

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний

Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms

А.Л. Меликян¹, И.Н. Суборцева¹, В.А. Шуваев^{2,3}, Е.Г. Ломаиа⁴, Е.В. Морозова⁵, Л.А. Кузьмина¹, О.Ю. Виноградова^{6,7,8}, А.Ю. Зарицкий⁴

AL Melikyan¹, IN Subortseva¹, VA Shuvaev^{2,3}, EG Lomaia⁴, EV Morozova⁵, LA Kuzmina¹, OYu Vinogradova^{6,7,8}, AYU Zaritsky⁴

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, ул. Лобненская, д. 10, Москва, Российская Федерация, 127644

³VV Veresaev Municipal Clinical Hospital, 10 Lobnenskaya str., Moscow, Russian Federation, 127644

⁴ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁴VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁵НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

⁵RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁶SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁷ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁷Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

⁸ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁸NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — группа опухолей, включающая в себя истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. В последнее десятилетие существенно изменились подходы к пониманию патогенеза и лечению МПЗ. В то же время продолжается тщательное изучение этиологических факторов, патофизиологических механизмов развития заболевания. Совершенствование методов диагностики, новые подходы к лечению способны снизить риски осложнений и летальных исходов. В обзоре представлены современные методы диагностики, в т. ч. молекулярно-генетический, приведены прогностические шкалы. Кроме того, оцениваются различные методы консервативного лечения. Особое внимание уделено оценке качества жизни пациентов и таргетному лечению заболеваний.

Classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) constitute a group of diseases including polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Over the past decade, the approaches to understanding of MPN pathogenesis and therapy have considerably changed. At the same time, etiological factors and pathophysiological mechanisms of disease progress are being thoroughly studied. The improvement of diagnosis methods and new approaches to therapy can reduce complications and mortality risks. The review outlines the current diagnosis methods, such as the molecular genetic one, and provides prognostic scores. Different methods of conservative therapy are assessed. Special attention is paid to quality of life measurement and targeted treatment of patients.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, *JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*, прогноз, конституциональные симптомы, *MPN10*, руксолитиниб.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, *JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*, prognosis, constitutional symptoms, *MPN10*, ruxolitinib.

Получено: 1 сентября 2020 г.

Принято в печать: 10 декабря 2020 г.

Received: September 1, 2020

Accepted: December 10, 2020

Для переписки: Анаит Левоновна Меликян, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: anoblood@mail.ru

For correspondence: Anait Levonovna Melikyan, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: anoblood@mail.ru

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):129–37.

For citation: Melikyan AL, Subortseva IN, Shuvaev VA, et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Clinical oncohematology. 2021;14(1):129–37. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137

ВВЕДЕНИЕ

Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — группа болезней, включающая в себя истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Первые научные описания клинических проявлений и морфологических изменений при этих нозологиях появились в конце XIX в. В 1951 г. Вильям Дамешек предложил объединить ИП, ЭТ, ПМФ и хронический миелолейкоз в одну группу благодаря сходству клинических и морфологических свойств, а также на основании предположения об общей патогенетической природе этих заболеваний. До недавнего времени молекулярные дефекты и соответствующие маркеры МПЗ были неизвестны. Изученные к настоящему времени молекулярные механизмы развития МПЗ связаны с гиперактивацией тирозинкиназ, аномалиями рецепторов цитокинов, синтезом патологических белков — шаперонов. Арсенал лабораторных методов, применяемых для диагностики МПЗ, включает не только оценку клональности и определение уровня эритропоэтина, но и молекулярно-генетические и цитогенетические исследования. Расшировка молекулярных механизмов МПЗ создала предпосылки для разработки таргетных препаратов (ингибиторов *JAK2*) для лечения ИП, ЭТ, ПМФ. Несмотря на достижения, терапия МПЗ направлена на сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с целью поддержания/улучшения качества жизни больных. В связи с этим при оценке результатов лечения одним из важных критериев эффективности, наряду с клиническими показателями, количеством госпитализаций, частотой и тяжестью осложнений, является качество жизни больного.

