

RARUS

ЖУРНАЛ ОБ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
2 (13) | ИЮЛЬ | 2018  
WWW.RARE-DISEASES.RU

# РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

В РОССИИ

8  
ПУТИН — ПЯТЬ. ЗАТРАТЫ  
ЗАБИРАЕТ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БЮДЖЕТ

10  
ТА ЖЕНЩИНА, КОТОРАЯ  
ПОЕТ И ЛЕЧИТ

40  
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ  
МОЖЕТ БЫТЬ БЕСПЛАТНЫМ

24  
ДИАГНОЗ УСТАНОВЛЕН.  
ЧТО ДЕЛАТЬ?

ТЕМА  
НОМЕРА:  
РЕДКИЕ  
*заболевания  
взрослых*

стр.  
20

Роско О. Брэйди открыл заместительную терапию и спас миллионы пациентов



**Анаит Меликян, врач-гематолог высшей категории, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения РФ**

**Более 500 пациентов ежегодно проходит обследование и получает рекомендации по лечению.**

**За год возникает один новый случай заболевания на 100 тыс. населения**

*Орфанное заболевание – это почти всегда как несчастный случай: диагностируется неожиданно, лечится дорого и чаще всего пожизненно. А последствия – самые серьезные...*

*Но если это редкое заболевание крови, например миелофиброз, и пациент попал в отделение стандартизации методов лечения Национального медицинского исследовательского центра гематологии МЗ РФ, руководителем которого является доктор Меликян, то это очень ценно*

Анаит Меликян – заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии», врач-гематолог высшей категории, доктор медицинских наук. Самые редкие болезни крови, в том числе и миелофиброз, для нее не редкость, потому что встречается с ними лицом к лицу каждый день.

Анаит Левоновна Меликян рассказывает всем нашим читателям, чем миелофиброз отличается от других, по каким стандартам диагностируется и лечится.

Ежегодно Анаит Левоновна консультирует сотни пациентов миелофиброзом. И даже сама сверлит им тазовую кость – выполняет трепанобиопсию гребня подвздошной кости, чтобы взять на исследование костный мозг.

Эта манипуляция, кстати, требует большой физической силы, от чего на изящной женской руке доктора образовался характерный знак.

«Но куда труднее бывает уговорить пациента на эту необходимую процедуру, – рассказывает доктор. – На что только ни идешь ради этого. Некоторым даже обещаю петь во время трепанбиопсии... И, представьте себе, пою!»

Самое главное, продолжает Меликян, во время трепанобиопсии продолжать общаться с пациентом, обсуждая ощущения по ходу процедуры. Вовлечение больного в процесс, а также предоставление полной информации о поведении после процедуры позволяют Анаит Левоновне избегать таких серьезных осложнений, как кровотечения.

В отделении, которым руководит Анаит Меликян, создаются стандарты и клинические рекомендации диагностики и лечения миелопролиферативных заболеваний для гематологов со всей России. Они проходят экспертный контроль 25 ведущими специалистами нашей страны.

**«С каждым годом общее число болеющих увеличивается. Не потому, что их становится в принципе больше, а поскольку, к счастью, улучшилась диагностика и они живут долго»**

«Мы готовим для врачей национальные клинические рекомендации, чтобы по всей России гематологические заболевания лечились таким образом»

Каждые два года рекомендации будут обновляться, и они должны стать доступными для всех

## КАК ЧАСТО СЛУЧАЕТСЯ РЕДКАЯ БОЛЕЗНЬ

– Миелофиброз – особенно тяжелое заболевание, которое заметно влияет на качество жизни человека. В нашем центре мы ежедневно встречаемся с этим диагнозом. Более 500 пациентов ежегодно проходит обследование и получает рекомендации по лечению. В российских регионах, конечно, таких больных меньше.

**– Конкретно по миелофиброзу есть статистика в России?**

– По инициативе Российского национального гематологического общества (председатель – главный гематолог-трансфузиолог Минздрава России, акад. РАН, генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр Минздрава России», д.м.н., профессор В. Г. Савченко) создан регистр по эпидемиологии миелопролиферативных заболеваний. По предварительным данным, за год возникает один новый случай заболевания на 100 тыс. населения.

