

Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Резюме. Первичный миелофиброз (ПМФ) — редкое заболевание, число впервые выявленных больных которым в год составляет приблизительно 1 : 100 000 населения. Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: агногенная миелоидная метаплазия, хронический идиопатический миелофиброз, остеомиелофиброз, сублейкемический миелоз.

Патогенетически ПМФ представляет собой заболевание костного мозга, при котором пролиферация потомков трансформированных гемопоэтических стволовых клеток приводит к фиброзу и замещению деятельного костного мозга волокнами коллагена.

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетиче-

ских механизмов ПМФ, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов, обладающих патогенетическим действием.

В настоящей статье представлен систематизированный, с учетом последних сведений о механизмах развития заболевания и терминологии, алгоритм ведения больных с первичным миелофиброзом, включающий описание всех этапов его диагностики и терапии.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, остеомиелофиброз, сублейкемический миелоз, алгоритм, ингибиторы янускиназы, руксолитиниб.

Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V. A., Martynkevich I. S.

DIAGNOSTIC CRITERIA AND MODERN MANAGEMENT OF PRIMARY MYELOFIBROSIS

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg, Russian Federation.

Abstract. Primary myelofibrosis (PF) is rare disease with newly incidence about 1 : 100 000 inhabitants per year. The names for primary myelofibrosis used before were agnogenic myeloid metaplasia, chronic idiopathic metaplasia, osteomyelofibrosis, subleukemic myelosis.

Pathogenesis of PF consisted of bone marrow disorder in which stem cells progenitors proliferation result to fibrosis and substitution active bone marrow with collagen fibers.

In recent years, significant progress was reached in the molecular and genetic mechanisms of PF

decoding, which allow invention a new class of targeted drugs that have pathogenic effects.

This article presents algorithm of PF patients management, based on modern information about disease development and terminology. This algorithm includes description of all stages PF diagnosis and treatment.

Keywords: primary myelofibrosis, osteomyelofibrosis, subleukemic myelosis, algorithm, janus kinase inhibitors, ruxolitinib.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) представляет собой опухолевое заболевание костного мозга, при котором пролиферация потомков трансформированных гемопоэтических стволовых клеток приводит к фиброзу и замещению деятельного костного мозга волокнами коллагена.

Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: агногенная миелоидная метаплазия, хронический идиопатический миелофиброз, остеомиелофиброз, сублейкемический миелоз, в зарубежной литературе иногда также называется болезнью Heuck-Assmann [93].

История изучения ПМФ ведет свое начало от описания двух случаев «лейкемии со странным костным мозгом», которые в 1879 г. дал Gustav Heuck [36]. В 1907 г. Herbert Assmann впервые применил термин остеосклероз [46]. Впервые в самостоятельную нозологическую форму миелопролиферативного заболевания в 1951 г. под названием идиопатическая или агногенная миелоидная метаплазия его выделил William Dameshek [25]. В последующем заболевание с лейкоцитозом, спленомегалией и фиброзом костного мозга описывалось и называлось в разных странах как первичный остеосклероз/остеомиелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, хронический идиопатический миелофиброз, остеомиелофиброз, сублейкемический миелоз [1, 3, 4, 46, 93]. В отечественной литературе использовался также термин сублейкемический миелоз, подчеркивавший природу происхождения заболевания и вероятность бластной трансформации [3, 5]. Изучение хронических миелопролиферативных заболеваний является постоянной темой научных исследований в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии. В 1985 г. были разработаны утвержденные Минздравом СССР методические рекомендации «Дифференциальная диагностика идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза» [1]. В 2011 г. защищена докторская диссертация на тему «Роль цитогенетических и молекулярных исследований в диагностике и терапии миелоидных неоплазий» [6].

Первичный миелофиброз (ПМФ) — редкое заболевание, число впервые выявленных больных которым в год составляет приблизительно 1 : 100 000 населения.

Соотношение женщины: мужчины составляет 2 : 1; медиана возраста на момент заболевания 61,8 лет. При анализе десятилетней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,72 до 1,56 и составила в среднем 1,06 на 100 000 населения в год. В США ежегодная заболеваемость составляет 1,46 : 100 000 населения с пиком заболеваемости в возрасте 60–70 лет, соотношение по полу (женщины/мужчины) составляет 1,63; при этом при стандартизации по возрасту половых различий не было получено [52].

Патогенетически ПМФ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках с нарушением клеточных сигналь-

ных путей, регулирующих клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [4]. Характерным для значительной (25–50%) части больных ПМФ является выявление точечной мутации в гене янускиназы рецептора эритропоэтина JAK2V617F.

Медиана выживаемости при ПМФ составляет около 6 лет, но может колебаться от нескольких месяцев до многих лет. Заболевание часто осложняется прогрессирующей анемией, выраженной спленомегалией с присоединением симптомов опухолевой интоксикации. Причинами смерти больных могут быть бластная трансформация (около 20% случаев), прогрессирование заболевания с глубокой цитопенией и осложнения связанные с тромбозами, портальной гипертензией с развитием кровотечений, инфекции [20, 50].

Применяющаяся в настоящее время терапия, как правило, не приводит к продлению жизни. Единственный радикальный метод, потенциально могущий привести к излечению, — аллогенная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) имеет ограниченные возможности применения в связи с высокой летальностью и проблемами, связанными с приживлением трансплантата при поражении стромы костного мозга реципиента.

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов ПМФ, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов, обладающих патогенетическим действием.

Целью современной терапии ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с улучшением качества жизни больных. Результаты клинических исследований по применению ингибиторов янускиназы показали высокую эффективность в редукции опухолевого клона и проявлений заболевания с удовлетворительной переносимостью и безопасностью.

Адекватная диагностика и регулярный контроль лечения с помощью клинических, морфологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования является обязательным условием правильного прогнозирования течения заболевания и достижения максимальной эффективности терапии. В настоящее время в отечественной клинической практике отсутствуют общепринятые стандарты диагностики и лечения ПМФ.

При написании данной работы использовались результаты исследований отечественных и зарубежных авторов. Также был проанализи-

рован опыт диагностики и лечения 315 больных первичным миелофиброзом, наблюдающихся в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии.

В данном труде представлен алгоритм диагностики и терапии больных ПМФ, с учетом последних достижений фундаментальных исследований и клинической практики. В основе его лежат собственный многолетний опыт ве-

дения больных ПМФ, последние рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) и Национальной онкологической сети (NCCN) США. В нем также освещаются вопросы, связанные с адекватным использованием различных методов лечения ПМФ с целью повышения качества жизни больных и увеличения продолжительности жизни их социальной и трудовой реабилитации.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология заболевания до сих пор не установлена, ведущей гипотезой является полиэтиологичный характер возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [45, 59, 82].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Первоначальная мутация, приводящая к малигнизации при ПМФ неизвестна, хотя большинство больных имеют точечную мутацию в гене киназы-передатчика сигнала (JAK2) с рецептора эритропоэтина, у меньшего количества пациентов можно выявить мутации в генах MPL, LNK, CBV, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2. Данные мутации не являются строго специфичными для ПМФ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни могут быть активация JAK2 киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина MPL и потеря функции гена LNK белка SH2B3, ингибирующего актив-

ность JAK2.

Janus activity kinase type 2 (JAK2) является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ. Данные молекулы содержат около 1100 аминокислот с общей массой 120–140 кДа (рис. 1). Структурно они состоят из семи гомологичных участков, формирующих четыре домена: киназный (JH1), псевдокиназный (JH2), домен с гомологией Src онкобелка (SH2), FERM домен [101]. Первый домен (JH1) с углеводного окончания молекулы является типичной тирозинкиназой с каталитической активностью и очень схож с каталитическим доменом тирозинкиназ эпидермального ростового фактора, следующий домен (JH2) структурно похож на тирозинкиназный домен, но лишен каталитической активности и выполняет регуляторные функции активности [30]. Эта особенность в виде двух похожих участков дала название всему семейству, посвященное древнеримскому богу Янусу, имевшему два лица. SH2 домен облегчает связывание других белков с JAK, домен FERM, расположенный с аминокислотного окончания молекулы, и взаимодействует с трансмембранными белками — рецепторами некоторых цитокинов, регулируя активность JAK-киназы [23, 102].

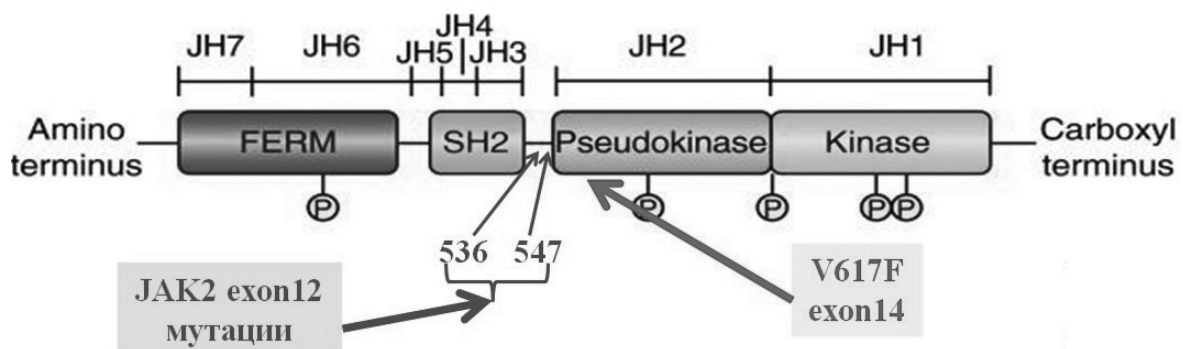


Рисунок 1.
Структура JAK2 и место точечных мутаций, обуславливающих его независимую активацию [23, 101].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Впервые янускиназы возникают у примитивных хордовых. У млекопитающих семейство янускиназ представлено четырьмя белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Локализация генов,

кодирующих соответствующие белки, и участие в сигнальных путях конкретных цитокинов приведены в *табл. 1*.

Таблица 1.

Локализация генов и сигнальные пути цитокинов с участием янускиназ [43, 101]

Наименование янускиназы	Локализация генов (хромосома/плечо/участок)	Цитокины, взаимодействующие с янускиназой
JAK1	1p31.3	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-21, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкемию (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNF), Г-КСФ, интерфероны
JAK2	9p24	ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкемию (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNF), интерферон-гамма, гормонотропные цитокины (эритропоэтин, гормон роста, пролактин, тромбопоэтин)
JAK3	19p13.1	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21
TYK2	19p13.2	ИЛ-12, бактериальные липополисахариды

На клеточном уровне янускиназы располагаются в цитозоле и локализованы рядом с эндосомами и клеточной мембраной вблизи цитокиновых рецепторов. Белки семейства янускиназ участвуют в регуляции многих процессов. Одним из наиболее значимых является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути, схематично представленного на *рис. 2*. При активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух JAK-киназ. Янускиназы, в свою очередь, фосфорилируют внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов, и также, фосфорилируются JAK-киназами. Связывание STAT-белков с фосфором, позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов [71]. Считается, что именно такой путь лежит в основе передачи сигнала от рецепторов эритропоэтина и тромбопоэтина посредством JAK2-киназы в клетках-предшественниках миелопоэза [100] и обуславливают общий патогенез хронических миелопролиферативных BCR-ABL-негативных заболеваний (ХМПЗ), и ПМФ, в частности [56]. Одним из ключевых моментов патогенеза часто является возникновение точечной мутации в 1849 положении гена JAK2 в виде замены гуанина на тимин, фенилаланина на валин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы белка JAK2, что приводит к независимой активации янускиназы фосфорилирования в отсутствие стимуляции рецепторов.

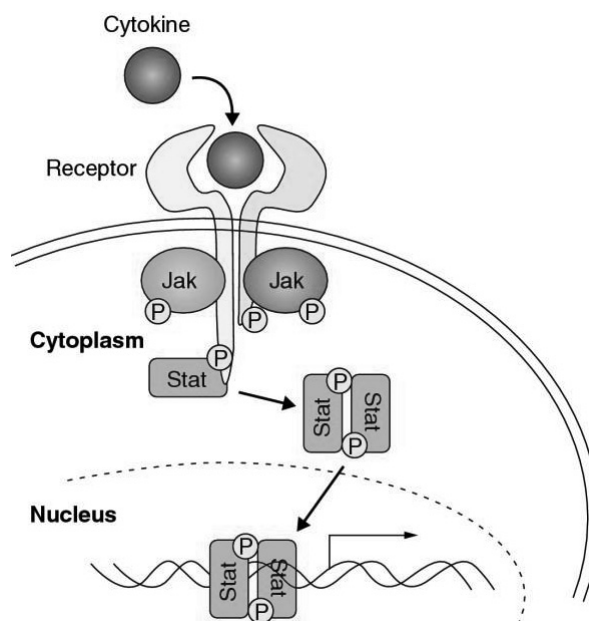


Рисунок 2.

Схема JAK-STAT сигнального пути [56, 101].

Данные изменения приводят к активации JAK-STAT сигнального пути и увеличению пролиферации миелоидного ростка. Мутации в генах TET2 (TET фермента, участвующего в превращении 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин), ASXL1 (необходимого для нормального гемопоэза и подавляющего транскрипцию), EZH2 (метилтрансфераза — супрессор опухоли) предположительно вносят эпигенетические нарушения в регуляцию транскрипции. Мутации в генах IDH1/IDH2 (дегидрогеназ изоцитрата) приводят к образованию 2-гидроксиглутарата, который играет роль промотора прогрессирующего заболевания.

