

Первичный миелофиброз: собственный опыт и новое в диагностике и лечении

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье подробно освещены литературные данные о последних достижениях в изучении патогенеза, новейших разработках в диагностике и терапии первичного миелофиброза (ПМФ). Ведущим механизмом патогенеза ПМФ в настоящее время считается активация JAK-STAT сигнального пути, обусловленная мутациями генов JAK2, CALR, MPL и др. Авторами приведены материалы собственных наблюдений об эпидемиологии, клинических проявлениях, результатах обследования и лечения 315 больных ПМФ. Наиболее частыми клиническими симптомами на момент диагностики были: анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, спленомегалия, симптомы опухолевой интоксикации. Представлены диагностические критерии, наиболее актуальные прогностические шкалы, включающие цитогенетические и молекулярно-генетические особенности заболевания. Наиболее часто в исследуемой группе определялся промежуточный-1 риск заболевания. Представлен рекомендуемый алгоритм терапии ПМФ. Изложены методы лечения, результаты использования таргетных препаратов (ингибиторов янускиназы).

Ключевые слова: первичный миелофиброз, мутация в гене янускиназы, мутация в гене кальретикулина, прогностические шкалы, алгоритм лечения, руксолитиниб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-26-36

Primary myelofibrosis: own experience and news from diagnostic and treatment

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

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16, 2nd Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia

The newest advances in primary myelofibrosis (PMF) pathogenesis study, diagnostic and treatment approaches are presented in this article. The JAK-STAT signal pathway activation now recognized as main pathogenesis mechanism of PMF, it caused by JAK2, CALR, MPL genes mutations. Authors demonstrate their own data about epidemiology, clinical signs, diagnostic and treatment results of 315 PMF patients. The most frequent clinical symptoms are: anemia, leukocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, constitutional symptoms. Diagnostic criteria, prognostic scales (including cytogenetic and molecular features) issues are reviewed. Intermediate-1 risk grade is in the most proportion of patients. The recommended PMF treatment algorithm is listed. The treatment methods, target drugs (Janus kinases inhibitors) trials results are discussed.

Key words: primary myelofibrosis, Janus kinase gene mutation, calreticulin gene mutation, prognostic scales, treatment algorithm, ruxolitinib

Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ) — это хроническое миелопролиферативное новообразование, которое характеризуется фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом. Источником опухолевого роста является клональное расстройство полипотентной гемопоэтической стволовой клетки.

История изучения ПМФ ведет свое начало от описания 2 случаев «лейкемии со странным костным мозгом» (*Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut-resp Knochenmarksbefund*), которые в 1879 г. дал G. Neuck [1]. В 1907 г. Н. Assmann впервые использовал термин «остеосклероз» [2]. W. Dameshek в 1951 г. среди миелопролиферативных заболеваний выделил как самостоятельную нозологическую форму болезнь под названием «идиопатическая или агногенная миелоидная метаплазия» [3]. 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, сублейкемический миелоз [4–8].

ПМФ — редкое заболевание, число впервые выявленных больных в год составляет приблизительно 1:100 000 населения. Соотношение женщины:мужчины 2:1, медиана возраста на момент диагностики заболевания равна 61,8 года. При анализе десятилетней динамики заболеваемости ПМФ в Санкт-Петербурге установлено, что ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,72 до 1,56 и составила в среднем 1,06 на 100 000 населения [7, 9]. В США заболеваемость составляет 1,46:100 000 населения с пиком в возрасте 60–70 лет [10].

При написании данной работы использовались результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, а также собственный опыт авторов по диагностике и лечению 315 больных ПМФ, наблюдаю-

щихся в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой возникновения считается предрасположенность к болезни, которая реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих генетическую нормальную гемопоэтическую клетку и приводящих к ее злокачественной трансформации [7, 11–14].

Молекулярно-генетические механизмы, приводящие к развитию ПМФ, широко изучаются в настоящее время. Известно, что у большинства больных ПМФ встречается точечная мутация в гене янускиназы (*JAK*) — перестройка *JAK2V617F* рецептора эритропоэтина или *CALR* (кальретикулин), либо более редкие мутации генов *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH1/IDH2*, *LNK*, *EZH2*, *IKZF1/IKaros* [13, 15–17]. Перечисленные мутации не являются специфичными для ПМФ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни могут быть активация *JAK2* киназы, мутации в генах *CALR* или рецептора тромбопоэтина *MPL*, потеря функции гена *LNK* белка SH2D3, ингибирующей активность *JAK2*. Ключевым моментом патогенеза ПМФ является возникновение мутаций в генах *JAK-STAT* сигнального пути и рецептора тромбопоэтина *MPL*, что приводит к стимуляции пролиферации клеток.

