

С 3 по 6 декабря 2016 г. проходила 58-я ежегодная конференция Американского гематологического общества (ASH) в г. Сан-Диего (США). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, посвященных миелопролиферативным заболеваниям.

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Материалы 58-й ежегодной конференции Американского гематологического общества (декабрь 2016 г., Сан-Диего)

Materials of the 58th Annual American Hematology Society Meeting (December, 2016; San Diego)

Злокачественные миелопролиферативные заболевания

Malignant Myeloproliferative diseases

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева

AL Melikyan, IN Subortseva

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

Получено: 28 января 2017 г.

Received: January 28, 2017

Принято в печать: 13 февраля 2017 г.

Accepted: February 13, 2017

Для переписки: Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

For correspondence: Irina Nikolaevna Subortseva, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel: +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящей публикации представлен обзор тезисов и докладов, посвященных диагностике, оценке риска тромботических и геморрагических осложнений, современным методам терапии и качеству жизни больных с классическими Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ).

полицитемией (ИП) при проведении терапии интерфероном- α (ИФН- α). Мониторинг МО имеет важное значение для оценки терапевтического потенциала препаратов ИФН- α и может быть параметром для мониторинга длительности МО. Таким образом, актуален вопрос о высокочувствительных лабораторных методах, обеспечивающих наиболее точную количественную оценку молекулярного маркера (JAK2V617F).

ДИАГНОСТИКА МПЗ

Определение аллельной нагрузки JAK2V617F представляет собой суррогатный маркер оценки размера опухолевого клона, т. е. количества злокачественных клеток в периферической крови. В литературе много сообщений о возможности достижения длительных молекулярных ответов (МО) у пациентов с истинной

R. Jager и соавт. провели оценку четырех различных методов мониторинга аллельной нагрузки JAK2V617F:

- 1) цифровая капельная полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- 2) секвенирование следующего поколения;
- 3) количественная ПЦР;
- 4) аллель-специфическая ПЦР.

При секвенировании следующего поколения использовалась панель из 54 генов, что позволило изучить клональную картину заболевания. Для того чтобы определить характеристики различных методов количественной оценки аллельной нагрузки, авторы протестировали цифровую капельную ПЦР с использованием серийных разведений JAK2V617F положительного образца в JAK2V617F-негативной ДНК. Анализ показал, что нижний порог чувствительности для JAK2V617F равен 0,01 % с частотой ложноположительных ответов, равной нулю. Затем осуществлялась количественная оценка нагрузки JAK2V617F на момент диагностики и в динамике. Исследование проведено у 51 больного ИП, который получал ИФН- α . Выполняли количественную ПЦР, аллель-специфическую ПЦР и секвенирование следующего поколения. Корреляция с производными параметрами цифровой капельной ПЦР была лучше для секвенирования следующего поколения ($R^2 = 0,998$), а затем количественной ПЦР ($R^2 = 0,976$) и аллель-специфической ПЦР ($R^2 = 0,951$).

В случаях, если аллельная нагрузка JAK2V617F ≥ 10 %, показана высокая конкордантность между различными методиками, в то время как при аллельной нагрузке JAK2V617F < 10 % выявлены значительные отклонения от протестированной методики цифровой капельной ПЦР. Таким образом, авторы предполагают, что цифровая капельная ПЦР является наиболее оптимальным методом для мониторинга минимальной остаточной болезни у больных ИП. В данном исследовании повторное применение методики цифровой капельной ПЦР в 2 случаях ИП позволило определить аллельную нагрузку JAK2V617F 46 и 28 % в двух последовательных образцах (до и в процессе терапии). В то же время при использовании аллель-специфической ПЦР не обнаружено мутации V617F гена *JAK2* во втором образце. У 2 пациентов цифровая капельная ПЦР выявила остаточный клон с аллельной нагрузкой 3,02 и 2,39 % в 68 и 138 нед. после начала терапии ИФН- α соответственно. Дальнейший мониторинг показал устойчивое снижение аллельной нагрузки до 1,53 и 0,20 % в 171 и 217 нед. терапии соответственно.

Проведение секвенирования следующего поколения на момент диагностики и в динамике (96 образцов от 48 больных ИП) позволило идентифицировать дополнительные мутации в 17 генах. Наиболее часто встречаются мутации генов *TET2*, *RNF6*, *ASXL1* и *CEBPA*. Анализ в динамике продемонстрировал изменения в клональной картине заболевания при проведении терапии. В частности, в 2 случаях диагностирована ИП с *TET2*- и *JAK2*-позитивными клонами у 1 больного. Исследование в динамике показало снижение аллельной нагрузки на 13 и 59 % соответственно, что является значимым аргументом против определения мутации гена *TET2* как маркера резистентности к ИФН- α . У 3 пациентов выявлен клон с мутацией гена *RNF6*. Прогностическое значение данной мутации достоверно не определено: отмечено снижение аллельной нагрузки *JAK2* у 2 пациентов и ее увеличение в 3-м наблюдении.

Таким образом, терапия ИФН- α позволяет индуцировать глубокий МО у ряда больных МПЗ, однако необходимы высокоточные и высокочувствительные

методики детекции минимальной аллельной нагрузки JAK2V617F [Jager R, et al. Monitoring Molecular Response, Minimal Residual Disease and Clonal Structures in Polycythemia Vera Patients Treated with Interferon Alpha].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА-А ПРИ МПЗ

Циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом считается первой линией лечения у пациентов с ИП и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) высокого риска. Результаты клинических исследований продемонстрировали существенное снижение риска тромбоцитических осложнений у больных ИП в сравнении с пациентами, которые получали только симптоматическую терапию (PVSG; Fruchtman SM et al., 1997) и ЭТ (PT1; Harrison CN et al., 2005). Гидроксикарбамид отличается удовлетворительной переносимостью у большинства пациентов. Препарат снижает риск тромбоцитических осложнений. Однако имеются сообщения о возможном его лейкозогенном эффекте.

Препараты ИФН- α применяются в клинической практике при МПЗ более 30 лет. В ряде неконтролируемых исследований II фазы независимо друг от друга показана высокая частота гематологических, клинических (уменьшение селезенки) и длительных МО (снижение аллельной нагрузки JAK2V617F) у больных ИП. PROUD-PV — рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование III фазы по сравнению эффективности, безопасности и переносимости терапии пегилированным интерфероном- α (пегИФН- α ; пролин-пегИФН- α 2b — AOP2014) с гидроксикарбамидом у пациентов с ИП. Основным оцениваемым показателем в исследовании является определение частоты и скорости достижения полных клинико-гематологических ответов к 12 мес. терапии. Полный клинико-гематологический ответ определен как нормальный уровень гематокрита, лейкоцитов и тромбоцитов, отсутствие спленомегалии и отсутствие кровопусканий в предыдущие 3 мес. В качестве важного дополнительного показателя оценивается аллельная нагрузка JAK2V617F. В исследование включено 257 пациентов с впервые установленным диагнозом ИП (критерии ВОЗ 2008 г.), которые либо не получали терапии (62 %), либо получали гидроксикарбамид не менее 3 лет без достижения полного ответа или с развитием непереносимости препарата (38 % больных). Тромботические события в анамнезе зарегистрированы у 19 % больных. Лечение начинали с минимальной дозировки с постепенным увеличением. Увеличение дозы препаратов было выполнено в обеих группах: 50–500 мкг AOP2014 каждые 2 нед. или 500–3000 мг гидроксикарбамида ежедневно. Переносимость препаратов была удовлетворительной. К 12 мес. терапию прекратило 15 % пациентов в обеих группах. Отказ от лечения был обусловлен административными причинами (отсутствие возможности посещать больницу 1 раз в 2 нед.).

К 12 мес. терапии полный клинико-гематологический ответ достигнут у 43,1 % больных, получавших AOP2014, по сравнению с 45,6 % в группе гидрокси-

карбамида ($p = 0,0028$). Оценка полного клинического ответа представляет определенные трудности, т. к. медиана размера селезенки была нормальной на момент включения пациентов в исследование. В группе больных, получающих АОР2014, полный гематологический ответ получен у 45 % пациентов. Средние значения гематокрита снизилась с 48 до 42 %, лейкоцитов — с 12 до 6×10^9 /л, тромбоцитов — с 530 до 260×10^9 /л. Необходимость в проведении кровопусканий в течение 3 мес. снизилась с 86 до 6 %. Полный или частичный МО получен у 37 % пациентов. Аллельная нагрузка JAK2V617F снизилась с 42,5 до 28,7 %. Препарат АОР2014 показал значительно лучшую переносимость, чем гидроксикарбамид. В целом нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией, зарегистрированы у 59,6 % пациентов в группе АОР2014 по сравнению с 75,6 % в группе гидроксикарбамида ($p < 0,05$). Не было различий в отношении НЯ, представляющих особый интерес при назначении интерферона (аутоиммунные, психические) или в отношении осложнений ИП (сердечно-сосудистые заболевания). Ожидается, что пегИФН- $\alpha 2b$ будет зарегистрирован в качестве терапии первой линии ИП [Gisslinger H, et al. Final Results from PROUD-PV a Randomized Controlled Phase 3 Trial Comparing Peginterferon Alfa-2b to Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients. Blood. 2016;128(22): Abstract 475].