Активное развитие современной гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. Актуальными остаются вопросы унификации оценки конституциональных симптомов (лихорадки, ночной потливости, потери массы тела) с

использованием опросника *MPN-SAF TSS (MPN10)*, прогностических шкал при ПМФ, оценки эффективности терапии МПЗ, пересмотр показаний для назначения, коррекции дозировки и отмены таргетной терапии (руксолитиниб). Экспертный совет гематологов-клиницистов, в фокусе внимания которых находятся МПЗ, состоялся 27 сентября 2019 г. На совете были представлены результаты клинического исследования *Landmark* и российского многоцентрового ретроспективного исследования по оценке эффективности терапии ПМФ руксолитинибом.

В обзоре освещаются последние научные достижения в диагностике, определении прогноза, терапии и контроле эффективности лечения, оценке качества жизни пациентов.

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МПЗ

Качество жизни больных МПЗ существенно страдает за счет таких симптомов, как слабость, утомляемость, одышка, боль в животе, ночная потливость, боль в костях. Терапия направлена на сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с целью поддержания/улучшения качества жизни больных [1–4]. В связи с этим при оценке эффекта лечения одним из важных критериев, наряду с клиническими показателями, количеством госпитализаций, частотой и тяжестью осложнений, является качество жизни больного.

Опросник *MPN10* разработан в 2012 г. для оценки выраженности симптомов МПЗ (ЭТ, ИП, ПМФ), мониторинга прогрессирования заболевания, оценки эффективности лечения [5]. Опросник включает в себя 10 вопросов: слабость, ощущение быстрого наполнения желудка во время еды (раннее насыщение), неприятные ощущения (дискомфорт) в животе, вялость (снижение активности), проблемы с концентрацией внимания, ночная потливость, кожный зуд, боль в костях (не в суставах, не в мышцах, без четкой локализации), повышение температуры тела (> 38,7 °С), непреднамеренное снижение массы тела за

Таблица 1. Прогностические шкалы при миелофиброзе

Фактор риска	Первичный миелофиброз						Постполицитемический/ посттромбоцитемический миелофиброз
	IPSS	DIPSS	DIPSS+	MIPSS	MIPSS70	MIPSS70+	MYSEC-PM
Возраст > 65 лет	1	1	1	1,5 ^б			0,15 ^б
Гемоглобин < 100 г/л	1	2	2	0,5	1	1	2 ^б
Лейкоциты > 25 × 10 ⁹ /л	1	1	1		2		
Бластные клетки в периферической крови > 1 %	1	1	1		1 ^в	1 ^в	2 ^б
Конституциональные симптомы	1	1	1	0,5	1	1	1
Неблагоприятный кариотип			1 ^в			3 ^в	
Тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л			1	1 ^б	2		1 ^б
Трансфузионная зависимость			1				
Тройной негативный статус				1,5			
Мутации <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>				0,5			
Мутации <i>ASXL1</i>				0,5			
Мутации <i>SRSF2</i>				0,5			
Отсутствие мутаций <i>CALR</i>					1 ^г	2 ^г	2
Мутации высокого молекулярного риска					1	1	
≥ 2 мутаций высокого молекулярного риска					2	2	
Фиброз костного мозга ≥ 2					1		

^а Комплексный кариотип, 1–2 аномалии, которые включают +8, –7/7q-, i(17q), –5/5q-, 12p- или реаранжировку 11q23.

^б Возраст > 60 лет, тромбоциты < 200 × 10⁹/л.

^в Бластные клетки в периферической крови ≥ 2 %.

^г Отсутствие мутаций гена *CALR* 1-го типа.

^д Любой кариотип, отличный от нормального, или одна аномалия (20q-, 13q-, +9, транслокация/дупликация хромосомы 1, –Y или патология половых хромосом, кроме –Y).

^е Любой возраст, гемоглобин < 110 г/л, тромбоциты < 150 × 10⁹/л, бластные клетки в периферической крови ≥ 3 %.