Клональная миелолипролиферация при ПМФ сопровождается вторичным воспалением с изменениями в строме костного мозга и патологической продукцией цитокинов. В развитие миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза при ПМФ вовлечены также трансформирующий фактор роста бета миелоидных предшественников (*TGF-β*), ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (*PDGEP*), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (*VEGF*) [18]. Патологическая продукция цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в нарушениях межклеточных взаимодействий нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу *CD34⁺*-миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [19–21]. Важно также отметить, что концентрация провоспалительных цитокинов в крови при ПМФ повышена, что сопровождается симптомами опухолевой интоксикации и кахексией [22]. Повышение уровня интерлейкинов *IL-8*, *IL-10*, *IL-15* и экспрессии рецепторов к *IL-2* коррелирует с более низкими показателями общей выживаемости (*ОВ*) и выживаемости до бластной трансформации, что может быть обусловлено как более быстрой клональной эволюцией, так и ухудшением течения сопутствующих заболеваний [23].

Клинические проявления заболевания тесно связаны с его патогенезом. Так, повышенная продукция цитокинов, как уже было констатировано выше, приводит к развитию опухолевой интоксикации. Выход миелоидных предшественников в периферическую

кровь обуславливает появление очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. Повышение количества лейкоцитов и тромбоцитов сопряжено с нарушением микроциркуляции и развитием тромбозов. Гепатоспленомегалия обуславливает повышение давления в системе воротной вены с возможностью развития синдрома портальной гипертензии. Нарушения микроциркуляции в сосудах приводят к ухудшению течения сопутствующих заболеваний и в первую очередь — сердечно-сосудистых. Прогрессирование фиброза костного мозга с развитием остеосклероза вызывает сокращение плацдарма кроветворения со всеми вытекающими последствиями: нарастают анемия с классическими проявлениями, лейкопения с увеличением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопения с высокой вероятностью спонтанных кровотечений. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к появлению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации, вследствие чего развивается бластный криз ПМФ.

Диагностика первичного миелофиброза

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства больных протекает подчас бессимптомно. Признаки заболевания нередко обнаруживаются неожиданно при анализе крови при профилактических осмотрах или по поводу сопутствующей патологии. Начальные клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из:

- синдрома опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не всегда соответствующая степени тяжести анемии, снижение аппетита, потеря веса, субфебрильная температура, потливость, боли в костях, суставах, кожный зуд, ухудшение течения сопутствующих заболеваний. Признаки данного синдрома можно выявить при внимательном сборе анамнеза у большинства больных;

- синдрома опухолевой пролиферации — боли и чувство тяжести в левом боку, связанные с увеличением размеров селезенки, которое можно определить при пальпаторном исследовании более чем у 90 % больных. Нередко обнаруживается также увеличение размеров печени. При длительном течении заболевания очаги экстрамедуллярного кроветворения выявляются в лимфатических узлах, позже в мягких тканях конечностей и др.;

- анемического синдрома — общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;

- тромботических осложнений — тромбозы и тромбозы сосудов различных органов и тканей, которые могут возникать даже при бессимптомном течении ПМФ и нередко служат поводом к обследованию и установлению диагноза;

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

- геморрагического синдрома — кровоточивость, петехии, кровоизлияния — может проявляться как при тромбоцитопении, так и при гипертромбоцитозе и вторичном дефиците фактора Виллебранда в связи с постоянной диссеминированной агрегацией тромбоцитов. Причиной геморрагических проявлений может быть и коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии.

Дебют ПМФ обычно наблюдается в возрасте 50–60 лет [5, 7, 9, 10]. Жалобы в начале заболевания либо отсутствуют, либо связаны с появлением болей в костях, проявлениями геморрагического синдрома. Селезенка, как правило, увеличена, плотная. Нередко наблюдается также увеличение размеров печени. При рентгенографии трубчатых костей выявляются склеротические изменения костной ткани, сочетающиеся иногда с очагами остеонекроза.

В анализах крови уровень гемоглобина в начале заболевания нормальный или несколько повышен. Анемия развивается обычно в терминальной стадии заболевания или обусловлена гемолизом. В периферической крови практически всегда обнаруживаются нормобласты. Число лейкоцитов на верхней границе нормы или умеренно повышено. В лейкоцитарной формуле отмечается сдвиг до молодых форм нейтрофилов. Количество тромбоцитов, как правило, повышено, достигая подчас $1000 \times 10^9/\text{л}$ и более с появлением в периферической крови осколков мегакариоцитов и гигантских форм тромбоцитов.

Стернальный пунктат часто оказывается «сухим» или значительно разведен периферической кровью. В трепанобиоптате наблюдается гиперплазия всех ростков миелоидного кроветворения — гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного. Гранулопоэз представлен зрелыми или созревающими клетками — палочкоядерными, сегментоядерными нейтрофилами, метамиелоцитами, миелоцитами. Мегакариоцитопоэз усилен и характеризуется наличием скоплений мегакариоцитов в очагах фиброзной ткани с отчетливыми дегенеративными признаками пикноза и деформации ядер и микрогенерацией клеток. В гистологических препаратах костного мозга, наряду с участками гиперплазированной костномозговой ткани, обнаруживаются очаги фиброза, увеличивающиеся в динамике до полного замещения фиброзной тканью. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов обычно повышен [5, 7–9, 24, 25].