В клиническое исследование MPD-RC-112 (NCT01258856) включали больных ЭТ и ИП из группы высокого риска (возраст старше 60 лет, тромботические осложнения в анамнезе, высокий уровень тромбоцитов, симптоматическая спленомегалия, неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания) с диагнозом, установленным не ранее 3 лет от начала клинического исследования. Пациенты не получали циторедуктивной терапии, или им проводилась терапия гидроксикарбамидом менее 3 мес. Пациенты стратифицированы 1:1 (ИП/ЭТ) и рандомизированы в группы пегИФН- $\alpha 2a$ или гидроксикарбамида.

Основным контролируемым показателем была оценка полного гематологического ответа согласно критериям Европейской организации по изучению и лечению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) к 12 мес. терапии. Запланированный промежуточный анализ проведен после включения в исследование 75 пациентов, получавших терапию в течение 12 мес. Сравнимые группы были сопоставимы по таким признакам, как тромбозы в анамнезе, эритромелалгия, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия). Однако возраст был значительно старше в группе больных, получающих гидроксикарбамид. Общий ответ на терапию, полные и частичные гематологические ответы составили 69 ($n = 39$), 33 ($n = 13$) и 36 % ($n = 14$) соответственно в группе гидроксикарбамида и 81 ($n = 36$), 28 ($n = 10$) и 53 % ($n = 19$) в группе пегИФН- α . Участие в исследовании прекратило 7 пациентов, рандомизированных в группу терапии гидроксикарбамидом (НЯ — 1, отказ пациента — 5, несоблюдение протокола — 1), и 3 пациента, рандомизированных в группу пегИФН- α (НЯ — 1, решение врача — 1, отказ пациента — 1). При ЭТ полные и частичные гематологические ответы получены у 7 (44 %) и 4 (25 %) пациентов из

Таблица 1. Частота нежелательных явлений III степени, зарегистрированных более чем у 10 % больных в группах терапии гидроксикарбамидом и пегилированным интерфероном- α

Нежелательное явление	Гидроксикарбамид ($n = 36$)	пегИФН- α ($n = 36$)	p
Боль в животе	1 (3 %)	5 (14 %)	0,09
Анемия	2 (6 %)	4 (11 %)	0,40
Депрессия	—	5 (14 %)	0,02
Диарея	3 (8 %)	4 (11 %)	0,69
Одышка	—	5 (14 %)	0,02
Усталость	2 (6 %)	6 (17 %)	0,13
Гриппоподобный синдром	1 (3 %)	4 (11 %)	1,16
Раздражение в месте инъекции	—	5 (14 %)	0,02
Лейкопения	2 (6 %)	4 (11 %)	0,40
Нейтропения	4 (11 %)	2 (6 %)	0,40
Болевой синдром	2 (6 %)	8 (22 %)	0,04
Зуд	1 (3 %)	4 (11 %)	0,16

группы гидроксикарбамида соответственно; в группе пегИФН- α общий ответ отмечен у 6 (40 %) пациентов ($p = 0,83$). При ИП полные и частичные гематологические ответы наблюдались соответственно у 6 (26 %) и 10 (44 %) пациентов, получавших гидроксикарбамид, и у 4 (19 %) и 13 (62 %) — пегИФН- α ($p = 0,58$). Уменьшение размеров селезенки до нормы к 12 мес. терапии зарегистрировано в 2 (29 %) из 7 и в 5 (71 %) из 7 случаев при терапии гидроксикарбамидом и пегИФН- α соответственно. У 38 пациентов с ИП частота проведения кровопусканий через 12 мес. была 0/18 (0 %) vs 5/20 (20 %) в сравниваемых группах ($p = 0,02$). НЯ IV степени не зарегистрированы. НЯ III степени имели место у 5 (14 %) из 36 больных, получавших гидроксикарбамид, и у 16 (44 %) из 36 в группе пегИФН- α . Гематологические НЯ составили 4/36 (11 %) vs 8/36 (22 %), а негематологические — 5/36 (14 %) vs 16/36 (44 %) в сравниваемых группах (табл. 1).

Таким образом, по данным предварительного анализа не выявлено различий в частоте достижения полного гематологического ответа у больных ИП и ЭТ в зависимости от проводимой терапии (гидроксикарбамид или пегИФН- α) [Mascarenhas JO, et al. Interim Analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. Blood. 2016;128(22): Abstract 479].

Известно, что клиническими проявлениями МПЗ, существенно снижающими качество жизни пациентов, являются симптомы опухолевой интоксикации/конституциональные симптомы. Влияние первой линии терапии на конституциональные симптомы при ИП и ЭТ было изучено в исследовании MPD-RC-112 (NCT01258856). Конституциональные симптомы и качество жизни были оценены с помощью опросников MPN-SAF и QLQ-C30 TSS исходно и через 3, 6, 9 и 12 мес. терапии. НЯ, связанные с терапией ИФН- $\alpha 2a$, были оценены с помощью дополнительного опросника. В исследование включено 168 больных, однако анализу подвергнуто 73 из них (37 пациентов получали гидроксикарбамид, 36 — пегИФН- $\alpha 2a$). Средний воз-

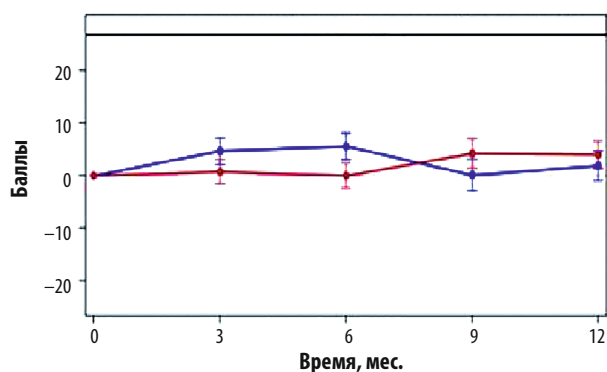


Рис. 1. Изменение состояния пациентов согласно опроснику MPN-SAF TSS. Синим цветом обозначена группа больных, получавших гидроксикарбамид, красным — пегИФН-α2а [Mesa RA, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 4271]

Fig. 1. Changes in patients' state according to MPN-SAF TSS questionnaire. A group of patients on hydroxycarbamide is marked with blue, patients on pegIFNα2a are marked with red [Mesa RA, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 4271]

раст составил 60 лет (диапазон 19–84 года), женщин было 32 (44 %). Соотношение ЭТ/ИП составило 30 (41 %)/43 (59 %). Тромботические осложнения в анамнезе были у 19 (26 %) пациентов, у 16 (22 %) имела место спленомегалия с пальпируемой селезенкой. Исходные характеристики в группах были сопоставимы, за исключением возраста (средний возраст 66 лет в группе гидроксикарбамида и 54 года в группе пегИФН-α2а; $p < 0,001$).

На момент включения в исследование средняя сумма баллов согласно опроснику MPN-SAF составила 15,4 (диапазон 0–52,2 балла). У больных ЭТ и ИП этот показатель составил 12,6 и 17,3 балла соответственно. Наиболее часто из симптомов больные отмечали усталость (65/73, 89 %) и бессонницу (47/73, 64 %), наиболее редко — лихорадку (8/72, 11 %). Опросник QLQ-C30 TSS позволяет охарактеризовать общее состояние здоровья, общее качество жизни в процентах. Среднее значение составило 73,3 %, что сопоставимо с показателями в популяции здорового населения (в среднем 71,2 %) и лучше, чем у больных с солидными опухолями (в среднем 61,3 %). В группах ИП и ЭТ показатели опросника QLQ-C30 TSS не отличались.

В группе гидроксикарбамида пациенты исходно отмечали ухудшение в отношении общего качества жизни, усталости, чувства быстрого насыщения пищей, зуда, боли в костях и лихорадки ($p < 0,05$). В группе пегИФН-α2а установлено улучшение в отношении дискомфорта и боли в животе, но ухудшение в отношении головной боли, кашля, раздражения в месте инъекции, ухудшения зрения ($p < 0,05$). Проблема концентрации внимания в группе пегИФН-α2а была значительно серьезнее в сравнении с группой гидроксикарбамида к 9 мес. терапии ($p = 0,04$). Качество жизни было существенно хуже в группе больных, получавших гидроксикарбамид, к 3 и 6 мес. терапии ($p = 0,009$). Однако эти различия нивелировались к 9 и 12 мес. (рис. 1).

У 62 больных с выраженными конституциональными симптомами частота полных гематологических ответов к 12 мес. терапии составила 37 % (23/62). Раз-

личия между пациентами в зависимости от получения полного гематологического ответа заключались только в изменении настроения и либидо.

Таким образом, терапия пегИФН-α2а связана с улучшением конституциональных симптомов в сравнении с гидроксикарбамидом. Однако со временем данное превосходство нивелируется. Пациенты отмечают появление НЯ при длительном применении пегИФН-α2а. В сравниваемых группах ухудшение общих симптомов наблюдалось у больных с полным МО, что, возможно, связано с отрицательным влиянием проводимой терапии на настроение и либидо [Mesa RA, et al. Impact on MPN Symptoms and Quality of Life of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: Interim Analysis Results of Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial. Blood. 2016;128(22): Abstract 4271].

