекта и безопасности терапии МФ.

Как правило, подавляющее большинство данных о качестве жизни и симптомах у больных МФ получено в клинических исследованиях [5, 6, 13–15, 24]. Отметим, что данные клинических исследований не всегда отражают результаты лечения, полученные в реальной клинической практике. При изучении клинической эффективности терапии, ее переносимости и изменений качества жизни на фоне лечения данные наблюдательных исследований в условиях реальной клинической практики являются важным дополнением к результатам клинических исследований. Среди наблюдательных исследований, выполненных в популяции больных МФ, отметим отечественные работы, в которых описаны показатели качества жизни у больных МФ на фоне ЛДТ [17, 18]. Также заслуживает внимания недавно инициированное наблюдательное исследование Группы по изучению качества жизни при миелопролиферативных заболеваниях (MPN-QoL), основные цели которого состоят в анализе динамики качества жизни и ответа со стороны симптомов у больных МФ, получающих ЛДТ и трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [25].

В нашем исследовании впервые в условиях реальной клинической практики РФ проведена оценка качества жизни и профиля симптомов у больных МФ, получающих разные виды лечения, в том числе, терапию руксолитинибом; выявлены их особенности в группах больных, получающих ЛДТ и терапию руксолитинибом. Руксолитиниб («Новartis Фарма», Швейцария) является первым препаратом из нового класса лекарственных средств прицельного таргетного действия, впервые обладающих способно-

стью модифицировать течение болезни; препарат зарегистрирован в России для лечения первичного, постполицитемического и посттромбоцитемического МФ, ведутся его успешные клинические испытания при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии [1]. Следует подчеркнуть, что в международных клинических исследованиях эффективности и безопасности руксолитиниба в качестве дополнительных критериев эффективности терапии включены показатели качества жизни пациентов [4, 14–16].

Учитывая большой международный и отечественный опыт исследований качества жизни у гематологических больных, отметим, что принципиальным для получения надежных и достоверных данных по качеству жизни больных является выбор опросников. В нашей работе использовали апробированные в клинических исследованиях и клинической практике опросники RAND SF-36 для оценки качества жизни, CSP-Myelofibrosis Module для оценки симптомов и шкалу «Общая оценка изменений самочувствия пациента» для оценки изменения состояния пациента на фоне лечения. Данные о качестве жизни больных анализировали с учетом клинической информации о заболевании и лечении. Согласно полученным данным, в изучаемой выборке больных МФ получено следующее распределение пациентов по ответу на лечение, связанному с размером селезенки: полностью ответили на лечение 24,7% больных, частично – 33,3% больных, не ответили – 42%. Анализ ответов на лечение, связанных с размером селезенки, у больных в зависимости от получаемой терапии выявил, что частота полных ответов у больных, получающих терапию руксолитинибом, больше, чем в группе, получающих ЛДТ, что согласуется с данными международных клинических исследований [7, 9–12]. Частота и спектр НЯ, зарегистрированных в рамках нашей наблюдательной программы, соответствует данным опубликованных исследований [9, 10, 12]. Наиболее частыми НЯ у больных МФ, получающих руксолитиниб, были анемия, гипокоагуляция и тромбоцитопения, при этом большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Полученные данные в целом сопоставимы с данными международных клинических исследований [10, 26, 27].

Обсуждая полученные данные о качестве жизни и симптомах у больных МФ на фоне лечения, следует обратить внимание на следующие принципиальные результаты. В целом, качество жизни у больных МФ существенно снижено по сравнению с условно-здоровыми респондентами – показатели физического, психологического и социального функционирования больных значимо ниже, чем в группе сравнения. Более трети больных МФ имеют значительное или критическое снижение ИП качества жизни, что свидетельствует о серьезных нарушениях физического, психологического и социального функционирования пациентов и их выраженной дезадаптации. При этом установлено, что на фоне терапии руксолитинибом показатели качества жизни значительно выше, а улучшение самочувствия пациентов существенно

Таблица 3

**Средняя выраженность симптомов у больных миелофиброзом в зависимости от проводимой терапии (среднее значение ± стандартное отклонение)**