С целью верификации диагноза «первичный миелофиброз» международной рабочей группой в 2007 г. разработаны диагностические критерии, утвержденные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и широко используемые в настоящее время для постановки этого диагноза [26, 27]. Критерии разделяются на большие и малые.

Большие критерии:

1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза).

2. Не соответствует критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.

3. Обнаружение *JAK2V617F* или других клональных маркеров или отсутствие признаков реактивного миелофиброза.

Малые критерии:

1. Лейкоэритробластоз периферической крови.

2. Повышение уровня лактатдегидрогеназы.

3. Анемия.

4. Пальпируемая спленомегалия.

Для установления диагноза «первичный миелофиброз» необходимо наличие 3 больших и не менее 2 малых критериев [26, 27].

После открытия патогенетической роли мутаций в гене *CALR*, в 2014 г. был проведен пересмотр диагностических критериев, составлены предложения по новым критериям диагностики ПМФ, находящиеся в настоящее время на рассмотрении ВОЗ [14]. В новой редакции диагностические критерии ПМФ состоят из 3 больших и 3 малых критериев.

Большие критерии:

1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза).

2. Не соответствует критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.

3. Обнаружение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*.

Малые критерии:

1. Наличие клональных маркеров (например, абберрантного кариотипа) или отсутствие признаков реактивного фиброза костного мозга.

2. Наличие анемии или пальпируемой спленомегалии.

3. Наличие лейкоэритробластоза периферической крови или повышение уровня лактатдегидрогеназы крови.

Для верификации диагноза «первичный миелофиброз» по вновь разработанным критериям требуется подтверждение 3 больших критериев или первого и второго больших критериев и всех 3 малых критериев [14].

Краеугольным камнем диагностики ПМФ является гистологическая оценка степени фиброза костного

мозга, проводить которую целесообразно по шкале Европейского консенсуса патоморфологов, представленной ниже [28]:

- 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.

Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням миелофиброза, представлены на рис. 1.

В течении ПМФ выделяют 2 фазы: хроническую фазу и терминальную фазу бластной трансформации, или бластный криз. По гистологической характеристике в зависимости от степени выраженности фиброза костного мозга выделяют префибротическую и фиброзную стадии заболевания.

ПМФ может быть выявлен на любом этапе своего течения. Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90 %) впервые выявленных больных. Наиболее часто встречающимися симптомами хронической фазы заболева-

ния являются повышение температуры тела, потеря массы тела, ночные поты, увеличение размеров селезенки и печени, лейкоцитоз, наличие нормобластов в периферической крови, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до молодых форм нейтрофилов [7, 25]. Диагностическим критерием бластного криза при ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток.

Для изучения вероятной продолжительности жизни больных ПМФ в 2009 г. предложена Международная прогностическая система (International Prognostic Scoring System, IPSS) [29], включающая в себя факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных: возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В прогностической системе используется балльная оценка, где каждому из признаков приписывается по 1 баллу. Международная прогностическая шкала (IPSS), позволяющая предсказать вероятную ОВ в момент постановки диагноза, представлена на рис. 2.

В 2010 г. система IPSS была модифицирована F. Passamonti et al., они присвоили 2 балла фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л вместо 1 балла. Была также изменена классификация по группам риска соответственно баллам:

