

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том IX № 3 2013

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

заслуженный деятель науки Российской Федерации
профессор
К. М. Абдулкадыров

Заместитель главного редактора

профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2013

Редакционная коллегия:

К. М. Абдулкадыров (главный редактор); *С. С. Бессмельцев* (заместитель главного редактора);
М. И. Блинов; *А. Н. Богданов*; *Л. Н. Бубнова*; *Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);
С. А. Гусева; *А. Ю. Зарицкий*; *Н. М. Калинина*; *Л. П. Папаян*; *В. Г. Радченко*;
В. И. Ругаль; *О. А. Рукавицын*; *В. Н. Чеботкевич*.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);
М. Л. Гершанович (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);
Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);
В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);
А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Адрес редакции:

193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Редактор *П. Ф. Костевят*

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 25.03.2013 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 301.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Типография «Победа»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Абдулкадыров К. М., Абдуллаев А. О., Авдеева Л. Б., Афанасьев Б. В., Виноградова Е. Ю., Виноградова О. Ю., Волкова С. А., Глонина Н. Н., Глыжина Е. В., Голенков А. К., Гусарова Г. А., Домрачева Е. В., Дубов С. К., Заклякова Л. В., Зарицкий А. Ю., Иванова В. Л., Криницына Е. Е., Кузнецов С. В., Кузьмина Л. А., Куцев С. И., Кучма Г. Б., Лазарева О. В., Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Матвеева Л. Ф., Морозова Е. В., Пепеляева В. М., Русаков М. Н., Судариков А. Б., Туркина А. Г., Фоминых М. С., Хорошко Н. Д., Цаур Г. А., Чельшева Е. Ю., Шуваев В. А., Шухов О. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза | 4 |
| Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю., Наместников Ю. А., Головина О. Г., Земляной В. П., Гуржий Д. В., Лернер А. А., Папаян Л. П. Прогностическое значение теста генерации тромбина у больных с распространенным перитонитом | 41 |
| Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза | 44 |
| Abdulkadyrov K. M., Abdullaev A. O., Avdeeva L. B., Afanasyev B. V., Vinogradova E. Y., Vinogradova O. Y., Volkova S. A., Glonina N. N., Glyzhina E. V., Golenkov A. K., Gusarova G. A., Domracheva E. V., Dubov S. K., Zaklyakova L. V., Zaritskey A. Y., Ivanova V. L., Krinitsina E. E., Kuznetsov S. V., Kuzmina L. A., Kutsev S. I., Kutchma G. B., Lazareva O. V., Lomaia E. G., Martynekevich I. S., Matveeva L. F., Morozova E. V., Pepelyaeva V. M., Rusakov M. N., Sudarikov A. B., Turkina A. G., Fominyh M. S., Khoroshko N. D., Tsaur G. A., Tchelysheva E. Y., Shuvaev V. A., Shuhov O. A. Federal clinical guidelines for chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment | 5 |
| Smirnova O. A., Matvienko O. Y., Namestnikov Y. A., Golovina O. G., Zemlyanoy V. P., Gurzhiy D. V., Lerner A. A., Papayan L. P. Prognostic role of thrombin generation test in patients with diffuse peritonitis | 41 |
| Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V. A., Martynkevich I. S. Diagnostic criteria and modern management of primary myelofibrosis | 44 |

Абдулкадыров К. М.¹, Абдуллаев А. О.², Авдеева Л. Б.³, Афанасьев Б. В.⁴, Виноградова Е. Ю.⁵, Виноградова О. Ю.², Волкова С. А.⁶, Глоница Н. Н.⁷, Глыжина Е. В.⁸, Голенков А. К.⁹, Гусарова Г. А.², Домрачева Е. В.², Дубов С. К.¹⁰, Заклякова Л. В.¹¹, Зарицкий А. Ю.¹², Иванова В. Л.¹³, Криницкина Е. Е.¹⁴, Кузнецов С. В.², Кузьмина Л. А.², Куцев С. И.¹⁵, Кучма Г. Б.¹⁶, Лазарева О. В.², Ломаиа Е. Г.¹², Мартынкевич И. С.¹, Матвеева Л. Ф.¹⁷, Морозова Е. В.⁴, Пепеляева В. М.¹⁸, Русаков М. Н.¹⁹, Сударинов А. Б.², Туркина А. Г.², Фоминых М. С.¹, Хорошко Н. Д.², Цаур Г. А.²⁰, Чельшева Е. Ю.², Шуваев В. А.¹, Шухов О. А.²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический Научный Центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;
- ³ Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Чита;
- ⁴ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург;
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Красноярск;
- ⁶ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;
- ⁷ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 1» имени профессора С. И. Сергеева, г. Хабаровск;
- ⁸ Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская больница № 2», г. Магнитогорск;
- ⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва;
- ¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток;
- ¹¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;
- ¹² Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург;
- ¹³ Гематологический московский городской центр при ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва;
- ¹⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров;
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, г. Москва;
- ¹⁶ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Оренбург;
- ¹⁷ Всероссийское Общество ОнкоГематологии «Содействие», г. Москва;
- ¹⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь;
- ¹⁹ Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1», г. Челябинск;
- ²⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Резюме. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание, число впервые выявленных больных которым в год составляет приблизительно 1 : 100 000 населения. В Российской Федерации в настоящее время насчитывается около семи тысяч больных ХМЛ. Внедрение в течение последнего десятилетия в клиническую практику препаратов, направленно блокирующих активность опухолевой тирозинкиназы BCR-ABL изменило прогноз у больных ХМЛ, увеличило выживаемость больных с 3–4 лет до более 15 лет, привело к полному восстановлению трудоспособности с перспективой отмены терапии у значительной части больных.

Настоящие клинические рекомендации представляют собой разработанный на основании принципов доказательной медицины протокол, включающий все этапы диагностики и терапии больных с хроническим миелолейкозом, в том числе мониторингования минимальной остаточной болезни.

Предназначены для врачей-гематологов, онкологов, педиатров, организаторов здравоохранения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ХМЛ, методические рекомендации, доказательная медицина, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, аллогенная трансплантация.

Abdulkadyrov K. M.¹, Abdullaev A. O.², Avdeeva L. B.³, Afanasyev B. V.⁴, Vinogradova E. Y.⁵, Vinogradova O. Y.², Volkova S. A.⁶, Glonina N. N.⁷, Glyzhina E. V.⁸, Golenkov A. K.⁹, Gusarova G. A.², Domracheva E. V.², Dubov S. K.¹⁰, Zaklyakova L. V.¹¹, Zaritskey A. Y.¹², Ivanova V. L.¹³, Krinitsina E. E.¹⁴, Kuznetsov S. V.², Kuzmina L. A.², Kutsev S. I.¹⁵, Kutchma G. B.¹⁶, Lazareva O. V.², Lomaia E. G.¹², Martynkevich I. S.¹, Matveeva L. F.¹⁷, Morozova E. V.⁴, Pepelyaeva V. M.¹⁸, Rusakov M. N.¹⁹, Sudarikov A. B.², Turkina A. G.², Fominyh M. S.¹, Khoroshko N. D.², Tsaurov G. A.²⁰, Tchelysheva E. Y.², Shuvaev V. A.¹, Shuhov O. A.²

¹ Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg, Russian Federation;

² Hematology Research Centre, Moscow, Russian Federation;

³ State Healthcare Organization «Regional Clinical Hospital», Chita, Russian Federation;

⁴ R. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology, Saint-Petersburg, Russian Federation;

⁵ State Budget Healthcare Organization «Regional Clinical Hospital», Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁶ State Budget Higher Professional Education Organization «Nizhny Novgorod State Medical Academy» Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

⁷ Regional State Budget Healthcare Organization «Regional Clinical Hospital № 1» n.a.prof.S.I.Sergeev, Khabarovsk, Russian Federation;

⁸ Municipal Healthcare Organization «City Hospital № 2», Magnitogorsk, Russian Federation;

⁹ Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

¹⁰ State Budget Healthcare Organization «Regional Clinical Hospital № 2», Vladivostok, Russian Federation;

¹¹ State Budget Higher Professional Education Organization «Astrakhan State Medical Academy» Ministry of Healthcare of Russia, Astrakhan, Russian Federation;

¹² V.A.Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology, Saint-petersburg, Russian Federation;

¹³ Moscow City Hematology Centre at Botkin's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