ГРУППЫ РИСКА:

- IPSS (Международная прогностическая шкала): низкий (0 баллов; медиана выживаемости 11 лет); промежуточный-1 (1 балл; 8 лет); промежуточный-2 (2 балла; 4 года); высокий (≥ 3 баллов; 2 года).
- DIPSS (Международная динамическая прогностическая шкала): низкий (0 баллов; 15 лет); промежуточный-1 (1–2 балла; 6,5 года); промежуточный-2 (3–4 балла; 3 года); высокий (5–6 баллов; 1 год).
- DIPSS+: низкий (0 баллов; медиана не достигнута); промежуточный-1 (1 балл; 14 лет); промежуточный-2 (2–3 балла; 4 года); высокий (≥ 4 баллов; 1,5 года).
- MIPSS (Международная мутационная прогностическая шкала): низкий (0–0,5 баллов; 26,4 года); промежуточный-1 (1–1,5 балла; 9,7 года); промежуточный-2 (2–3,5 балла; 6,4 года); высокий (≥ 4 баллов; 1,9 года).
- MIPSS70: низкий (0–1 балл; 27,7 года); промежуточный (2–4 балла; 7,1 года); высокий (≥ 5 баллов; 2,3 года).
- MIPSS70+: низкий (0–2 балла; 20 лет); промежуточный (3 балла; 6,3 года); высокий (4–6 баллов; 3,9 года); очень высокий (≥ 7 баллов; 1,7 года).
- MYSEC-PM (Прогностическая модель для постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза): низкий (< 11 баллов; медиана не достигнута); промежуточный-1 (≥ 11–< 14 баллов; 9,3 года); промежуточный-2 (≥ 14–< 16 баллов; 4,4 года); высокий (≥ 16 баллов; 2 года).

что даже умеренные симптомы могут оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов. Несмотря на это, контроль конституциональных симптомов был более важен для пациентов (72 % при ПМФ, 68 % при ИП, 68 % при ЭТ), чем для врачей (61 % при ПМФ, 43 % при ИП, 55 % при ЭТ). Замедление прогрессирования заболевания как цель лечения чаще встречалось у врачей, чем у пациентов с ИП.

Наряду с высокой распространенностью конституциональных симптомов пациенты сообщали о значительной эмоциональной нагрузке, связанной с заболеванием: 78 % при ПМФ, 59 % при ИП и 57 % при ЭТ.

Только 28 % врачей отметили полное согласие со своими пациентами в отношении целей лечения. Кроме того, 25 % пациентов были недовольны пониманием со стороны врача и поддержкой их целей лечения. Пациенты сообщали, что чувствуют себя хуже, чем врач оценивает их состояние (62 % при ПМФ, 42 % при ИП, 47 % при ЭТ). Примерно половина пациентов по-прежнему выражала согласие с тактикой лечения и полнотой контакта с лечащим врачом [7].

Несмотря на сообщения об удовлетворенности пациентами в лечении заболеваний, разногласия в представлении о МПЗ между пациентами и врачами очевидны, что свидетельствует о необходимости улучшения коммуникации. Использование опросника MPN10 должно помочь решить данную проблему.

Для определения тактики терапии при Rh-негативных МПЗ, в частности при ПМФ, разрабатываются разнообразные прогностические системы, в которых учитывается большое число критериев. Категории риска основаны на оценке риска для пациента (т. е. сумме баллов неблагоприятных факторов). Прогностические шкалы MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+, MYSEC-PM приведены для ознакомления гематологов общей практики. Практическое применение шкалы имеют в научных исследованиях и при решении вопроса о проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В Национальные клинические рекомендации по диагно-

Таблица 2. Выбор дозировки руксолитиниба при возобновлении терапии

Количество тромбоцитов	Доза препарата при возобновлении терапии
$\geq 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в сутки
$100 < 125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в сутки
$75 < 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. минимум; далее, при сохранении количества тромбоцитов, возможно увеличение дозы до 15 мг 2 раза в сутки
$50 < 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. минимум; далее, при сохранении количества тромбоцитов, возможно увеличение дозы до 10 мг 2 раза в сутки
$< 50 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагический синдром	Приостановление применения руксолитиниба

стике и лечению классических Rh-негативных МПЗ целесообразно включать лишь наиболее удобные для повседневного использования шкалы IPSS (при постановке диагноза), DIPSS и DIPSS+ (определение прогноза при наблюдении) (табл. 1) [8–13].