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

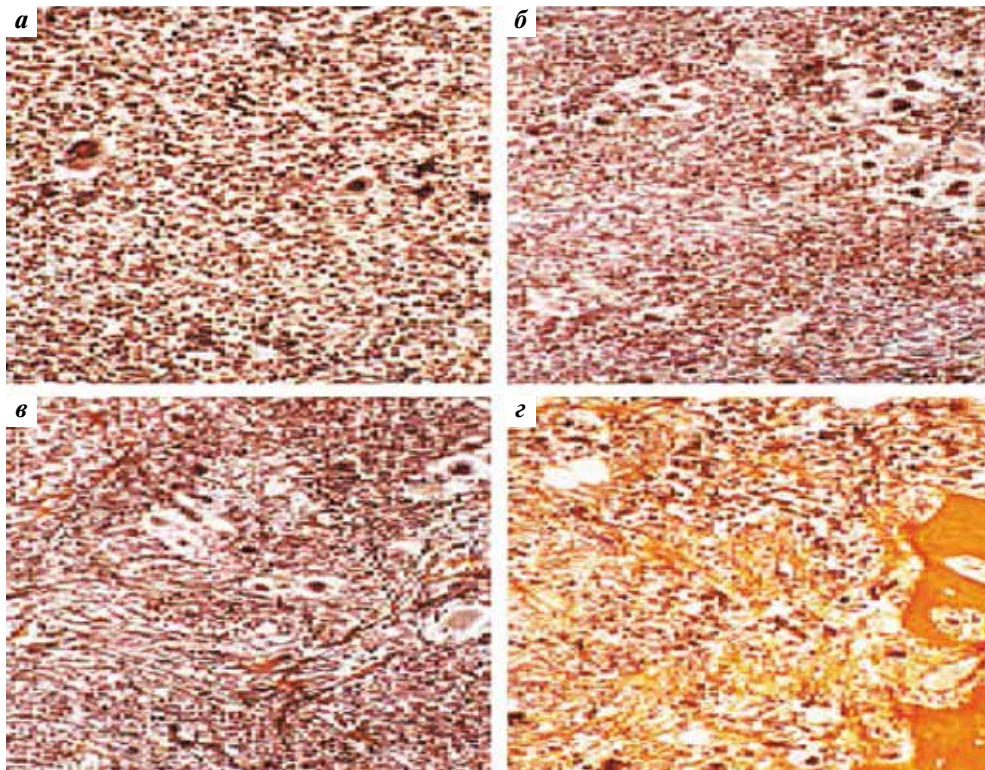


Рис. 1. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы Европейского консенсуса патоморфологов (а – MF-0; б – MF-1; в – MF-2; г – MF-3). По J. Thiele et al. [28]

• International Prognostic Scoring System (IPSS)

- 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 года
1 – промежуточный-1	ОВ 7,9 года
2 – промежуточный-2	ОВ 4,0 года
≥ 3 – высокий	ОВ 2,3 года

Рис. 2. Определение групп риска ПМФ – система IPSS [29]

Модифицированная система Dynamic IPSS (DIPSS) способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [30].

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимыми от IPSS и DIPSS прогностическими факторами выживаемости больных ПМФ также являются зависимость от гемотрансфузий [31], тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [32] и цитогенетические аномалии (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип) [33]. С учетом этих данных N. Gangat et al. система стратификации была дополнена характеристикой кариотипа, уровнем тромбоцитов и трансфузионным статусом и апробирована на 793 пациентах [34]. Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только ОВ, но и время до фазы бластной трансформации. Вновь введенные дополнения к предыдущей системе IPSS представлены на рис. 3. 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.

Для облегчения подсчета в табл. 1 и 2 приведены системы IPSS, DIPSS и DIPSS+ с указанием балльной оценки признаков.

В связи с накоплением данных о прогностической роли молекулярно-генетических нарушений для выживаемости больных ПМФ, в 2014 г. была разработана Международная мутационная прогностическая шкала (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, MIPSS) [35]. Данная шкала обладает лучшей способностью по сравнению с предыдущими шкалами в определении ОВ и беспрогрессивной выживаемости при ПМФ. Методика определения прогноза по данной шкале и его результаты представлены в табл. 3 и 4.

• Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+)

- зависимость от гемотрансфузий
- тромбоцитопения < $100 \times 10^9/\text{л}$
- неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип)

0 – низкий	ОВ 15,4 года
1 – промежуточный-1	ОВ 6,5 года
2–3 – промежуточный-2	ОВ 2,9 года
≥ 4 – высокий	ОВ 1,3 года

Рис. 3. Группы риска ПМФ – система DIPSS+ (дополнения к системе IPSS) [34]

Таблица 1. Подсчет рисков по системам стратификации IPSS и DIPSS [30]

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска	
	IPSS	DIPSS
Возраст старше 65 лет	1	1
Уровень гемоглобина < 100 г/л	1	2
Уровень лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1	1
Бласты в периферической крови равны или составляют более 1 %	1	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1	1

Таблица 2. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+ [34]

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 < $100 \times 10^9/\text{л}$	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 переливания эритроцитосодержащих сред по поводу ПМФ в анамнезе.

Таблица 3. Подсчет риска по системе стратификации MIPSS [35]

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 60 лет	1,5
Симптомы опухолевой интоксикации (конституциональные)	0,5
Гемоглобин < 100 г/л	0,5
Тромбоциты < 200 × 10 ⁹ /л	1,0
Тройной негативный статус (отсутствие мутаций в генах <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i>)	1,5
Мутации в генах <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>	0,5
Мутации в генах <i>ASXL1</i> или <i>SRSF2</i>	0,5

Таблица 4. Определение прогноза по системе стратификации MIPSS [35]

Риск по системе стратификации MIPSS	Количество баллов	Медиана ОВ, годы	Относительный риск смерти по отношению к группе низкого риска
Низкий	0–0,5	26,4	1,0
Промежуточный-1	1,0–1,5	9,7	4,7
Промежуточный-2	2,0–3,5	6,4	9,9
Высокий	4,0 и более	1,9	36,5

Данная шкала обладает самой высокой степенью предсказуемости, проста в подсчете. Обследование больного для определения риска по шкале MIPSS не требует инвазивных процедур – достаточно сбора анамнеза и взятия проб крови, при этом следует отметить, что пробы крови для молекулярно-генетического исследования могут храниться при температуре от +4 до +8 °С в течение длительного времени (до 2 нед), что облегчает их доставку для анализа.