Терапия ИФН-α имеет ряд преимуществ у пациентов с МПЗ, включая достижение МО, возможность длительных ремиссий после прекращения лечения. С целью оценить отдаленные результаты после прекращения терапии ИФН-α и клиническую значимость достижения МО проведена оценка рецидивов, прогрессирования заболевания с исходом в миелофиброз/вторичный острый лейкоз и тромбозов у больных МПЗ после отмены терапии ИФН-α.

В исследование включено 149 больных: 78 — с ИП, 61 — с ЭТ и 10 — с первичным миелофиброзом (ПМФ). Причины выбора ИФН-α: молодой возраст ($n = 75$), резистентность/непереносимость предыдущей терапии ($n = 40$), беременность ($n = 4$) и другие причины ($n = 30$). Средний возраст на момент начала терапии составил 49,5 года (диапазон 39–60 лет), а медиана времени от постановки диагноза МПЗ была 2 года (диапазон 0,6–6,8 года). Тромботические осложнения в анамнезе имели место у 64 больных. Молекулярная характеристика: мутация JAK2V617F обнаружена у 123 больных, CALR — у 15, MPL — у 5. У 1 пациента выявлена мутация в экзоне 12 гена JAK2. Тройное негативное МПЗ установлено у 5 больных. В 47 случаях проведено секвенирование следующего поколения, которое позволило выявить дополнительные мутации в 15 генах. Полный гематологический ответ получен у 123 (83 %) больных, частичный — у 16, неудача терапии констатирована в 10 наблюдениях. Причины прекращения терапии ИФН-α: НЯ у 79 (53 %) больных, длительный гематологический ответ — у 52 (35 %), другие причины — у 18 (12 %). Медиана продолжительности лечения ИФН-α составила 28,3 мес. (диапазон 10–45 мес.). На момент прекращения терапии полная гематологическая ремиссия достигнута у 114 (77 %) больных, частичная — у 17 (11 %), отсутствие ответа отмечено у 18 (12 %) пациентов. На момент начала терапии ИФН-α медиана аллельной нагрузки составляла 25 (диапазон 15–48 %) и 38 % (диапазон 34–43 %) для JAK2 и CALR соответственно. При отмене ИФН-α медиана аллельной нагрузки снизилась до 10 (диапазон 3–25 %) и 13,5 % (диапазон 6–43 %) для JAK2 и CALR соответственно. Среднее время наблюдения после отмены терапии составило 42 мес. (диапазон 23–58 мес.). Остаются под наблюдением 109

(73 %) больных, в т. ч. 46 (42 %) без циторедуктивной терапии.

В многофакторном анализе достижение полной гематологической ремиссии после отмены терапии ИФН- α связано со снижением аллельной нагрузки (отношение рисков [ОР] 0,95; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,95–0,96; $p = 0,034$). Гематологический рецидив констатирован у 49 больных, терапия ИФН- α возобновлена у 25 из них. Во всех случаях повторно достигнут гематологический ответ, в т. ч. полный — в 72 %. Согласно многофакторной модели Кокса, риск рецидивов низкий у больных ЭТ (ОР 0,4; 95% ДИ 0,2–0,8; $p = 0,013$), высокий — у больных с лейкоцитозом на момент начала терапии (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,14; $p = 0,011$). Тромботические осложнения после отмены ИФН- α зарегистрированы у 10 больных. У 11 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с трансформацией в миелофиброз. В 3 наблюдениях отмечено развитие вторичного острого миелоидного лейкоза, в 2 — появление картины ИП при ранее диагностированной ЭТ. Умерло 6 пациентов (4 — на фоне прогрессирования заболевания). Бессобытийная 5- и 10-летняя выживаемость составила 92 (95% ДИ 87–97 %) и 72 % (95% ДИ 62–84 %) соответственно. В многофакторной модели оказались значимы только время между диагностикой МПЗ и началом терапии ИФН- α (ОР 1,007; 95% ДИ 1,002–1,016; $p = 0,011$) и аллельная нагрузка на момент прекращения терапии (ОР 1,03; 95% ДИ 1,016–1,048; $p < 0,0001$). Больные с аллельной нагрузкой 25 % и более при прекращении терапии имели более высокий риск прогрессирования заболевания (ОР 3,4; 95% ДИ 1,3–9,3; $p = 0,0145$).

Таким образом, в данном исследовании отмечается, что более низкая аллельная нагрузка на момент прекращения терапии ИФН- α связана с длительным полным гематологическим ответом без лечения и с лучшими показателями длительной бессобытийной выживаемости, что указывает на клиническую значимость получения более глубокого МО. Кроме того, показано, что позднее начало терапии после установления диагноза МПЗ связано с неблагоприятным прогнозом [Soret J, et al. Outcomes of Patients with Myeloproliferative Neoplasms (MPN) after Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation. Blood. 2016;128(22): Abstract 3106].

В классификации ВОЗ, опубликованной в 2016 г., выделена ранняя стадия ПМФ [Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–405]. При этой стадии заболевания в костном мозге имеются соответствующие морфологические изменения. Степень ретикулинового фиброза при оценке по Европейской системе градации соответствует 0–1, клинические проявления заболевания неспецифичны (более молодой возраст по сравнению с ПМФ), высокий риск тромботических осложнений, зачастую заболевание имитирует ЭТ или ИП. В литературе много сообщений об успешном лечении раннего ПМФ препаратами ИФН- α . Ответ на терапию предполагает определение больного в группу низкого или промежуточного-1 риска. R.T. Silver и соавт. представили данные исследования по оценке

влияния мутационного статуса на ответ на лечение ИФН- α у больных с ранним ПМФ. С целью оценить молекулярный статус всем больным проведено секвенирование следующего поколения с исследованием мутаций генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*. Кроме того, исследовано 45 дополнительных мутаций, в т. ч. высокого молекулярного риска (*ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2* и *SRSF2*). Пациенты получали либо ИФН- α 2b, либо пегИФН- α 2a с начальной дозой 45 или 90 мкг в неделю. Увеличение дозы зависело от переносимости препаратов и/или ответа на лечение.

В исследование включено 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин); медиана возраста составила 58 лет. Мутация *JAK2V617F* выявлена у 22 больных, *CALR* — у 6, *MPL* — у 2. Медиана продолжительности терапии составила 5,6 лет. НЯ I–II степени включали депрессию, сухость кожи, кашель и боль в мышцах. Гематологическая токсичность: анемия — у 17 больных, лейкопения — у 9, тромбоцитопения — у 12. У 1 больного развился гипертиреоз, что послужило причиной прекращения терапии. Из 30 пациентов полный клинико-гематологический ответ получен у 2 (7 %), частичный — у 9 (30 %), улучшение — у 4 (13 %), стабилизация опухоли — у 7 (23 %), прогрессирование — у 8 (26 %). Из 18 больных с нормальными размерами селезенки у 11 достигнут полный или частичный клинико-гематологический ответ. Ни у одного из 12 больных со спленомегалией не получен ответ на терапию. В большинстве случаев (73 %) отмечались клиническое улучшение или стабилизация заболевания независимо от прогностической группы (низкий/промежуточный-1 риск) или типа мутации на момент диагностики. Однако размеры селезенки и наличие мутаций высокого риска оказывали отрицательное влияние на проводимую терапию. В 25 случаях выполнено исследование костномозгового кроветворения в динамике. Уменьшение степени ретикулинового фиброза отмечено в 5 случаях, стабилизация процесса — в 10, прогрессирование — в 9. Не выявлено корреляции между изменением степени ретикулинового фиброза в костном мозге и снижением аллельной нагрузки *JAK2*, ответом на проводимую терапию, размерами селезенки.

Авторы делают заключение, что хотя исходный мутационный статус и не имел прогностического значения, всем пациентам необходимо исследование молекулярного профиля для выявления мутаций высокого молекулярного риска, которые имеют неблагоприятное прогностическое значение. Терапия раннего ПМФ без мутаций высокого молекулярного риска низкими дозами ИФН- α может предотвратить массивную спленомегалию, анемию и прогрессирование заболевания с развитием ПМФ [Silver RT, et al. The Effect of Initial Molecular Profile on Response to Recombinant Interferon Alpha (rIFN α) Treatment in Early Myelofibrosis. Blood. 2016;128(22): Abstract 944].