С каждым годом общее число болеющих увеличивается. Не потому, что их становится в принципе больше, а поскольку, к счастью, улучшилась диагностика и они живут долго. Например, сейчас есть два пациента, которые еще в 1981 году вместе со мной приехали в Москву. Это мои первые, диссертационные, больные. Девушка заболела в 14-летнем возрасте, а мужчина – в 40 лет, и сейчас ему 75. Это хороший показатель лечения. Они лечатся и живут, слава Богу!

Но работа Центра гематологии еще чрезвычайно важна тем, что мы готовим для врачей национальные клинические рекомендации, чтобы по всей России гематологические заболевания лечились таким образом и чтобы терапия тоже имела хорошие результаты. Конечно, встречаются отдельные, атипичные случаи – к ним нужен индивидуальный подход. Но классические

требуют единого стандарта и в Москве, и в других регионах России.

## СТАНДАРТЫ ОТ МОСКВЫ ДО ВЛАДИВОСТОКА

**– Удалось внедрить такой стандарт?**

– Национальные клинические рекомендации разработаны, но единый стандарт пока, к сожалению, применяется не везде. Потому что при этом заболевании необходимы дорогие исследования, в том числе молекулярные, генетические, морфогистохимические, и много еще чего... Даже если врачи на местах будут очень стараться выполнять все, что мы рекомендуем, они не всегда смогут это осуществить.

**– Значит, врачам-гематологам пока не все доступно?**

– Однажды на конференции я сказала: «Уважаемые доктора! Эти рекомендации – оружие в ваших руках. С их помощью вы должны своему местному руководству, властям доказывать, что именно вот так сегодня нужно лечить миелофиброз и другие онкогематологические заболевания».

В этом году нами обновлены национальные рекомендации, включены критерии Всемирной организации здравоохранения 2016 года. Эта редакция отражает все новое и современное, что используется для диагностики и лечения миелофиброза.

Мы не останавливаемся на этом, и мы как научно-исследовательский центр будем и дальше предлагать новое – в интересах пациентов. Каждые два года рекомендации будут обновляться, и они должны стать доступными для всех.

## ЧТО ПРОИСХОДИТ В ОРГАНИЗМЕ

**– Как можно объяснить механизм поломки в организме при миелофиброзе?**



Миелофиброз относится к Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям. Это клональные заболевания кроветворной системы. Название «Ph-негативные» возникло исторически, при данных заболеваниях не определяется Ph-хромосома (Philadelphia, Филадельфийская)

– Миелофиброз относится к Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям. Это клональные заболевания кроветворной системы. Название «Ph-негативные» возникло исторически, при данных заболеваниях не определяется Ph-хромосома (Philadelphia, Филадельфийская).

Кровь ведь вырабатывается в костях, в костном мозге. Там находятся родоначальники всех клеток – стволовые клетки. Когда в организме все нормально, они проходят дифференцировку, и все идет по плану: созревают клетки, которые потом появляются в периферической крови, каждая выполняет свою функцию. Это отлаженный механизм, своего рода мини-завод – стволовые клетки дают разное «потомство»: тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и так далее...

Заболевания системы кроветворения, которое происходит в костном мозге, разделяются на две группы – миелоидные и лимфоидные заболевания. Миелоидные направления – это болезни, связанные с эритроцитами, тромбоцитами, гранулоцитами, лимфоидные – с лимфоцитами.

**– В чем особенность течения именно миелоидных заболеваний?**

– Наше отделение занимается диагностикой и лечением хронических миелоидных лейкозов в амбулаторных условиях, то есть наши пациенты приходят на прием, получают рекомендации и лечатся дома, а при необходимости в стационаре. Если это острый миелоидный лейкоз – рак крови, то после установления такого диагноза пациент немедленно госпитализируется и начинают его лечить, потому что в костном мозге опухолевые клетки размножаются в считанные часы и нужна экстренная помощь. А наши пациенты страдают хроническими формами заболевания и лечатся годами.