Собственные данные

При написании статьи был проанализирован опыт диагностики и лечения 315 больных ПМФ, состоявших под наблюдением в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, в том числе 204 женщины и 111 мужчин (соотношение по полу – 2:1). Ежегодная первичная заболеваемость в Санкт-Петербурге колебалась от 0,72 до 1,56, в среднем 1,06 на 100 000 населения. Медиана возраста на момент установления диагноза составила 61,8 (16–83) года. Клинические проявления заболевания и их частота на момент установления диагноза представлены в табл. 5.

Распределение больных по степени выраженности фиброза костного мозга по результатам гистологического исследования трепанобиоптатов было следующим:

- 0 баллов – префибротическая стадия наблюдалась у 83 (26,7 %) больных;

Таблица 5. Клинические проявления ПМФ на момент диагностики заболевания

Симптомы	Частота, % (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)

- 1 балл – ретикулиновый фиброз у 63 (20,0 %) пациентов;
- 2 балла – очаговый коллагеновый фиброз у 94 (29,2 %) больных;
- 3 балла – диффузный коллагеновый фиброз у 75 (24,2 %) пациентов.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга было выполнено у 76 больных. Нормальный кариотип из них обнаружен у 55 (72,4 %); митозов не было получено у 6 (7,9 %) пациентов. Цитогенетические аномалии выявлены у 15 (19,7 %) больных. Характер генетических aberrаций был разнонаправленным, обнаруживались как структурные, так и количественные нарушения кариотипа. Комплексный кариотип при этом был выявлен у 2 больных.

Молекулярно-генетические исследования на наличие мутации *JAK2V617F* было выполнено у 69 больных. Мутация гена *JAK2V617F* была выявлена у 47 (68,1 %) пациентов.

Стратификация больных ПМФ по группам риска представлена в табл. 6.

Десятилетняя ОВ больных ПМФ составила 44,4 % с медианой 7,6 года. Прогрессирование болезни в фазу бластного криза за время наблюдения произошло у 18 (5,7 %) больных (медиана от постановки диагноза до бластной трансформации – 5,1 года).

Лечение больных первичным миелофиброзом

Целью терапии больных ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. Терапия хронической фазы ПМФ проводится, как правило, с помощью цитостатических лекарственных препаратов или препаратами интерферонов в виде монотерапии или их сочетанного использования. В фазе бластного криза лечение осуществляется по

Таблица 6. Распределение больных по группам риска по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+

Система стратификации	Число 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)

программам терапии острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных. Для купирования анемии проводятся переливания эритроцитсодержащих сред. При наличии тромбоцитопении с риском развития жизнеугрожающих кровотечений прибегают к переливанию тромбоцитного концентрата. Лицам пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями должна проводиться соответствующая терапия. Инфекционные осложнения, часто возникающие на фоне лейкопении, требуют активной противомикробной терапии.

До окончания обследования при первоначальной постановке диагноза для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза, особенно на фоне спленомегалии, используется гидроксикарбамид (Гидреа) в дозе 10–40 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов. После определения группы риска ПМФ должна применяться специальная адаптированная терапия [7, 8, 25, 36].

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

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS);
- наличие и степень выраженности конституциональных симптомов и спленомегалии;
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) (гемопозитических стволовых клеток).

В общем виде рекомендуемый алгоритм лечения больных ПМФ приведен на рис. 4 [7, 36].

Следует учесть, что алло-ТКМ (гемопозитических стволовых клеток) с учетом возраста больных ПМФ, сопутствующих заболеваний и риска посттрансплантационной летальности может применяться у ограниченного числа пациентов, когда риск возникающих



Рис. 4. Алгоритм лечения больных ПМФ [7, 36]

осложнений меньше предполагаемого риска прогрессирования заболевания и вероятная продолжительность жизни может быть увеличена с помощью данного метода лечения.

Существенно ограничивают использование алло-ТКМ, которая остается единственным методом, позволяющим достичь полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов, патогенетические особенности заболевания, связанные с поражением стромы костного мозга, обуславливающие плохое приживление трансплантата.

Медикаментозные препараты остаются основным средством лечения больных ПМФ. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но, при правильном подходе, позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Традиционными средствами, применяющимися для лечения ПМФ, являются цитостатики: гидроксикарбамид (гидреа), цитозар (цитарабин), меркаптопурин и др., которые назначаются, как правило, в качестве монотерапии в малых дозах, подобранных индивидуально с учетом эффективности и переносимости у каждого конкретного пациента. Так, гидроксимочевина назначается в дозе 10–40 мг/кг/сут, меркаптопурин – 1–2 мг/кг/сут, цитарабин – 10–20 мг/м²/сут 10–14 дней каждый месяц. Целью применения цитостатических средств является сдерживание пролиферации опухолевой ткани и контроль показателей крови [7].