О возможности достижения гистологического ответа у больных ИП и ЭТ при проведении терапии ИФН- α сообщает L. Masarova и соавт. Исследователи оценили ответ путем гистологического изучения трепанобиоптатов костного мозга в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы по изучению и лечению МПЗ (International Working

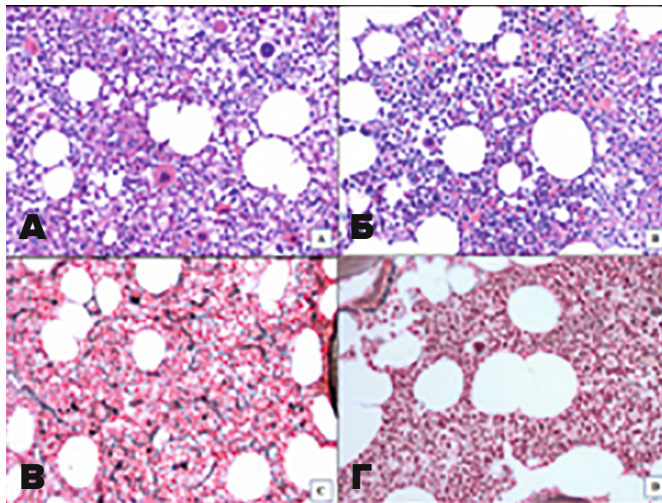


Рис. 2. Морфологическая картина в трепанобиоптате костного мозга больного с истинной полицитемией, получавшего пегИФН- α 2а [Masarova L, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 4266]:

А, В — до лечения (гиперклеточный костный мозг, изменение числа и морфологии мегакариоцитов, степень ретикулинового фиброза MF-2); Б, Г — после лечения (нормоклеточный костный мозг, нормальная морфология мегакариоцитов, MF-0)

Fig. 2. Morphological pattern in the bone marrow trepanobiopsate taken from a patient with polycythemia vera on pegIFN α -2а [Masarova L, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 4266]:

А, В — before treatment (hypercellular bone marrow, changes in the number of megakaryocytes and their morphology, MF-2 degree of reticulin fibrosis); Б, Г — after treatment (normocellular bone marrow, normal morphology of megakaryocytes, MF-0)

Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, IWG-MPN). Всем пациентам выполнялось исследование костномозгового кроветворения до лечения, через 6 и 12 мес. терапии, а также после ее отмены. Ответ на лечение трактовался как полный при отсутствии ретикулинового фиброза выше I степени, отсутствии гиперплазии мегакариоцитов при ЭТ или трехростковой гиперплазии при ИП. Частичный ответ регистрировался при уменьшении степени ретикулинового фиброза по крайней мере на 1 степень в двух последовательных морфологических исследованиях трепанобиоптата, выполненных с интервалом более 12 мес. (присутствие других морфологических признаков МПЗ допускалось).

В исследование включено 83 пациента (43 — с ИП, 40 — с ЭТ). Образцы трепанобиоптатов костного мозга были доступны для исследования у 58 (70 %) пациентов, медиана числа образцов от 1 пациента составила 8 (диапазон 3–12 образцов). Из остальных 25 пациентов 18 получали терапию менее 12 мес. В 7 случаях образцы были неудовлетворительного качества. Средний возраст пациентов составил 52 года (диапазон 19–75 лет), мужчин было 17 (29 %). Средняя продолжительность болезни до включения в исследование составляла 31 мес. (диапазон 1–350 мес.), а средняя длительность терапии пегИФН- α 2а — 80 мес. (диапазон 15–107 мес.). Медиана наблюдения за больными равнялась 84 мес. (диапазон 36–107 мес.); 32 пациента продолжают терапию в рамках исследования. Молекулярная характеристика: мутация гена *JAK2* выявлена у 42 больных, гена *CALR* — у 6, *MPL* — у 2, тройное негативное заболевание имело место у 8 пациентов. Гематологические и молекулярные ответы (только мутация *JAK2V617F*) наблюдались у 54 (93 %) и 29 (69 %) больных соответственно, в т. ч. полные гематологический и молекулярный ответы в 52 (90 %) и 9 (31 %) случаев соответственно. Гистологический ответ был у 29 (50 %) обследованных пациентов: полный — у 13 (рис. 2), частичный — у 16. Изменения мегакариоцитарного роста в группе частичного гистологического ответа, вероятно, связаны с более высокой долей больных ЭТ, т. к. других демографических или клинических различий между сравниваемыми группами не было. В группе с полным гистологическим ответом терапия была более длительной с большей долей больных, достигших полного МО (табл. 2). Среднее время достижения полного гистологического ответа составило 48 мес. (диапазон 30–72 мес.), а средняя длительность терапии — 30 мес. (диапазон 24–52 мес.). Полный гистологический ответ сохранялся у 9 (69 %) пациентов.

Таким образом, гистологический ответ (в т. ч. полный) может быть достигнут у пациентов с ЭТ и ИП, получающих пегИФН α -2а. В целом достижение гистологического ответа коррелирует с длительностью лечения. Полный гистологический ответ может сохраняться после прекращения лечения. Не выявлено корреляции между гистологическим, гематологическим и молекулярным ответом [Masarova L,

Таблица 2. Характеристика 58 больных, получавших пегИФН α -2а, в соответствии с гистологическим ответом [Masarova L, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 4266]

Показатель	Нет ответа (n = 29)	Частичная ремиссия (n = 16)	Полная ремиссия (n = 13)
Медиана (диапазон) возраста, лет	53 (19–72)	55 (33–70)	52 (23–73)
Медиана (диапазон) длительности болезни от диагностики до начала терапии, мес.	29 (1–158)	35 (1–277)	33 (1–350)
Молекулярная характеристика	<i>JAK2</i> — 22 <i>CALR</i> — 1 Тройное негативное — 6	<i>JAK2</i> — 9 <i>CALR</i> — 5 <i>MPL</i> — 2	<i>JAK2</i> — 11 Тройное негативное — 2
Гематологический ответ, n (%)	26 (90)	15 (94)	13 (100)
Медиана (диапазон) длительности гематологического ответа, мес.	50 (10–98)	69 (17–96)	87 (39–101)*
Молекулярный ответ, n (%)	11 (30)	8 (89)	10 (91)
Медиана (диапазон) длительности лечения, мес.	75 (25–205)	85 (77–107)	83 (15–101)**

* $p = 0,005$.

** $p = 0,02$.

et al. Histomorphological Responses after Therapy with Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Essential Thrombocythemia (ET) and Polycythemia Vera (PV). Blood. 2016;128(22): Abstract 4266].

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

С целью оценить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИП инициировано многоцентровое нерандомизированное проспективное наблюдательное исследование, включавшее пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ИП (REVEAL). На конгрессе представлены данные за 10-летний период наблюдения (к 28 апреля 2016 г.). Анализу подвергнуты данные 2307 пациентов. Средний возраст составил 66,3 года, 54,4 % были мужчины, 62,7 % пациентов имели высшее образование; данные 51,1 % пациентов были исключены из анализа. Приблизительно 6 % больных имели семейный анамнез ИП, в первую очередь у родителей (35,1 %), братьев и сестер (33,8 %). Вторые злокачественные новообразования были диагностированы у 344 (14,9 %) пациентов. В большинстве случаев (84,6 %) диагноз ИП установлен на основании изменений только в клиническом анализе крови или в комбинации с исследованием костномозгового кроветворения. Молекулярно-генетическое исследование выполнено 1078 больным, в 95,2 % случаев выявлена мутация JAK2V617F. Ко времени диагностики заболевания оценены такие лабораторные характеристики, как повышение гемоглобина (57,3 %), гематокрита (55,4 %) или двух показателей (47,5 %). При постановке диагноза у 58,5 % пациентов заболевание классифицировано как ИП высокого риска (возраст 60 лет и старше или тромботические осложнения в анамнезе). Средняя длительность заболевания от постановки диагноза до включения в исследование составила 5,8 года.

На момент включения в исследование 91,5 % пациентов получали терапию: кровопускание ± ацетилсалициловая кислота — 34 %; гидроксикарбамид ± ацетилсалициловая кислота — 27 %; кровопускание + гидроксикарбамид ± ацетилсалициловая кислота — 23,2 %. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлены у 86 % пациентов: гипертензия (66,5 %), курение в анамнезе (46,2 %), курение на момент включения в исследование (10,9 %), ожирение (34,2 %), гиперлипидемия (27,4 %), сахарный диабет (14,8 %). Тромботические события наблюдались у 431 (18,7 %) пациента, в т. ч. у 181 они зарегистрированы после диагностики ИП еще до включения в исследо-

вание. Венозные и артериальные тромбозы установлены у 11,1 и 8,6 % пациентов соответственно. Чаще всего имели место венозные тромбозы: глубоких вен (5,9 %) и тромбозомболия легочной артерии (2,5 %). Артериальные тромбозы составили: сосудов головного мозга, включая транзиторные ишемические атаки (5,1 %), острый инфаркт миокарда (1,7 %). Высокая частота тромботических осложнений была в группе больных с гиперлипидемией (23,6 %) и гипертензией (21 %) по сравнению с пациентами, которые не имели каких-либо факторов риска (10,5 %) (табл. 3).

Полученные данные могут способствовать лучшему пониманию влияния факторов прогноза на риск сердечно-сосудистых осложнений и терапии больных ИП [Stein B, et al. Examining the Clinical Features and Underlying Cardiovascular Risk Among Patients with Polycythemia Vera in the REVEAL Study. Blood. 2016;128(22): Abstract 1934].

Увеличение степени ретикулинового фиброза костного мозга наблюдается более чем у 20 % больных ИП (Ann Hematol. 1999;78:495). У 51 % пациентов фиброз костного мозга обнаруживается ко времени первичной диагностики ИП (Eur J Haematol. 2011;86:148). Согласно данным литературы, наличие фиброза костного мозга I степени и выше при постановке диагноза было связано с более низкой частотой развития тромбозов и более высоким риском прогрессирования заболевания с развитием постполицитемического миелофиброза. Последний не влияет на общую или свободную от лейкоза выживаемость (Blood. 2012;119:2239). С целью подтвердить полученные ранее данные проведен анализ медицинской документации 262 пациентов (средний возраст 62 года, 50 % мужчин). Показатели клинического анализа крови: гемоглобин — 180 г/л (диапазон 148–240 г/л), лейкоциты — $11,7 \times 10^9$ /л (диапазон $4,3\text{--}59,3 \times 10^9$ /л), тромбоциты — 454×10^9 /л (диапазон $44\text{--}2747 \times 10^9$ /л). У 27 % больных селезенка пальпировалась, у 33 % — отмечался кожный зуд, у 6 % — эритромелалгия. Тромбозы в анамнезе были зарегистрированы у 28 % пациентов, после диагностики ИП — у 23 %. Цитогенетическое исследование выполнено 142 больным. Частота хромосомных aberrаций составила 19 %. Ретикулиновый фиброз костного мозга выявлен у 135 пациентов: MF-0 — у 52 %, MF-1 — у 39 %, MF-2 — у 8 %, MF-3 — у 2 %. Медиана наблюдения составила 85 мес. За время наблюдения зарегистрировано 107 (41 %) летальных исходов, 30 (11 %) случаев прогрессии фиброза костного мозга и 5 (2 %) — трансформации в острый лейкоз.