¹⁴ Federal State Budget Science Institution «Kirov Science Research Institute of Hematology and Blood transfusion Federal Medico-Biological Agency», Kirov, Russian Federation;

¹⁵ Reserch Centre for Medical Genetics RAMS, Moscow, Russian Federation;

¹⁶ State Budget Higher Professional Education Organization «Orenburg State Medical Academy» Ministry of Healthcare of Russia, Orenburg, Russian Federation;

¹⁷ Russian Oncohematological Society «Sodeystvie», Moscow, Russian Federation;

¹⁸ State Budget Healthcare Organization «Perm Regional Clinical Hospital», Perm, Russian Federation;

¹⁹ Municipal Healthcare Organization «City Clinical Hospital № 1», Chelyabinsk, Russian Federation;

²⁰ Regional Children's Hospital #1, Ekaterinburg, Russian Federation;

FEDERAL CLINICAL GUIDELINES FOR CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA DIAGNOSIS AND TREATMENT

Abstract. Chronic myelogenous leukemia (CML) is rare disorders with incidence about 1 : 100000 inhabitants yearly. In the whole Russian Federation there are nearly seven thousand CML patients. Introduction new innovative target drugs — tyrosine kinase inhibitors in routine clinical practice occurred in the last decade. This dramatically changed course of disease and fate of patients. The median survival had increased from 3–4 years to more than 15 years with full restoration of professional capabilities. There is perspective of therapy cessation in some patients.

The present federal guidelines are evidence-based protocol and include all stages of CML patients management: diagnosis, treatment and minimal residual disease monitoring.

The guidelines are intended to hematologists, oncologists, pediatricians, healthcare organizers.

Keywords: chronic myelogenous leukemia, CML, guidelines, evidenc-based medicine, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, allogeneic transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание. Число первичных больных в год составляет приблизительно 1 : 100 000 взрослого населения. Болеют преимущественно люди среднего возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет. В 2012 году во Всероссийском Регистре больных ХМЛ насчитывалось 5655 пациентов, из них 93,1% — в ХФ, и только 6,4% — в ФА и 0,4% — в БК. В 2013 г. ожидается рост их количества до шести с половиной тысяч и более.

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокация t(9;22)(q34;q11), так называемая филадельфийская хромосома (*Ph*'-хромосома) и, соответственно химерный ген *BCR-ABL*, продукт которого белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [7]. Выявление *Ph*'-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление *Ph*'-положительного опухолевого клона. Стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами *BCR-ABL* тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на *BCR-ABL*-положительные опухолевые клетки. При этом снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов.

Применение ингибитора тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) иматиниба в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая выживаемость к 8 годам составляет 85%. У больных хронической фазой (ХФ) ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) — 92%. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5–8 году не превышает 0,5%. Большой молекулярный ответ (БМО), то есть снижение экспрессии *BCR-ABL* ниже уровня 0,1% по стандартной международной шкале (IS), удается получить у 86% больных. Отмечено, что

если БМО удастся получить через 12 месяцев терапии, то в дальнейшем не выявляется прогрессирования заболевания. При лечении иматинибом у большинства больных ХМЛ сохраняется хорошее качество жизни и трудоспособность [8, 14, 29, 46, 53].

Однако у части пациентов с ХМЛ при терапии иматинибом клинически значимый эффект лечения либо не достигается, либо бывает утрачен на фоне проведения терапии, т.е. развивается *первичная* или *вторичная резистентность* к лечению [2, 8, 18, 29, 53]. Важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ также является соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями *непереносимости* терапии (токсичность 3–4 степени, длительная токсичность 2 степени). Вынужденные перерывы в терапии приводят к снижению ее эффективности и могут способствовать прогрессированию заболевания.

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ ИТК второго поколения (ИТК2) *нилотиниб* и *дазатиниб*. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК2 дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [16, 48, 52]. Необходимость перехода на терапию ИТК2 *по жизненным показаниям* имеется у 40–45% пациентов с ХМЛ. С 2012 года ИТК2 включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии ИТК2 [9].

Результаты клинических исследований по применению ИТК2 *нилотиниба* и *дазатиниба* в качестве терапии первой линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [45, 64].

В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме, в течение всей жизни пациента. Учитывая имеющийся на сегодняшний день выбор высокоэффективных ИТК, важной целью лечения при ХМЛ является не только увели-

чение общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но и возможность увеличения доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона, достигающих не только БМО, но и стабильного полного молекулярного ответа (ПМО). Это позволило бы вплотную подойти к возможности наблюдения без терапии хотя бы для части пациентов, что немаловажно в условиях ожидаемой долгой продолжительности жизни больных ХМЛ и многолетнего применения дорогостоящих лекарственных средств. Четких показаний к безопасному прекращению терапии ИТК не установлено. Этот вопрос является предметом исследований, проводимых у больных ХМЛ с длительным и стабильным ПМО.

Таким образом, выбор терапии первой линии при ХМЛ, при возможности использования еще двух ИТК, стал шире. Терапия для каждого пациента может быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Ранняя оценка ответа на лечение, быстрое переключение на максимально эффектив-

ную терапию при отсутствии глубокой ремиссии и предупреждение развития резистентности должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ.

В данных методических рекомендациях представлен протокол диагностики и терапии ХМЛ, разработанный на основе принципов доказательной медицины. В основе его лежат собственный многолетний опыт ведения больных ХМЛ, а также приняты во внимание рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [19, 21], Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [20] и Национальной онкологической сети (NCCN) США [34]. В рекомендациях отражены требования к диагностике ХМЛ, назначению ИТК1 и ИТК2, других лекарственных препаратов, мониторингу ответа на терапию. Также освещаются вопросы, связанные с адекватным использованием ИТК1 и ИТК2 с целью максимального подавления опухолевой массы у больных ХМЛ и оценкой эффективности терапии ХМЛ.

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. МЕТОДОЛОГИЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую

библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств [13]

| Уровни доказательств | Описание |
|----------------------|---|
| 1++ | Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок |
| 1+ | Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ |
| 1– | Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок |
| 2++ | Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи |

Продолжение таблицы 1.

| Уровни доказательств | Описание |
|----------------------|--|
| 2+ | Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2– | Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 3 | Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев) |
| 4 | Мнение экспертов |

1.2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл. 2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [13]

| Уровни доказательств | Описание |
|----------------------|---|
| A | Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов |
| B | Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+ |
| C | Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++ |
| D | Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+ |

Индикаторы доброкачественной клинической практики (**Good Practice Points — GPPs**):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДИЗАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций неоднократно представлялись и обсуждались на научных гематологических конференциях и заседаниях Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу и другим миелопролиферативным заболеваниям Национального гематологического общества.

Получены комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторским коллективом. При необходимости проводилось внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Последние изменения и окончательная редакция данных рекомендаций были рассмотрены и утверждены 29 мая 2013 г. на заседании Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу и другим миелопролиферативным заболеваниям Национального гематологического общества.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является клональным миелопролиферативным заболеванием, развивающимся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках. Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокация t(9:22), так называемая филадельфийская хромосома (*Ph'-хромосома*), приводящая к образованию патологического химерного гена *BCR-ABL*. Выявление *Ph'*-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Этиология заболевания не установлена. На протяжении истории изучения ХМЛ был предположен ряд факторов, вызывающих генетическую нестабильность [1, 4, 6].

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

осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов [1, 4, 7]:

- синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации — боли и чувство тяжести в левом боку, связанное с увеличением селезенки, нередко также является и увеличение печени;
- анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, выраженная тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения — тромбозы и тромбоземболии сосудов различных органов и тканей могут возникать при тромбо-

цитозе и служить поводом к обследованию и установлению диагноза после тромбозов периферических сосудов, инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения;

- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые высыпания, этот синдром чаще может проявляться в фазе акселерации и бластного криза, и обусловлен тромбоцитопенией.

Диагноз ХМЛ устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований при обязательном обнаружении Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL* [3, 7, 12] (уровень доказательности А).

2.1. ДИАГНОСТИКА ФАЗ И ГРУПП РИСКА ХМЛ

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: *хроническую фазу (ХФ)*, *фазу акселерации (ФА)*, *фазу бластной трансформации или бластный криз (БК)* (уровень доказательности А). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (более 80%) впервые выявленных больных. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков фазы акселерации и бластного криза.