**– Но в любом случае речь идет об онкологических состояниях?**

– Да, и острые, и хронические лейкозы относятся к онкогематологии. Но мы говорим сегодня именно о хронических. К ним относятся такие заболевания, как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз – наш главный предмет беседы.

Миелофиброз характеризуется довольно агрессивным клиническим течением, поскольку в костном мозге образуется фиброзная ткань, замещающая другие клетки. Отсюда название заболевания – миелофиброз.

**Миелофиброз характеризуется довольно агрессивным клиническим течением, поскольку в костном мозге образуется фиброзная ткань, замещающая другие клетки**

Постановка диагноза возможна при соблюдении всех критериев – клинических, лабораторных, включая молекулярно-генетическое исследование, морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга



*Трепанобиопсия*

**«При первичном миелофиброзе человек может много лет ничего не замечать...»**

### **ДИАГНОСТИКА В РОССИИ**

#### **– На основании чего ставится диагноз «миелофиброз»?**

– Постановка диагноза возможна при соблюдении всех критериев – клинических, лабораторных, включая молекулярно-генетическое исследование, морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Пока мы не увидим в микроскоп, что происходит с костным мозгом пациента, не можем поставить диагноз, ведь такие клинические признаки заболевания, как анемия, например, часто возникают и без миелофиброза. Обследовав пациента, мы сопоставляем результаты с симптомами и оцениваем на соответствие критериям заболевания.

#### **– Каждый человек имеет возможность получить обследование в вашем центре?**

– В НМИЦ гематологии могут обратиться все пациенты, жители РФ с правильно оформленным направлением от лечащего врача и наличием всех необходимых медицинских документов. Данной категории больных консульти-

ции, обследование, необходимое лечение будет оказано в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС). К сожалению, в стандарт ОМС не входит ряд исследований (гистохимическое исследование костного мозга, молекулярно-генетические исследования, цитогенетическое исследование). Пациенты вынуждены оплачивать их самостоятельно.

В ряде случаев у нас есть возможность помочь пациентам. В нашем центре проходят научные исследования. В данной ситуации дорогостоящие исследования оплачиваются за счет грантов, спонсорской помощи, самостоятельно центром.

Большинство регионов способно провести диагностику самостоятельно. Если все же нет такой возможности, то на местах могут взять материал костного мозга и отправить его в крупные региональные центры. Несколько центров имеют Санкт-Петербург, Москва, есть центры в Иркутске, Красноярске, Хабаровске, в Южном федеральном округе.

Трудные диагностические случаи стекаются к нам, поскольку у нас

имеется референсная лаборатория. Мы часто организуем конференции для специалистов и всегда предлагаем региональным коллегам в трудных случаях приехать сюда, вместе разобраться.

Смело могу сказать, что диагностика миелофиброза в России производится на уровне европейских и американских центров. Россия – страна большая, но центры с гематологами и патологами высокой квалификации есть во многих регионах, причем мы общаемся друг с другом. И мы точно владеем информацией, какова ситуация, например, во Владивостоке, как там лечат это заболевание. Или как его лечат в Ростове или Махачкале... Я лично знаю врача каждого региона, который занимается проблемой миелофиброза. Знаю, какие у него проблемы и на каком уровне там диагностика.

#### – Сколько времени уходит на постановку точного диагноза?

– Десять дней. Если состояние позволяет, пациент в один день сдает все анализы. А через 10–14 дней, не больше, уже имеем все данные о его заболевании. Дальше всего производятся молекулярные исследования, ведь надо выделить ген, секвенировать, и на это нужно время. Костный мозг пациента, полученный в результате трепанобиопсии, должен быть специальным образом обработан, после чего делается тончайший срез, который исследуется под микроскопом. В экстренных случаях есть возможность выполнить исследования за несколько дней, но в целом обследование такого пациента – длительная процедура с участием гематолога, специалиста лабораторной диагностики, патоморфолога, поэтому нам необходимо время.

Биоматериалы, которые берут у пациентов, хранятся десятки лет. Поэтому они часто приезжают со своим материалом (на пересмотр) или отправляют его.