Клональная миелопролиферация при ПМФ сопровождается вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитие миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза при ПМФ вовлечены трансформирующий фактор роста бета миелоидных предшественников (TGF- β), ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [78]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [22, 47, 70]. Концентрация провоспалительных цитокинов при ПМФ повышена и может вызывать симптомы опухолевой интоксикации и кахексию. Как было показано A. Tefferi et al. [86], повышение уровня интерлейкинов IL-8, IL-10, IL-15, и экспрессии рецепторов к IL-2 связано с более низкой общей выживаемостью и выживаемостью до бластной трансформации, что может быть связано как с более быстрой клональной эволюцией, так и с ухудшением течения сопутствующих заболеваний.

Клиническое течение заболевания тесно связано с его патогенезом. На первоначальном этапе развития происходит быстрое увеличение опухолевой массы, возникновение симптомов опухолевой интоксикации, связанное с секрецией цитокинов. Выход миелоидных предшественников в периферическую кровь приводит к возникновению экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов. Гепатоспленомегалия повышает давление в си-

стеме воротной вены с возможностью развития синдрома портальной гипертензии. Нарушения микроциркуляции приводят к ухудшению сопутствующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. В дальнейшем изменения стромы костного мозга в виде фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию цитопений: анемии с клиническими проявлениями анемического синдрома, лейкопении с увеличением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопении с вероятностью развития спонтанных кровотечений, которые, в особенности из варикозно расширенных вен пищевода, могут быть опасны для жизни. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации. Данный процесс имеет следствием бластную трансформацию и развитие терминальной стадии заболевания — бластного криза (БК) ПМФ. Общая схема течения заболевания представлена на рис. 3.



Рисунок 3. Схема клинического течения ПМФ.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина при первичном миелофиброзе характеризуется многообразием проявлений, связанной с неоднородностью симптомов и различной агрессивностью течения. Начальный период болезни у большинства больных может протекать постепенно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются неожиданно при выполнении клинического анализа крови на профилактическом ос-

мотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов [2–4]:

- синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний. Признаки данного синдрома можно выявить при

внимательном сборе анамнеза у большинства больных;

- синдром опухолевой пролиферации — боли и чувство тяжести в левом боку, связанное с увеличением селезенки, которое можно определить при пальпаторном исследовании более чем у 90% больных ПМФ. Нередким также является и увеличение печени, при длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения и в других органах — лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей и пр., обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;

- анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, выраженная тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;

- тромботические осложнения — тромбозы и тромбоемболии сосудов различных органов и тканей могут возникать даже при бессимптомном течении ПМФ и нередко служить поводом к обследованию и установлению диагноза после тромбофлебитов периферических сосудов, инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения;

- синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;

- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые высыпания. Этот синдром может проявляться не только при тромбоцитопении на фоне фиброза костного мозга, но и в «клеточную» фазу ПМФ при гипертромбоцитозе и вторичном дефиците фактора Виллебранда в связи с постоянной диссеминированной агрегацией большого количества тромбоцитов; причиной кровоточивости может также быть и коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии.

Дебют первичного миелофиброза обычно наблюдается в возрасте 50–60 лет [1–4], однако при тщательном изучении медицинской документации изменения в крови можно определить в течение нескольких лет до обращения к гематологу. Жалобы на умеренные боли в костях, геморрагический синдром слабо выражен или отсутствует. Селезенка обычно значительно увеличена, плотная, наблюдается диспропорция

между значительной спленомегалией и умеренным лейкоцитозом. Часто наблюдается также и увеличение печени. При рентгенографии трубчатых костей выявляются склеротические изменения костной ткани, нередко вместе с очагами остеопороза. В анализе крови уровень гемоглобина в начале заболевания нормальный или повышен, анемия развивается обычно в терминальной стадии заболевания или обусловлена гемолизом. Практически всегда в периферической крови присутствуют нормобласты. Число лейкоцитов на верхней границе нормы или умеренно повышено, в лейкоцитарной формуле отмечается равномерный сдвиг до молодых форм нейтрофилов. Вовлечение мегакариоцитарного ростка может сопровождаться высоким тромбоцитозом (до $1\,000\text{--}3\,000 \times 10^9/\text{л}$) с появлением в периферической крови осколков мегакариоцитов и гигантских форм тромбоцитов. Стерильная пункция часто оказывается «сухой» или значительно разведена периферической кровью. В трепанобиоптате наблюдается гиперплазия трех ростков миелоидного кроветворения — гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного. Гранулоцитоз представлен зрелыми или созревающими клетками — палочкоядерными, сегментоядерными нейтрофилами, метамиелоцитами, миелоцитами. Мегакариоцитоз усилен и характеризуется наличием скоплений мегакариоцитов в очагах фиброзной ткани с отчетливыми дегенеративными признаками в виде пикноза и деформации ядер и микрогенераций клеток. В гистологических препаратах, наряду с участками гиперплазированной костномозговой ткани, обнаруживаются очаги фиброза, увеличивающиеся в динамике до полного фиброзного замещения. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов обычно повышен.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Диагноз первичного миелофиброза устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований (жалобы на слабость, лихорадку, потерю веса, увеличение размеров печени и селезенки, анемия с нормо- или эритробластозом, лейкоцитоз со сдвигом в нейтрофильном ряду до молодых форм, тромбоцитоз или тромбоцитопению, повышение уровня ЛДГ, обнаружение признаков атипичии и фиброза в костном мозге, а также обнаружение точечной

мутации JAK2V617F в гене янускиназы рецептора эритропоэтина) [77].

Точный диагноз в дебюте заболевания может быть установлен только при полноценном обследовании. Особую трудность составляет дифференциальная диагностика между первичным миелофиброзом и исходом в миелофиброз при других миелопролиферативных заболеваниях (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миелолейкоз и др.) [1–4].

Обязательные исследования:

- Первичный прием-осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (симптомы опухлевой интоксикации), исследованием объективного статуса больного с обязательным определением размеров печени и селезенки;

- Общий (клинический) анализ крови развернутый с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов);

- Биохимические маркеры крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор), сывороточное железо, ферритин, трансферрин, фолиевая кислота, витамин В12, эритропоэтин;

- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы;

- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;

- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: качественная на наличие мутации JAK2V617F; при положительном результате определение аллельной нагрузки мутантного JAK2V617F и «дикого» типов JAK2 гена методом real-time ПЦР;

- Трепанобиопсия костного мозга с определением клеточности, трехцветная окраска (ван Гизон, импрегнация серебром, Перлс), оценка степени фиброза по стандартной шкале [89];

- УЗИ органов брюшной полости (размеры и плотность печени и селезенки, диаметр воротной вены).

Исследования по показаниям:

- Определение мутаций в экзоне 12 гена JAK2, генах MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2 у JAK2V617F отрицательных больных;

- Определение уровня циркулирующих в крови CD34+ предшественников с целью определения экстрамедуллярного кроветворения;

- Проба Кумбса при наличии признаков гемолиза, определение антител к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, миелокарицитам, исключение иммунной природы цитопений;

- Определение уровня гаптоглобина с целью определения активности гемолиза;

- Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;

- Молекулярно-генетическое обследование на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин, консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;

- Определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов;

- Цитохимическое (миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза) и иммунофенотипическое исследование бластных клеток (в фазе бластного криза)

- HLA-типирование у молодых пациентов с промежуточным 2 и высоким риском по системам IPSS, DIPSS+ для решения вопроса о возможности проведения алло-ТКМ;

- Определение групповой принадлежности крови (AB0, резус фактор) при необходимости гемокомпонентной терапии;

- Исследование крови на HBsAg, антитела к HCV IgG, ВИЧ 1 и 2 типов реакция Вассермана;

- Проба Реберга при признаках патологии почек;

- Фиброгастроуденоскопия при признаках портальной гипертензии для исключения варикозного расширения вен пищевода и желудка;

- ЭКГ стандартная в 12 отведениях при наличии кардиальной патологии;

- Рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии;

- Рентгенография органов грудной клетки для исключения вторичной миелофиброза на фоне хронических заболеваний и новообразований легких;

- Консультации врачей-специалистов (гастроэнтеролога, кардиолога, эндокринолога, гинеколога, и пр.) при наличии осложнений и сопутствующей патологии для оптимизации терапии.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА**

Для верификации диагноза международной рабочей группой по диагностике и лечению ПМФ в 2007 г. разработаны диагностические критерии. Критерии подразделяются на большие и малые. Для установления диагноза необходимо наличие трех больших и не менее двух малых критериев [85].

- Большие критерии:
 - пролиферация мегакариоцитов с признаками атипичности в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов должны сопровождаться повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов и часто сниженным эритропоэзом;
 - не соответствует критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, истинной полицитемии, МДС или других миелоидных новообразований;
 - обнаружение JAK2V617F или других клональных маркеров, отсутствие признаков реактивного миелофиброза.
- Малые критерии:
 - лейкоэритробластоз периферической крови;
 - повышение уровня ЛДГ;
 - анемия;
 - пальпируемая спленомегалия.

Одним из основных методов диагностики является гистологическая оценка степени фиброза в костном мозге по стандартной шкале [89]. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы представлены на *рис. 4*.

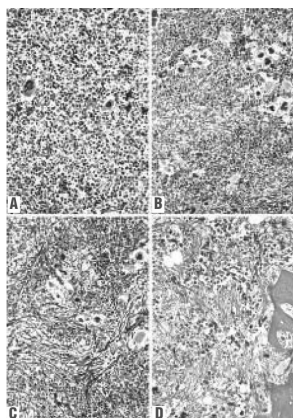


Рисунок 4.

Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы (A — MF-0; B — MF-1; C — MF-2; D — MF-3) по J. Thiele et al. [89].

- MF-0 редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;
- MF-1 неплотная сеть ретикулина с множеством пересечений особенно в периваскулярных зонах;
- MF-2 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом;
- MF-3 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями с пучками коллагена, часто связанными со значительным остеосклерозом.

**КЛАССИФИКАЦИЯ
ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА**

КЛАССИФИКАЦИЯ ФАЗ

В течении ПМФ выделяют две фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: *хроническую фазу (ХФ)* и терминальную фазу *бластной трансформации или бластный криз (БК)*.

По гистологическим характеристикам в зависимости от наличия фиброза костного мозга выделяют префибротическую и фиброзную стадии.

**ДИАГНОСТИКА ФАЗ
И ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУППЫ РИСКА**

Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе своего течения. Установление фазы заболевания и прогностического риска позволяет предположить вероятную продолжительность жизни и определяет тактику лечения.

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90%) впервые выявленных больных. Наиболее характерными признаками являются изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря веса, профузные ночные поты).

Бластный криз (БК) является терминальной стадией развития патологического процесса при

ПМФ. Диагностическим критерием бластного криза ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ГРУППА РИСКА)

Проведение международных многоцентровых исследований позволило обобщить результаты лечения большой группы больных ПМФ и выделить прогностические факторы, имеющие значение для вероятной продолжительности жизни от момента установления диагноза. Первая про-

гностическая система (IPSS) была предложена в 2009 г. F. Cervantes et al. [21] по результатам анализа результатов лечения 1054 больных в 7 гематологических центрах. Были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных: возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В созданной прогностической системе используется балльная оценка, где каждому из признаков присваивается по одному баллу. Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по длительности общей выживаемости. В общем виде система представлена на *рис. 5*.

<ul style="list-style-type: none"> • International Prognostic Scoring System (IPSS) <ul style="list-style-type: none"> – возраст > 65 лет – гемоглобин < 100 г/л – лейкоциты > $25 \times 10^9/\text{л}$ – бласты в периферической крови $\geq 1\%$ – симптомы опухолевой интоксикации (конституциональные) 	
0 – низкий	ОВ 11,3 лет
1 – промежуточный 1	ОВ 7,9 лет
2 – промежуточный 2	ОВ 4,0 года
≥ 3 – высокий	ОВ 2,3 года

Рисунок 5.

Определение групп риска ПМФ — система IPSS (ОВ – общая выживаемость) [21].

В 2010 г. F. Passamonti et al. система IPSS была модифицирована с помощью присвоения фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л 2 баллов вместо 1. Также была изменена классификация по группам риска соответственно баллам:

- 0 баллов — низкий риск;
- 1 или 2 балла — промежуточный 1;
- 3 или 4 балла — промежуточный 2;
- 5 или 6 баллов — высокий риск.

Новая система Dynamic IPSS (DIPSS) способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [61].

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимыми от IPSS и DIPSS прогностическими факторами выживаемости больных ПМФ также являются зависимость от гемотрансфузий [84], тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [62] и цитогенетические аномалии (изо-

лированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i (17q), inv (3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип) [39]. С учетом этих данных N. Gangat et al. система стратификации была дополнена характеристикой кариотипа, уровнем тромбоцитов и трансфузионным статусом и апробирована на 793 пациентах [32]. Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации. Вновь введенные дополнения к предыдущей системе IPSS представлены на *рис. 6*. Классификация по степени риска соответственно баллам по системе DIPSS+ следующая:

- 0 баллов — низкий риск;
- 1 балл — промежуточный 1;
- 2 или 3 балла — промежуточный 2;
- 4 балла или более — высокий риск.