Классические Rh-негативные МПЗ представляют собой хронические неизлечимые заболевания. Единственным методом, который может привести к длительной ремиссии заболевания или, в ряде случаев, к излечению, является аллотГСК. Преимущество в отношении общей выживаемости после проведения аллотГСК при ПМФ показано только у больных, отнесенных в группу промежуточного-2 и высокого риска (DIPSS) [14]. Пациентам, отнесенным в группу риска промежуточной-1, которые являются потенциальными кандидатами на аллотГСК, следует проводить HLA-типирование и направлять в центры трансплантологии [15].

Медикаментозная терапия МПЗ представляет собой сложную и актуальную проблему. Един-

ственный таргетный препарат, зарегистрированный для лечения больных ПМФ и ИП, — ингибитор JAK2-киназы руксолитиниб. В настоящее время накоплен достаточный опыт использования новых препаратов в рутинной практике врача-гематолога [16]. Начальная доза руксолитиниба зависит от количества тромбоцитов: по 15 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$; по 20 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки. Начальная доза у пациентов с числом тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ — по 5 мг 2 раза в сутки. В первые 4 нед. терапии дозировку не следует менять [17].

Коррекция дозы препарата проводится с учетом безопасности и эффективности проводимой терапии. Лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и появлении геморрагического синдрома или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов терапия может быть возобновлена в дозе по 5 мг 2 раза в сутки (табл. 2).

Рекомендуется осуществлять коррекцию дозы руксолитиниба при снижении числа тромбоцитов менее $125 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 3).

Рекомендуемая начальная доза руксолитиниба при лечении пациентов с ИП составляет 10 мг внутрь 2 раза в сутки.

Следует рассмотреть возможность снижения дозы при уменьшении концентрации гемоглобина в крови ниже 120 г/л у пациентов с ИП. При снижении концентрации гемоглобина в крови менее 100 г/л рекомендуется снижение дозы. Лечение должно быть приостановлено при снижении концентрации гемоглобина в крови менее 80 г/л у пациентов с ИП (табл. 4).

Таблица 3. Миелофиброз: рекомендуемая доза руксолитиниба

Тромбоциты	Доза, применяемая до снижения числа тромбоцитов				
	25 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки
	Коррекция дозы				
$100 < 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	Без изменений		
$75 < 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	Без изменений	
$50 < 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	Без изменений
$< 50 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагический синдром	Приостановление терапии				

Таблица 4. Снижение дозы руксолитиниба у пациентов с истинной полицитемией

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	Коррекция дозы не требуется
Концентрация гемоглобина $100 < 120$ г/л и количество тромбоцитов $75 < 100 \times 10^9/\text{л}$	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении
Концентрация гемоглобина $80 < 100$ г/л или количество тромбоцитов $50 < 75 \times 10^9/\text{л}$	Снижение дозы на 5 мг с приемом в сниженной дозе 2 раза в сутки. У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в сутки, рекомендуется снижение дозы до 5 мг 1 раз в сутки
Концентрация гемоглобина < 80 г/л или количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения руксолитиниба