Фаза акселерации (ФА) определяется у 8–10% первичных больных ХМЛ и является более продвинутой по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса при ХМЛ.

Бластный криз (БК) является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с бластного криза является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1–2% больных ХМЛ.

Обобщающее название для ФА и БК: продвинутые фазы заболевания. Медиана продолжительности жизни больных при продвинутых фазах ХМЛ составляет 6–12 месяцев [4, 6, 26, 30, 65]. Гепато- и спленомегалия, а также дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) не являются критериями продвинутых фаз, согласно современным классификациям. Дифференциально-диагностические критерии различных фаз ХМЛ по классификациям ELN [19] и ВОЗ [69] приведены в *табл. 3*. Наиболее часто в настоящее время в клинических исследованиях используется классификация ELN.

Таблица 3.

Фазы ХМЛ по классификациям ELN [19] и ВОЗ [69] (уровень доказательности А)

| Фаза ХМЛ | Классификация ELN [19] | Классификация ВОЗ [69] |
|---------------|---|---|
| Хроническая | Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза | |
| Акселерации | 15–29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов ≥ 30% (при этом бластов <30%); количество базофилов в крови ≥ 20%; тромбоцитопения < 100 × 10 ⁹ /л не связанная с терапией | 15–29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; количество базофилов в крови ≥ 20%; персистирующая тромбоцитопения < 100 × 10 ⁹ /л или тромбоцитоз > 1000 × 10 ⁹ /л, не связанные с терапией; увеличение размеров селезенки и лейкоцитов, не связанные с терапией; цитогенетические признаки клональной эволюции |
| Бластный криз | наличие в периферической крови или в костном мозге ≥ 30% бластных клеток появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток | наличие в периферической крови или в костном мозге ≥ 20% бластных клеток появление экстрамедуллярной бластной пролиферации большие очаги или скопления бластов в трепанобиоптате костного мозга |

Фаза ХМЛ оценивается в дебюте заболевания, а также при прогрессировании заболевания, и, обязательно — при изменении терапии.

Группа риска ХМЛ — понятие, применимое только для ХФ ХМЛ. Группа риска в этой фазе оценивается только на момент диагностики заболевания, до начала терапии. Они рассчитывается

на основании прогностически значимых характеристик: низкий, промежуточный, либо высокий риск (уровень доказательности А).

Совокупность критериев, характеризующих группы риска по системам J.E. Sokal, EURO и EUTOS представлена в *табл. 4*.

**Определение групп риска ХМЛ по J. E. Sokal [66], EUTOS (J. Hasford) [37]
(уровень доказательности A)**

| Признак | Критерии J. E. Sokal [66] | Критерии EUTOS (J. Hasford et al.) [37] |
|--|--|--|
| Возраст, годы | 0,0116* (возраст — 43,4) | |
| Селезенка (см из-под реберной дуги) | 0,0345* (размер селезенки, см из-под реберной дуги — 7,51) | 4* (размер селезенки, см из-под реберной дуги) |
| Тромбоциты (x10⁹/л) | 0,188* [(тромбоциты/700) ² -0,563] | |
| Бласты (костного мозга) | 0,0887* (% бластов — 2,10) | |
| Эозинофилы (периф. кровь) | — | |
| Базофилы (периф. кровь) | — | 7 x базофилы |
| Индекс относительного риска | Экспонента суммы* | Сумма |
| Группы риска | | |
| Низкая | <0,8 | ≤87 |
| промежуточная | 0,8–1,2 | |
| Высокая | >1,2 | >87 |

* 2,72 в степени (0,0116* (возраст — 43,4) + 0,0345* (размер селезенки, см из-под реберной дуги — 7,51) + 0,188* [(тромбоциты/700)²-0,563] + 0,0887* (% бластов — 2,10)).

2.2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХМЛ

Обязательные исследования при установлении диагноза ХМЛ (уровень доказательности A):

- Жалобы, анамнез, объективный статус больного, размеры печени и селезенки (пальпаторно в сантиметрах от края реберной дуги)
- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов;
- Биохимические показатели крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза;
- Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма);
- Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга: исследование не менее 20 метафаз, подтверждение наличия транслокации t (9;22) (q34; q11) (Ph-хромосомы). При неинформативности СЦИ (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано исследование костного мозга методом FISH: выявление химерного гена *BCR-ABL*;
- При отсутствии Ph-хромосомы и клинико-гематологических признаках ХМЛ также показано исследование костного мозга ме-

тодом FISH для выявления *BCR-ABL* при так называемых «скрытых» транслокациях, которые не могут быть выявлены СЦИ;

- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение экспрессии *BCR-ABL* методом количественной ПЦР-РВ. Выполнение качественной ОТ-ПЦР с определением типа транскрипта *BCR-ABL* p210. При отсутствии типичного транскрипта *BCR-ABL* p210 показано определение редких транскриптов p190 и p230.
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях
- Рентгенография органов грудной полости;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, селезенки, размеров периферических лимфоузлов
- Сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии

Исследования по показаниям:

- Цитохимическое исследование клеток крови и костного мозга: миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза (в фазе БК);
- Иммунофенотипирование бластных клеток (в фазе БК);
- Исследование ликвора: цитологическое, биохимическое (в фазе БК);
- Исследование крови методом прямого секвенирования — поиск мутаций тирозинкиназного домена гена *BCR-ABL* для пациентов с дебютом в ФА или БК;

- HLA-типирование при наличии сиблингов для пациентов с дебютом в ФА или БК; больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск по прогностическим системам);
- Поиск HLA-совместимого неродственного донора при отсутствии сиблингов для пациентов с дебютом в ФА или БК, больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск);
- Ультразвуковое исследование поджелудочной железы; почек, щитовидной железы, органов малого таза;
- Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) с определением клеточности и степени фиброза при цитопении;
- Консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гинеколога, и т.п.).

3. ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph⁺-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессии заболевания, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) — это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [5, 10, 23] (уровень доказательности А).

3.1. ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД ДО УСТАНОВЛЕНИЯ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph⁺ хромосомы в клетках костного мозга, больному в качестве симптоматической терапии для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) в дозе 10–50 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 5). При непереносимости гидроксимочевины или при плохо контролируемом гидроксимочевинной гипертромбоцитозе может также назначаться анагредид (Агрилин®, Тромборедуктин®) в начальной дозе 2 мг/сут с повышением при необходимости на 0,5 мг/сут в неделю до максимальной дозы 10 мг/сут (уровень доказательности D).

Таблица 5.

Схема применения гидроксимочевины (уровень доказательности D)

| Количество лейкоцитов в крови | Доза Гидреа |
|-------------------------------|-----------------------|
| > 100 × 10 ⁹ /л | 50 мг/кг ежедневно |
| 40–100 × 10 ⁹ /л | 40 мг/кг ежедневно |
| 20–40 × 10 ⁹ /л | 30 мг/кг ежедневно |
| 10–20 × 10 ⁹ /л | 20 мг/кг ежедневно |
| 10–5 × 10 ⁹ /л | 10 мг/кг ежедневно |
| <3 × 10 ⁹ /л | * временно отменяется |

* Прием гидроксимочевины должен быть регулярным, так как при отмене препарата уровень лейкоцитов вновь быстро увеличивается. Контроль количества лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + формула крови) необходимо осуществлять ежедневно.

При наличии клинических признаков лейкостаза (нарушения микроциркуляции: энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность), с симптоматической целью показан лейкоферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции обязательным является введение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м² поверхности тела при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут (уровень доказательности D).

После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов [3, 7, 15] (уровень доказательности А).

3.2. ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ИТК

Лечение ХМЛ препаратами ИТК коренным образом изменили прогноз этого ранее фатального заболевания, улучшив общую выживаемость в несколько раз и сделав возможной перспективу максимально полного подавления остаточного лейкозного клона. В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ и должны назначаться всем впервые выявленным больным. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы BCR-ABL, что лишает белок BCR-ABL тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза (уровень доказательности А).

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) должна быть обязательно рассмотрена для больных ХМЛ ХФ с высокой группой риска прогрессии, у больных с неудачей терапии первой линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ (уровень доказательности А).

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб.