<ul style="list-style-type: none"> • Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+) <ul style="list-style-type: none"> – зависимость от гемотрансфузий – тромбоцитопения < 100 × 10⁹/л – неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип) 	<table border="1"> <tr> <td>0 – низкий</td> <td>ОВ 15,4 лет</td> </tr> <tr> <td>1 – промежуточный 1</td> <td>ОВ 6,5 лет</td> </tr> <tr> <td>2-3 – промежуточный 2</td> <td>ОВ 2,9 лет</td> </tr> <tr> <td>≥4 – высокий</td> <td>ОВ 1,3 года</td> </tr> </table>	0 – низкий	ОВ 15,4 лет	1 – промежуточный 1	ОВ 6,5 лет	2-3 – промежуточный 2	ОВ 2,9 лет	≥4 – высокий	ОВ 1,3 года
0 – низкий	ОВ 15,4 лет								
1 – промежуточный 1	ОВ 6,5 лет								
2-3 – промежуточный 2	ОВ 2,9 лет								
≥4 – высокий	ОВ 1,3 года								

Рисунок 6.

Группы риска ПМФ — система DIPSS+ (дополнения к системе IPSS (ОВ – общая выживаемость)) [32].

Для облегчения подсчета в табл. 2 и 3 приведены системы IPSS, DIPSS и DIPSS+ с указанием балльной оценки признаков.

Таблица 2.

Подсчет рисков по системам стратификации IPSS и DIPSS

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска	
	IPSS	DIPSS
Возраст более 65 лет	1	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1	2
Уровень лейкоцитов более 25x10 ⁹ /л	1	1
Бласты в периферической крови равно или более 1 %	1	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1	1

Таблица 3.

Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Группа риска по DIPSS	
Низкий	0
промежуточный-1	1
промежуточный-2	2
Высокий	3
Зависимость от гемотрансфузий*	1
Уровень тромбоцитов менее 100x10 ⁹ /л	1
Неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип)	1

* зависимость от гемотрансфузий определяется как наличие анемии, требующей трансфузии или переливание эритроцитсодержащих сред по поводу ПМФ в анамнезе

При разработке данных рекомендаций был проанализирован опыт обследования и лечения 315 больных ПМФ в нашем институте. Выборка состояла из 204 женщин и 111 мужчин, соотношение по полу составляло приблизительно 2 : 1. Ежегодная первичная заболеваемость ко-

лебалась от 0,72 до 1,56 и составила в среднем 1,06 на 100 000 населения в год. Медиана возраста на момент установления диагноза составляла 61, 8 лет (16–83 лет). Клинические проявления заболевания и их частота на момент диагностики представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Клинические проявления ПМФ на момент диагностики заболевания

Симптомы	Частота в% (количество случаев)
анемия	39,3% (124)
лейкоцитоз	80% (252)
тромбоцитоз	69,5% (219)
лейкопения	4,4% (14)
тромбоцитопения	10,2% (32)
спленомегалия	71,4% (225)
опухолевая интоксикация	33,3% (105)
тромбозы	25,4% (80)
портальная гипертензия	5,1% (16)
кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	1,6% (5)

Распределение по степени фиброза костного мозга по результатам гистологического исследования трепанобиоптатов было приблизительно равным: 0 баллов (префибротическая стадия) в 26,7% случаев, 1 балл (ретикулярный фиброз) у 20% больных, 2 балла (очаговый коллагеновый фиброз) 29,2% и 3 балла (диффузный коллагеновый фиброз) у 24,2% пациентов.

Цитогенетическое исследование костного мозга было выполнено у 76 больных. Нормальный кариотип был обнаружен у 72,4% больных, митозов не было получено в 7,9% случаев, цитогенетические аномалии были выявлены у 19,7% больных. Структура цитогенетических поломок была следующей: 46, XX, del5 (q31) — 1 (6,7%),

46, XX, del6 (q13), del15 (q21) — 1 (6,7%), 46, XX, del7 (q32) — 1 (6,7%), 47XX,+7-1 (6,7%), 47, XX+8-2 (13,3%), 46, XY, — 9,+9q — 1 (6,7%), 45, XY, — 9-2 (13,3%), 46, XY, del11 (q23) — 1 (6,7%), 47, XYadd (12) (p13) — 1 (6,7%), 46XY, del13 (q12q14) — 1 (6,7%), 48, XY,+8,+21-1 (6,7%), 45, X, — X — 1 (6,7%), комплексный кариотип — 2 (13,3%).

Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации JAK2V617F было выполнено у 69 больных. Положительный результат (JAK2+) был получен у 47 больных (68,1%).

При стратификации больных по группам риска было получены результаты, представленные в табл. 5.

Таблица 5.

Распределение больных по группам риска по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+

Система стратификации	Количество больных, n (%) по группам риска			
	низкий	промежуточный 1	промежуточный 2	высокий
IPSS	85 (27,0%)	121 (38,4%)	45 (14,3%)	64 (20,3%)
DIPSS	85 (27,0%)	147 (46,7%)	58 (18,4%)	25 (7,9%)
DIPSS+	81 (25,7%)	113 (35,9%)	82 (26,0%)	39 (12,4%)

Общая выживаемость больных ПМФ с медианой в 7,6 лет составила 44,4%. Прогрессирование в фазу бластного криза произошло у 18 (5,7%) больных, медиана продолжительности заболевания от установления диагноза до бластной трансформации составила 5,1 лет. Частота трансформации в бластный криз в этой выборке может быть недооценена в связи с трудностями наблюдения и амбулаторного обследования пожилых больных, ухудшение состояния и летальный исход у которых относились на счет сопут-

ствующей патологии без посмертного патологоанатомического исследования.

При анализе общей выживаемости соответственно группам риска были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по всем системам стратификации (IPSS, DIPSS, DIPSS+). При этом наиболее высокая степень достоверности различий $p = 0,00002$ наблюдалась при сравнении общей выживаемости по системе DIPSS+, кривые выживаемости больных по группам риска представлены на рис. 7.

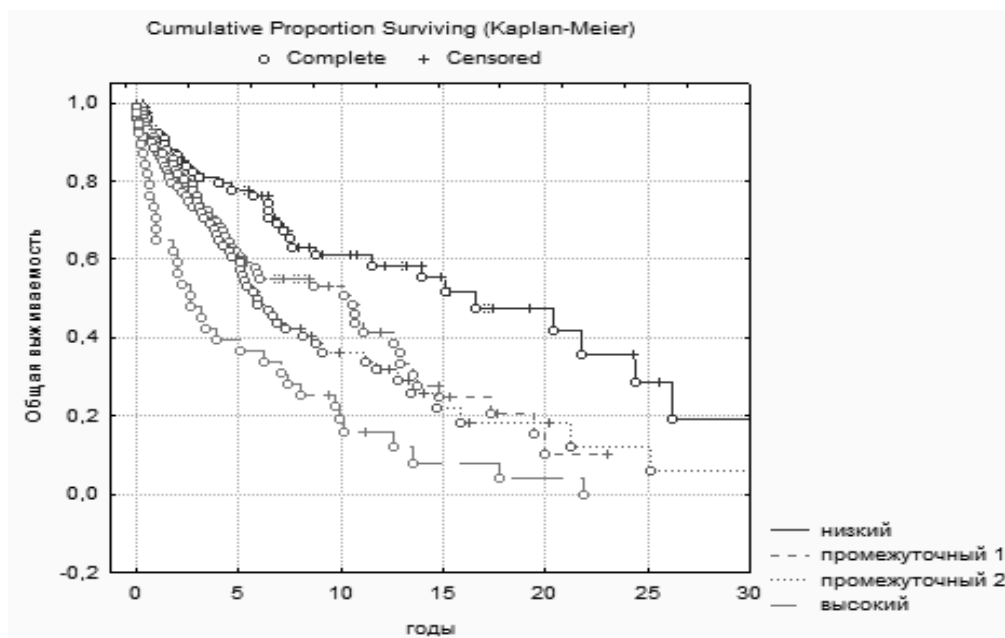


Рисунок 7.

Общая выживаемость больных по группам риска системы DIPSS+.

ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Целью терапии ПМФ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных.

Терапия в ХФ ПМФ, как правило, проводится с помощью лекарственных препаратов в виде монокимioterпии, интерферонотерапии или их сочетанного применения. В фазе бластной трансформации (БК) лечение может проводиться по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

В период обследования, до получения результатов обследования, в первую очередь гистологического исследования костного мозга, больному проводится симптоматическая терапия, направленная на контроль наиболее выраженных симптомов. Для купирования цитопении проводится гемокомпонентная терапия, переливания эритроцитсодержащих сред для устранения анемического синдрома, тромбоцитного концентрата при тромбоцитопении и наличии риска жиз-

неугрожающих кровотечений. С учетом более высокой заболеваемости в пожилом возрасте активно должна проводиться терапия сопутствующей патологии (сердечно-сосудистых заболеваний и др.), течение которой может усугубляться на фоне анемии. Лейкопения может приводить к развитию инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций, что также требует активной противомикробной терапии.

Для коррекции высокого лейкоцитоза и тромбоцитоза при неподтвержденном диагнозе ПМФ может назначаться Гидроксикарбамид (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) в дозе **10–40 мг/кг/сут** в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 6). При наличии клинических признаков нарушений микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения конечностей), с симптоматической целью следует проводить цитаферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательным является назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м² в сутки при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут.

Таблица 6.

Схема применения Гидроксикарбамида

Доза определяется с учетом массы тела больного и количества лейкоцитов в периферической крови.	
При лейкоцитозе $>100 \times 10^9/\text{л}$ Гидроксикарбамид назначается в дозе 50 мг/кг/день	
Количество лейкоцитов в крови	Доза Гидроксикарбамида
40–100 $\times 10^9/\text{л}$	40 мг/кг ежедневно
20–40 $\times 10^9/\text{л}$	30 мг/кг ежедневно
10–20 $\times 10^9/\text{л}$	20 мг/кг ежедневно
10–5 $\times 10^9/\text{л}$	10 мг/кг ежедневно
$<3 \times 10^9/\text{л}$	* временно отменяется

* Прием Гидроксикарбамида должен быть регулярным, так как при отмене препарата уровень лейкоцитов вновь быстро увеличивается. Контроль количества лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + формула крови) во время приема гидреа необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1–2 месяцев лечения, затем ежемесячно.

После подтверждения диагноза и определения группы риска ПМФ должна быть определена тактика специальной терапии. С учетом характеристик заболевания (пожилой возраст больных в дебюте, наличие сопутствующей патологии, вероятная продолжительность жизни при использовании симптоматической терапии от нескольких месяцев до нескольких лет с медианой около 6 лет) обоснованным представляется применение риск адаптированной терапевтической тактики.

Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются следующие:

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS+);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения алло-ТКМ.

Следует учесть, что алло-ТКМ, с учетом возрастного профиля больных ПМФ и риска трансплантационной летальности может применяться только у ограниченного числа больных, когда оцениваемые риски осложнений операции меньше предполагаемых рисков прогрессирования заболевания и вероятная продолжительность жизни может быть увеличена с помощью данного метода лечения.

Перспективным является применение ингибиторов янускиназ, показавших в клинических исследованиях высокую эффективность в редукции опухолевого клона и проявлений заболевания наряду с удовлетворительной переносимостью и безопасностью.

Характеристика и принципы выбора метода лечения

Низкий и промежуточный-1 риск (IPSS, DIPSS+)

Данная степень риска наиболее часто определяется при постановке диагноза. Как правило, это больные с нормальным или незначительно сниженным уровнем гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Больные ПМФ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости 7–15 лет и низкий риск трансформации заболевания [21, 32]. Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с большим риском побочных эффектов, чем риски прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано проведение только динамического наблюдения и терапию следует начинать только при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность пациента.

При наличии проявлений заболевания терапия часто ограничивается симптоматическими средствами: коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами, андрогенами; купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами. В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы иммуномодуляторы (в особенности при наличии del5q) и ингибиторы янускиназ.

Промежуточный-2 и высокий риск (IPSS, DIPSS+)

Данная степень риска менее часто определяется при постановке диагноза. У больных этой группы продолжительность жизни ограничена. Как правило, это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластов, иногда с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со специфическими для ПМФ поломками кариотипа. У данной категории больных в ближай-

шие годы может произойти бластная трансформация.

При выборе тактики лечения больных моложе 45 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение одного-двух лет от дебюта заболевания должна быть обсуждена возможность проведения алло-ТКМ. При невозможности проведения алло-ТКМ назначается лечение цитостатиками и гемокомпонентная терапия.

В возрастной группе 45–65 лет преимущественно используется лекарственная терапия с выбором препаратов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания. При отсутствии противопоказаний может выполняться алло-ТКМ с проведением режимов кондиционирования сниженной интенсивности.

У больных старше 65 лет основной целью лечения является поддержание качества жизни, профилактика и купирование осложнений заболевания.

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, которым не может быть выполнена алло-ТКМ, является внедрение иммуномодуляторов и ингибиторов янускиназ. В настоящее время проводятся международные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, в которых накапливается опыт по применению этих классов лечебных препаратов.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПМФ

Несмотря на многообразие применяющихся в настоящее время для лечения ПМФ методов, все они могут быть разделены на несколько групп:

- лекарственные препараты;
- алло-ТКМ;
- хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция портальной гипертензии);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия.

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы.