В многофакторном анализе не выявлено значимой корреляции степени фиброза костного мозга

Таблица 3. Факторы риска артериальных и венозных тромбозов у 2307 пациентов с истинной полицитемией [Stein B, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1934]

Тромбозы	Фактор риска				
	Гипертензия (n = 1534)	Гиперлипидемия (n = 631)	Ожирение (n = 789)	Диабет сахарный (n = 342)	Курение (n = 1066)
Вся группа, n (%)	322 (21)	149 (23,6)	156 (19,8)	71 (20,8)	222 (20,8)
Венозные, n (%)	187 (12,2)	77 (12,2)	99 (12,5)	44 (12,9)	119 (11,2)
Артериальные, n (%)	154 (10,0)	82 (13,0)	70 (8,9)	32 (9,4)	115 (10,8)

и таких показателей, как возраст, пол, данные клинического анализа крови, спленомегалия, зуд, эритромегалгия. В однофакторном анализе показано, что присутствие фиброза костного мозга MF-1 и выше в сравнении с MF-0 не влияет на общую выживаемость ($p = 0,5$), выживаемость, свободную от лейкоза ($p = 0,2$), или выживаемость, свободную от тромбоза ($p = 0,97$). В то же время значимая корреляция определена для выживаемости, свободной от миелофиброза (ОР 2,9; 95% ДИ 1,3–6,7; $p = 0,009$). Факторами риска выживаемости без миелофиброза были лейкоцитоз с числом лейкоцитов не менее $15 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 2,7; 95% ДИ 1,17–6,48; $p = 0,02$), спленомегалия (ОР 2,6; 95% ДИ 1,16–6,0; $p = 0,02$) и хромосомные aberrации (ОР 4,6; 95% ДИ 1,9–11,0; $p = 0,0005$). В многофакторном анализе (при исключении такого фактора, как комплексный кариотип) лейкоцитоз с числом лейкоцитов не менее $15 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$), спленомегалия ($p = 0,04$), наличие ретикулинового фиброза костного мозга ($p = 0,01$) оставались статистически значимыми прогностическими факторами. Однако статистическая значимость числа лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$ и более, спленомегалии и ретикулинового фиброза костного мозга нивелировалась при введении в анализ такого фактора, как хромосомные aberrации ($p = 0,4$, $p = 0,1$ и $p = 0,9$ соответственно). Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по определению прогностической значимости хромосомных aberrаций и их влияния на риск выживаемости, свободной от развития миелофиброза [Barraco D, et al. Prognostic Impact of Bone Marrow Fibrosis in Polycythemia Vera: Validation of the IWG-MRT Study and Additional Observations. Blood. 2016; 128(22): Abstract 3129].

ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Анагрелида гидрохлорид (АНА) является хорошо известным препаратом, используемым при МПЗ. Препарат селективно воздействует на количество тромбоцитов путем ингибирования созревания и отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов. НЯ обусловлены положительным инотропным эффектом и быстрым достижением пиковой концентрации АНА и его метаболитов в плазме, в то время как эффективность пропорциональна площади под фармакокинетической кривой. Пролонгированная форма препарата (анагрелид-ретард) обладает лучшими фармакокинетическими свойствами и столь же эффективна, как зарегистрированная форма препарата, о чем свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования III фазы по сравнению АНА-ретард и плацебо у больных ЭТ с высоким риском тромботических осложнений (мутация гена *JAK2*, дефицит белков C/S, антитромбина III, мутации фактора V или протромбина, сердечно-сосудистые факторы риска).

В рамках исследования рандомизировано 146 пациентов (средний возраст 43 года, 74 % женщин), из них 112 получали терапию более 12 мес. (прекратили

терапию 22 % участников в группе АНА-ретард и 25 % — в группе плацебо). Только 49 % пациентов, получавших плацебо, по сравнению с 74 % больных, получавших АНА-ретард, согласились продолжать участие в клиническом исследовании. Средняя продолжительность терапии значительно различалась в сравниваемых группах — 123 и 62 нед. Тромботические осложнения или нарастание тромбоцитоза наблюдалось в 13 и 26 случаях в сравниваемых группах ($< 0,0008$). Прогрессирование заболевания и появление дополнительных факторов риска установлены у 11,7 и 26,1 % пациентов в двух группах соответственно ($p < 0,005$). В течение 2 нед. терапии отмечалось снижение тромбоцитов до $750 \times 10^9/\text{л}$, в дальнейшем — до $400 \times 10^9/\text{л}$. Полный ответ достигнут у 83 % пациентов, частичный — у 12 %. Длительная терапия больных ЭТ из группы высокого риска тромботических осложнений с помощью АНА с модифицированным высвобождением (анагрелид-ретард) хорошо переносится, позволяет нормализовать число тромбоцитов, снижает риск прогрессирования заболевания и тромботических осложнений [Gisslinger H, et al. Final Results from the Phase 3 Trial Areta Comparing a Novel, Extended-Release Anagrelide Formulation to Placebo in Essential Thrombocythemia Patients with Defined Risk Status. Blood. 2016;128(22): Abstract 476].

МАЖИК — это клиническое исследование II фазы по сравнению руксолитиниба и наилучшей доступной терапии (НДТ) у больных ЭТ с резистентностью/непереносимостью гидроксикарбамида. В исследовании приняло участие 110 пациентов: 58 (52 %) и 52 (48 %) в группах руксолитиниба и НДТ соответственно. Соотношение мужчин/женщин составило 44:66, средний возраст — 64,2 года. Непереносимость предыдущей терапии отмечена у 51,8 % больных, резистентность — у 24,5 %, непереносимость и резистентность — у 22,7 %. Полный гематологический ответ достигнут у 27 (46,6 %) больных, получавших руксолитиниб, и у 23 (44,2 %) — НДТ ($p = 0,81$). Частичный гематологический ответ достигнут у 26 (44,8 %) и 27 (51,9 %) больных в сравниваемых группах. Анемия III–IV степени наблюдалась у 19 и 0 % пациентов, тромбоцитопения III–IV степени — у 5,2 и 0 % в группах руксолитиниба и НДТ соответственно. Инфекционные осложнения III–IV степени констатированы у 10,3 и 3,6 % пациентов в этих группах. Тромботические осложнения были у 9 больных, у 1 пациента было два тромботических осложнения. В группе больных, получавших НДТ, зарегистрировано 5 тромботических и 5 геморрагических осложнений.

Прогрессирование заболевания с трансформацией в посттромбоцитемический миелофиброз произошло у 8 и 3 больных в сравниваемых группах. У 1 больного, получавшего руксолитиниб, наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием вторичного острого лейкоза. Пациенты, получавшие руксолитиниб, отмечали лучшее общее самочувствие, менее выраженные усталость, пассивность, проблемы с концентрацией ($p < 0,05$). Полный МО ($n = 5$) был только в группе руксолитиниба. Не выявлено корреляции достижения полного МО с клиническим,

гематологическим ответами, прогрессией заболевания. Проведен многофакторный анализ с оценкой факторов, которые могут оказывать влияние на достижение полного гематологического ответа (проведение терапии, резистентность или непереносимость гидроксикарбамида, лейкоцитоз, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, молекулярный статус *JAK2/CALR*). Только уровень гемоглобина 100 г/л и ниже имел статистически значимое значение для развития анемии III–IV степени (ОР 0,17; 95% ДИ 0,04–0,72). Прогрессирование заболевания с исходом в посттромбоцитемический миелофиброз произошло только у больных с исходным числом лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ [Harrison CN, et al. Correlation Between Treatment Outcomes, Baseline Characteristics and Molecular Responses in the Majic Study which Compared Ruxolitinib to Best Available Therapy in Essential Thrombocythemia. Blood. 2016;128(22): Abstract 1929].