Иматиниб

Гливек® № ЛСР N013241/01, Novartis Pharma, Швейцария;

Генфатиниб® № ЛСР-008978/10, Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина;

Филахромин® ФС ЛП 001694-030512, ЗАО Ф — Синтез, Россия;

Имаглив®; № ЛС-001574, 2012-11-19, Sandoz d.d., Словения;

Иматиб®; № ЛП-002040, 2013-04-10, ДЕКО компания, Россия

Иматиниб-Тева®; № ЛП-001862, 2012-09-28, Teva, Израиль;

Неопакс®; № ЛП-002019, 2013-03-01, КРКА-Рус, Россия.

Иматиниб — ингибитор тирозинкиназ с селективностью в отношении BCR-ABL тирозинкиназы, также способен ингибировать C-KIT, PDGFR — киназную активность. Выпускается в виде таблеток по 50 мг, 100 мг и 400 мг, капсул по 50 и 100 мг (Гливек), капсул по 50 и 100 мг (Филахромин), таблеток по 100 мг и 400 мг (Генфатиниб), таблеток по 100 и 400 мг (Имаглив), капсул по 50 и 100 мг (Иматиб), капсул по 100 и 400 мг (Иматиниб-Тева), капсул по 50, 100, 200 и 400 мг (Неопакс). Режим приема **иматиниба** — ежедневно, длительно. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для ХФ в и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых [70]. Путем повышения приверженности к терапии является использование лекарственной формы в виде таблеток или капсул по 400 мг один раз в день (уровень доказательности D). Уровни дозы при различных стадиях болезни представлены в *табл. 6*. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Показанием к повышению дозы является неудача терапии. Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности.

Таблица 6.

Уровни дозы иматиниба

| Доза | ХМЛ ХФ | ХМЛ ФА и БК |
|---------------------|------------|-------------|
| стартовая доза | 400 мг/сут | 600 мг/сут |
| повышение дозы (+1) | 600 мг/сут | 800 мг /сут |
| повышение дозы (+2) | 800 мг/сут | — |
| снижение дозы (-1) | 300 мг/сут | 400 мг/сут |

Нилотиниб

Тасигна® № ЛСР-000830/08, Novartis Pharma, Швейцария

Нилотиниб — мощный, высокоселективный ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы. Синтезирован на основе молекулы иматиниба и обладает большим сродством к BCR-ABL-тирозинкиназе по сравнению с иматинибом [33, 43]. Активен в отношении мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы. Выпускается в виде капсул по 150 и 200 мг. В первой линии терапии показан больным с ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА [71]. Независимо от фазы ХМЛ прием осуществляется 2 раза в сутки в равных дозах (300 мг или 400 мг) с интервалом примерно 12 часов. Рекомендован прием препарата строго

натощак, так как пища значительно увеличивает биодоступность препарата (до 80%), что ведет к увеличению концентрации нилотиниба в плазме. Принимать препарат следует не ранее, чем через 2 часа после еды, после приема нилотиниба пищу принимать не ранее, чем через 1 час. Капсулы следует запивать достаточным количеством воды. При развитии токсических проявлений доза нилотиниба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 800 мг в сутки больным в ХФ [31].

Дазатиниб

Спрайсел® № ЛСР-000256/08, Bristol-Myers Squibb, США

Дазатиниб — многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Дазатиниб ингибирует следующие тирозинкиназы: BCR-ABL и семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT,

EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα. Активен в отношении мутантных форм bcr-abl тирозинкиназы. Способен *in vitro* ингибировать рост клеточных линий с гиперэкспрессией BCR-ABL, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) [74]. Показана возможность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер [57]. Дазатиниб выпускается в виде таблеток по 20, 50, 70 и 100 мг. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК 140 мг/сут. При явлениях токсичности доза дазатиниба больным в ХФ может быть снижена до 80 мг 1 раз в сутки, больным в ФА и БК до 100 мг × 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности до 80 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 140 мг 1 раз в сутки больным в ХФ.

Рекомендуемые дозы ИТК2 приведены в табл. 7.

Таблица 7.

Дозы нилотиниба и дазатиниба

| Доза | Нилотиниб | | Дазатиниб | |
|--------------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| | 1-я линия терапии ХФ и ФА | 2-я линия терапии ХФ и ФА | 1-я линия и 2-я линия терапии ХФ | 1-я линия и 2-я линия терапии ФА и БК |
| стартовая доза | 600 мг/сут — ХФ (300 мг x 2 раза в сут) 800 мг/сут — ФА (400 мг x 2 раза в сут) | 800 мг/сут (400 мг x 2 раза в сут) | 100 мг x 1 раз в сут | 140 мг x 1 раз/сут |
| повышение дозы | 800 мг/сут — ХФ (400 мг x 2 раза в сут) | не предусмотрено | 140 мг x 1 раз в сут | не предусмотрено |
| снижение дозы (-1) | 400 мг x 1 раз в сут | 400 мг x 1 раз в сут | 80 мг x 1 раз в сут | 100 мг x 1 раз в сут |
| снижение дозы (-2) | — | — | — | 80 мг x 1 раз в сут |

По результатам клинических испытаний, нилотиниб и дазатиниб имеют сопоставимую терапевтическую эффективность. Сравнительные исследования эффективности применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ по сравнению с иматинибом показали более быстрое достижение ответов при лечении нилотинибом и дазатинибом (уровень доказательности А). В исследовании ENESTnd применение нилотиниба позволило через два года терапии достичь БМО у 67–71% больных в сравнении с 44% больных в группе иматиниба [42, 64]. Сравнение дазатиниба с иматинибом в первой линии также показало преимущество в достижении БМО к 2 годам лечения: у 64% больных, получавших дазатиниб, и у 46% больных на терапии иматинибом [45].

Применение ИТК2 в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и при резистентности к иматинибу (уровень доказательности А). По результатам исследования нилотиниба у пациентов в ХФ ХМЛ при резистентности или непереносимости иматиниба БЦО был достигнут у 59% больных, при этом ПЦО наблюдался у 44% пациентов [49, 58]. Применение дазатиниба во второй линии терапии у больных в ХФ ХМЛ при непереносимости или резистентности к иматинибу позволило добиться БЦО у 59% больных, при этом у 49% больных цитогенетический ответ был полным [38, 52]. Использование дазатиниба в ФА и БК позволило достичь БЦО у 25% больных [27, 35, 36].

Особенности выбора терапии ИТК

Описана различная чувствительность клеток с отдельными мутациями к иматинибу, нилотинибу и дазатинибу. Различается профиль токсичности нилотиниба и дазатиниба.

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний для использования иматиниба, нилотиниба, дазатиниба нет. При выборе конкретного препарата в первую и вторую линию лечения необходимо учитывать фазу ХМЛ, сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также спектр мутаций гена *BCR-ABL*. Исследование на предмет выявления мутаций *BCR-ABL* показано на момент диагноза только больным с ФА и БК. При неэффективности терапии первой линии выполнение анализа на мутации в гене *BCR-ABL* показано во всех случаях, т.к. возрастает вероятность появления резистентных мутантных клонов (уровень доказательности А).

Терапия ИТК должна назначаться с учетом относительных противопоказаний, обусловленных сопутствующими заболеваниями (уровень доказательности С).

при терапии нилотинибом:

- *панкреатит* в анамнезе: в редких случаях отмечено обострение панкреатита; может наблюдаться повышение уровня амилазы, липазы;
- *декомпенсированный сахарный диабет*: на фоне терапии нилотинибом возможно появление гипергликемии;
- *окклюзионная болезнь периферических артерий и ишемические поражения сосудов*: показана повышенная, по сравнению с таковой в общей популяции, вероятность их развития у больных с уже имеющимися факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [72].

при терапии дазатинибом:

- *хронические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, пневмония, травма грудной клетки, аутоиммунные нарушения* — факторы, влияющие на частоту развития плевральных выпотов [47, 62];
- *наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно язвенных, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, постоянный прием антиагрегантов* (дазатиниб обладает антиагрегантным эффектом) [61].

Все ИТК следует применять с осторожностью у пациентов с *удлиненным интервалом QT*, а также с *клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями*.

Мутации тирозинкиназного домена *BCR-ABL*

На момент диагностики мутационный статус необходимо определять при дебюте ХМЛ в ФА и БК. Также наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [67, 68].

Мутации, обуславливающие низкую чувствительность к ИТК (уровень доказательности А):

- к дазатинибу — F317L/V, T315A, V299L. При выявлении указанных мутаций предпочтительнее терапия нилотинибом;
- к нилотинибу — Y253H, E255K/V, F359V/C. При выявлении данных мутаций предпочтительнее терапия дазатинибом.