Симптом	Больные, получающие ЛДТ	Больные, получающие руксолитиниб	p
Слабость	5,7 ± 2,9	3,5 ± 2,7	< 0,01
Головокружение	3,4 ± 2,7	1,8 ± 2,4	0,01
Чувство печали	3,6 ± 3,4	2,3 ± 2,7	–
Чувство тревоги	4,1 ± 3,4	2,3 ± 2,9	0,02
Чувство страха	3,1 ± 3,3	1,9 ± 2,9	–
Снижение активности	5,2 ± 3,2	3,2 ± 2,8	0,01
Боли в животе/чувство дискомфорта в животе	3,8 ± 3,6	2,6 ± 2,9	–
Боли в костях/мышцах	4,5 ± 3,2	3 ± 3	0,05
Кашель	1,4 ± 1,9	0,9 ± 1,5	–
Снижение аппетита	2,3 ± 2,8	1,3 ± 2,1	–
Проблемы со сном	4,8 ± 3,3	2,9 ± 3	0,02
Потливость по ночам	3,9 ± 3,9	1,3 ± 1,9	< 0,01
Чувство перенасыщения, распирания, тяжести в животе	3,3 ± 3,7	2,7 ± 2,7	–
Чувство жара/озноба	2,2 ± 2,9	2 ± 2,7	–
Кожный зуд	1,6 ± 1,6	0,7 ± 1	–
Снижение концентрации внимания	3,5 ± 3,4	2,4 ± 2,5	–

более выражено, чем у больных при ЛДТ. Эти данные, полученные в условиях реальной клинической практики, согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований [14–16].

Другой важный аспект работы – изучение спектра симптомов у больных МФ на фоне терапии. В первую очередь, это связано с тем, что оценка динамики симптомов и ответа на лечение со стороны симптомов внесена в основу современной классификации критериев ответа на терапию в соответствии с консенсусными рекомендациями IWG-MRT и ELN [4]. Согласно этим рекомендациям, для оценки ответа на лечение, связанного с симптомами заболевания, предлагается использовать опросник Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF TSS), который включает 10 симптомов: усталость, снижение концентрации внимания, раннее насыщение, снижение активности, ночную потливость, зуд, боль в костях, дискомфорт в животе, потерю массы тела и лихорадку. Ответом на лечение со стороны симптомов считается снижение их выраженности на 50% и более по суммарному баллу опросника MPN-SAF TSS.

В нашем исследовании для оценки симптомов использовали опросник CSP-Myelofibrosis Module. Отметим, что в рамках исследования «Качество жизни, спектр симптомов при миелофиброзе: валидация опросника для оценки симптомов у больных миелофиброзом» проведена его валидация и продемонстрированы его удовлетворительные психометрические свойства. Также показана информативность и целесообразность его использования в реальной клинической практике в условиях РФ для оценки

основных симптомов у больных МФ, получающих разную терапию, что выгодно отличает его от других инструментов, используемых до настоящего времени для оценки симптомов в клинических исследованиях при МФ [5, 8, 10, 14, 15, 28]. Согласно полученным нами данным с использованием опросника CSP-Myelofibrosis Module, более 50% больных МФ испытывают весь спектр представленных в опроснике CSP-Myelofibrosis Module симптомов, за исключением двух симптомов (кашель и кожный зуд). Перечень наиболее выраженных и часто встречающихся симптомов у больных МФ (слабость, снижение активности, боли в животе/чувство дискомфорта в животе, чувство перенасыщения/распирания и тяжести в животе) совпадает с данными других исследований [15, 29]. Важно отметить, что в рамках данного исследования выявлен наиболее значимый симптом, негативно влияющий на ИП качества жизни больных, – снижение активности. Показано, что у больных МФ, получающих руксолитиниб, симптомы менее выражены, чем у больных при ЛДТ, что согласуется с данными литературы [14].

Таким образом, в условиях реальной клинической практики изучено качество жизни и спектр симптомов у больных первичным и вторичным МФ на фоне терапии. Показатели физического, психологического и социального функционирования у больных МФ существенно снижены. Большинство больных МФ имеют широкий спектр симптомов, наиболее выраженные и часто встречающиеся – слабость, снижение активности, боли в животе/чувство дискомфорта в животе, чувство перенасыщения/распирания и тяжести в животе, что совпадает с данными, полученными в других исследованиях. Наиболее значимым симптомом, оказывающим негативное влияние на качество жизни больных МФ, является снижение активности. На фоне терапии руксолитинибом показатели качества жизни значительно выше, а улучшение самочувствия больных существенно более выражено, чем у больных при ЛДТ. У больных МФ, получающих руксолитиниб, симптомы менее выражены, чем у больных, получающих ЛДТ.

**Благодарность.** Авторы статьи выражают благодарность за помощь в проведении наблюдательного исследования по валидации опросника CSP-Myelofibrosis Module специалистам-гематологам: М.А. Автоменко (ДБУЗ Клиническая медсанчасть №1, Пермь), Н.В. Дорофеевой (Городская клиническая больница №13, Уфа), С.Н. Луновой (Областная клиническая больница, Архангельск), Ж.В. Поповой (Областная клиническая больница №1, Воронеж), О.Д. Сердюк (Краевой онкологический диспансер, Краснодар).