Известно, что при МПЗ помимо доминирующего клона (с мутациями *JAK2V617F*, *CALR* или *MPL*) присутствуют субклоны, несущие дополнительные мутации (*ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *U2AF1*, *SF3B1*, *TET2*, *TP53*), и сохранено нормальное поликлональное кроветворение. Из-за потери последовательностей теломер с каждым делением клетки длина теломер может быть использована как критерий для характеристики клона гемопоэтических клеток. В неопластических клетках с высокой митотической активностью теломеры более короткие по сравнению с теломерами нормальных аналогичных клеток. В исследовании II фазы по терапии ЭТ ингибитором теломеразы иметелстатом продемонстрировано быстрое достижение гематологических и молекулярных ответов [Baerlocher GM, et al. N Engl J Med. 2015] и подавление клонов с дополнительными мутациями [Oppliger Leibundgut, et al. ASH. 2015]. В исследование включено 62 больных МПЗ. Меньшая длина теломер гранулоцитов при МПЗ, особенно у пациентов с ПМФ, по сравнению со здоровыми лицами свидетельствует в пользу высокой митотической активности злокачественных клонов. В когорте больных ЭТ, получающих терапию иметелстатом, меньшая длина теломер на момент диагностики заболевания указывает на большую продолжительность заболевания и резистентность/непереносимость предыдущей терапии. Большая длина теломер, наблюдаемая через 9 мес. лечения иметелстатом, коррелирует с уменьшением аллельной нагрузки *JAK2*, *CALR*, *MPL*. Предполагается, что лечение иметелстатом больных ЭТ может приводить к подавлению опухолевых субклонов и способствовать восстановлению нормального гемопоэза [Haubitz M, et al. Dynamics of Telomere Length Reflect the Clonal Suppression Seen with the Telomerase Inhibitor Imetelstat in Patients with Essential Thrombocythemia. Blood. 2016;128(22): Abstract 1938].

В связи с высоким риском тромботических осложнений все больные ЭТ получают антиагреганты в сочетании с циторедуктивной терапией/АНА. Несмотря на это, сохраняется высокий риск тромбозов, что свидетельствует в пользу индивиду-

альных изменений фармакологического ответа на терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. M. Marchetti и соавт. исследовали активацию и агрегацию тромбоцитов у больных ЭТ, получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100 мг в сутки). Изучались образцы венозной крови больных ЭТ, получавших терапию ($n = 77$) и не получавших ацетилсалициловую кислоту ($n = 72$), а также 111 здоровых доноров (контрольная группа). Мутационный статус больных ЭТ: мутация *JAK2V617F* выявлена у 35 пациентов, *CALR* — у 22, *MPL* — у 3, тройное негативное МПЗ — у 17. Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью анализатора Multiplate® (Roche). Ответ тромбоцитов на воздействие белка, активирующего рецептор тромбина, послужил эталоном определения общей возможности агрегации тромбоцитов, в то время как реакция на арахидоновую кислоту использовалась для измерения влияния ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. Индивидуальную чувствительность к ацетилсалициловой кислоте определяли по отношению агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой, к ответу тромбоцитов на воздействие белка, активирующего рецептор тромбина. Состояние активации тромбоцитов оценивали путем измерения экспрессии CD62P (P-селектина) с помощью проточной цитометрии.

Выявлено, что агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой, в группе больных ЭТ, получавших гидроксикарбамид, независимо от терапии ацетилсалициловой кислотой была значительно ниже по сравнению с больными ЭТ, которые не получали никакого лечения ($p < 0,001$). Кроме того, этот показатель при сравнении с группой здоровых доноров, получавших с профилактической целью ацетилсалициловую кислоту, оказался значительно больше ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались и с агрегацией тромбоцитов на воздействие белка, активирующего рецептор тромбина. Данный показатель выше у больных ЭТ, получающих ацетилсалициловую кислоту (53 %) или гидроксикарбамид + ацетилсалициловая кислота (50 %), по сравнению со здоровыми донорами, которые получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (19 %). У больных ЭТ, получающих гидроксикарбамид + ацетилсалициловая кислота, с тромбоцитозом более $450 \times 10^9/\text{л}$ агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой, значительно выше в сравнении с группой с нормальным числом тромбоцитов. Усиление экспрессии CD62P на мембране тромбоцитов после стимуляции не зависит от проведения антиагрегантной терапии, но в значительной степени связано с мутацией *JAK2V617F*.

Полученные данные свидетельствуют, что более чем у 70 % больных ЭТ, несмотря на прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, функциональная активность тромбоцитов остается выше, чем у здоровых доноров, получающих ту же терапию. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности различных доз, времени приема ацетилсалициловой кислоты у больных ЭТ [Effects of Antiplatelet Treatment with Aspirin (ASA) on Platelet Reactivity in Patients with Essential Thrombocythemia. Blood. 2016;128(22): Abstract 4253].

Таблица 4. Характеристика больных, включенных в исследование по оценке риска тромботических осложнений [Veroli AD, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1951]

Показатель	Вся когорта больных	ЭТ	ИП	ПМФ
Число больных, л (%)	1087	571 (52,5)	303 (27,9)	213 (19,6)
Соотношение мужчин/женщин, %	46,7/53,3	37,6/62,4	56,4/43,6	57,2/42,8
Медиана (диапазон) возраста, лет	67,6 (55,2–75,9)	66,1 (52,4–75,4)	67,7 (55,8–75,9)	71,0 (60,4–76,5)
Медиана (диапазон) гемоглобина, г/л	146 (127–166)	140 (128–150)	177 (166–190)	115 (96–143)
Медиана (диапазон) лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9 (7,21–11,9)	8,6 (7,17–10,8)	9,75 (7,9–12,1)	9,3 (6,72–15,3)
Медиана (диапазон) тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	617 (451–812)	711 (597–888)	464 (322–591)	441 (212–793)
Мутация JAK2V617F, %	76,3	71,0	96,4	59,3
Тромбозы в анамнезе, л (%)	174 (16,0)	94 (16,4)	51 (16,8)	29 (13,6)

РИСК ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МПЗ

Одним из главных осложнений МПЗ является развитие гиперкоагуляционного (тромбофилического) состояния в виде венозных тромбозов. Представлены данные 1087 больных с впервые диагностированным МПЗ, наблюдавшихся с января 2011 г. (соотношение мужчин/женщин — 508:579, средний возраст — 67,6 года с диапазоном 55,2–75,9 года). Диагноз ЭТ установлен у 571 (52,5 %) больного, ИП — у 303 (27,9 %), ПМФ — у 213 (19,6 %) (табл. 4).

Средняя длительность заболевания от времени установления диагноза до развития тромботических осложнений составила 18,2 мес. (диапазон 7,4–29,7 мес.). Артериальные тромбозы зарегистрированы у 15 (68,1 %) больных (8 — инфаркт мозга, 2 — инфаркт миокарда, 4 — тромбозы артерии нижних конечностей, 1 — тромбоз селезеночной артерии). Венозные тромбозы наблюдались у 7 (31,9 %) больных (5 — тромбозы вен нижних конечностей, 2 — тромбозы вен верхних конечностей). Среднее время от момента постановки диагноза до тромботических осложнений не различалось при разных вариантах МПЗ ($p = 0,311$). При этом 4-летняя выживаемость, свободная от тромбозов, составила 97,3 % (95% ДИ 96,0–98,6 %) во всей группе, 96,7 % (95% ДИ 94,8–98,6 %) при ЭТ, 97,8 % (95% ДИ 95,9–99,7 %) при ИП, 98,7 % (95% ДИ 96,9–100,0 %) при ПМФ ($p = 0,668$). В многофакторном анализе оценена прогностическая значимость возраста, пола, уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, увеличения селезенки, мутации JAK2V617F и тромбозов в анамнезе. Статистически значимы были только возраст ($p = 0,009$) и тромбозы в анамнезе ($p = 0,009$). Согласно полученным данным, частота тромбозов была низкой в течение первых 4 лет после установления диагноза МПЗ, без каких-либо различий между вариантами (ЭТ, ИП, ПМФ). Только возраст и тромбозы в анамнезе имеют прогностическую значимость как неблагоприятные факторы [Veroli AD, et al. Incidence of Early Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms (MPN): A Prospective Analysis from the Gruppo Laziale of Ph-Negative MPN. Blood. 2016;128(22): Abstract 1951].

В другое исследование по оценке риска развития тромбозов включено 587 пациентов (средний возраст 60 лет, 48 % мужчин). Молекулярно-генетическое исследование (мутации генов *ASXL1* и

TET2) выполнено у 133 пациентов. Клиническая характеристика больных: спленомегалия — 31 %, симптомы расстройства микроциркуляции — 34 %, кожный зуд — 30 %, эритромелалгия — 8 %, артериальная гипертензия — 42 %, сахарный диабет — 9 %, активное курение — 11 %. Мутации генов *TET2* и *ASXL1* выявлены в 18 и 11 % случаев соответственно. За время наблюдения 224 (38 %) больных умерли. Медиана наблюдения пациентов составила 109 мес., а медиана выживаемости — 16 лет. В целом 235 (40 %) пациентов имели по крайней мере один эпизод тромбоза, из них 153 (26 %) артериальных и 104 (18 %) венозных. Тромботические осложнения в анамнезе или на момент диагностики имели место у 146 (25 %) больных, из них 97 (17 %) артериальных и 55 (9 %) венозных. Тромботические осложнения после диагностики МПЗ были зафиксированы у 128 (22 %) больных: у 82 (14 %) — артериальные и у 57 (10 %) — венозные.