Таблица 5. Критерии ответа на лечение IWG-MRT и ELN при первичном миелофиброзе

Категории ответа	Необходимые критерии (эффект должен сохраняться ≥ 12 нед.)	
Полный ответ	<p><i>Костный мозг:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Скорректированная по возрасту нормальная клеточность ● < 5 % бластных клеток ● Фиброз < 1 балла <p><i>Периферическая кровь:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Гемоглобин ≥ 100 г/л и ниже ВГН ● Нейтрофилы ≥ 1 × 10⁹/л и ниже ВГН ● Тромбоциты ≥ 100 × 10⁹/л и ниже ВГН ● < 2 % незрелых миелоидных клеток 	<p><i>Клинические признаки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Разрешение симптомов заболевания ● Селезенка и печень не пальпируются ● Отсутствуют признаки экстрамедулярного гемопоэза
Частичный ответ	<p><i>Периферическая кровь:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Гемоглобин ≥ 100 г/л и ниже ВГН ● Нейтрофилы ≥ 1 × 10⁹/л и ниже ВГН ● Тромбоциты ≥ 100 × 10⁹/л и ниже ВГН ● < 2 % незрелых миелоидных клеток <p>ИЛИ</p> <p><i>Костный мозг:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Скорректированная по возрасту нормальная клеточность ● < 5 % бластных клеток ● Фиброз ≤ 1 балла <p><i>Периферическая кровь:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Гемоглобин ≥ 85 г/л, но < 100 г/л и ниже ВГН ● Нейтрофилы ≥ 1 × 10⁹/л и ниже ВГН ● Тромбоциты ≥ 50 × 10⁹/л, но < 100 × 10⁹/л и ниже ВГН ● < 2 % незрелых миелоидных клеток 	<p><i>Клинические признаки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Разрешение симптомов заболевания ● Селезенка и печень не пальпируются ● Отсутствуют признаки экстрамедулярного гемопоэза
Прогрессирование	<p>Появление спленомегалии, селезенка при пальпации ≥ 5 см ниже края ЛРД</p> <p>ИЛИ</p> <p>Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края ЛРД ≥ 100 % для спленомегалии, равной на исходном уровне 5–10 см</p> <p>ИЛИ</p> <p>Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края ЛРД на 50 % для спленомегалии, на исходном уровне превышающей 10 см</p> <p>ИЛИ</p> <p>Бластный криз (бластные клетки в костном мозге ≥ 20 % или бластные клетки в периферической крови ≥ 20 % в сочетании с абсолютным числом бластных клеток > 2 × 10⁹/л в течение ≥ 2 нед.)</p>	
Стабилизация	Не соответствует никакой из перечисленных выше категорий ответа на лечение	
Рецидив	<p>Больше не отвечает критериям ≥ КУ по достижении ПО, ЧО или КУ, либо на ≥ 1 мес. исчезает ответ на лечение по динамике уровня гемоглобина</p> <p>ИЛИ</p> <p>Исчезновение ответа на лечение со стороны селезенки продолжительностью ≥ 1 мес.</p>	
Клиническое улучшение	Получение ответа на лечение по динамике уровня гемоглобина, со стороны селезенки или симптомов без прогрессирования заболевания либо увеличения тяжести анемии, тромбоцитопении или нейтропении	
Ответ на лечение по динамике уровня гемоглобина	Пациенты, не зависящие от трансфузий: повышение гемоглобина на > 20 г/л	
Ответ на лечение со стороны селезенки	<p>Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на 5–10 см ниже края ЛРД, перестает определяться</p> <p>ИЛИ</p> <p>Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на > 10 см ниже края ЛРД, уменьшается на ≥ 50 %</p> <p>Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на < 5 см ниже края ЛРД, непригодна для оценки ответа на лечение со стороны селезенки</p> <p>Ответ на лечение со стороны селезенки требует подтверждения МРТ или КТ, показывающими уменьшение объема селезенки > 35 %</p>	
Ответ на лечение по динамике выраженности симптомов	Снижение индекса MPN-SAF TSS ≥ 50 %	
Цитогенетическая ремиссия	<p>Для оценки цитогенетического ответа на лечение требуется анализ ≥ 10 метафаз с необходимостью подтверждения путем повторного анализа в течение 6 мес.</p> <p>ПО: устранение существовавшего ранее отклонения</p> <p>ЧО: снижение аномальных метафаз ≥ 50 %</p>	
Молекулярная ремиссия	<p>Оценку молекулярного ответа на лечение следует проводить в гранулоцитах периферической крови с подтверждением путем повторного анализа в течение 6 мес.</p> <p>ПО: устранение существовавшего ранее отклонения</p> <p>ЧО: снижение аллельной нагрузки ≥ 50 % (ЧО применим только к пациентам с аллельной нагрузкой на исходном уровне ≥ 20 %)</p>	
Цитогенетический/молекулярный рецидив	Повторное развитие имеющегося ранее цитогенетического или молекулярного отклонения с подтверждением при повторном тестировании	

MPN-SAF TSS — форма оценки симптомов миелопролиферативных заболеваний; ВГН — верхняя граница нормы; КУ — клиническое улучшение; ЛРД — левая реберная дуга; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

При ведении больных с гематологическими опухолями, в частности с Ph-негативными МПЗ, необходим систематический контроль эффективности лечения. Для этого существуют международные критерии, которые, безусловно, помогают специалистам в настоящее время. В 2013 г. экспертами Международной рабочей группы по изучению и лечению МПЗ (IWG-MRT) и Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) были разработаны критерии ответа на проводимую терапию (табл. 5–7) [18].