Для лечения больных ПМФ используются также препараты интерферона альфа (альтевир, интрон А, реалдирон, роферон А, реаферон ЕС и др.), особенно у молодых пациентов. Наибольшая эффективность препаратов интерферона альфа наблюдается у больных в хронической фазе болезни. При бластном кризе ПМФ эффективность терапии указанными средствами не доказана. Сочетанные назначения цитостатических средств с препаратами интерферона альфа могут повысить эффективность и позволяют снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости [7].

С целью стимуляции эритропоэза, купирования анемии и уменьшения потребности в трансфузиях эритроцитов используются эритропоэзстимулирующие препараты (эритроestim, эпрекс, рекормон, аранесп и др.). Указанные средства используются с осторожностью, обусловленной предположениями о взаимодействии их с рецепторами опухолевых клеток, способствующих более быстрому прогрессированию опухоли и увеличению риска бластной трансформации. Препараты применяются в стандартных дозах 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю с одинаковой эффективностью. Возможно также применение пролонгированных форм – дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3–4 нед. Общая эффективность введения эритропоэтинов составляет в среднем 56 % и длится около года. Вероятность ответа снижается при наличии трансфузионной зависимости и спленомегалии [37]. Уровень эн-

догенного эритропоэтина более 125 МЕ/л также предполагает низкую вероятность ответа.

Кортикостероидные гормональные препараты также используют при лечении больных ПМФ. Они имеют многогранный механизм действия в виде торможения межклеточной кооперации иммунной системы и снижения секреции цитокинов, уменьшения пролиферации фибробластов и образования соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, стимулируют апоптоз опухолевых клеток, уменьшают проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Терапевтический эффект проявляется в виде быстрого (хотя нестойкого) уменьшения симптомов опухолевой интоксикации. Относительным противопоказанием к их применению является наличие сахарного диабета и остеопении [7].

В последние годы для лечения больных ПМФ используются иммуномодуляторы, к которым относятся талидомид, леналидомид и помалидомид. Из этой группы лечебных препаратов в Российской Федерации зарегистрирован только леналидомид (ревлидид). Механизм их действия основан на регуляции иммунной системы и блокировании ангиогенеза. Они способны также тормозить продукцию факторов некроза опухоли альфа и бета, других цитокинов (IL-1 бета, IL-6, IL-12, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Таким образом, предполагаемым механизмом их действия является торможение активности цитокиновых сигнальных путей. Иммуномодуляторы применяются как в виде монотерапии [8, 36], так и в комбинации с кортикостероидами. При монотерапии леналидомид используется в дозе 10–25 мг ежедневно постоянно в течение 21 дня 25-дневного цикла. Его комбинация с дексаметазоном или преднизолоном повышает эффективность лечения и снижает токсичность. Доза преднизолона – 0,5 мг/кг/сут или 15–30 мг/сут с постепенным уменьшением до минимально эффективной [24]. Использование леналидомида наиболее эффективно при наличии делеции 5q, анемии и спленомегалии [36]. Наиболее частыми гематологическими осложнениями использования ревлидида являются развитие нейтропении и тромбоцитопении. С учетом повышенного риска тромбозов при лечении иммуномодуляторами показан профилактический прием доз ацетилсалициловой кислоты. Применение препаратов-иммуномодуляторов категорически запрещается женщинам детородного возраста без адекватной контрацепции.

Арсенал лекарственных препаратов, используемых при лечении больных ПМФ, постоянно пополняется. Так, большие перспективы улучшения выживаемости и качества жизни больных связаны с недавно разработанными ингибиторами янускиназ – медикаментами, блокирующими активность JAK2-киназы. Данные лекарственные средства – первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT.

Эти препараты влияют и на мутантный (*JAK2V617F*) и на «дикий» тип *JAK*-киназа, что делает их эффективными и при лечении больных ПМФ с негативной мутацией *JAK2V617F* [38]. В России для лечения пациентов с ПМФ и миелофиброзом, развившимся на фоне истинной полицитемии (постполицитемическим) и эссенциальной тромбоцитемии (посттромбоцитемическим), зарегистрирован и разрешен к применению препарат Джакави (руксолитиниб) компании «Новартис Фарма». Рекомендуемая начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в день для пациентов с уровнем тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в день внутрь.

В двух международных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II сравнения эффективности руксолитиниба с плацебо и стандартной клинической практикой было показано значительное преимущество руксолитиниба. У подавляющего большинства (97 %) больных ПМФ размеры селезенки уменьшились, целевое уменьшение объема селезенки на 35 % было достигнуто у 28–41,9 % пациентов, данный эффект оказался стойким у большинства больных. Также у практически всех исследуемых было достигнуто существенное уменьшение выраженности симптомов, прибавка массы тела, улучшение физической активности. У значительной части пациентов произошла нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов. Основным результатом исследований было уменьшение риска летального исхода при лечении руксолитинибом в 2 раза по сравнению как с плацебо, так и со стандартной клинической практикой [38–40]. Несмотря на высокую стоимость значительное преимущество в эффективности позволяет руксолитинибу превосходить традиционную терапию по показателям «стоимость – полезность» и «стоимость – эффективность» [41].