## МИЕЛОФИБРОЗ: ИМЕЮТСЯ ВАРИАНТЫ

### – Каковы прогнозы при этой болезни?

– Разные при разных вариантах миелофиброза. При первичном миелофиброзе человек может много лет ничего не замечать, и вдруг случайно, скажем на осмотре перед поездкой в санаторий, у него обнаруживают огромную селезенку. Берем на исследование костный мозг и обнаруживаем первичный миелофиброз, то есть заболевание медленно дошло до фиброзной стадии. В этом случае болезнь проявилась из-за прогрессии. По статистике, 85% случаев фиброза – это именно первичная форма.

В последнее время заболевание диагностируется на ранней стадии – префиброзная стадия первичного миелофиброза. Это связано с множеством причин – улучшением диагностики, онкологической настороженностью врачей других специальностей (терапевтов, кардиологов, неврологов), более тщательным вниманием к своему здоровью людей молодого возраста. 10–15% случаев миелофиброза развивается как осложнение других болезней – истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.

Прогноз при первичном миелофиброзе определяется индивидуально. После постановки диагноза происходит оценка всех факторов риска, факторов, которые негативно влияют на течение заболевания, то есть ухудшают прогноз, увеличивают риск прогрессии заболевания и развития осложнений. Имеются определенные формулы, в которые заносишь данные пациента и с помощью которых определяешь, в какой группе риска он находится. Группа риска позволяет оценить предполагаемую продолжительность жизни и выбрать оптимальное лечение.

Пациенты группы высокого риска более всего нуждаются в помощи.

## «Диагностика миелофиброза в России производится на уровне европейских и американских центров»

«Пациенты группы высокого риска более всего нуждаются в помощи. Обычно у таких пациентов генные поломки идут по нескольким направлениям»

«В ряде случаев у нас есть возможность помочь пациентам. В нашем центре проходят научные исследования. В данной ситуации дорогостоящие исследования оплачиваются за счет грантов, спонсорской помощи, самостоятельно центром»

**«Многое зависит от самого пациента – его психологического настроения, образа жизни»**



Обычно у таких пациентов генные поломки идут по нескольким направлениям. А есть категория больных, которых мы после обследования поздравляем, поскольку после определенной подготовки молодым женщинам, например, даже рожать разрешается. Таким образом, у каждого болезнь развивается по-своему.

В каждом конкретном случае прогноз определяется индивидуально. Многое зависит от самого пациента – его психологического настроения, образа жизни. Я никогда не отвечаю на вопрос пациентов: «Сколько я проживу?» На основании статистики и собственного опыта я могу сделать предположение, но главное – не убить надежду у больного, желание жить и бороться.

**– Имеются ли другие формы?**

– Следует помнить про миелофиброз, который может быть в костном мозге при совершенно других заболеваниях – как гематологических, так и другой природы. В этом случае постановка окончательного диагноза очень сложна и должна быть выполнена с учетом всех дополнительных данных (клиническая картина, анамнез, результаты дополнительных исследований).

#### **НАПРАВЛЕНИЕ К ГЕМАТОЛОГУ**

**– Как эти разные состояния отражаются на организме?**

– Когда фиброз развивается «как положено», клинические проявления очень многообразны. Это и малокровие, и температура, и кожный зуд, и похудание, и риски кровотечений и тромбозов, и инфекции. Болезнь сильно истощает этих пациентов, их беспокоит слабость. Огромная селезенка давит на органы брюшной полости – желудок и кишечник, мешая нормально питаться, пациент не ест и сильно худеет... Плюс происходит опухолевая интоксикация. А еще кровотечения, тромбозы, другие проблемы...

Если не вырабатывается нужное количество тромбоцитов, это опасность кровотечений. Если не вырабатываются лейкоциты, это инфекционные осложнения. Если не вырабатываются эритроциты, это анемия (малокровие) и дефицит кислорода во всех тканях. В некоторых сложных случаях нам приходится регулярно переливать кровь больному с миелофиброзом, когда костный мозг уже не справляется.

Кроветворным органом в такой момент становится селезенка, в ней появляются «очаги», которые берут на себя функции костного мозга. Это называется «экстремодулярные очаги кроветворения». Реже они могут возникать в печени, коже и других органах...