Стандартизация ответа на лечение необходима для интерпретации и сравнения данных, полученных при проведении клинических исследований, а также для внедрения новых лекарственных средств в клиническую практику. Критерии ответа на лечение IWG-MRT и ELN разработаны для применения в клинических исследованиях. В связи с этим вопрос использования данных критериев в рутинной клинической практике остается открытым.

Оценку ответа на лечение следует проводить по усмотрению врача. Оценивая эффективность проводимой терапии, необходимо учитывать симптомы заболевания, показатели общего анализа крови, размеры селезенки. Клиническая значимость цитогенетических, молекулярных, морфологических ответов неизвестна.

Пациенты с ПМФ, получающие таргетную терапию руксолитинибом, должны проходить контрольное

обследование каждые 3 мес. Минимальный объем обследования включает общий анализ крови, оценку размеров селезенки (пальпаторно, УЗИ, КТ, МРТ). Коррекция дозировки руксолитиниба должна проводиться с учетом числа тромбоцитов, наличия или отсутствия геморрагического синдрома. При возможности необходима эскалация дозировки препарата, т. к. отмечается дозозависимый эффект.

Критерии резистентности к руксолитинибу не разработаны. Учитывая риск развития синдрома отмены, отсутствие альтернативных препаратов, терапию следует продолжать при прогрессировании заболевания: увеличении размеров селезенки, появлении симптомов интоксикации, бластном кризе.

Согласно результатам российского многоцентрового ретроспективного исследования, ранний ответ со стороны селезенки — положительный прогностический фактор у больных миелофиброзом. В исследование включено 42 пациента с миелофиброзом при наличии данных о заболевании и селезенке как минимум через 3 мес. от начала терапии руксолитинибом. Мужчин было 43 % ($n = 18$). Средний возраст на момент начала таргетной терапии составил 55 лет (диапазон 25–75 лет). Среднее время от постановки диагноза до начала терапии руксолитинибом было 52 мес. (диапазон 2–346 мес.). Средняя продолжительность терапии руксолитинибом составила 29 мес.

Таблица 6. Критерии ответа на лечение IWG-MRT и ELN при истинной полицитемии

Полная ремиссия (эффект должен сохраняться ≥ 12 нед.)	
A	Разрешение связанных с заболеванием симптомов, включая определяемую пальпацией гепатоспленомегалию; значительное облегчение симптомов
B	Гематокрит < 45 % без проведения кровопусканий; число тромбоцитов < $400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов < $10 \times 10^9/\text{л}$
C	Без прогрессирования заболевания, отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических осложнений
D	Гистологическая ремиссия: нормоклеточный костный мозг, исчезновение трехлинейной гиперплазии, отсутствие ретикулинового фиброза > I степени
Частичная ремиссия (эффект должен сохраняться ≥ 12 нед.)	
A	Разрешение связанных с заболеванием симптомов, включая определяемую пальпацией гепатоспленомегалию; значительное облегчение симптомов
B	Гематокрит < 45 % без кровопусканий; число тромбоцитов < $400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов < $10 \times 10^9/\text{л}$
C	Без прогрессирования заболевания, отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических осложнений
D	Отсутствие гистологической ремиссии
Отсутствие ответа на лечение	Любой ответ на лечение, который не удовлетворяет критериям частичной ремиссии
Прогрессирование заболевания	Трансформация в постполицитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром или острый лейкоз

Таблица 7. Критерии ответа на лечение IWG-MRT и ELN при эссенциальной тромбоцитемии