Терапия всеми перечисленными ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) неэффективна при наличии мутации T315I [55]. При выявлении данной мутации показано прекращение терапии ИТК, рекомендуется поиск HLA-идентичного донора и выполнение алло-ТГСК. При невозможности ее проведения в качестве альтернативного лечения назначаются гидроксимочевина, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия. Препаратом, при применении которого показана возможность получения цитогенетических и молекулярных ремиссий у больных ХМЛ с мутацией T315I, является недавно одобренный к применению в США понатиниб (Iclusig®, Ariad, США) [40, 54], однако в настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ.

В качестве ИТК для терапии первой линии ХМЛ зарегистрированы иматиниб, нилотиниб, дазатиниб.

Выбор ИТК первой линии при ХМЛ определяется (уровень доказательности D):

- 1) максимально активным и целенаправленным воздействием на лейкозные клетки;
- 2) хорошей переносимостью, учитывая необходимость длительной терапии;
- 3) наличием минимального числа осложнений длительного лечения, в том числе тех, которые могут потребовать госпитализации;
- 4) наибольшей вероятностью получения стабильного ПМО, что может увеличить число

пациентов, готовых в перспективе к наблюдению без терапии.

Перспективой изменения стратегии лечения ХМЛ является переход от пожизненного приема ИТК к возможности прекращения терапии под динамическим наблюдением. Такая стратегия является оправданной и перспективной при условиях ожидаемой долгой продолжительности жизни больных ХМЛ и необходимости многолетнего приема дорогостоящих лекарственных средств.

Применение нилотиниба в качестве ИТК первой линии по сравнению с иматинибом имеет доказанно меньший риск прогрессирования, селективности воздействия на BCR-ABL тирозинкиназу, безопасный профиль токсичности, а также более высокую частоту достижения ПМО4 и ПМО4,5 [44]. Поэтому применение нилотиниба в качестве ИТК первой линии ХМЛ является наиболее оправданным (уровень доказательности D).

При невозможности назначения нилотиниба терапия первой линии может проводиться иматинибом или дазатинибом.

При выборе иматиниба в первую линию терапии следует понимать, что вероятность быстрого достижения БМО и ПМО по сравнению с ИТК2 снижена [39, 44], их получение возможно ожи-

дать только при длительном сроке терапии. С другой стороны, профиль токсичности иматиниба является безопасным, опыт применения — наиболее длительным.

При выборе дазатиниба в первую линию лечения следует понимать, что данный ИТК2 является действительно эффективным по степени воздействия на лейкозный клон. Однако оправданность воздействия на другие многочисленные мишени, кроме BCR-ABL и сопряженные с этим дополнительные эффекты (например, развитие плеврального выпота) должны быть рассмотрены и приняты во внимание [47, 52, 62, 75].

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (табл. 8, 9) [3, 6, 11, 17, 41, 56, 59]. Для раннего выявления возможной токсичности терапии показан также регулярный мониторинг биохимических показателей крови, физикальный осмотр, ЭКГ. Необходимо регулярная беседа с пациентом, разъяснение целей лечения, решение вопросов переносимости лечения, что повысит приверженность пациента терапии, принимая во внимание необходимость длительного приема препаратов (уровень доказательности A).

Таблица 8.

Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК (уровень доказательности A)

| Исследование | Периодичность мониторинга |
|---|---|
| Клинический анализ крови | Каждые 15 дней до достижения и подтверждения ПГО, далее — как минимум каждые 3 месяца или по мере необходимости |
| Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (СЦИ — не менее 20 метафаз) (при невозможности — FISH) | На 3-м, 6-м и 12 мес терапии; каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПЦО — затем 1 раз в 12 мес при сохранении ПЦО; <u>всегда при неудаче лечения</u> (первичная или вторичная резистентность) и при возникновении необъяснимой цитопении При ДХА в Ph+ и Ph- клетках целесообразен более частый цитогенетический мониторинг |
| Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня BCR-ABL с указанием количества копий контрольного гена ABL) | <u>Каждые 3 месяца</u> до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев. При достижении ПМО после 3 лет терапии рекомендован контроль 1 раз в 3–4 мес для оценки стабильности ПМО в течение года Лаборатория должна иметь фактор конверсии для представления результатов по международной шкале IS (%) |
| Мутационный анализ BCR-ABL | На момент диагноза анализ показан только больным в ФА и БК При <u>неудаче</u> терапии первой линии, при переходе на другие ИТК или другие виды терапии |
| Биохимический анализ крови | Каждые 15 дней в течение 1 мес терапии; 1 раз в мес в течение первых 3 мес терапии, далее 1 раз в 3 мес до 12 мес терапии. После 12 мес — 1 раз в 6 мес. При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль |

| Исследование | Периодичность мониторинга |
|---|---|
| ЭКГ | У пациентов с факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендован мониторинг каждые 15 дней в течение 1 мес терапии; далее 1 раз в 3–6 мес до 12 мес терапии. После 12 мес — 1 раз в год. По клиническим показаниям. |
| Рентгенография/флюорография органов грудной полости | 1 раз в год или по клиническим показаниям. |

Результаты терапии у больных ХМЛ оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования

(табл. 9). В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа [3, 6, 19, 20] (уровень доказательности А).

Таблица 9.

Виды ответа на терапию при ХМЛ (уровень доказательности А)

| Вид ответа | Определение |
|-------------------------------|--|
| Гематологический | |
| Полный (ПГО) | Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ Базофилы менее 5% В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$ Селезенка не пальпируется |
| Цитогенетический ¹ | |
| Полный (ПЦО) | Ph хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0%) |
| Частичный (ЧЦО) | Ph хромосома в 1–35% метафаз (Ph+ 1–35%) |
| Малый (МЦО) | Ph хромосома в 36–65% метафаз (Ph+ 36–65%) |
| Минимальный (МинЦО) | Ph хромосома в 66–95% метафаз (Ph+ 66–95%) |
| Отсутствие (нет ЦО) | Ph хромосома в более 95% метафаз (Ph+ >95%) |
| Молекулярный ² | |
| БМО (МО ^{3,0}) | Соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ и $> 0,01\%$ по международной шкале (IS) |
| Полный (ПМО) | МО ^{4,0} Соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ и $> 0,0032\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL $\geq 1,0 \times 10^4$ |
| | МО ^{4,5} Соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ и $> 0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL $\geq 3,2 \times 10^4$ |
| | МО ^{5,0} Соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL $\geq 1,0 \times 10^5$ |

¹ В случае если СЦИ неинформативно, определение полного цитогенетического ответа может быть основано на результатах FISH (анализ не менее 200 ядер) при этом количество клеток несущих химерный ген не должно превышать 1% [73].

² Для стандартизации результатов необходим пересчет каждого результата в международную шкалу (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня BCR-ABL менее чем на 1 log нуждается в подтверждении при повторном анализе.

Эффект терапии первой линии может быть расценен как *оптимальный, неудача терапии, предупреждение* [3, 20] (уровень доказательности А).

Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе и ожидаемой безрецидивной выживаемости пациентов в течение 7–8 и более лет. При оптимальном ответе лечение ИТК продолжают в прежней дозе.

Под оптимальным ответом подразумеваются достижение:

- полного гематологического ответа в течение первых 3 месяцев терапии ИТК;
- полного цитогенетического ответа в течение первых 6 месяцев терапии ИТК;
- большого молекулярного ответа в течение первых 12–18 месяцев терапии ИТК.

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости [51] и является показанием к смене терапии. Потеря достигнутой ранее ремиссии, новые мутации, появление ДХА в Ph⁺ клетках при проведении терапии ИТК также являются свидетельством неудачи лечения

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность

к смене терапии.

Факторы предостережения — биологические признаки более агрессивного течения заболевания, требующие более тщательного наблюдения за больным. К таким факторам относятся:

- группа высокого риска ХМЛ на момент установления диагноза
- ДХА в Ph⁺ клетках на момент установления диагноза
- повышение уровня транскрипта *BCR-ABL* более чем в десять раз или на 1 log по международно-й шкале

Рекомендации по лечению больных ХМЛ с использованием ИТК в различных фазах заболевания представлены в табл. 10 и 11 [3, 20] (уровень доказательности А).

Таблица 10.