**Конфликт интересов.** Авторы не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию статьи.

**Финансирование.** В анализе использованы данные исследования по валидации опросника CSP-Myelofibrosis Module, выполненного при поддержке ООО «Новартис Фарма»; анализ данных, представленных в публикации, и подготовка статьи выполнены без спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 4: 31–56.
17. Мещерякова Л.М., Пороткова О.В., Ковалева Л.Г., Колосова Л.Ю. Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом. *Онкогематология*. 2012; 7(2): 6–13. [http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2012/2/oncohematology\\_0212.pdf](http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2012/2/oncohematology_0212.pdf)

18. Пороткова О.В. Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
22. Новик А.А., Ионова Т.И. Интегральный показатель качества жизни – новая категория в концепции исследования качества жизни. *Вестник Межнародного центра исследования качества жизни*. 2006; 7–8: <http://www.quality-life.ru/gynstat0124.php>

**Остальные источники литературы см. в References**

## REFERENCES

1. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., Zaritsky A.Yu., Afanasyev B.V., Shuvaev V.A., Lomaia E.G., Morozova E.V., Baikov V.V., Golenkov A.K., Subortseva I.N., Sokolova M.A., Kovrigina A.M., Martynkevich I.S., Gritsaev S.V., Sudarikov A.B., Sukhanova G.A., Ivanova V.L., Kaplanov K.D., Konstantinova T.S., Pospelova T.I., Ageeva T.A., Shatokhin Yu.V., Savchenko V.G. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2014; 4: 31–56. (in Russian)
2. Reilly J.T., McMullin M.F., Beer P.A., Butt N., Conneally E., Duncombe A. et al.; Writing group: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(4): 453–71. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x.
3. Novik A., Salek S., Ionova T., eds. Guidelines. Patient-Reported Outcomes in Hematology. Genoa: Forum service editore; 2012.
4. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R., Passamonti F., Verstovsek S., Vannucchi A.M., et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013; 122(8): 1395–98. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.
5. Mesa R.A., Gotlib J., Gupta V., Catalano J.V., Deininger M.W., Shields A.L., et al. Effect of Ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(10): 1285–92. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4489.
6. Yacoub A., Odenike O., Verstovsek S. Ruxolitinib: long-term management of patients with myelofibrosis and future directions in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2014; 9(4): 350–9. doi: 10.1007/s11899-014-0229-y.
7. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Sirulnik A., Stalbovskaya V., et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; 122(25): 4047–53
8. Mesa R.A., Kiladjan J.J., Verstovsek S., Gotlib J., Gisslinger H., Levy R., et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica*. 2014; 99(2): 292–8.
9. Verstovsek S., Almomen A.K., Newberry K.J., Aleem A. Development of ruxolitinib as a myelofibrosis therapy. *J. Appl. Hematol.* 2013; 4(3): 89–95.
10. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., Levy R.S., Gupta V., DiPersio J.F., et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015; 100(4): 479–88.
11. Mead A., Milojkovic D., Knapper S., Garg M., Chacko J., Farquharson M., et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1, intermediate-2 and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST trial. *Br. J. Haematol.* 2015; 170(1): 29–39.
12. Harrison C., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Waltzman R., Stalbovskaya V., et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(9): 787–98.
13. Mesa R.A., Kantarjian H., Tefferi A., Dueck A., Levy R., Vaddi K., et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2



- inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; 117(21): 4869–77. doi: 10.1002/cncr.26129.
14. Harrison C.N., Mesa R.A., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Knoops L., et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br. J. Haematol.* 2013; 162(2): 229–39. doi: 10.1111/bjh.12375.
  15. Kiladjan J.J., Gisslinger H., Passamonti F., Niederwieser D., Mendelson E., Sirulnik L.A., et al. Health-related quality of life and symptom burden in patients with myelofibrosis in the COMFORT-II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl): Abstr. 6626.
  16. Vargas-Viveros P., Hurtado-Monroy R., Candelaria-Hernández M. Significant Improvement in Quality of Life (QoL) in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms (CMPN) and Myelofibrosis Treated with JAK-1 and JAK-2 Inhibitor Ruxolitinib. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2014; 14 (Suppl): S155–6.
  17. Meshcheryakova L.M., Porotkova O.V., Kovaleva L.G., Kolosova L.Yu. L.M. Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life. *Oncogematology. Russian journal (Onkogematologiya)*. 2012; 2: 6–13. (in Russian) [http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2012/2/oncohematology\\_0212.pdf](http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2012/2/oncohematology_0212.pdf)
  18. Porotkova O.V. Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life. Dis. Moscow; 2012. Available at <http://medical-diss.com/docreader/539980/a#?page=1>
  19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 3) Version 3.0 12.12.2003. Available at: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
  20. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC. Available at: <http://www.rand.org>.
  21. Novik A.A., Ionova T.I., Kishtovich A.V., Tsepkova A.A., Mylnikov S.V. Stratification of patients using QoL parameters by the method of integral profiles. *Quality Life Res.* 2003; 12(7): 770.
  22. Novik A.A., Ionova T.I. Integral indicator of quality of life – a new category in the concept of quality of life research. Bulletin of the international centre for the study of quality of life. *Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research. Russian journal (Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni)*. 2006; 7–8. <http://www.quality-life.ru/gymstat0124.php>
  23. Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of changes cores recorded on subjective outcome measures. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2004; 27(1): 26–35.
  24. Mesa R.A., Harrison C.N., Cervantes F., Dean J.P., Wang L., Granston T., et al. Relationship between Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HRQoL) and efficacy in patients with myelofibrosis in the phase III persist-1 trial of Pacritinib vs. Best Available Therapy (BAT). *Blood*. 2015; 126(23): Abstr. 1609. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1609?sso-checked=true>
  25. Fauble V., Emanuel R.M., Geyer H.L., Dueck A.C., Kroeger N., Scott B.L., et al. Myeloproliferative Neoplasm Quality of Life (MPN-QoL) Study Group: Observational Study of quality of life and symptomatic response in myelofibrosis patients receiving undergoing treatment with conventional therapy, the measures trial and allogeneic stem cell transplant, the symptoms trial. *Blood*. 2013; 122 (21): 4090. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper65062.html>
  26. Davis K.L., Côté I., Kaye J.A., Mendelson E., Gao H., Ronco J.P. Real-world assessment of clinical outcomes in lower-risk myelofibrosis patients receiving treatment with Ruxolitinib. *Adv. Hematol.* 2015; 2015. Article ID 848473. doi:10.1155/2015/848473. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/848473>
  27. Emanuel R.M., Geyer H.L., Mesa R.A. Ruxolitinib as an emerging treatment in myelofibrosis. *Blood Lymph. Cancer: Targets Ther.* 2013; 3: 11–8. <http://dx.doi.org/10.2147/BLCTT.S24926>
  28. Mesa R.A., Schwager S., Radia D., Chevillat A., Hussein K., Niblack J., et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk. Res.* 2009; 33(9): 1199–203. doi: 10.1016/j.leukres.2009.01.035.
  29. Mitra D., Kaye J.A., Piccoro L.T., Brown J., Reith K., Mughal T.I., Sarlis N.J. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med.* 2013; 2(6): 889–98. doi: 10.1002/cam4.136.

Поступила 18.01.16

Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.8-036.11-07:616.327.3-018.73-078

Клясова Г.А., Коробова А. Г., Фролова И.Н., Охмат В.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К.

## ДЕТЕКЦИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ С ПРОДУКЦИЕЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ЛИМФОМАМИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель работы – изучить колонизацию слизистой оболочки кишечника и ротоглотки энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и лимфомами до курса химиотерапии. В проспективное исследование (2013–2014 гг.) были включены 98 больных (33 ОМЛ и 65 лимфомами), из них у 94 (96%) гемобластоз был диагностирован впервые. Медиана возраста больных лимфомами составила 47 лет, ОМЛ – 35 лет. У больных мазки со слизистой оболочки ротоглотки и прямой кишки брали в первые 2 дня госпитализации в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) для выявления энтеробактерий с продукцией БЛРС. Для детекции БЛРС использовали фенотипические методы для детекции генов резистентности  $bla_{TEM}$  и  $bla_{CTX-M}$  – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). При поступлении колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС выявили у 26 (27%) больных (у 28% лимфомами, у 24% ОМЛ) и лишь у 4 (4%) – со слизистой ротоглотки;  $p < 0,01$ . Было выделено 34 изолята (*E. coli* 52%, *K. pneumoniae* 42%, *Citrobacter* spp. 6%). Бета-лактамазы CTX-M типа были у 76% изолятов, TEM типа – у 53%, одновременно два типа – у 44%. У больных лимфомами статистически значимыми факторами колонизации продуцентами БЛРС были перевод в ГНЦ из другого стационара (ОШ 4,2;  $p = 0,01$ ), возраст от 50 лет и старше (ОШ 3,0;  $p = 0,05$ ), у больных ОМЛ – проживание не в Москве (ОШ 7,6;  $p = 0,04$ ). При многофакторном анализе независимыми оказались те же факторы. Полученные результаты ставят под сомнение назначение фторхинолонов для профилактики без предварительного обследования.