Полная ремиссия (эффект должен сохраняться ≥ 12 нед.)	
A	Разрешение связанных с заболеванием симптомов, включая определяемую пальпацией гепатоспленомегалию; значительное облегчение симптомов
B	Число тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов < $10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза
C	Отсутствие признаков прогрессирования заболевания, отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических осложнений
D	Гистологическая ремиссия: исчезновение атипичных мегакариоцитов и отсутствие ретикулинового фиброза > I степени
Частичная ремиссия (эффект должен сохраняться ≥ 12 нед.)	
A	Разрешение связанных с заболеванием симптомов, включая определяемую пальпацией гепатоспленомегалию; значительное облегчение симптомов
B	Число тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов < $10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза
C	Отсутствие признаков прогрессирования заболевания, отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических осложнений
D	Отсутствие гистологической ремиссии
Отсутствие ответа на лечение	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии
Прогрессирование заболевания	Трансформация в посттромбоцитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром или острый лейкоз

(диапазон 4–81 мес.). Ответ со стороны селезенки оценивали пальпацией. До начала терапии средняя длина селезенки ниже края левой реберной дуги составляла 19 см (диапазон 5–33 см). Массивная спленомегалия (> 10 см) отмечалась в большинстве случаев ($n = 36$; 86 %). Конституциональные симптомы были у 40 (95 %) больных. Показатель DIPSS был низким, промежуточным-1/2 и высоким у 1 (3 %), 23 (59 %) и 15 (38 %) пациентов соответственно [19].

Уменьшение пальпаторных размеров селезенки на 3 мес. терапии составило менее 25 % у 13 (31 %) пациентов (группа 1), 25–50 % — у 14 (33 %) (группа 2), 50 % и более — у 15 (36 %) (группа 3). К 6 мес. терапии 3 (25 %) из 12 и 3 (21 %) из 14 пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно имели улучшение в отношении ответа со стороны селезенки. У некоторых пациентов из этих групп позже наблюдалось уменьшение селезенки, но в основном при условии повышения дозы руксолитиниба. Ответ со стороны селезенки, оцененный в соответствии с критериями IWG-MRT, составлял 13/42 (31 %) и 17/41 (41,5 %) через 3 и 6 мес. лечения соответственно. Во всех группах зарегистрировано несколько случаев потери полного ответа. Терапия руксолитинибом прекращена у 11 (26 %) пациентов. Причинами прекращения приема руксолитиниба послужили прогрессирование заболевания или смерть. Глубина ответа со стороны селезенки коррелирует с общей выживаемостью. Все пациенты 3-й группы оставались под наблюдением, тогда как 7 (24 %) из 27 пациентов в 1-й и 2-й группах умерли ($p = 0,021$) [19].

Таким образом, больные ПМФ с отсутствием бластных клеток в периферической крови, меньшим размером селезенки и более высоким уровнем гемоглобина, получающие более высокую дозу руксолитиниба, более чувствительны к проводимой терапии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПЗ представляют собой заболевания, имеющие важное значение для современной медицины. Несмотря на свою редкость (несколько случаев МПЗ на 100 000 населения в год), больные с этой категорией опухолей регулярно встречаются в практике гематолога [1, 2, 16]. Пациенты с МПЗ преимущественно зрелого и пожилого возраста, но в то же время заболевание нередко диагностируется и у лиц моложе 40 лет. Возросший за последнее время интерес к этому заболеванию обусловлен увеличением частоты диагностики МПЗ у пациентов разного возраста. Во многом этому способствовало повсеместное применение автоматических анализаторов клеток крови. В связи с этим крайне важным и перспективным выглядит развитие генетической диагностики этого заболевания, поскольку она позволит проводить полноценную оценку индивидуального прогноза и разработать план лечения с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента (персонализированный подход в терапии). При ПМФ следует использовать шкалы IPSS (при постановке диагноза), DIPSS и DIPSS+ (определение прогноза при наблюдении). Назначение и