Рекомендации по лечению больных в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на терапию ИТК в первой линии лечения [3, 20] (уровень доказательности А)

| Продолжительность лечения ИТК | Ответ на терапию | Дополнительная оценка | Рекомендации по лечению |
|-------------------------------|---|---|--|
| 3 месяца терапии ИТК | Оптимальный ответ | | |
| | полный гематологический ответ (ПГО) Ph ⁺ < 35% (ЧЦО) BCR-ABL < 10% | | продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут |
| | Предупреждение¹ | | |
| | Ph + 36% – 65% (МЦО) | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации <i>BCR-ABL</i> | продолжить прием ИТК2 в прежней дозе увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600–800 мг) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса |
| Неудача² | | | |
| 3 месяца терапии ИТК | Нет ПГО Ph ⁺ > 65% (менее МЦО) BCR-ABL ≥ 10% | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации <i>BCR-ABL</i> | переход на другой ИТК2 в случае терапии иматинибом переход на ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТГСК экспериментальное лечение в рамках клинических исследований |

¹ При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии возможно увеличение дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут (уровень доказательности D).

² При неудаче терапии иматинибом предпочтительней смена терапии на ИТК2, чем повышение дозы иматиниба. При отсутствии ПГО показана смена терапии. При наличии факторов предостере-

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

жения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph⁺ клетках) предпочтительнее смена терапии (уровень доказательности А).

Продолжение таблицы 10.

| Продолжительность лечения ИТК | Ответ на терапию | Дополнительная оценка | Рекомендации по лечению |
|--|--|---|--|
| 6 месяцев терапии ИТК | Оптимальный ответ | | |
| | Ph ⁺ 0% (ПЦО) BCR-ABL < 1% | | продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут |
| | Предупреждение¹ | | |
| | Ph ⁺ 1% – 35% (ЧЦО) BCR-ABL 1%–10% | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL | продолжить прием ИТК2 в прежней дозе увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600–800 мг) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса |
| Неудача² | | | |
| Ph ⁺ > 35% (менее ЧЦО) BCR-ABL ≥ 10% потеря достигнутого ранее ответа | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL | переход на ИТК2 или смена ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТГСК экспериментальное лечение в рамках клинических исследований | |

¹ При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии возможно увеличение дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут (уровень доказательности D).

² При неудаче терапии иматинибом предпочтительней смена терапии на ИТК2, чем повышение дозы иматиниба. При отсутствии ПГО показана смена терапии. При наличии факторов предостережения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph⁺ клетках) предпочтительнее смена терапии (уровень доказательности А).

Продолжение таблицы 10.

| Продолжительность лечения ИТК | Ответ на терапию | Дополнительная оценка | Рекомендации по лечению |
|--|--|--|---|
| ≥12 месяцев терапии ИТК | Оптимальный ответ | | |
| | Ph ⁺ 0% (ПЦО) BCR-ABL < 0,1% | | продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут |
| | Предупреждение¹ | | |
| Ph ⁺ 0% (ПЦО) BCR-ABL 0,1–1% | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL | продолжить прием ИТК2 в прежней дозе увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600–800 мг) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса | |

Продолжение таблицы 10.

| Продолжительность лечения ИТК | Ответ на терапию | Дополнительная оценка | Рекомендации по лечению |
|-------------------------------|--|--|---|
| ≥12 месяцев терапии ИТК | Неудача ² | | |
| | Ph+ > 0 % (менее ПЦО) BCR-ABL ≥ 1 % потеря достигнутого ранее ответа | проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL | переход на ИТК2 или смена ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса показана алло-ТГСК экспериментальное лечение в рамках клинических исследований |

¹ При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии возможно увеличение дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут (уровень доказательности D).

² При неудаче терапии иматинибом предпочтительней смена терапии на ИТК2, чем повышение дозы иматиниба. При отсутствии ПГО показана смена терапии. При наличии факторов предостережения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph+ клетках) предпочтительнее смена терапии (уровень доказательности А).

Таблица 11.

Рекомендации по лечению больных ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза [3, 20] (уровень доказательности А)

| Фаза заболевания | | Рекомендации по лечению |
|------------------|------------|--|
| Фаза акселерации | | — нилотиниб 400 мг / 2 раза в сутки — дазатиниб 140мг / 1 раз в сутки — иматиниб 600 мг/сутки — обсудить алло-ТГСК — экспериментальная терапия |
| Бластный криз | лимфоидный | — экспериментальная терапия — терапия по программе лечения Ph+ОЛЛ — дазатиниб 140 мг/сутки как этап подготовки к алло-ТГСК — алло-ТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа) |
| | миелоидный | — экспериментальная терапия — терапия по программе лечения ОМЛ — дазатиниб 140 мг/сутки как этап подготовки к алло-ТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа) |

3.3. ТЕРАПИЯ ПРИ НЕУДАЧЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИИ

Четких рекомендаций по ведению больных, резистентных к ИТК1 и ИТК2, получающих третью линию терапии, нет. Возможности терапии при неудаче первой и второй линии лечения, а также при прогрессии ХМЛ до продвинутых фаз ограничены. Отсутствие резерва нормального кроветворения, длительные цитопении, даже без формальных признаков прогрессии заболевания до продвинутых фаз, делают трудно выполнимым длительное применение ИТК в по-

стоянном режиме и в полных дозах, что снижает эффективность воздействия на лейкозный клон и увеличивает вероятность прогрессии заболевания. Учитывая биологически обусловленную сниженную эффективность терапии третьей линии, максимально полно должны быть использованы алгоритмы индукции ремиссии на предыдущих этапах лечения.

Поэтому при получении клинико-гематологической ремиссии, а также в случае достижения редукции лейкозного клона (клинико-гематологического ответа, цитогенетического ответа) при третьей линии терапии вопрос о выполнении

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

алло-ТГСК необходимо решать незамедлительно, так как этот метод является единственным, способным в этой ситуации дать шанс на длительную безрецидивную выживаемость (уровень доказательности А).

Согласно отечественным рекомендациям [3] и рекомендациям ELN [20] по применению терапии ИТК2 во второй линии, при отсутствии ПГО к 3 месяцам и хотя бы МЦО к 6 месяцам терапии ИТК2 констатируется резистентность к лечению

(табл. 12) (уровень доказательности А). Рекомендована смена терапии: другой ИТК2, алло-ТГСК, экспериментальные средства, гидроксимочевина, интерферон-альфа, применение цитостатических средств (уровень доказательности D). Однако следует помнить, что у больных в поздней ХФ ХМЛ (с длительной предлеченностью) возможно ожидать ответа на терапию ИТК2 в более поздние сроки.

Таблица 12.

Критерии ответа на ИТК2 в качестве второй линии терапии [3, 20] (уровень доказательности А)

| Продолжительность терапии, месяцев | Характеристика ответа | | |
|------------------------------------|---|---|--|
| | Целевой уровень ответа | Предостережение | Неудача |
| До лечения | | Гематологическая резистентность к иматинибу; ДХА в Ph+, мутации | |
| 3 | Ph+ 36–65% (МЦО) | Ph+ 66–95% (минЦО) | Ph+ >95% новые мутации |
| 6 | Ph+ 1–35% (ЧЦО) | Ph+ 36–65% (МЦО) | Ph+ 66–95% (минЦО) новые мутации BCR-ABL |
| 12 | Ph+ 0% (ПЦО) Уровень транскрипта BCR-ABL <0,1% (БМО) | | Ph+ > 35% (менее ЧЦО) новые мутации BCR-ABL |

3.3.1. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Показанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (алло-ТГСК) у больных в ХФ ХМЛ является резистентность к терапии ИТК второго поколения, выявление мутации T315I [3, 20] (уровень доказательности А).

Пациентам в ФА и БК ХМЛ рекомендовано проведение алло-ТГСК от родственного либо

неродственного донора сразу после достижения второй ХФ на фоне ИТК и/или сочетания ИТК с химиотерапией [28].

Тактика ведения больных в случаях резистентности или непереносимости терапии препаратов 1–3 линии должна быть обсуждена индивидуально с учетом факторов риска прогрессирования ХМЛ, переносимости ИТК и факторов риска алло-ТГСК. В табл. 13 представлены рекомендации по проведению аллогенной трансплантации при ХМЛ [3, 20] (уровень доказательности А).

Таблица 13.