**Развитию заболевания предшествует появление в клетках костного мозга мутации – поломки генов**

**– То есть человек и не может обнаружить это заболевание, пока не произойдут очевидные изменения? Например, в селезенке...**

– Развитию заболевания предшествует появление в клетках костного мозга мутации – поломки генов. Нарушение работы сигнальных путей внутри клетки приводит к тому, что костный мозг начинает бесконтрольно вырабатывать элементы кроветворения – одних больше, других меньше, но не столько, сколько нужно для нормального функционирования организма. И в конце концов костный мозг истощается.

Какое-то время, пока костный мозг еще справляется, человек себя нормально чувствует и может не замечать болезнь. Но, когда костный мозг истощается, появляются симптомы миелофиброза, например кожный зуд. С ним человек идет к дерматологу, потом к эндокринологу, чтобы проверить уровень сахара в крови. И только когда исключают чесотку и сахарный диабет, врачи направляют человека наконец-то к гематологу.

**«Это приобретенная мутация, человек не рождается с ней. Возможно, имеется наследственная предрасположенность, ослабленная иммунная система в определенный момент подводит...»**

### **ПРИЧИНЫ МУТАЦИИ**

**– Что запускает мутацию клеток, которая приводит к заболеванию?**



**«При всех лейкозах и онкологических заболеваниях есть как внутренние, так и внешние причины. К последним относятся, например, стрессы»**

– Это приобретенная мутация, человек не рождается с ней. Возможно, имеются наследственная предрасположенность, ослабленная иммунная система в определенный момент подводит... При всех лейкозах и онкологических заболеваниях есть как внутренние, так и внешние причины. К последним относятся, например, стрессы. Есть такая присказка: от страха кровь превратилась в воду. И действительно, пациенты часто подтверждают, что у них были сильные переживания, потрясения.

Но чаще стресс просто стимулирует проявление заболевания, которое в действительности уже сформировалось. Кстати, предполагалось, что после аварии на Чернобыльской АЭС произойдет рост болезней крови. Но этого не произошло моментально – они начали проявляться лишь на 25-м году после трагедии... И в Хиросиме, Нагасаки примерно через такой же отрезок времени проявились хронические онкогематологические заболевания.

**– Может ли болезнь передаваться детям?**

– Нет. Хотя имеются семейные случаи заболеваний, но это скорее случайность, что обусловлено предрасположенностью к такому заболеванию.

Когда мы работали над этой проблематикой, нашли восемь семей,

*ФГБУ «НМИЦ гематологии»  
Министерства  
здравоохранения РФ*



где у брата и сестры, у дедушки или бабушки и других родственников были случаи эритремии и миелофиброза. Нашли даже семью, в которой в трех поколениях были эти заболевания. Совместно с главным генетиком России Сергеем Ивановичем Куцевым мы пытались найти определенный ген, увидеть поломку в нем – понять, каким путем идет его передача последующим поколениям. Но... Подтвердить связь заболевания с наследственностью не удалось, хотя нами совместно был собран очень большой материал!

Так что на сегодняшний день доказательств, что миелофиброз – наследственное заболевание, нет, хотя факты повторения его в семьях имеются.

## ЛЕЧЕНИЕ

### – Какое лечение предлагает современная медицина?

– В России очень хорошо поставлено обеспечение лекарствами при онкогематологии. Но все равно недостаточно... Раньше, когда все было бесплатно, у нас мало что имелось для лечения. А сейчас, когда появились возможности лечить заболевание, не хватает денег, чтобы для всех терапия была одинаково доступной.

После диагностики и того, как у нас в центре поставлен окончательный диагноз, больной наблюдается у себя в регионе. В назначенный день приезжает на консультацию. Мы пишем рекомендации врачам. Лекарственные

препаратами пациент должен обеспечиваться по месту жительства, за него отвечают региональные власти.

Сейчас для лечения миелофиброза имеется новый препарат, который влияет на сигнальную систему в самих клетках, так называемый ингибитор JAK2 – руксолитиниб. Препарат очень дорогой. Но мы смогли доказать, что он нужен больным, и сейчас он в списке жизненно важных лекарственных препаратов.