Медикаментозные препараты являются в настоящее время основным средством лечения ПМФ. Данная терапия, хотя и не приводит к излечению, но, при правильном подходе, позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Традиционными препаратами, применяющимися для лечения ПМФ, являются следующие:

- Цитостатики: Гидроксикарбамид (Гидреа®), Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиу-

реа®); Цитарабин (Алексан®, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар®, Цитостадин®); Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол®) применяющиеся, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах (Гидроксимочевина 10–30 мг/кг/сут; Меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут; Цитарабин 10–20 мг/м²/сут 10–14 дней каждый месяц). Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений. Общепринятых стандартных схем применения не существует. Предпочтительным является постоянный ежедневный или интермитирующий (в случае цитарабина) прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови.

- Интерферон-альфа (ИФ-α) (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) более целесообразна у молодых больных, наибольшая эффективность препаратов ИФ-α отмечается при назначении в ХФ ПМФ. При БК эффективность терапии ИФ-α не доказана. Оптимальная доза интерферона не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводится в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировка может составлять до 10 млн. МЕ/м² в неделю в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.). Перспективным является применение пегилированных форм интерферона, однако, в настоящее время, официальных показаний к применению данных форм при ПМФ не зарегистрировано и они могут быть использованы только в рамках клинических исследований. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами интерферона альфа может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости. В прил. 4 приведен пример комбинированной терапии препаратами интерферона и цитозара с рекомендациями по коррекции дозировок при развитии токсичности.

- Эритропоэзстимулирующие агенты (Эритроestim®, Эпрекс®, Рекормон®, Аранесп®) — применение данных препаратов возможно с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях. Применение данных препаратов долгое время было ограничено у больных ПМФ сообщениями безопасности, связанными с возможной стимуляцией опухолевого клона. Опасения

были связаны с предположением, что взаимодействие препаратов эритропоэтинов с рецепторами на опухолевых клетках может приводить к более быстрому прогрессированию опухоли и увеличивает риск бластной трансформации [37]. Впоследствии данные опасения не получили подтверждения в научных исследованиях, вместе с тем большинство экспертов приветствуют проведение клинических исследований безопасности эритропоэтинов при ПМФ [13, 77]. Препараты применяются в стандартных дозах 150 МЕ/кг (10 000 МЕ) 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю с той же эффективностью, возможно также применение пролонгированных форм (Дарбэпоэтин альфа 500 мкг 1 раз в 3–4 недели) с той же эффективностью. При недостаточном ответе доза может быть повышена в два раза. Вместе с тем, с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтинов составляет около 56% и длится в среднем около года. Вероятность ответа снижается при наличии трансфузионной зависимости и наличии спленомегалии [38]. Уровень эндогенного эритропоэтина более 125 МЕ/л также предполагает низкую вероятность получения ответа [19].

- Глюкокортикоиды (кортикостероидные гормоны) — Преднизолон (Преднизолон, Преднизолон Никомед®); Метилпреднизолон (Метипред®; Солу-Медрол®); Дексаметазон (Дексаметазон, Дексамед®) — имеют многогранный механизм действия в виде торможения межклеточной кооперации иммунной системы и снижения секреции цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основной клинический эффект проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем, имеют большое количество побочных действий, эффект применения нестойк и требует постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время при ПМФ применяются в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии, в различных дозах и схемах применения [53, 54, 64, 65, 87]. Относительными противопоказаниями к применению является наличие сахарного диабета и остеопении.

- Андрогены (анаболические стероиды) — Нандролон (Феноболин, Ретаболил®, Дека-дураболин®), Метандиенон (Метандростенолон®, Неробол®), Даназол (Веро-Даназол®, Дано-

вал®, Данодиол®, Данола®) препараты синтетических андрогенов с механизмом действия близким к кортикостероидам. Основной эффект состоит в угнетении катаболизма, уменьшении симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза. Повышение уровня гемоглобина наблюдается у 30–40% больных, более редко при наличии массивной спленомегалии и цитогенетических аномалиях [16, 18]. Ограничением применения является повышение уровня простат-специфического антигена или наличие в анамнезе рака предстательной железы.

- Иммуномодуляторы — талидомид, леналидомид, помалидомид. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только леналидомид (Ревлимид®). Механизм действия основан на регуляции иммунной системы и блокировании ангиогенеза. Иммуномодуляторы способны тормозить выработку факторов некроза опухоли — α и β (ФНО- α , ФНО- β), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ГМ-КСФ и стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Таким образом, предполагаемым механизмом действия является торможение активности сигнальных цитокиновых путей. Иммуномодуляторы могут применяться как в виде монотерапии [80, 90], так и в комбинации с глюкокортикоидами. При монотерапии используются дозы талидомида 200 мг ежедневно постоянно, леналидомида 10–25 мг ежедневно постоянно или в течение 21 дня 28-дневного цикла. Комбинация с глюкокортикоидами позволяет снизить дозировку и уменьшить токсичность при лучшей эффективности: применяются талидомид 50 мг/сут постоянно или леналидомид 10–15 мг/сут постоянно или в течение 21 дня 28-дневного цикла в сочетании с преднизолоном 0,5 мг/кг/сут или 15–30 мг/сут с постепенным уменьшением дозы [53, 54, 64, 65, 87]. При сравнительном анализе леналидомид показал большую эффективность (38%) по сравнению с талидомидом (16%). Наибольшая длительность ответа наблюдалась при комбинированной терапии леналидомидом и преднизолоном (медиана 34 месяца) по сравнению с монотерапией леналидомидом и талидомидом (медиана 7 и 13 месяцев). Комбинация с глюкокортикоидами приводила также и к лучшей переносимости, доля больных, прекративших лечение из-за побочных эффектов при комбинированной терапии, составила 13% по сравнению с 32–39% при монотерапии [40]. Использование леналидомида наиболее эффективно при наличии делеции 5q, анемии и спленомегалии [81]. Терапия леналидомидом у больных ПМФ с наличием делеции

5q более часто приводит к купированию анемии по сравнению с другими больными, также наблюдаются цитогенетические, молекулярные и гистологические ответы [54, 64, 81]. Относительными противопоказаниями являются: нейтропения для терапии талидомидом и нейтропения и тромбоцитопения средней и тяжелой степени для назначения леналидомида. Перспективным препаратом данной группы является помалидомид, проходящий в настоящее время оценку в клинических исследованиях. Препарат применяется в монотерапии в дозе 2 мг/сут в режиме постоянного приема, в комбинированной схеме 0,5 мг/сут постоянно в сочетании преднизолоном 30 мг/сут с постепенным уменьшением дозы преднизолона до отмены в течение трех месяцев. Общая частота ответа при лечении помалидомидом составляет около 25%-44%, более высокий ответ наблюдался у больных при наличии мутации JAK2V617F, базофилии на фоне лечения и размерах пальпируемой селезенки менее 10 см. Медиана длительности ответа составила 16,5 месяцев. При использовании помалидомида у значительной части (до 58%) больных также наблюдалось и повышение уровня тромбоцитов [14, 15, 87]. Препарат также имеет и более благоприятный профиль токсичности по сравнению с другими иммуномодуляторами. С учетом повышенного риска тромбозов при лечении иммуномодуляторами показан профилактический прием низких доз ацетилсалициловой кислоты [88]. Применение иммуномодуляторов категорически запрещается у женщин детородного возраста без адекватной контрацепции.

- Ингибиторы янускиназ — медикаменты, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффектив-

ными и при лечении больных ПМФ негативных по наличию мутации JAK2V617F [66]. В настоящее время в клинических исследованиях оцениваются следующие препараты: INCB018424, TG101348, CEP-701, CYT387, AZD1480, SB1518 и LY2784544 [69, 91]. Торговое наименование и официальное разрешение к применению для лечения ПМФ на данный момент получил только препарат INCB018424 (Ruxolitinib, Jakavi® (Руксолитиниб, Джакави®), производитель Новартис фарма АГ, Швейцария). Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день или 100 мг однократно, терапевтическими дозами при ПМФ 10 или 25 мг дважды в день. По результатам двух многоцентровых рандомизированных клинических исследований COMFORT-1 и COMFORT-2 препарат имеет высокую эффективность: у большинства больных происходила нормализация лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение размеров селезенки более чем на 35% достигалось у 28,5–41,9% больных. У большинства больных достигнуто уменьшение симптомов интоксикации и повышение толерантности к физическим нагрузкам, при этом больные, получавшие руксолитиниб, испытывали улучшение показателей качества жизни, чего не наблюдалось при стандартной терапии [49]. Наиболее значимыми побочными эффектами являются анемия, тромбоцитопения и синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии [98]. При сравнении с группой исторического контроля терапии руксолитиниб статистически значимо улучшал общую выживаемость больных [96]. В настоящее время препарат проходит государственную регистрацию с получением разрешения на применение в Российской Федерации. В *табл. 7* представлен перечень лекарственных препаратов группы ингибиторов янускиназ, проходящих в настоящее время клинические исследования.

Таблица 7.

***Ингибиторы янускиназ (JAK2),
проходящие в настоящее время клинические исследования [69, 77, 91]***

Название	Мишени, кроме JAK	Количество больных в клинических исследованиях	Симптомы ПМФ, на которые преимущественно влияет препарат	Побочные эффекты
INCB01842 (руксолитиниб) (фаза 1/2) [95]	нет	121	спленомегалия, симптомы опухолевой интоксикации, кожный зуд, кахексия	тромбоцитопения, анемия, синдром отмены (увеличение селезенки, цитокиновая отдача)

Продолжение таблицы 7.

Название	Мишени, кроме JAK	Количество больных в клинических исследованиях	Симптомы ПМФ, на которые преимущественно влияет препарат	Побочные эффекты
TG101348 (фаза 1/2) [60]	FLT3 RET	59	спленомегалия, симптомы опухолевой интоксикации, кожный зуд, лейкоцитоз, тромбоцитоз, аллельная нагрузка JAK2V617F	повышение амилазы и липазы, анемия, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, повышение трансаминаз
CEP-701 (лестауриниб) (фаза 2) [68]	FLT3 TrkA	22	спленомегалия, анемия, кожный зуд	диарея, тошнота, рвота, анемия, тромбоцитопения
СУТ387 (фаза 1/2) [7]	JNK1 CDK2	36	анемия, спленомегалия, симптомы опухолевой интоксикации, кожный зуд	повышение амилазы и липазы, головная боль, тромбоцитопения, повышение трансаминаз, эффект первой дозы (преходящая гипотензия и головокружение)
AZD1480 (фаза 1/2) [35]	TrkA Aurora A FGFR1	результаты не опубликованы		
SB1518 (пакритиниб) (фаза 1/2) [94]	FLT3	31	спленомегалия	гастроэнтерологические симптомы, диарея, тошнота, тромбоцитопения
LY2784544 (фаза 1/2)	результаты не опубликованы			

Аллогенная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток периферической крови — алло-ТКМ) — несмотря на успехи, достигнутые при применении иммуномодуляторов и ингибиторов янускиназ, алло-ТКМ до сих пор остается единственным методом, позволяющим достичь полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов. Существенным ограничением возможностей применения данного метода являются:

- патогенетические особенности заболевания, связанные с поражением стромы костного мозга, обуславливающие плохое приживление трансплантата;
- пожилой возраст значительной части больных;
- общая медиана длительности жизни больных при применении медикаментозных методов лечения сравнима с медианой выживаемости при алло-ТКМ.

Имеются результаты нескольких многоцентровых исследований алло-ТКМ при ПМФ: в исследовании британского общества трансплантации костного мозга общая трехлетняя выживаемость составила 44% при миелоаблативных режимах кондиционирования и 31% при кондиционировании сниженной интенсивности, с частотой рецидивов 15% и 46% соответственно. Смертность, не связанная с рецидивами, составила соответственно 41% и 32%, распространенная хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина» составила 30% и 35% [76]. В исследовании центра международных

исследований трансплантаций костного мозга летальность, связанная с трансплантацией, в общей группе составила 27% и 35% через 1 год и 5 лет соответственно. При трансплантации от неродственных доноров соответствующие показатели летальности составляли 43% и 50%. Общая пятилетняя выживаемость была 37% в общей выборке и 30% в группе неродственных трансплантаций [10]. В исследовании, проведенном группой итальянских ученых, общая трехлетняя выживаемость составила 42%, при 43% трехлетней летальности, связанной с трансплантацией [67]. Более высокая пятилетняя безрецидивная выживаемость — 51% была представлена в исследовании, посвященном оценке трансплантаций при использовании кондиционирования со сниженной интенсивностью, при этом чаще рецидивы заболевания развивались у больных с высоким риском заболевания и предшествующей спленэктомией [42]. С учетом этих данных проведение алло-ТКМ в настоящее время может быть рекомендовано больным ПМФ промежуточного-2 и высокого риска по системам IPSS и DIPSS+, преимущественного молодого возраста при длительности заболевания не более 1–2 лет.

Хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция проявлений портальной гипертензии) является дополнительным методом, направленным на коррекцию осложнений заболевания. Спленэктомия показана при массивной спленомегалии с синдромом гиперспленизма (цитопениями с аутоиммунизацией), компрессией вну-

трених органов и сосудов при недостаточном эффекте медикаментозной терапии и кахексии. В большинстве случаев спленэктомия приносит улучшение в виде уменьшения симптомов и выраженности цитопении. Анализ многолетнего опыта не подтвердил мнения о более высоком риске бластной трансформации после спленэктомии [92]. Общая выживаемость больных после спленэктомии составляет около 2 лет и не влияет на общую продолжительность жизни больных ПМФ, при этом тромбоцитопения до спленэктомии является фактором, неблагоприятно влияющим на продолжительность жизни [51, 83]. Ограничениями является 5–10% операционная летальность, и послеоперационные осложнения у 30–50% больных. Наиболее частыми осложнениями при спленэктомии являются тромбоз абдоминальных вен, кровотечения и инфекции. С целью уменьшения риска послеоперационных тромбозов и гипертромбоцитоза перед операцией целесообразно с помощью цитостатиков провести коррекцию уровня тромбоцитов до нормы. В послеоперационном периоде в течение недели целесообразен тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы, также в течение месяца с целью профилактики назначаются гепарин или непрямые антикоагулянты. Через неделю и 1 месяц после спленэктомии целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Длительное наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалии при ПМФ часто приводит к развитию портальной гипертензии. При наличии риска жизненно опасного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка может быть необходимо проведение хирургических вмешательств с целью наложения портокавальных анастомозов и снижения портальной гипертензии.

Лучевая терапия у больных ПМФ наиболее эффективна с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут при длительном течении заболевания поражать, кроме печени и селезенки, позвоночник с развитием компрессии спинного мозга, лимфоузлы, плевру с развитием гидроторакса, брюшину с развитием асцита, кожу и другие ткани и органы. Симптомами поражения при ПМФ могут быть также легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, а также болевой синдром в конечностях. Эффективным является, как правило, применение малых доз (0,1–0,5 Гр, разделенных на 5–10 сеансов)

с повышением интенсивности при необходимости [41, 57, 75]. Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится больным, имеющим противопоказания к спленэктомии [27].

Гемокомпонентная терапия — наиболее давно применяющийся метод симптоматической терапии с хорошо изученными преимуществами и недостатками. Трансфузии гемокомпонентов применяются с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих осложнений. Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом степень недостаточности кровообращения, а не уровень гемоглобина определяет неотложность и объем трансфузии. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия. Целевой уровень гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должен быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии более 90 г/л. Неотложными показаниями к переливанию является уровень тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии повышенного потребления тромбоцитов (фебрильная лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома). При наличии потребления тромбоцитов или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии признаков ДВС-синдрома или кровотечения целевой уровень тромбоцитов, поддерживаемый с помощью трансфузий, должен быть более $50 \times 10^9/\text{л}$ [2, 4]. Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление иммунизации к собственным и донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз. Внедрение в практику эритропоэзстимулирующих препаратов в последние годы привело к существенному снижению объема гемотрансфузий.

Лечение подавляющего большинства из 315 больных ПМФ, проходивших обследование и лечение в нашем институте, проводилось с использованием монокимioterпии в виде гидроксимочевины и ее аналогов — 258 пациентов (81,9%). Препараты интерферона применялись у 66 больных (21,0%), глюкокортикостероиды использо-

вались у 35 (11,1%), переливания гемокомпонентов проводились у 37 (11,7%) больных, введение эритропоэстимулирующих препаратов проводилось у 20 (6,3%) больных, хелаторная терапия вторичного гемосидероза у 2 (0,6%) больных. Афферентные методы в виде эритроцитафереза и гемоэкспузий применялись в 25 (7,9%) случаях. Хирургические методы лечения использовались у 10 больных (3,2%): спленэктомия у 7 больных, наложение портокавальных анастомозов у 1 больной, оперативное лечение тромбоза брыжейки кишечника у 2 больных. Аллогенная трансплантация костного мозга была выполнена у 1 больной.

**МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Для оценки эффективности терапии и выявления токсичности необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, биохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей.

Своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 8. При необходимости (наличие осложнений и пр.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной.

Таблица 8.

Частота динамического обследования больных ПМФ

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца в соответствии со степенью тяжести анемии
Биохимические показатели (ЛДГ, мочевая кислота) (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12 при их дефиците или перегрузке железом)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца
Коагулограмма (АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген)	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в три месяца
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стернальная пункция с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее не реже 1 раза в год, а также при развитии панцитопении или появлении бластемии

Результаты терапии у больных ПМФ оцениваются по данным *клинической оценки, гематологического, цитогенетического и гистологического исследований*. В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

Клинико-гематологический ответ оценивается по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови и может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [12, 79]. Критерии определения клинико-гематологического ответа приведены в табл. 9 и 10.

Таблица 9.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ [12, 79]

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
	Отсутствие симптомов		Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или снижение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги

Критерий Симптомы интоксикации	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
	Отсутствие симптомов		Появление симптомов
Гемоглобин	≥120 г/л для больных с Hb<100г/л или достижение независимости от трансфузий со стабильным Hb>110г/л для больных, нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение Hb≥20г/л, но ≤120г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности ≥50% в трансфузиях	Снижение Hb≥20г/л или возникновение зависимости от трансфузий или повышение потребности ≥50% в трансфузиях для больных, нуждающихся в гемотрансфузиях
Лейкоциты	4–10 x 10 ⁹ /л	Снижение ≥50% без нормализации при лейкоцитозе >20 x 10 ⁹ /л или повышение более чем на 1 x 10 ⁹ /л без нормализации при лейкопении <4 x 10 ⁹ /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	150–450 x 10 ⁹ /л	Снижение ≥50% без нормализации при тромбоцитозе >800x10 ⁹ /л или повышение ≥50x10 ⁹ /л без нормализации при тромбоцитопении <100x10 ⁹ /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

Таблица 10.

Оценка клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ [12, 79]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Полный ответ по всем критериям: отсутствие интоксикации, увеличения селезенки, нормальный уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов
Большой ответ	Не соответствует критериям полного ответа Частичный или полный ответы по уровню гемоглобина и размерам селезенки без прогрессии симптомов интоксикации ИЛИ Полный или частичный ответ по гемоглобину при трансфузионной зависимости с отсутствием симптомов интоксикации без прогрессирования спленомегалии ИЛИ Уменьшение спленомегалии (частичное или полное) с отсутствием симптомов интоксикации без прогрессирования анемии
Умеренный ответ	Не соответствует критериям большого ответа Нормализация уровня гемоглобина или независимости от гемотрансфузий (полный ответ по анемии) с увеличением размеров селезенки (прогрессирование спленомегалии) ИЛИ Частичный ответ по уровню гемоглобина без увеличения размеров селезенки ИЛИ Полный или частичный ответ по размерам селезенки без прогрессирования анемии и усиления симптомов интоксикации
Малый ответ	Не соответствует критериям умеренного ответа Нормализация или частичный ответ по лейкоцитам или тромбоцитам без прогрессирования анемии, спленомегалии или симптомов интоксикации
Отсутствие ответа / Стабилизация	Любой ответ не соответствующий малому ответу без ухудшения показателей крови (прогрессирование анемии, лейкопении или лейкоцитоза, тромбоцитопении или тромбоцитоза), увеличения спленомегалии или усиления симптомов интоксикации
Прогрессирование	Любое ухудшение показателей крови (прогрессирование анемии, лейкопении или лейкоцитоза, тромбоцитопении или тромбоцитоза), увеличения спленомегалии или усиления симптомов интоксикации

Цитогенетический ответ оценивается при цитогенетическом исследовании костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинной цитогенетики, скрытые абerra-

ции) проводится FISH исследование. Уровень ответа может быть большим и малым. Критерии цитогенетического ответа приведены в табл. 11 [79].

Таблица 11.

Оценка цитогенетического ответа при лечении ПМФ [79]

Тип ответа	Определение
Большой ответ	Отсутствие аномалий (нормальный кариотип)
Малый ответ	Снижение ≥50% количества метафаз с цитогенетическими аномалиями по сравнению с первоначальным исследованием

Проведение трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизованной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при приме-

нении новых методов лечения ПМФ. Ответ может быть оценен как наличие ответа, отсутствие ответа и прогрессирование заболевания. Критерии оценки гистологического ответа приведены в табл. 12 [79].

Таблица 12.

Оценка гистологического ответа при лечении ПМФ [79]

Критерий	Наличие ответа	Отсутствие ответа	Прогрессирование
Клеточность и степень фиброза	Уменьшение степени клеточности и фиброза по сравнению с исходным исследованием	Отсутствие изменений по сравнению с исходным исследованием	Увеличение степени клеточности и фиброза по сравнению с исходным исследованием

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ И ТАКТИКА ИХ ТЕРАПИИ

Наиболее частыми осложнениями клинического течения ПМФ могут являться: опухолевая интоксикация, спленомегалия, анемия, инфекционные осложнения, тромбоцитопения и геморрагический синдром, наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения, тромбозы, бластная трансформация, мочекислый диатез (вторичная подагра), вторичный гемосидероз. Ниже приведены рекомендации по профилактике и лечению осложнений.

ОПУХОЛЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто являются первыми проявлениями заболевания, наиболее сильно беспокоящими больных, и обуславливают обращение к врачу значительной части пациентов. Симптомы опухолевой интоксикации вызывают ограничения в повседневной жизнедеятельности и ухудшение качества жизни больных. Традиционная терапия, в виде гидроксимочевина, как правило, приводит к некоторому уменьшению выраженности опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Большим эффектом обладает применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов, а также их комбинации, которые у значительной части пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению их состояния. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими влияние на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы янускиназ, что подтверждено исследованием COMFORT-2, в котором сравнивался эффект лечения руксолитинибом и стандартными ме-

тодами терапии. В группе руксолитиниба было получено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов интоксикации и улучшение показателей качества жизни, в то время стандартная терапия существенно не влияла на данные показатели [34, 97].

СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

Увеличение размеров селезенки вследствие экстрамедуллярного кроветворения также является одним из частых проявлений ПМФ и может представлять значительную проблему в лечении больных. Кроме физикальных симптомов в виде увеличения и вздутия живота, раннего насыщения, абдоминальной боли спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммуннизации приводит к усилению выраженности цитопений. Лечение спленомегалии может проводиться с помощью лекарственных препаратов или оперативным путем. Наиболее часто применяется гидроксимочевина, которая может приводить к уменьшению размеров селезенки [48]. Однако лечение гидроксимочевинной может приводить к усугублению цитопений, при этом эффект лечения нестойкий и наблюдается чаще у больных со спленомегалией менее 10 см. ниже реберной дуги и с наличием мутации JAK2V617F [77]. При непереносимости или резистентности к гидроксимочевине можно использовать бусульфан или мельфалан, при этом необходимо учитывать их более частую гематологическую токсичность. У небольшой части (менее 20%) пациентов уменьшение размеров селезенки наблюдается при использовании малых доз талидомида [14]. С положитель-

ным лечебным эффектом используется кладрибин, который приводит к уменьшению размеров селезенки у большей части больных, но также сопряжено с выраженной цитопенией [29].

Спленэктомия является альтернативой медикаментозному лечению, когда лекарственная терапия неэффективна либо плохо переносится. Показаниями к удалению селезенки являются массивная спленомегалия, кахексия, портальная гипертензия с наличием варикозно расширенных вен пищевода и желудка, анемия с трансфузионной зависимостью. Спленэктомия приводит к купированию боли, симптомов вздутия живота и быстрого насыщения, уменьшению дефицита массы тела. Повышение гемоглобина может наблюдаться у половины больных, уменьшение тромбоцитопении чуть менее чем у 30% пациентов, перенесших спленэктомию. Вместе с тем, увеличенная селезенка, наличие портальной гипертензии, сопутствующие цитопении и расстройства гемостаза обуславливают значительные трудности при выполнении операции и у 30–50% больных приводят к послеоперационным осложнениям, а у 5–10% к летальности.

Лучевая терапия на область селезенки может умеренно уменьшить клинические симптомы и размеры селезенки у больных и применяется при неэффективности медикаментозной терапии и невозможности или отказе от спленэктомии. Лечебный эффект лучевой терапии не приводит к полному устранению патологических симптомов, нестойк и длится всего несколько месяцев. Облучение, как правило, приводит к усилению цитопений, что обуславливает летальность около 10–15% больных. При этом лучевая терапия приводит к развитию локального фиброза и образованию спаек с брюшиной и прилежащими органами, что, впоследствии, делает спленэктомию крайне сложной технически [48].

АНЕМИЯ

Одним из наиболее частых осложнений ПМФ является анемия, которая нередко наблюдается при дебюте заболевания и служит поводом обращения больного к гематологу и диагностики ПМФ. Для коррекции анемии с целью замещения дефицита и предупреждения жизнеугрожающих состояний часто приходится прибегать к переливаниям эритроцитов. При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и являться, в том числе, следствием дефицита вита-

минов и микроэлементов, а также сопутствующей патологии. Поэтому в рамках обследования помимо определения уровня гемоглобина и числа эритроцитов необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определение показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин, ферритин), уровней витамина В12 и фолиевой кислоты, эритропоэтина.

При дефиците железа преимущественно показано назначение пероральных препаратов железа в дозе 4–5 мг/кг или не менее 200 мг в сутки: Сорбифер-дурулес, Мальтофер, Феррум-лек (особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), Ферлатум, Ферретаб Фенюльс, Тардиферон, Ферроградумет и др. Контроль клинического анализа крови и обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение уровня гемоглобина до нормы или более чем на 15–20 г/л от исходного уровня в течение месяца лечения. После нормализации уровня гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около трех месяцев. В дальнейшем периодически 1 раз в 3–6 месяцев необходимо проводить контроль показателей ферростатуса [2].