использование лекарственных препаратов, в т. ч. таргетной терапии, следует осуществлять в соответствии с инструкцией по применению. Единственным радикальным методом лечения при ПМФ, посттромбоцитемическом и постполицитемическом миелофиброзе является аллоТГСК. Больным, отнесенным в группы промежуточной-1, промежуточной-2 и высокого риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+) и признанным потенциальными кандидатами на аллоТГСК, следует проводить HLA-типирование и направлять в центры с опытом проведения трансплантаций у данной категории пациентов [15]. Опросник MPN-SAF TSS (MPN10) служит надежным инструментом для оценки качества жизни и контроля эффективности терапии МПЗ. Остаются открытыми вопросы, связанные с ведением пациентов с МПЗ в особых ситуациях, таких как беременность, тромботические осложнения, кровотечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, В.А. Шуваев, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова, Л.А. Кузьмина, О.Ю. Виноградова, А.Ю. Зарицкий принимают участие в экспертных советах компании «Новартис Фарма».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59:31–56.

[Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical guidelines on diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59:31–56. (In Russ)]

2. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315.

[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical guidelines on diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275–315. (In Russ)]

3. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. М.: Практика, 2018. Том 2.

[Abramova AV, Abdullaev AO, Azimova MKH, et al. Algorithm diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi. V 2 tomakh. (Diagnostic algorithms

and treatment protocols in hematological diseases. 2 volumes.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. (In Russ)]

4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Галстян Г.М. Протокол дифференцированного посиндромного лечения больных первичным миелофиброзом. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. По ред. А.В. Абрамовой, А.О. Абдуллаева и др. В 2 томах. М.: Практика, 2018. Том 2. С. 777–802.

[Melikyan AL, Subortseva IN, Galstyan GM. Protocol of differentiated syndromic treatment of patients with primary myelofibrosis. In: Abramova AV, Abdullaev AO, et al., eds. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi. V 2 tomakh.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases. 2 volumes.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 777–802. (In Russ)]

5. Geyer H, Scherber R, Kosiorek H, et al. Symptomatic Profiles of Patients With Polycythemia Vera: Implications of Inadequately Controlled Disease. *J Clin Oncol.* 2016; 34(2):151–9. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9337.

6. Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю. и др. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25.

[Ionova TI, Anchukova LV, Vinogradova OYu, et al. Quality of life and symptom profile in patients with myelofibrosis undergoing treatment: Data of clinical practice. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25. (In Russ)]

7. Xiao Z, Chang C-S, Morozova E, et al. Impact of myeloproliferative neoplasms (MPNS) and perceptions of treatment goals amongst physicians and patients in 6 countries: an expansion of the MPN landmark survey. *Hemasphere.* 2019;3(s1):294–5. doi: 10.1097/01.hs9.0000561008.75001.e7.

8. 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.* 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.

9. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010;116(15):2857–8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.

10. 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. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.

11. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT project. *Blood.* 2014;124(21):405. doi: 10.1182/blood.v124.21.405.405.

12. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):310–8. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4886.

13. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017;31(12):2726–31. doi: 10.1038/leu.2017.169.

14. Robin M, de Wreede LC, Wolschke C, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica.* 2019;104(9):1782–8. doi: 10.3324/haematol.2018.205211.

15. Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Байков В.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелофиброзе. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(3):279–86. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-279-286.

[Barabanshchikova MV, Morozova EV, Baykov VV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. *Clinical oncohematology.* 2016;9(3):279–86. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-279-286. (In Russ)]

16. Виноградова О.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(4):471–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478.

[Vinogradova OYu, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Targeted Therapy of Myelofibrosis. *Clinical oncohematology.* 2017;10(4):471–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478. (In Russ)]

17. Руксолитиниб (инструкция по медицинскому применению). Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2304>. Ссылка активна на 22.10.2020.

[Ruxolitinib (package insert). Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2304>. (accessed 22.10.2020) (In Russ)]

18. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. *Blood.* 2013;122(8):1395–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.

19. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. *Клиническая онкогематология.* 2020;13(3):335–45. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.

[Lomaia EG, Siordiya NT, Senderova OM, et al. Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation. *Clinical oncohematology.* 2020;13(3):335–45. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345. (In Russ)]

20. Lomaia E, Siordiya N, Dimov G, et al. Early spleen response is a good prognostic factor of ruxolitinib outcome in patients with myelofibrosis. *Hemasphere.* 2019;3(S1):989. doi: 10.1097/01.hs9.0000567308.09016.52.