Несмотря на успехи, достигнутые при применении иммуномодуляторов и ингибиторов янускиназы, алло-ТГСК остается единственным методом, позволяющим достичь полного гематологического ответа. Существенным ограничением возможностей применения данного метода, как уже было отмечено выше, являются:

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

Проведение алло-ТКМ может быть рекомендовано больным ПМФ промежуточного-2 и высокого риска по системам IPSS и DIPSS+ преимущественно молодого возраста при длительности заболевания не более 1–2 лет [7, 8, 25, 36].

При массивной спленомегалии с синдромом гиперспленизма, компрессией внутренних органов и сосудов и недостаточном эффекте медикаментозной терапии, нарастающей кахексии показана спленэктомия [2, 42].

У большинства больных после спленэктомии происходит уменьшение конституциональных симптомов и выраженности цитопении. ОВ пациентов после спленэктомии составляет около 2 лет и не влияет на общую продолжительность жизни больных ПМФ, при этом тромбоцитопения до спленэктомии является фактором, негативно влияющим на продолжительность жизни. Послеоперационная летальность достигает 5–10 %. Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде является тромбоз абдоминальных вен, кровотечения и инфекции, которые возникают у 30–50 % пациентов [43].

Длительное увеличение размеров печени и селезенки с очагами экстрамедуллярного кроветворения нередко приводит к развитию портальной гипертензии. Для профилактики жизненно опасных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка прибегают к хирургическим вмешательствам с целью наложения портальных анастомозов, снижающих портальную гипертензию. При выраженной спленомегалии применяется также лучевая терапия [8, 25].

Среди средств сопроводительной терапии чаще всего используются переливания компонентов крови. Трансфузии эритроцитов показаны при наличии анемического синдрома с уровнем гемоглобина 70 г/л и ниже, а при анемии на фоне сердечно-сосудистых заболеваний – 90 г/л. Неотложным показанием к переливанию концентрата тромбоцитов является уровень кровяных пластинок $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, особенно при фебрильной лихорадке, геморрагическом синдроме, инфекционных осложнениях. Внедрение эритропоэстимулирующих препаратов в последние годы привело к снижению объема гемотрансфузий при лечении больных ПМФ [7].

Применение трансфузий эритроцитов, оказывающих быстрый лечебный эффект, ведет к депонированию железа в печени, костном мозге и в других органах. После 20–25 переливаний эритроцитов, как правило, развивается вторичный гемосидероз с интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Перегрузка железом может быть скорректирована хелатерной терапией деферазироксом. Деферазирокс (эксиджад) назначается внутрь 1 раз в сутки, натощак, за 30 мин до еды в суточной дозе 20 мг/кг массы тела. Уменьшение гемосидероза костного мозга может улучшить и гемопоэз [7, 8, 36].

Лечение подавляющего большинства из 315 больных, наблюдавшихся в РосНИИГТ, проводилось с использованием монотерапии. Так, у 258 (81,9 %) пациентов применялась гидроксимочевина, у 66 (21,0 %) – препараты интерферона, кортикостероидные гормональные препараты – у 35 (1,1 %) больных. Спленэктомия выполнена у 10 (3,2 %) больных, а на-

ложение портокавальных анастомозов у 1 пациентки. Алло-ТКМ была выполнена у 1 больной [9].

Заключение

Представления о патогенезе ПМФ, диагностические и терапевтические возможности оказания помощи больным ПМФ в настоящее время качественно расширились. В диагностическом отношении следует подчеркнуть, что ПМФ до настоящего времени является тяжелым заболеванием с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, развитием симптомов интоксикации (конституциональных симптомов) и очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени, селезенке и других органах. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПМФ, в установлении роли JAK-STAT сигнального пути цитокинового каскада в становлении и развитии заболевания. Создана международная унифицированная система

критериев диагностики, прогноза, мониторинга и оценки ответа на лечение. В течении ПМФ выделяют хроническую фазу и фазу бластного криза, отражающие степень прогрессирования заболевания. Для определения прогноза и терапевтической тактики используются системы стратификации больных по группам риска – IPSS, DIPSS и DIPSS+. Существующие методы лечения ПМФ направлены на сдерживание прогрессирования заболевания, профилактику осложнений и купирование его проявлений. Вместе с тем в практику терапии ПМФ внедряются новые инновационные лекарственные препараты – иммуномодуляторы и ингибиторы янускиназ. Последние обладают таргетным, прицельным механизмом действия, направленным на коррекцию ключевого звена патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK2-STAT. Это дает основание надеяться на значительное повышение результатов лечения опухолевого процесса с повышением продолжительности и качества жизни больных ПМФ.