При дефиците витамина В12 показано парентеральное введение цианкобаламина в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение первого месяца лечения ориентировочные дозировки являются следующими: 200 мкг в сутки при анемии легкой степени, 400 мкг в сутки при анемии средней степени и 600 мкг в сутки при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианкобаламина составляет 200–500 мкг ежемесячно [2].

При фолиеводефицитной анемии назначается фолиевая кислота, ориентировочная доза с учетом частых сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания составляет 5 мг в сутки. После нормализации уровня гемоглобина целесообразно проведение поддерживающей терапии в дозе 1 мг в сутки [2].

Специфическая стимуляция эритропоэза может также проводиться и с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов, также с учетом и частого наличия сопутствующей анемии хронических заболеваний, в том числе и при нефрологической патологии. Анализ долгосрочных результатов применения эритропоэтинов не показал увеличения риска трансформации ПМФ при их использовании. Зависимость от гемотрансфузий [38] и уровень эндогенного эритропоэтина

перед началом терапии имеют прогностическое значение, при его величине более 125 МЕ/л вероятность получения ответа ниже [19]. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем год [38].

Для воздействия на иммунологические механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут быть использованы глюкокортикоиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы. Наибольшая эффективность и лучшая переносимость наблюдаются при комбинированном применении иммуномодуляторов и глюкокортикоидов [40, 53, 54, 64, 65, 87]. Повышение гемоглобина при использовании иммуномодуляторов наблюдается у 20–40% больных [88]. Значительно большая эффективность наблюдается при использовании леналидомида у больных с делецией 5q [54, 64, 81].

При наличии спленомегалии и синдрома гиперспленизма умеренное повышение гемоглобина может наблюдаться после спленэктомии.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Лейкопения и нейтропения, являющиеся иногда проявлениями заболевания, обуславливают повышение частоты возникновения инфекционных осложнений у больных ПМФ. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению и тормозить межклеточную кооперацию иммунной системы. Инфекционные процессы у больных ПМФ обусловлены вторичным иммунодефицитом и часто протекают атипично. Отмечается высокая скорость нарастания инфекционного процесса. Так как повышение температуры, в том числе и фебрильное, может являться и симптомом опухолевой интоксикации, поэтому дебют инфекционных осложнений может быть пропущен.

Диагностика инфекционных осложнений базируется на тщательном сборе анамнеза с выявлением возможного очага инфекции с тщательным топическим исследованием, включающим визуализацию (методы лучевой диагностики и эндоскопии) структуры органов и сбором материала для идентификации возбудителя (смывы, исследование биологических жидкостей и пр.). При иммунодефиците необходимо учитывать вероятность быстрого проникновения микроор-

ганизмов в кровь с развитием бактериемии и вирусемии. При лихорадке у больного ПМФ обязательным является исследование гемокультуры, которое при применении современных методов (ПЦР и пр.) может в течение нескольких часов определить возбудителя. Посевы необходимо проводить одновременно на среды, селективные к бактериям и грибам. Обязательным является одновременный параллельный забор проб из катетеров центральных и периферических вен для исключения катетер-ассоциированных инфекций [58]. Нередким является возможность хронизации очагов инфекции с периодическими обострениями в последующем. В этом случае тщательное изучение анамнеза может помочь в дифференциальной диагностике инфекций. На фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного заболеванием и лечением, также высока вероятность оппортунистических инфекций (атипичных бактериальных, грибковых и пр.).

До идентификации возбудителя, больным, в связи с частым наличием комбинированного иммунодефицита должна быть назначена эмпирическая антибактериальная терапия с использованием антибиотиков, перекрывающих весь спектр инфекционных возбудителей в максимальных дозах. Критерием эффективности эмпирической антибактериальной терапии является улучшение или стабилизация состояния больного, исчезновение клинических проявлений инфекции и лихорадки в течение 3–5 суток терапии. При недостаточном эффекте необходимо назначить другие антибиотики или их комбинацию с учетом клинических данных и результатов исследований микрофлоры на чувствительность к антибиотикам. После выявления возбудителя и определения его индивидуальной чувствительности антибактериальная терапия должна быть рационализирована выбором наиболее эффективного препарата [2, 8, 24, 27, 28, 31, 33].

Однако, у значительной части больных мероприятия по идентификации возбудителя при инфекционных осложнениях не приносят результатов, а первоначальная схема эмпирической антибактериальной терапии недостаточно эффективна. В этих случаях необходимо исключение вирусного и микотического генеза инфекционных осложнений. При ухудшении состояния больного антимикотическая терапия, активная в том числе и против плесеней, должна назначаться после 4-го дня лихорадки такими препаратами как итраконазол (обладает отрицательным инотропным действием), вориконазол, позаконазол, амфотерицин в различных модификациях, каспо-

фунгин, микафунгин), особенно при отсутствии антимикотической профилактики перед началом лихорадки [17, 63, 74]. Противовирусная терапия, направленная против вирусов простого герпеса и цитомегаловируса (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, фамцикловир), может быть назначена до подтверждения серологическими или ПЦР методами при наличии характерных клинических признаков поражений (пузырьковые поражения кожи и слизистых, язвы с некрозом, эзофагит, атипичные легочные инфильтраты, ретинит) [9, 99].

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении, возможно использование Г-КСФ 5 мкг/кг/сут, а также человеческого иммуноглобулина в дозах 0,2–0,5 г/кг 3–5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и улучшения чувствительности к лекарственным препаратам [2, 33, 73].

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Тромбоцитопения часто может осложнять течение ПМФ, особенно при наличии выраженного фиброза костного мозга и истощении гемопоэза. Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром в виде развития спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением продукции факторов свертывания печенью вследствие повреждения паренхимы очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии. Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома. Причинами развития тромбоцитопении при ПМФ могут быть уменьшение выработки тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального гемопоэза и развитием фиброза костного мозга. Патогенетическое влияние на данный процесс могут оказать также иммуномодуляторы [14, 15, 87] и ингибиторы янускиназ [34, 97]. Уменьшение числа тромбоцитов может происходить из-за их повышенной деструкции в селезенке вследствие гиперспленизма при спленоmegалии и образования аутоантител к тромбоцитам и мегакариоцитам. Профилактика осложнений должна быть направлена на улучшение состояния сосу-

дистой стенки с помощью назначения препаратов витамина С, рутина, этамзилата (дицинона) и исключения факторов риска — нормализация венозного давления (уменьшение портальной гипертензии с помощью бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), профилактики поражения слизистых (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата имеет кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений, к тому же при многократных трансфузиях может развиваться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для коррекции ДВС-синдрома и нарушений плазменного звена гемостаза также применяют переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и введения рекомбинантных факторов свертывания [2, 4].

ОЧАГИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

При ПМФ практически всегда развиваются очаги кроветворения вне органов гемопоэза. Причиной их возникновения являются грубые нарушения стромального микроокружения, вызванные опухолью, и, как следствие, проникновение в периферический кровоток клеток-предшественников, в том числе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [22, 47]. Возможность хоминга и размножения ГСК с формированием участков гемопоэза в первую очередь существует в печени и селезенке, в которых кроветворение осуществляется в эмбриональном и пренатальном периоде. Однако при длительном течении болезни очаги экстрамедуллярного кроветворения могут развиваться и в других органах и тканях. Так, кроме печени и селезенки, экстрамедуллярные очаги кроветворения появляются в брюшине с развитием асцита, легких с формированием легочной гипертензии и экссудативным плевритом, лимфоузлах с их увеличением и компрессией подлежащих органов и сосудов, грудном и поясничном отделах позвоночника с возможным сдавлением спинного мозга, конечностях со сдавлением нервных стволов и нейропатической болью [92]. Возникновение участков внекостномозгового кроветворения сопровождается повреждением структуры органа и нарушением сосудистого кровотока (портальная гипертензия,

экссудативный плеврит и асцит). Определенный вклад в нарушение функции внутренних органов вносят и цитокины, продуцируемые опухолевыми клетками, которые вызывают локальное воспаление. Наличие бессимптомных очагов экстрамедуллярного гемопоэза не требует дополнения системной терапии. С учетом того, что основной патогенетический вклад в развитие этих очагов вносит нарушение межклеточного взаимодействия и патологическая секреция цитокинов, наиболее эффективным для профилактики и патогенетической терапии этих осложнений могут оказаться иммуномодуляторы в сочетании с глюкокортикоидами и ингибиторы янускиназ. Наличие локальных клинических симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (в разовой дозе 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [41, 57, 75]. При скоплении жидкости в полостях возможно применение плевральных пункций и парацентеза с выполнением плеврореза.

ТРОМБОЗЫ

Течение ПМФ сопряжено с риском развития тромбозов и усилением тяжести сердечно-сосудистых заболеваний. Доказанными факторами риска тромбозов у больных ПМФ являются возраст старше 60 лет и наличие мутации JAK2V617F, особенно в сочетании с лейкоцитозом [11]. Предполагается, что назначение гидроксимочевины и снижения уровня тромбоцитов, уменьшающие риски развития тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии будут давать аналогичный эффект и при ПМФ. Профилактика тромбообразования с помощью назначения антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты показана всем больным ПМФ при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [92]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов янускиназ, в частности руксолитиниба. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-1 и COMFORT-2) руксолитиниб значительно снижал уровни лейкоцитов и тромбоцитов, с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки JAK2V617F [34, 97].

Вторичная профилактика после уже случившегося тромбоза сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания крови и назначению по показаниям антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами под контролем свертывающей системы.

БЛАСТНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Накопление дополнительных мутаций при длительной пролиферации опухолевого клона при ПМФ может привести к большему озлокачествлению опухоли и развитию терминальной стадии заболевания — бластной трансформации.

Сроки от момента дебюта заболевания до развития бластной трансформации могут существенно различаться от одного-двух до десятков лет. Такая разница в сроках развития бластной трансформации обусловлена неточностью установления сроков начала болезни. Определенную помощь в прогнозировании течения болезни оказывает система стратификации DIPSS+ (табл. 3) [32], стадирование по которой может проводиться в любой момент заболевания.

Доказанных средств профилактики бластного криза заболевания, в связи с недостаточной изученностью механизмов его возникновения в настоящее время не разработано. Первым средством, статистически значимо увеличивающим общую выживаемость больных по сравнению с традиционной терапией в рандомизированном исследовании, стали ингибиторы янускиназ — руксолитиниб (исследования COMFORT-1 и COMFORT-2) [34, 97].

При развитии бластной трансформации прогноз, как правило, неблагоприятный, медиана выживаемости составляет несколько месяцев. Тактика терапии определяется возрастом пациентов и сопутствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных. Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями ПМФ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и пр.), с целью улучшения качества жизни больного [2, 4].

МОЧЕКИСЛЫЙ ДИАТЕЗ (ВТОРИЧНАЯ ПОДАГРА)

Наличие большой опухолевой массы и постоянное разрушение части клеток крови приводит к необходимости переработки большого количества

азотистых оснований ДНК, высвобождающихся из ядер лизированных клеток. Ключевым ферментом переработки мочевой кислоты, образующейся из пуриновых нуклеотидов, является гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, имеющая значительную популяционную вариабельность активности. В связи с этим у определенной части больных ПМФ может развиваться вторичная гиперурикемия и выявляться симптомы схожие с подагрой. Кроме классического суставного синдрома с поражением плюснефаланговых суставов может наблюдаться развитие мочекаменной болезни с отложением уратовых конкрементов в почках и развитием пиелонефрита. Отложение мочевой кислоты в тканях может приводить к формированию безболезненных узелков — тофусов.

Для профилактики данного осложнения в первую очередь следует контролировать уровень мочевой кислоты во время первичной диагностики и при проведении лечения до нормализации числа лейкоцитов и размеров селезенки. Предупредить проявление симптомов гиперурикемии может адекватная скорости лизиса опухоли гидратация с назначением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола в дозах 300–600 мг/сут с коррекцией дозы в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови.

При развитии подагрической атаки применяются нестероидные противовоспалительные средства перорально и местно на область сустава в виде мазей и гелей (Нимесулид, Целекоксиб, Мелоксикам, Диклофенак, Ибупрофен и пр.). При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками (Нитроксолин, Пипемидовая кислота, фитопрепараты толокнянки, брусники и пр.), при бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения уровня мочевой кислоты крови можно добиться применением афферентных методов — ультрафильтрации крови с криоплазмасорбцией.

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

Применение трансфузий эритроцитсодержащих сред в терапии ПМФ приводит к быстрому улучшению состояния больного и уменьшению проявлений анемического синдрома. Вместе

с тем, длительное использование трансфузий в связи с отсутствием в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени, при количестве трансфузий более 20–25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. У больных ПМФ скорость развития гемосидероза может быть выше, так как на фоне хронической анемии усиливается всасывание железа из желудочно-кишечного тракта. Нарушение окислительного-восстановительного состояния, стимуляция перекисного окисления липидов приводит к повреждению клеток и нарушению функции органов. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Контроль запасов железа следует проводить уже после трансфузии более 10 доз эритроцитов. Наиболее доступным способом оценки ферростатуса является определение ферритина сыворотки крови. Уровень более 1000 нг/мл свидетельствует о возможной перегрузке железом. Определение ферритина является легко выполнимым в лабораторной практике, однако, имеет ряд недостатков. В первую очередь недостаточно тесная корреляция уровня ферритина с тканевыми запасами железа. Концентрация ферритина в сыворотке крови также может изменяться при воспалении, нарушении функции печени, гиповитаминозе С. Другие методы оценки содержания железа (определение в сухом веществе биоптата печени, МРТ печени в T2 режиме), более точны, но в отечественной практике пока труднодоступны.