Возникновение любого тромботического осложнения до или после установления диагноза МПЗ коррелировало с активным курением ($p = 0,04$), наличием сахарного диабета ($p = 0,03$), гиперлипидемии ($p = 0,04$) и кровотечениями ($p = 0,03$); любого артериального тромбоза — с пожилым возрастом ($p = 0,006$), наличием сахарного диабета ($p = 0,005$), артериальной гипертензии ($p = 0,004$) и гиперлипидемии ($p < 0,0001$); любого венозного тромбоза — с женским полом ($p = 0,008$), молодым возрастом ($p < 0,0001$) и спленомегалией ($p = 0,006$). Мутации генов *TET2* или *ASXL1* не оказывали статистически значимого влияния на риск развития тромбозов. В многофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние на показатели выживаемости без тромбозов оказывали тромбозы в анамнезе ($p = 0,03$) и лейкоцитоз ($p = 0,03$). На выживаемость без артериальных тромбозов влияли артериальные тромбозы в анамнезе ($p < 0,0001$), гиперлипидемия ($p = 0,03$), а на выживаемость без венозных тромбозов — венозные тромбозы в анамнезе ($p = 0,05$), лейкоцитоз ($p = 0,002$). Кроме того, большие кровотечения на момент диагностики являются факторами риска последующих тромботических осложнений, как артериальных, так и венозных. Большими считались кровотечения, потребовавшие госпитализации и/или закончившиеся летальным исходом. Все остальные кровотечения рассматривались как незначительные [Cerquozzi S, et al. Risk Factors for Arterial Versus Venous Thrombosis

in Polycythemia Vera: Single Center Experience in 587 Patients. *Blood*. 2016;128(22): Abstract 948].

Больные МПЗ имеют высокий риск не только тромботических осложнений, но и кровотечений. Проведен анализ данных шведского регистра МПЗ с целью оценить риск кровотечений у больных МПЗ в сравнении с общей популяцией. В исследование включены пациенты с диагнозом МПЗ, установленным с 1987 по 2009 г. В качестве контрольной группы 4 здоровых человека на 1 анализируемое наблюдение были выбраны методом случайного отбора из регистра общей численности населения. В исследование включено 9429 больных МПЗ (ЭТ — 3462, ИП — 3001, ПМФ — 1488, МПЗ неклассифицируемые — 1478). Контрольная группа включала 35 820 здоровых лиц. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 72 года; 54 % пациентов были женщины. Общий риск кровотечения у больных составил 1,6 (95% ДИ 1,5–1,7; $p < 0,001$). Риск кровотечения после диагностики МПЗ был следующий: на 3 мес. — 2,6 (95% ДИ 2,3–2,8), на 1 год — 1,8 (95% ДИ 1,6–1,9), на 5 лет — 1,3 (95% ДИ 1,3–1,4).

Больные ПМФ имели самый высокий риск кровотечений, равный 2,4 (95% ДИ 2,1–2,7). У больных ЭТ риск кровотечений составил 1,6 (95% ДИ 1,4–1,7), МПЗ неклассифицируемым — 1,8 (95% ДИ 1,6–2,0), ИП — 1,4 (95% ДИ 1,3–1,5). При анализе источника кровотечений наиболее высоким был риск кровотечений из ЖКТ (ОР 1,6; 95% ДИ 1,4–1,8), мочевых путей (ОР 1,6; 95% ДИ 1,4–1,8) и сосудов ЦНС (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,1) (табл. 5).

В этом большом популяционном исследовании показано, что больные МПЗ, особенно с ПМФ, имеют высокий риск кровотечений в сравнении с контрольной группой. Общий риск кровотечений в подвергнутой анализу группе пациентов был самым высоким в ближайший срок после установления диагноза. Это может быть связано со вторичными коагулопатиями, терапией антиагрегантами и антикоагулянтами с целью профилактики тромбозов. С клинической точки зрения эти данные подчеркивают необходимость оценивать риск кровотечений у каждого пациента с МПЗ [Creignou M, et al. Risk of Bleeding in 9,429 Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: a Population-Based Study from Sweden. *Blood*. 2016;128(22): Abstract 946].

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МПЗ

Важным моментом является корректная диагностика варианта МПЗ. В классификации ВОЗ 2016 г. выделена ранняя стадия ПМФ. Достоверный диагноз основывается главным образом на морфологической и гистохимической оценках трепанобиоптатов костного мозга. Однако до настоящего времени продолжают дискуссии, являются ли ЭТ, ИП, ПМФ самостоятельными нозологическими формами или представляют стадии одного заболевания. Проанализированы данные 251 пациента с ЭТ и 185 — с ранним ПМФ. Показатели общей выживаемости

Таблица 5. Риск кровотечений у больных МПЗ* [Creignou M, et al. *Blood*. 2016;128(22): Abstract 946]

Локализация	Все кровотечения	Большие кровотечения
Все	1,6 (1,5–1,7)	1,6 (1,5–1,7)
Дыхательные пути	1,6 (1,4–1,8)	1,6 (1,3–1,9)
Мочеполовая система	1,6 (1,4–1,8)	1,5 (1,2–1,8)
Желудочно-кишечный тракт	1,6 (1,4–1,7)	1,6 (1,5–1,8)
Центральная нервная система	1,5 (1,2–2,1)	1,6 (1,2–2,1)
Женская репродуктивная система	1,3 (1,0–1,7)	1,0 (0,6–1,6)
Офтальмологические	1,0 (0,7–1,2)	1,7 (0,7–3,7)
Внутримышечные/ внутриартериальные гематомы	1,6 (0,8–3,2)	1,2 (0,4–3,9)
После хирургических вмешательств/травм	1,6 (1,4–1,8)	1,6 (1,4–1,9)
Другие	1,8 (1,5–2,0)	1,8 (1,5–2,1)

* Данные представлены в виде отношения рисков (95% ДИ).

существенно хуже в группе больных с ранним ПМФ по сравнению с ЭТ (рис. 3). Медиана общей выживаемости была значительно меньше у больных с лейкоцитозом (9,3 vs 14,9 года; 95% ДИ 6,9–11,6; $p < 0,001$), высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (10,6 vs 21,7 года; 95% ДИ 7,7–13,4; $p < 0,001$) и спленомегалией (6,8 года vs не достигнута; 95% ДИ 6,8–10,8; $p < 0,001$). Статистически значимого влияния анемии на показатели выживаемости не выявлено.

Полученные данные показывают, что ЭТ и ранний ПМФ, диагностированные при морфологическом и гистохимическом исследованиях трепанобиоптатов костного мозга, имеют различную выживаемость, несмотря на некоторые сходные клинические признаки при постановке диагноза. Это говорит о том, что данные заболевания представляют собой различные нозологические формы с различной биологией. Кроме того, эти два варианта МПЗ могут быть достоверно дифференцированы только при гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга [Jeryczynski G, et al. Survival in Essential Thrombocythemia and Prefibrotic Primary Myelofibrosis – Correlation of Clinical Phenotype with Histomorphological Diagnosis *Blood*. 2016;128(22): Abstract 1932].

Очевидно, что общая выживаемость больных определяется не только клиническими, лабораторными особенностями заболевания, но и биологическими. Исследована когорта из 200 пациентов с диагнозом ЭТ ($n = 115$) или раннего ПМФ ($n = 85$). Диагноз установлен в соответствии с критериями ВОЗ 2016 г. Молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием метода секвенирования следующего поколения для основных генов, участвующих в патогенезе МПЗ (*JAK2*, *CALR*, *MPL*), и генов, определяющих высокий молекулярный риск (*ASXL1*, *EZH1*, *IDH1/2*, *SRSF2*).

Медиана возраста во всей когорте на момент постановки диагноза была 58,8 года (56,4 года при ЭТ и 60,7 года при раннем ПМФ). Среднее время наблюдения составило 8 лет (8,5 года в группе ЭТ и 7,4 года в группе раннего ПМФ). Мутация *JAK2V617F* выявлена у 120 (60 %) больных (75 — ЭТ и 45 — ранний ПМФ);

гена *CALR* — у 54 (27 %; 21 — ЭТ и 33 — ранний ПМФ); гена *MPL* — у 8 (4 %; 4 — ЭТ и 4 — ранний ПМФ). Тройные негативные случаи имели место у 18 (9 %) больных (15 — ЭТ и 3 — ранний ПМФ).

Проанализировано влияние на общую выживаемость наличия или количества мутаций высокого молекулярного риска. Каждая группа была разделена на две категории: пациенты без мутаций высокого молекулярного риска и с одной и более мутаций высокого молекулярного риска. Среди пациентов с ЭТ 86 (74,8 %) не имели мутации, в то время как в 29 (25,2 %) наблюдениях выявлена минимум одна мутация. В группе с ранним ПМФ 73 (85,9 %) больных не имели мутаций, а 12 (14,1 %) имели минимум одну мутацию. Различий по числу мутаций высокого молекулярного риска между сравниваемыми группами не было ($p = 0,075$). Кроме того, проанализировано различие молекулярных характеристик в каждой диагностической группе. Выделено три категории пациентов: с отсутствием мутации высокого молекулярного риска, с одной и с двумя мутациями и более (рис. 4).