ЛИТЕРАТУРА

- Heuck G. Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp Knochenmarksbefund. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1879;78.
- Mesa R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009;113(22):5394–400.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6(4):372–5.
- Абдулкадыров К.М., Блинов М.Н., Щербакова Е.Г. и др. Дифференциальная диагностика идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза. Л., 1985. 26 с. [Abdulkadyrov K.M., Shcherbakova E.G. et al. Differential diagnosis of idiopathic myelofibrosis and chronic myeloid leukemia. L., 1985. 26 pp. (In Russ.)].
- Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер-Принт СПб, 2006. 447 с. [Abdulkadyrov K.M. Clinical hematology: a handbook. St. Petersburg: Piter: Piter-Print SPb, 2006. 447 pp. (In Russ.)].
- Абдулкадыров К.М. Хронический лейкоз-ретикулоз (некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения). Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1973. 35 с. [Abdulkadyrov K.M. Chronic leukemia-reticulosis (some questions of pathogenesis, clinical picture and treatment). Dissert. D. Sci. L., 1973. 35 pp. (In Russ.)].
- Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. *Вестник гематологии* 2013;9(3):44–78. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Diagnostic criteria and current treatment of primary myelofibrosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2013;9(3):44–78. (In Russ.)].
- Vannucchi A.M. Management of myelofibrosis. *ASH Education Program Book* 2011;2011(1):222–30.
- Shuvaev V., Abdulkadyrova A., Udaleva V. et al. Primary myelofibrosis – a survey based on the 20-years' experience of a single center. *Haematologica* 2013;98(Suppl. 1, June 2013):624.
- Rollison D.E., Howlader N., Smith M. T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52.
- Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*;7(4):387–97.
- Martyré M.C. Critical review of pathogenetic mechanisms in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Curr Hematol Rep* 2003;2(3):257–63.
- Vannucchi A.M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations. *Haematologica* 2008;93(7):972–6.
- Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014;28(7):1407–13.
- Tefferi A., Solberg L.A., Silverstein M.N. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000;109(2):141–9.
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–90.
- Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–405.
- Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8520–30.
- Cho S.Y., Xu M., Roboz J. et al. The Effect of CXCL12 processing on CD34⁺ cell migration in myeloproliferative neoplasms. *Cancer Res* 2010;70(8):3402–10.
- Schmitt A., Jouault H., Guichard J. et al. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood* 2000;96(4):1342–7.
- Massa M., Rosti V., Ramajoli I. et al. Circulating CD34⁺, CD133⁺, and vascular endothelial growth factor receptor 2 – positive endothelial progenitor cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5688–95.
- Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363(12):1117–27.
- Tefferi A., Vaidya R., Caramazza D. et al. Circulating interleukin(IL) – 8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently

- prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1356–63.
24. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761–70.
25. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(2):141–50.
26. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. 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. *Blood* 2007;110(4):1092–7.
27. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51.
28. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128–32.
29. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2008;113(13):2895–901.
30. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. et al. 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). *Blood* 2009;115(9):1703–8.
31. Tefferi A., Siragusa S., Hussein K. et al. 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. *Am J Hematol* 2010;85(1):14–7.
32. Patnaik M.M., Caramazza D., Gangat N. et al. 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. *Eur J Haematol* 2010;84(2):105–8.
33. Hussein K., Pardanani A.D., Van Dyke D.L. et al. International Prognostic Scoring System – independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2009;115(3):496–9.
34. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392–7.
35. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT project. *Blood* 2014;(56th ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6–9, 2014):P405.
36. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117(13):3494–504.
37. Huang J., Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol* 2009;83(2):154–5.
38. Yacoub A., Odenike O., Verstovsek S. Ruxolitinib: long-term management of patients with myelofibrosis and future directions in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(4):350–9.
39. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.-J. et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122(25):4047–53.
40. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(9):799–807.
41. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. Клинические и экономические преимущества применения руксолитиниба по сравнению с традиционной терапией при лечении миелофиброза. Практическая фармакоэкономика. Том II. Онкология, онкогематология, психоневрология, ревматология, гинекология, бронхопульмонология, гастроэнтерология, трансплантология (научный сборник). М.: Фарм Медиа, 2013. С. 77–92. [Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Abdulkadyrov K.M. Clinical and economic advantages of ruxolitinib usage compared with traditional myelofibrosis therapy. Practical pharmacoeconomics. Volume II. Oncology, oncohematology, neurology, rheumatology, gynecology, pulmonology, gastroenterology, transplantation (scientific book). М.: Farm Media, 2013. Pp. 77–92 (In Russ.)].
42. Quintás-Cardama A., Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer* 2012;118(4):870–7.
43. Kassam D., Thomas E.J. Morbidity and mortality of incidental splenectomy. *Can J Surg* 1977;20:209–14.