Перегрузка железом может быть скорректирована применением хелаторной (деферазирокс, деферापирон) терапии [44], причем если раньше показанием к назначению хелаторов являлось наличие гемосидероза (гемотрансфузии более 20–25 доз, ферритин более 1000 нг/мл или мкг/л), то в последнее время профилактическое назначение хелаторов железа и контроль ферритина уже необходимы при возникновении гемотрансфузионной зависимости. Из хелаторов железа в настоящее время, в Российской Федерации зарегистрирован только Деферазирокс (Эксиджад®). Широко применявшийся в прошлом дефероксамин снят с производства, а альтернативный деферазироксу препарат деферापирон в РФ не зарегистрирован. Начальной дозой деферазирокса (Эксиджад®) является 10–20 мг/кг/сут. Уровень дозы определяется в зависимости от уровня ферритина (менее или

более 2500 нг/мл). Критерием эффективности хелаторной терапии является отсутствие прогрессирования органных поражений и снижение уровня ферритина менее 2500 нг/мл. Контроль уровня ферритина следует проводить каждые 2–3 месяца. При неэффективности возможно повышение дозы деферазирокса до 30 мг/кг/сут. Следует помнить, что после снижения ферритина, но при сохранении трансфузионной зависимости прием хелаторов железа целесообразно продолжать с целью профилактики рецидива перегрузки железом. Иногда при лечении боль-

ных ПМФ с перегрузкой железом с помощью хелаторов у больных наблюдалось снижение уровня циркулирующих CD34+ предшественников, что приводило к улучшению показателей крови с уменьшением трансфузионной зависимости [26, 55, 72]. Это обусловлено тем, что деферазирокс сам по себе может быть ингибитором NF-κB ядерного фактора, тем самым уменьшая пролиферацию опухолевого клона. Уменьшение гемосидероза костного мозга также может улучшить функцию гемопоэза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный миелофиброз, несмотря на длительную историю его изучения, до настоящего времени представляет собой тяжелое заболевание со средней продолжительностью жизни около 6–7 лет от момента установления диагноза. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПМФ в установлении роли JAK-STAT сигнального пути и цитокинного каскада в становлении и развитии заболевания. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение.

Типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, возникновением симптомов опухолевой интоксикации, развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения костного мозга в виде нарастания фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза заболевания.

Клинические проявления заболевания характеризуются многообразностью и связаны как с наличием опухолевой массы и симптомами интоксикации, так и с ухудшением течения сопутствующих заболеваний на фоне изменения показателей периферической крови. Типичными симптомами ПМФ являются жалобы на слабость, лихорадку, потерю веса. Диагноз ПМФ устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (увеличение размеров печени и селезенки, анемия с нормо- или эритробластозом в периферической крови, лейкоцитоз со сдвигом в нейтрофильном ряду до молодых форм, тромбоцитоз или тромбоцитопению, повышение уровня ЛДГ, обнаружение признаков атипичности и фиброза в костном мозге, а также обнаружение точечной мутации JAK2V617F в гене янускиназы рецептора эритропоэтина) [77]. Одним из основных методов диагностики ПМФ является гистологическая оценка степени фиброза в костном мозге по стандартной шкале [89]. Верификация диагноза проводится в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы по диагностике и лечению ПМФ (2007 г.).

В течении ПМФ выделяют две фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую и фазу бластной трансформации (бластный криз). Для определения прогноза за-

болевания и терапевтической тактики используются системы стратификации больных по группам риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+).

Лечение больных ПМФ может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов [12, 79].

Лечение больных с низкой и промежуточной-1 степенями риска часто проводится в виде динамического наблюдения с профилактикой осложнений заболевания (антиагреганты, сосудистые препараты, купирование анемии эритропоэзстимулирующими препаратами, андрогенами; купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами). Цитостатическую терапию начинают при увеличении опухолевой массы и появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность пациента.

При наличии промежуточного-2 и высокого риска заболевания уже с момента установления диагноза назначается лечение цитостатиками, препаратами интерферона, иммуномодуляторами в соответствии с возрастом больных и наличием сопутствующей патологии. У ограниченного числа больных этой группы, при отсутствии противопоказаний, может быть выполнена аллотКМ. При этом проведение трансплантации ГСК должно быть осуществлено в первые два года от момента установления диагноза ПМФ.

Для коррекции осложнений заболевания используются трансфузии гемокомпонентов, стимуляторы гемопоэза, хирургическое лечение и лучевая терапия.

Существующие методы лечения больных ПМФ направлены пока лишь на сдерживание прогрессирования заболевания, профилактику осложнений и купирование проявлений болезни. Единственным на сегодняшний момент, радикальным способом лечения больных ПМФ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Однако ее использование при ПМФ сопряжено с высоким риском летальности и осложнений.

Полученные новые данные о патогенезе ПМФ активно используются для разработки и внедрения в практику лечения ПМФ новых классов препаратов (иммуномодуляторов и ингибиторов янускиназы), предположительно обладающих способностью модифицировать течение болезни. Проведение клинических испытаний этих препаратов позволяет надеяться на успешное внедрение их в клиническую практику и значительное повышение продолжительности и качества жизни больных первичным миелофиброзом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К. М. Дифференциальная диагностика идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза / К. М. Абдулкадыров, М. Н. Блинов, Е. Г. Щербакова, Е. М. Сорокин, Г. П. Шляпочникова, В. В. Куравлева, В. А. Егорова, Л. В. Беляева, Е. Ю. Рогалева — Л., 1985. — 34 с.
2. Абдулкадыров, К. М. Клиническая гематология: справочник. / К. М. Абдулкадыров. — СПб: Питер Принт, 2006. — 843 с.
3. Абдулкадыров, К. М. Хронический лейкоз-ретикулоз (некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения). Автореф. дисс. докт. мед. наук. / К. М. Абдулкадыров. — Л., 1973. — 73 с.
4. Воробьев, А. И. Руководство по гематологии / А. И. Воробьев. — М.: Ньюдиамед, 2003. — С. 9–15.
5. Кассирский, И. А. Клиническая гематология. / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. — М., 1970. — 145 с.
6. Мартынкевич, И. С. Роль цитогенетических и молекулярных исследований в диагностике и терапии миелоидных неоплазий. Дисс. докт. биол. наук. / И. С. Мартынкевич. — СПб, 2011. — 161 с.
7. Pardanani, A. A Phase I/II Study of CYT387, An Oral JAK-1/2 Inhibitor, In Myelofibrosis: Significant Response Rates In Anemia, Splenomegaly, and Constitutional Symptoms / A. Pardanani, G. George, T. Lasho et al // *Blood*, 2010. — Vol. 115. — P. 5232.
8. Baden, L. R. Prophylactic Antimicrobial Agents and the Importance of Fitness. / L. R. Baden // *New England Journal of Medicine*, 2005. — Vol. 353 № 10. — P. 1052–1054.
9. Baglin, T. P. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. / T. P. Baglin, J. J. Gray, R. E. Marcus et al // *Wright Journal of Clinical Pathology*, 1989. — Vol. 42 № 12. — P. 1255–1258.
10. Ballen, K. K. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis / K. K. Ballen, S. Shrestha, K. A. Sobocinski et al // *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2010. — Vol. 16 № 3. — P. 358–367.
11. Barbui, T. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors / T. Barbui, A. Carobbio, F. Cervantes et al // *Blood*, 2010. — Vol. 115 № 4. — P. 778–782.
12. Barosi, G. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET) / G. Barosi, D. Bordessoule, J. Briere et al // *Blood*, 2005. — Vol. 106 № 8. — P. 2849–53.
13. Barosi, G. Therapeutic approaches in myelofibrosis / G. Barosi, V. Rosti, A. M. Vannucchi // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2011. — Vol. 12 № (10). — P. 1597–1611.
14. Begna, K. A Phase-2 Trial of Low-Dose Pomalidomide In Myelofibrosis with Anemia / K. Begna, R. A. Mesa, A. Pardanani et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010. — Vol. 116 № 21. — P. 4109.
15. Begna, K. Pomalidomide Therapy for Myelofibrosis: Analysis of Results From Three Consecutive Clinical Trials / K. Begna, A. Pardanani, R. A. Mesa et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2011. — Vol. 118 № 21. — P. 1759.
16. Besa, E. C. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival / E. C. Besa, P. C. Nowell, N. L. Geller, F. H. Gardner // *Cancer*, 1982. Vol. 49 № 2. — P. 308–313.
17. Boogaerts, M. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous Amphotericin B Deoxycholate as Empirical Antifungal Therapy for Persistent Fever in Neutropenic Patients with Cancer Who Are Receiving Broad-Spectrum Antibacterial Therapy A Randomized, Controlled Trial / M. Boogaerts, D. J. Winston, E. J. Bow et al // *Annals of Internal Medicine*, 2001. — Vol. 135 № 6. — P. 412–422.

18. Branda, R.A. Randomized Study of Nandrolone Therapy for Anemias Due to Bone Marrow Failure / R.A. Branda, T.W. Amsden, H.S. Jacob // *Arch Intern Med*, 1977. — Vol. 137 № 1. — P. 5.
19. Cervantes, F. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature / F. Cervantes, A. Alvarez-Larrán, J.— C. Hernández-Boluda et al // *British Journal of Haematology*, 2004. — Vol. 127 № 4. — P. 399–403.
20. Cervantes, F. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups / F. Cervantes, G. Barosi, J.— L. Demory et al // *British Journal of Haematology*, 1998. — Vol. 102 № 3. — P. 684–690.
21. Cervantes, F. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment / F. Cervantes, B. Dupriez, A. Pereira et al // *Blood*, 2009. — Vol. 113 № 13. — P. 2895–2901.
22. Cho, S.Y. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms / S.Y. Cho, M. Xu, J. Roboz et al // *Cancer Research*, 2010. — Vol. 70 № 8. — P. 3402–3410.
23. Cools, J. Genomic organization of human JAK2 and mutation analysis of its JH2-domain in leukemia / J. Cools, P. Peeters, T. Voet et al // *Cytogenet Cell Genet*, 1999. — Vol. 85. — P. 260–266.
24. Cullen, M. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas / M. Cullen, N. Steven, L. Billingham et al // *New England Journal of Medicine*, 2005. — Vol. 353 № 10. — P. 988–998.
25. Dameshek, W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes / W. Dameshek // *Blood*, 1951. — Vol. 6 № 4. — P. 372–375.
26. Di Tucci, Correction of anemia in a transfusion-dependent patient with primary myelofibrosis receiving iron chelation therapy with deferasirox (Exjade®, ICL670) / A.A. Di Tucci, R. Murru, D. Alberti, et al // *European Journal of Haematology*, 2007. — Vol. 78 № 6. — P. 540–542.
27. Elliott, M.A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia / M.A. Elliott, M. G. Chen, M.N. Silverstein et al // *British Journal of Haematology*, 1998. — Vol. 103 № 2. — P. 505–511.
28. Elting, L.S. Outcomes of Bacteremia in Patients with Cancer and Neutropenia: Observations from Two Decades of Epidemiological and Clinical Trials / L.S. Elting, E.B. Rubenstein, E.B. Rolston et al // *Clinical Infectious Diseases*, 1997. — Vol. 25 (2). — P. 247–259.
29. Faoro, L.N. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia / L.N. Faoro, A. Tefferi, R.A. Mesa // *European Journal of Haematology*, 2005. — Vol. 74 № 2. — P. 117–120.
30. Feener, E. Tyrosine phosphorylation of Jak2 in the JH2 domain inhibits cytokine signaling / E. Feener, F. Rosario, S. Dunn et al // *Mol Cell Biol*, 2004. — Vol. 24. — P. 4968–4978.
31. Freifeld A., D. Marchigiani, T. Walsh, S. Chanock, L. Lewis, J. Hiemenz, S. Hiemenz, J.E. Hicks, V. Gill, S. M. Steinberg, and P.A. Pizzo, A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients with Neutropenia during Cancer Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341 (5). — P. 305–311.
32. Gangat, N. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status / N. Gangat, D. Caramazza, R. Vaidya et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2011. — Vol. 29 № 4. P. 392–397.
33. Gilbert, D. The Sanford guide to antimicrobial therapy/ D.N Gilbert, R.C. Moellering, // VT: Sanford Publishers Hyde Park, 2007. — 358 p.
34. Harrison, C.N. Results of a randomized study of the JAK inhibitor INC424 compared with best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV–MF) or