Тактика проведения аллогенной трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ [3, 20] (Уровень доказательности А)

| Действия | Категория больных ¹ |
|---|---|
| Поиск (типирование) родственного донора | |
| При первичной постановке диагноза | У пациентов с дебютом в ФА или БК; у больных с неблагоприятными прогностическими факторами |
| При неудаче терапии иматинибом | У всех больных |
| Поиск неродственного донора при отсутствии родственного донора | |
| При первичной постановке диагноза | У пациентов с дебютом в ФА или БК |
| При неудаче терапии иматинибом | У больных с прогрессированием в ФА или БК, имеющих мутацию T315I, у больных с гематологической резистентностью к иматинибу |

Продолжение таблицы 13.

| Действия | Категория больных ¹ |
|--|--|
| В течение или после терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения | У всех больных при неудаче терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения У больных при субоптимальном ответе на терапию ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения с риском по шкале EBMT 0–2 ² |
| Выполнение алло-ТГСК | |
| При первичной постановке диагноза | У пациентов с дебютом в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК) |
| При неудаче терапии иматинибом | У больных с прогрессированием в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК2 с целью достижения хронической фазы), а также у больных, имеющих мутацию Т315I |
| При неудаче терапии ИТК2 | У всех больных |

¹ Рекомендации применимы к больным, которые по возрасту и функциональному состоянию являются кандидатами для проведения алло-ТГСК.

² Факторы риска при Алло-ТКМ общества EBMT [32]:

- хроническая фаза 0 баллов, фаза акселерации 1 балл, бластный криз 2 балла;
- возраст менее 20 лет 0 баллов, 20–40 лет 1 балл, более 40 лет 2 балла;
- время от постановки диагноза до Алло-ТКМ менее 1 года 0 баллов, более 1 года 1 балл;
- HLA-идентичный сиблинг 0 баллов, другие доноры 1 балл;
- пара донор-женщина реципиент-мужчина 1 балл, 0 баллов для других сочетаний донор-реципиент.

3.3.2. ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА (ИФ-А)

Терапия препаратами ИФ-α (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) целесообразна в случаях, когда проведение терапии ИТК не показана (уровень доказательности D):

- 1) при непереносимости ИТК;
- 2) при неэффективности ИТК и невозможности выполнения алло-ТГСК;
- 3) при выявлении мутации Т315I и невозможности выполнения алло-ТГСК;

4) в отдельных случаях невозможности применения ИТК (например, в период беременности).

Наибольшая эффективность препаратов ИФ-α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ (уровень доказательности D). При ФА и БК эффективность терапии ИФ-α не доказана.

Оптимальной является доза интерферона 5 млн. МЕ/м² ежедневно. При применении более низких доз эффективность терапии ИФ-α достоверно ниже. Сочетанное назначение цитарабина с препаратами ИФ-α повышает эффективность на 15–30% (табл. 14) (уровень доказательности D).

Таблица 14.

Режим сочетанного применения интерферона-альфа (ИФ-α) с малыми дозами цитарабина (Ara-C) [3, 6] (уровень доказательности D)

| Показатели | Отмена терапии | | Возобновление терапии | | Изменение дозы |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| | ИФ-α | Ara-C | ИФ-α | Ara-C | |
| Тромбоциты | < 1,0 × 10 ⁹ /л | < 1,0 × 10 ⁹ /л | ≥ 1,5 × 10 ⁹ /л | ≥ 1,5 × 10 ⁹ /л | Редукция дозы на 30% при возобновлении в случае повторных эпизодов длительностью более 2 недель |
| Гранулоциты Негематологическая токсичность 2 степени | < 50 × 10 ⁹ /л | < 75 × 10 ⁹ /л | ≥ 75 × 10 ⁹ /л | ≥ 100 × 10 ⁹ /л | |
| Негематологическая токсичность 3–4 степени | + | + | ≤ 1 степени | ≤ 1 степени | Снижение дозы на 30% |

Контрольные исследования показателей гемограммы и осмотр лечащего врача при выполнении обоих режимов проводятся ежемесячно; биохимических параметров крови — 1 раз в 2 месяца, ЭКГ — каждые 3 мес. Динамическая

оценка костномозгового кроветворения с цитогенетическим исследованием производится каждые 6 месяцев лечения для повышения его эффективности и своевременной коррекции терапевтической тактики.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Перед началом терапии ИФ-α необходимо снизить количество лейкоцитов до $8-10 \times 10^9/\text{л}$. с помощью применения гидроксимочевины. Планируемая доза ИФ-α — 5 млн. МЕ в день, ежедневно, подкожно. Для уменьшения побочных эффектов терапию ИФ-α начинают с введения 1–2 млн. МЕ в день и дозу наращивают постепенно: в течение первой недели применяется 3 млн. МЕ в день, в течение 2-й — 5–6 млн. МЕ в день, а с 3-ей недели дозу постепенно увеличивают до планируемой — 8–10 млн. МЕ в день. Перед началом и, при необходимости, во время монотерапии ИФ-α показано добавление гидроксикарбамида для коррекции количества лейкоцитов (не выше $5-7 \times 10^9/\text{л}$).

Терапию малыми дозами цитарабина начинают через 2–3 недели после начала лечения ИФ-α. При необходимости, во время проведения указанной терапии для сохранения нормального уровня лейкоцитов целесообразно увеличение дозы цитарабина до $15 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 2$ раза в день и/или продление курса до 14 дней в месяц или при плохой переносимости цитарабина допустимо добавление гидроксикарбамида для коррекции количества лейкоцитов (не выше $5-7 \times 10^9/\text{л}$). Лечение проводится в амбулаторных условиях. Модификация доз препаратов осуществляется лечащим врачом при развитии токсических реакций в зависимости от степени. Токсичность режимов оценивается по шкале NCI CTCAE [25] (табл. 15).

Таблица 15.

Критерии токсичности NCI CTCAE v4.0 (избранное*)

* Полный список: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

| Нежелательное явление | Степени токсичности | | | |
|------------------------------------|---|---|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ | | | | |
| Гемоглобин | НГН* — 100 г/л | 100–80 г/л | <80 г/л показаны трансфузии | Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия |
| Лейкоциты | НГН — $3.0 \times 10^9/\text{л}$ | $3.0-2.0 \times 10^9/\text{л}$ | $2.0-1.0 \times 10^9/\text{л}$ | $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$ |
| Нейтрофилы | НГН — $1.5 \times 10^9/\text{л}$ | $1.5-1.0 \times 10^9/\text{л}$ | $1.0-0.5 \times 10^9/\text{л}$ | $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$ |
| Тромбоциты | НГН — $75.0 \times 10^9/\text{л}$ | $75.0-50.0 \times 10^9/\text{л}$ | $50.0-25.0 \times 10^9/\text{л}$ | $< 25.0 \times 10^9/\text{л}$ |
| НГН — нижняя граница нормы | | | | |
| ЛАБОРАТОРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ | | | | |
| Щелочная фосфатаза | ВГН* — 2.5 x ВГН | 2.5–5.0 x ВГН | 5.0–20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН |
| Билирубин | ВГН — 1.5 x ВГН | 1.5–3.0 x ВГН | 3.0–10.0 x ВГН | > 10.0 x ВГН |
| АСТ | ВГН — 3.0 x ВГН | 3.0–5.0 x ВГН | 5.0–20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН |
| АЛТ | ВГН — 3.0 x ВГН | 3.0–5.0 x ВГН | 5.0–20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН |
| Липаза | ВГН — 1.5 x ВГН | 1.5–2.0 x ВГН | 2.0–5.0 x ВГН | > 5.0 x ВГН |
| Холестерин | ВГН — 7.75 ммоль/л | 7.75–10.34 ммоль/л | 10.34–12.92 ммоль/л | > 12.92 ммоль/л |
| МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА | | | | |
| Гипергликемия | Уровень глюкозы натощак ВГН — 8.9 ммоль/л | Уровень глюкозы натощак 8.9–13.9 ммоль/л | 13.9–27.8 ммоль/л, необходима госпитализация | >27.8 ммоль/л, жизнеугрожающие осложнения |
| *ВГН — верхняя граница нормы | | | | |
| ОТЕКИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ) | | | | |
| Отеки лица | Локализованные отеки лица | Умеренные отеки лица, ограничивающие повседневную активность | Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| Отеки туловища | Отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре | Заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности | Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |

Продолжение таблицы 15.