Как больные получают эти препараты? Регионы отправляют к нам документы, или пациент приезжает на консультацию. Каждую пятницу у нас проходит комиссия, на которой мы обсуждаем, есть ли показания для назначения, имеются или нет противопоказания. В итоге даем свое заключение.

Есть еще метод лечения миелофиброза – удаление селезенки. Однако делать это можно, если болезнь находится не в последней стадии прогрессии, когда имеются признаки трансформации болезни в острый лейкоз, при котором мы часто теряем людей... Поэтому мы стараемся своевременно принимать решение о лекарственной терапии – назначать руксолитиниб.

Практика показывает, что в большинстве случаев это дает хороший результат, дает нашим больным шанс. Надеемся, что в ближайшее время появятся и другие лекарства, и тогда мы сможем назначать их более диф-

ференцированно. Если действие лекарств ограничено, то пациенту рекомендуется трансплантация (пересадка) костного мозга, если для такой операции нет противопоказаний.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

### – Всем ли показана пересадка костного мозга при миелофиброзе?

– Трансплантация костного мозга является единственным потенциальным методом излечения от миелофиброза. Но из-за риска развития осложнений показана меньшинству пациентов. Кандидатами для трансплантации являются пациенты с миелофиброзом моложе 60 лет без серьезных сопутствующих заболеваний.

Для проведения трансплантации прежде всего нужен совместимый донор. В России уже очень много работ по трансплантации костного мозга. Это тоже преимущество нашей науки и практики.

### – Что в перспективе?

– Очень родственное к миелофиброзу заболевание – это хронический миелолейкоз. И ученые создали препарат, который действует на хромосомный дефект при этом заболевании, – таргетную терапию на так называемую фи-хромосому. Благодаря постоянному приему этого лекарства больные с миелолейкозом живут столько же, сколько все люди в общей популяции.

Хронический миелолейкоз по-другому называют «фи-плюс», а миелофиброз – это «фи-минус», потому что при миелофиброзе этой хромосомы нет.

### – И теперь вы ждете такой препарат для «фи-минуса»?

– Да, это моя мечта. 🗨

Текст: *Лариса Зелинская*  
Фото: *Владимир Аксенов*

## Советы доктора Меликян



### Не отчаиваться: жизнь продолжается

Стараюсь предельно ясно объяснить, что жизнь продолжается и варианты лечения есть. Иногда на доверительные беседы с пациентами нет времени... Но это так важно, его всегда нужно находить.



### Запреты

**Женщины.** Особенно нужно быть аккуратными с женщинами, потому что им необходимо сообщить, что иметь детей они смогут только тогда, когда мы разрешим, – вот такая действительность. Многие воспринимают это как трагедию...

Нередко заболевание выявляется после выкидыша. Внешне здоровые девушки выходят замуж, беременеют, случается несколько выкидышей... И когда берут анализ крови, обнаруживают там явственные изменения...

**Мужчины.** Мужчины расстраиваются, когда запрещаешь алкоголь. И задают вопрос: «А по праздникам?» И тут я им делаю подарок: «Это закон! По праздникам – разрешаю!»



### При большой селезенке нет тяжелым нагрузкам

Особенно мужчинам при большой селезенке рекомендуем не заниматься тяжелым и травмоопасным спортом, не попадать в аварии.



### Беречься от солнца

Летом это нужно помнить!



### Физиотерапия противопоказана

Любая физиотерапия противопоказана, потому что в крови уже произошли серьезные изменения и манипуляции чреваты кровотечениями.



### Хороший врач

От поведения врача очень много зависит. Он должен знать ответы на вопросы, которые задает пациент не на уровне интернета, куда сейчас заболевшие и сами заходят. В идеале человек должен знать все о своем заболевании.



### Ответственный пациент

Важно, когда пациент грамотный и дисциплинированный. Это хорошо влияет на лечение. Большинство пациентов рекомендации записывают в блокноты и выполняют их.

Рекомендую пациентам вести график анализов крови, сроков терапии, даты важных событий. Эти записи очень помогают врачу.