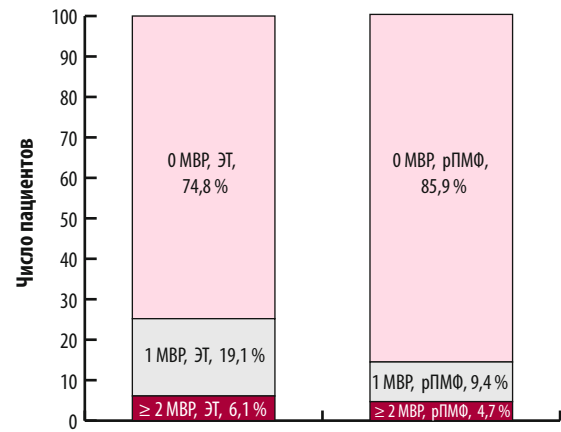


Рис. 4. Доля числа мутаций высокого молекулярного риска (МВР) у больных с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и ранним первичным миелофиброзом (рПМФ) [Gisslinger H, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1931]

Fig. 4. The proportion of high-molecular risk mutations (MBP) in patients with essential thrombocytemia (ЭТ) and early primary myelofibrosis (рПМФ) [Gisslinger H, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1931]

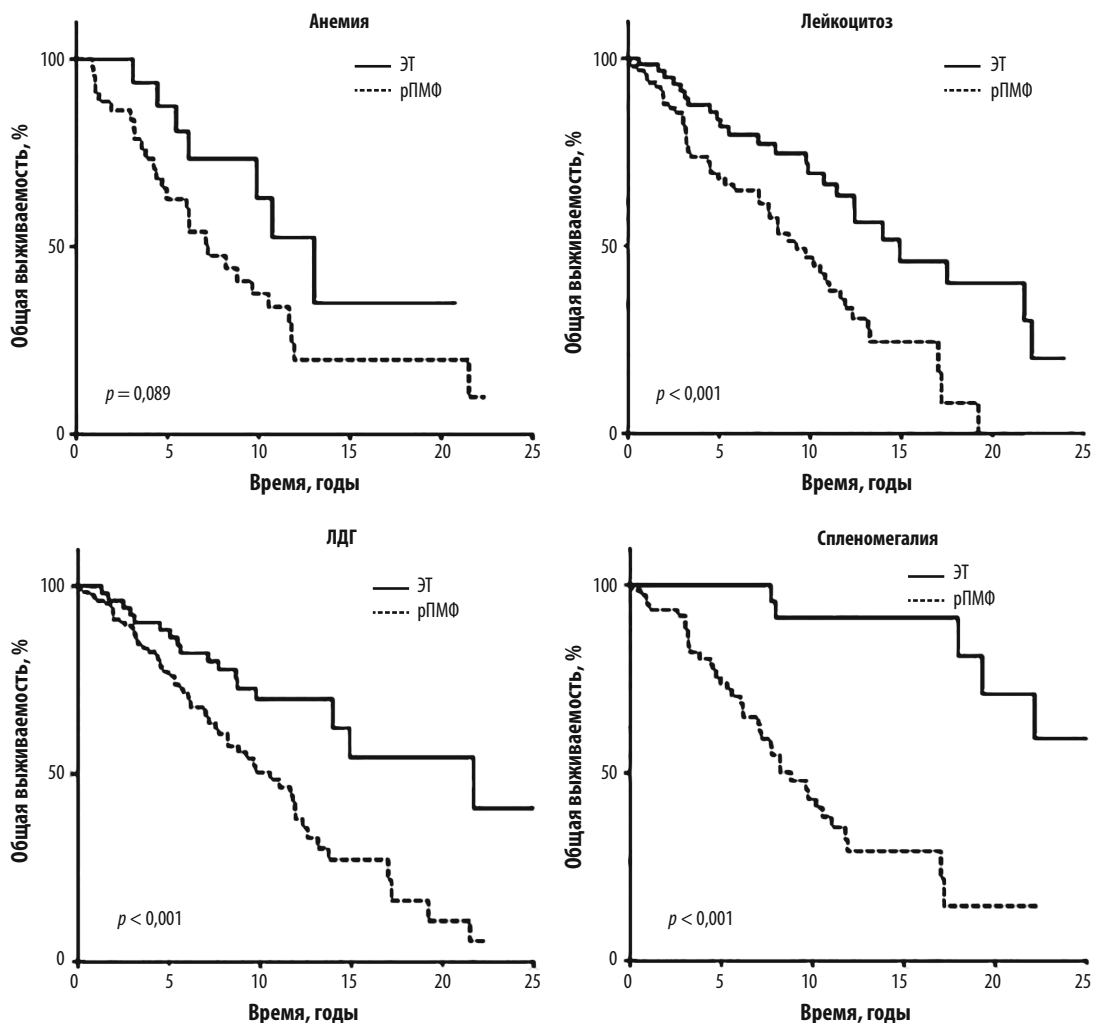


Рис. 3. Общая выживаемость больных с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и ранним первичным миелофиброзом (рПМФ) [Jeryczynski G, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1932]

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Fig. 3. The overall survival rate of patients with essential thrombocytemia (ЭТ) and early primary myelofibrosis (рПМФ) [Jeryczynski G, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1932]

ЛДГ — lactate dehydrogenase.

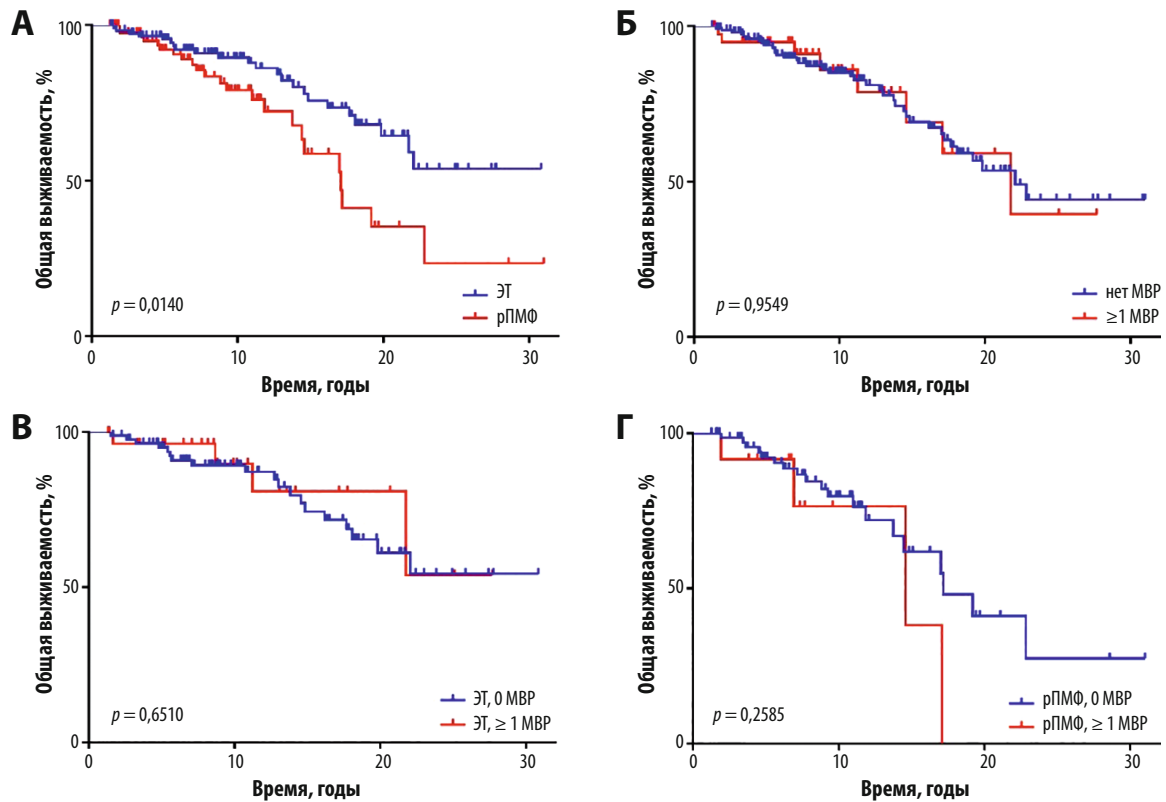


Рис. 5. Общая выживаемость (А) больных с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и ранним первичным миелофиброзом (рПМФ); (Б) больных с отсутствием мутаций высокого молекулярного риска (МВР) и с 1 мутацией и более; (В) больных ЭТ без мутаций и с МВР; (Г) больных с рПМФ с наличием и без МВР [Gisslinger H, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1931]

Fig. 5. The overall survival rate (A) of patients with essential thrombocytemia (ЭТ) and early primary myelofibrosis (рПМФ); (Б) patients without high-molecular risk mutations (МВР) or with one and more mutations; (В) ET patients without and with high-molecular risk mutations; (Г) prePMF patients with and without high-molecular risk mutations [Gisslinger H, et al. Blood. 2016;128(22): Abstract 1931]

При сравнении показателей общей выживаемости больных ЭТ и ранним ПМФ выявлено существенное различие между группами (рис. 5, А). Различий в отношении общей выживаемости не обнаружено у пациентов с наличием или отсутствием мутаций высокого молекулярного риска (рис. 5, Б). Не выявлено различий в сравниваемых группах и в зависимости от числа мутаций (рис. 5, В, Г).

В исследовании показано, что наиболее часто встречающиеся мутации высокого молекулярного риска не оказывают существенного влияния на общую выживаемость у пациентов с ЭТ и ранним ПМФ [Gisslinger H, et al. Impact of High Molecular Risk Mutations on Overall Survival in WHO-Defined Essential

Thrombocytemia and Prefibrotic Primary Myelofibrosis. Blood. 2016;128(22): Abstract 1931].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная, ранняя и корректная диагностика МПЗ, определение молекулярного риска и риска тромботических осложнений, выбор тактики терапии с учетом риска тромбоземболических осложнений и последующее динамическое наблюдение за больными служат залогом увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.