- post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) / C.N. Harrison, J. Kiladjan, H.K. Al-Ali et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2011. — Vol. 29 № 15_suppl (May 20 Supplement). — P. LBA6501.
35. Hedvat, M. The JAK2 Inhibitor AZD1480 Potently Blocks Stat3 Signaling and Oncogenesis in Solid Tumors / M. Hedvat, D. Huszar, A. Herrmann et al // *Cancer cell*, 2009. — Vol. 16 № 6. — P. 487–497.
36. Heuck, G. Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp Knochenmarksbefund / G. Heuck // *Virchows Arch (Pathol Anat)*. — 1879. — Vol. 78. — P.1.
37. Huang, J. Erythropoiesis Stimulating Agents and the Risk of Leukemic Transformation in Primary Myelofibrosis / J. Huang, C. — Y. Li, R. A. Mesa et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2007. — Vol. 110 № 11. — P. 554.
38. Huang, J. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level / J. Huang, A. Tefferi // *European Journal of Haematology*. — 2009. — Vol. 83 № 2. — P. 154–155.
39. Hussein, K. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis / K. Hussein, A. D. Pardanani, D. L. Van Dyke et al // *Blood*, 2010. — Vol. 115 № 3. — P. 496–499.
40. Jabbour, E. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis / E. Jabbour, D. Thomas, H. Kantarjian et al // *Blood*, 2011. — Vol. 118 № 4. — P. 899–902.
41. Koch, C.A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment / C.A. Koch, C.Y. Li, R.A. Mesa // *Mayo Clin Proc*, 2003. — Vol. 78. — P. 1223–1233.
42. Kröger, N. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / N. Kröger, E. Holler, G. Kobbe et al // *Blood*, 2009. — Vol. 114 № 26. — P. 5264–5270.
43. Krolewski, J. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes / J. Krolewski, R. Lee, R. Eddy et al // *Oncogene*, 1990. — Vol. 5. — P. 277–282.
44. Kwiatkowski, J.L. Management of transfusional iron overload — differential properties and efficacy of iron chelating agents. / J.L. Kwiatkowski // *J Blood Med*, 2011. — № 2. — P. 135–49.
45. Landgren, O. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24577 first-degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden / O. Landgren, L. R. Goldin, S. Y. Kristinsson et al // *Blood*, 2008. — Vol. 112 № 6. — P. 2199–2204.
46. Lichtman, M.A. Is it chronic idiopathic myelofibrosis, myelofibrosis with myeloid metaplasia, chronic megakaryocytic-granulocytic myelosis, or chronic megakaryocytic leukemia? Further thoughts on the nosology of the clonal myeloid disorders / M.A. Lichtman // *Leukemia*, 2005. — Vol. 19 № 7. — P. 1139–1141.
47. Massa, M. Circulating CD34+, CD133+, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2-Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia / M. Massa, V. Rosti, I. Ramajoli et al // *Journal of Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 23 № 24. — P. 5688–5695.
48. Mesa, R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis / R.A. Mesa // *Blood*, 2009. — Vol. 113 № 22. — P. 5394–5400.
49. Mesa, R.A. Associations Between Improvements in Myelofibrosis (MF) Symptoms and Quality of Life Measures with Splenomegaly Reduction in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of the JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib Versus Placebo in Patients with MF / R.A. Mesa, J. Gotlib, V. Gupta et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2011. — Vol. 118 № 21. — P. 3842.

50. Mesa, R.A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases / R.A. Mesa, C.— Y. Li, R.P. Ketterling et al // *Blood*, 2005.— Vol. 105 № 3.— P. 973–977.
51. Mesa, R.A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic / R.A. Mesa, D.S. Nagorney, S. Schwager et al // *Cancer*, 2006.— Vol. 107 № 2.— P. 361–370.
52. Mesa, R.A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976-1995 / R.A. Mesa, M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen et al // *American Journal of Hematology*, 1999.— Vol. 61 № 1.— P. 10–15.
53. Mesa, R.A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia/ R.A. Mesa, D.P. Steensma, A. Pardanani et al // *Blood*, 2003.— Vol. 101 № 7.— P. 2534–2541.
54. Mesa, R.A. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903 / R.A. Mesa, X. Yao, L.D. Cripe et al // *Blood*, 2010.— Vol. 116 № 22.— P. 4436–4438.
55. Messa, E. Deferasirox Treatment Improved the Hemoglobin Level and Decreased Transfusion Requirements in Four Patients with the Myelodysplastic Syndrome and Primary Myelofibrosis / E. Messa, D. Cilloni, F. Messa et al // *Acta Haematologica*. — 2008.— Vol. 120 № 2.— P. 70–74.
56. Migone, T. Constitutively activated Jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I / T. Migone, J. Lin, A. Cereseto et al // *Science*, 1995.— № 269.— P. 79–81.
57. Neben-Wittich, M.A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy / M.A. Neben-Wittich, P. D. Brown, A. Tefferi // *American Journal of Hematology*, 2010.— Vol. 85 № 10.— P. 808–810.
58. O'Grady, N. P. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections / N.P. O'Grady, M. Alexander, L.A. Burns et al // *Clinical Infectious Diseases*, 2011. Vol. 52 № 9.— P. e162–e193.
59. Pardanani, A. Host genetic variation contributes to phenotypic diversity in myeloproliferative disorders / A. Pardanani, B.L. Fridley, T.L. Lasho et al // *Blood*, 2008.— Vol. 111 № 5.— P. 2785–2789.
60. Pardanani, A. Safety and Efficacy of TG101348, a Selective JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis / A. Pardanani, J.R. Gotlib, C. Jamieson et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2011.— Vol. 29 № 7.— P. 789–796.
61. Passamonti, F. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) / F. Passamonti, F. Cervantes, A.M. Vannucchi et al // *Blood*, 2010. Vol. 115 № 9.— P. 1703–1708.
62. Patnaik, M.M. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival / M.M. Patnaik, D. Caramazza, N. Gangat et al // *European Journal of Haematology*, 2010.— Vol. 84 № 2.— P. 105–108.
63. Pizzo, P. A. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia / P. A. Pizzo, K.J. Robichaud, F.A. Gillet et al // *The American journal of medicine*. — 1982.— Vol. 72 № 1.— P. 101–111.
64. Quintás-Cardama, A. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis / A. Quintás-Cardama, H.M. Kantarjian, T. Manshouri et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2009.— Vol. 27 № 28.— P. 4760–4766.
65. Quintas-Cardama, A. Phase II Study of Lenalidomide and Prednisone for Patients with Myelofibrosis / A. Quintas-Cardama, A. Tefferi, D. Thomas et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2007.— Vol. 110 № 11.— P. 3545.

66. Quintás-Cardama, A Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms / A. Quintás-Cardama, S. Verstovsek // *Cancer*, 2012. Vol. 118 № 4. — P. 870–877.
67. Rondelli D., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*, 2008. 93 (10). — P. 1449–1450.
68. Santos, F.P.S. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis / F.P.S.Santos, H. M. Kantarjian, N. Jain et al // *Blood*, 2010. — Vol. 115 № 6. — P. 1131–1136.
69. Santos, F.P.S. JAK2 Inhibitors: Are They the Solution? / F.P.S.Santos, S. Verstovsek // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2011. — Vol. 11 Supplement 1 (0). — P. S28–S36.
70. Schmitt, A. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis / A. Schmitt, H. Jouault, J. Guichard et al // *Blood*, 2000. — Vol. 96 № 4. — P. 1342–1347.
71. Silvennoinen, O. Interferon-induced nuclear signalling by Jak protein tyrosine kinases / O. Silvennoinen, J. Ihle, J. Schlessinger et al // *Nature*, 1993. — Vol. 366. — P. 583–585.
72. Smeets, M.E.P. Holdrinet, Improvement of erythropoiesis during treatment with deferiprone in a patient with myelofibrosis and transfusional hemosiderosis / M.E.P. Smeets, G. Vreugdenhil, R.S.G. Holdrinet // *American Journal of Hematology*, 1996. — Vol. 51 № 3. — P. 243–244.
73. Smith, T. J. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline / T. J. Smith, J. Khatcheressian, G. H. Lyman et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2006. — Vol. 24 № 19. — P. 3187–3205.
74. Staber, P. Antifungal management in cancer patients / P. Staber, S. Langner, H.J. Dornbusch et al // *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2007. Vol. 157 № 19. — P. 503–510.
75. Steensma, D.P. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia / D.P. Steensma, C. C. Hook, S. L. Stafford et al // *British Journal of Haematology*, 2002. — Vol. 118 № 3. — P. 813–816.
76. Stewart, W.A. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study / W.A. Stewart, R. Pearce, K. E. Kirkland et al // *Bone Marrow Transplant*, 2010. Vol. 45 № 11. — P. 1587–1593.
77. Tefferi, A. How I treat myelofibrosis / A. Tefferi // *Blood*, 2011. — Vol. 117 № 13. — P. 3494–3504.
78. Tefferi, A. Pathogenesis of Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia / A. Tefferi // *Journal of Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 23 № 33. — P. 8520–8530.
79. Tefferi, A. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) / A. Tefferi, G. Barosi, R.A. Mesa et al // *Blood*, 2006. Vol. 108 № 5. — P. 1497–503.
80. Tefferi, A. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia / A. Tefferi, J. Cortes, S. Verstovsek et al // *Blood*, 2006. — Vol. 108 № 4. — P. 1158–1164.
81. Tefferi, A. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions / A. Tefferi, T.L. Lasho, R.A. Mesa et al // *Leukemia*, 2007. — Vol. 21 № 8. — P. 1827–1828.
82. Tefferi, A. JAK2 germline genetic variation affects disease susceptibility in primary myelofibrosis regardless of V617F mutational status: nullizygoty for the JAK246/1 haplotype is associated with inferior survival / A. Tefferi, T.L. Lasho, M.M. Patnaik et al // *Leukemia*, 2009. — Vol. 24 № 1. — P. 105–109.
83. Tefferi, A. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients / A. Tefferi, R.A. Mesa, D.M. Nagorney et al // *Blood*, 2000. — Vol. 95 № 7. — P. 2226–2233.

84. Tefferi, A. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis — prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype / A. Tefferi, S. Siragusa, K. Hussein et al // *American Journal of Hematology*, 2010. — Vol. 85 № 1. — P. 14–17.
85. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, J. Thiele, A. Orazi et al // *Blood*, 2007. — Vol. 110 № 4. — P. 1092–1097.
86. Tefferi, A. Circulating Interleukin (IL) –8, IL-2R, IL-12, and IL-15 Levels Are Independently Prognostic in Primary Myelofibrosis: A Comprehensive Cytokine Profiling Study / A. Tefferi, R. Vaidya, D. Caramazza et al // *Journal of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29 № 10. — P. 1356–1363.
87. Tefferi, A. Pomalidomide Is Active in the Treatment of Anemia Associated With Myelofibrosis / A. Tefferi, S. Verstovsek, G. Barosi et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2009. — Vol. 27 № 27. — P. 4563–4569.
88. Thapaliya, P. International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens / P. Thapaliya, A. Tefferi, A. Pardanani et al // *American Journal of Hematology*, 2011. — Vol. 86 № 1. — P. 96–98.
89. Thiele, J. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity / J. Thiele, H. Kvasnicka, F. Facchetti et al // *Haematologica*. — 2005. Vol. 90 № 8. — P. 1128–1132.
90. Thomas, D.A. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia / D.A. Thomas, F.J. Giles, M. Albitar et al // *Cancer*, 2006. — Vol. 106 № 9. — P. 1974–1984.
91. Tibes, R. Myeloproliferative neoplasms 5 years after discovery of JAK2V617F: what is the impact of JAK2 inhibitor therapy? / R. Tibes, R.A. Mesa // *Leukemia & Lymphoma*, 2011. — Vol. 52 № 7. — P. 1178–1187.
92. Vannucchi, A.M. Management of Myelofibrosis / A.M. Vannucchi // *ASH Education Program Book*, 2011. — № 1. — P. 222–230.
93. Vardiman, J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber et al // *Blood*, 2009. — Vol. 114 № 5. — P. 937–951.
94. Verstovsek, S. Phase 1/2 study of SB1518, a novel JAK2/FLT3 inhibitor, in the treatment of primary myelofibrosis / S. Verstovsek, H. Deeg, O. Odenike et al // *Blood*, 2010. — Vol. 116. — P. 3082.
95. Verstovsek, S. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis / S. Verstovsek, H. Kantarjian, R.A. Mesa et al // *New England Journal of Medicine*, 2010. — Vol. 363 № 12. — P. 1117–1127.
96. Verstovsek, S. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls / S. Verstovsek, H.M. Kantarjian, Z. Estrov et al // *Blood*, 2012. — Vol. 120 № 6. — P. 1202–1209.
97. Verstovsek, S. Consistent Benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume Reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: Results From COMFORT-I / S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2011. — Vol. 118 № 21. — P. 278.
98. Verstovsek, S. Adverse events (AEs) and the return of myelofibrosis (MF) -related symptoms after interruption or discontinuation of ruxolitinib (RUX) therapy / S. Verstovsek, R.A. Mesa, J.R. Gotlib et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2012. — Vol. 30 № 15_suppl (May 20 Supplement). — P. 6624.

99. Wade, J.C. Intravenous Acyclovir to Treat Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infection After Marrow Transplantation A Double-Blind Trial / J.C. Wade, B. Newton, C.McLaren et al // *Annals of Internal Medicine*, 1982. — Vol. 96 № 3. — P. 265–269.
100. Witthuhn, B. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin / B. Witthuhn, F. Quelle, O. Silvennoinen et al // *Cell*, 1993. — Vol. 74. — P. 227–236.
101. Yamaoka, K. The Janus kinases (Jaks) / K. Yamaoka, P. Saharinen, M. Pesu et al // *Genome Biology*, 2004. — Vol. 5 № 12. — P. 253.
102. Zhou, Y. Unexpected effects of FERM domain mutations on catalytic activity of Jak3: structural implication for Janus kinases / Y. Zhou, M. Chen, N. Cusack et al // *Mol Cell*, 2001. — Vol. 8. — P. 959–969.