| Нежелательное явление | Степени токсичности | | | |
|--|--|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Отеки конечностей | 5–10% разница в окружностях конечностей, отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре | 10–30% разница в окружностях конечностей, заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности | >30% разница в окружностях конечностей Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА | | | | |
| Тошнота | Потеря аппетита без изменения обычной диеты | Снижение приема пищи без значимого снижения веса, дегидратации или недостаточности питания | Недостаточное потребление калорий или пищи, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации | — |
| Рвота | 1–2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов | 3–5 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов | 6 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации | Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия |
| Диарея | Учащение стула менее 4 раз в день; легкое увеличение объема отделяемого через колостому | Учащение стула до 4–6 раз в день; умеренное увеличение объема отделяемого через колостому | Учащение стула 7 и более раз в день; недержание стула; необходимость госпитализации; выраженное увеличение объема отделяемого через колостому | Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия |
| Запор | Периодические или редкие проявления; редкое применение препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; изменение диеты | Персистирующие симптомы с регулярным использованием препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; ограничение повседневной активности | Запоры с необходимостью ручной эвакуации, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию | Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия |
| Стоматит (мукозит полости рта) | симптомов нет или невыраженные; вмешательство не требуется | Умеренная боль, не влияющая на потребление пищи, необходимо изменение диеты | Выраженная боль, влияющая на потребление пищи через рот | Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия |
| БОЛЬ | | | | |
| Боль | Незначительная боль | Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность | Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| Артралгия (боли в суставах) | Незначительная боль | Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность | Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| Боль в костях | Незначительная боль | Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность | Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| Миалгия (мышечная боль) | Незначительная боль | Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность | Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |

| Нежелательное явление | Степени токсичности | | | |
|---|--|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Головная боль | Незначительная боль | Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность | Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | |
| Слабость (апатичность, недомогание, астения) | Слабость проходит после отдыха | Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность | Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |
| Лихорадка | 38,0–39,0°C | 39,0–40,0°C | >40,0°C продолжительностью менее 24 часов | >40,0°C продолжительностью более 24 часов |
| Увеличение веса | 5–10% от исходного веса | 10–20% от исходного веса | 20% от исходного веса | — |
| Потеря веса | 5–10% от исходного веса, вмешательство не требуется | 10–20% от исходного веса, необходима нутриционная поддержка | 20% от исходного веса, необходимо зондовое или парентеральное питание | — |
| КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | |
| Удлинение интервала QT | QTc 450–480 мс | QTc 481–500 мс | QTc ≥ 501 мс по меньшей мере в двух различных ЭКГ | QTc ≥ 501 мс или увеличение на >60 мс от исходного уровня; трепетание-мерцание желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия или угрожающие жизни аритмии |
| Гипертензия | Прегипертензия (систолическое АД 120–139 мм.рт.ст или диастолическое АД 80–89 мм.рт.ст.) | Артериальная гипертензия I степени (систолическое АД 140–159 мм.рт.ст или диастолическое АД 90–99 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; рецидивирующее ли постоянное (более 24 ч.); симптоматический подъем диастолического давления > 20 мм.рт.ст. или > 140/90, если ранее было в пределах нормы; требует монотерапии | Артериальная гипертензия II степени (систолическое АД более 160 мм.рт.ст или диастолическое АД более 100 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; необходимо более одного лекарственного препарата или более интенсивная терапия чем ранее | Жизнеугрожающие осложнения (злокачественная гипертензия, переходящие или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз), необходима неотложная терапия |
| ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ / КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ | | | | |
| Алопеция | Потеря волос до 50% от нормального количества незаметное на расстоянии, возможно скрыть с помощью прически, шиньона или парика | Потеря волос более 50% от нормального количества, заметное для окружающих, необходим шиньон или парик, связанная с психосоциальным дискомфортом | — | — |
| Сухость кожи | Менее 10% поверхности тела, не связано с эритемой или зудом | Покрывает 10–30% поверхности тела и связано с эритемой или зудом, ограничивает повседневную активность | Покрывает более 30% поверхности тела и связано с зудом, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |

Продолжение таблицы 15.

| Нежелательное явление | Степени токсичности | | | |
|--------------------------|--|---|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Зуд | Слабый или локализованный зуд, необходима местная терапия | Интенсивный или разлитой преходящий зуд, следы расчесов (отек, сыпь, ссадины, лихенификация), необходима системная терапия, ограничивает повседневную активность | Интенсивный или разлитой постоянный ограничивает способность к самообслуживанию или сон, необходим прием кортикостероидов или иммуносупрессивная терапия | — |
| Пятнисто-папулезная сыпь | Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие менее 10% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность) | Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие 10–30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность), ограничивающие повседневную активность | Покрывает более 30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию | — |

3.3.3. ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В ХФ ХМЛ применение химиопрепаратов проводится в режиме монокимиотерапии, которая назначается в следующих случаях (уровень доказательности D):

- 1) больным для уменьшения массы опухоли на период обследования (исследования карриотипа) и для поддержания гематологического ответа;
- 2) когда проведение другой терапии невозможно: резистентность и/или непереносимость ИТК.

Наиболее часто используются следующие препараты: Гидроксикарбамид (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) в дозе 10–50 мг/кг/сут в зависимости от показателей анализа крови (табл. 5), Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол®), Цитарабин (Алексан®, Цитарабин, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар®, Цитостадин®).

Больным в ФА и БК может проводиться полихимиотерапия по схемам лечения острых лейкозов в зависимости от фенотипа бластов, с включением ИТК.

4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

Для сохранения принципа максимального и постоянного воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму побочные эффекты терапии, учитывая необходимость длительного приема препаратов.

С целью минимизации побочных эффектов терапии целесообразно избегать смены аналогов препаратов.

Токсичность терапии на фоне применения ИТК можно разделить на гематологическую и негематологическую. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE v4.0 [25] — сокращенная версия которых приведена в табл. 15, полная версия доступна по адресу http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

[nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

Гематологическая токсичность

Частым побочным эффектом лечения ИТК в монорежиме и в особенности при комбинации ИТК с химиотерапией является снижение показателей крови: уровня гемоглобина с клиническими проявлениями анемического синдрома, нейтропения с возможным повышением частоты инфекционных заболеваний, тромбоцитопения с риском развития геморрагических осложнений.

Частота развития миелосупрессии 3–4 степени в ХФ ХМЛ на фоне терапии ИТК представлена в табл. 16 (уровень доказательности А).

Частота гематологической токсичности 3–4 степени при применении ингибиторов тирозинкиназ 1 и 2 поколения в ХФ ХМЛ [42, 45] (уровень доказательности А)

| Нежелательные явления* | Частота гематологической токсичности, % | | |
|-----------------------------|---|----------------------|----------------------|
| | иматиниб 400 мг/сут | нилотиниб 600 мг/сут | дазатиниб 100 мг/сут |
| Анемия 3–4 степени | 5–7 | 4 | 10 |
| Нейтропения 3–4 степени | 21–20 | 12 | 22 |
| Тромбоцитопения 3–4 степени | 9–10 | 10 | 19 |

* Указаны нежелательные явления, наблюдавшиеся у больных вне зависимости от наличия связи с терапией (по результатам международных исследований).

Анемия любой степени во всех фазах ХМЛ не является показанием к прерыванию терапии ИТК. Показано дополнительное обследование пациента для исключения других причин анемии, с учетом клинической ситуации (анализ крови на обмен железа, фолаты, витамин В12, гемолитические тесты и др.). При клинически значимых проявлениях анемического синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитарной массы [3, 7] (уровень доказательности А).

При нейтропении и тромбоцитопении 1–2 степени в любой фазе ХМЛ снижения дозы ИТК и перерывов в лечении не требуется [3, 7] (уровень доказательности А).

В ХФ ХМЛ при 3–4 степени нейтропении и/или тромбоцитопении показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови один раз в неделю [3, 6] (уровень доказательности А).

После восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ возобновить терапию ИТК [3, 7] (уровень доказательности А):

- если перерыв в лечении составит менее 2 недель, лечение возобновляется в прежней дозе, при перерыве более 2 недель — в сниженной на один уровень дозе (см. табл. 5 и табл. 6 — дозы ИТК);
- если доза ИТК ранее была снижена, при стабильных показателях гемограммы через 1 месяц целесообразно возвращение к стандартной дозировке;
- при длительных нейтропениях возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно, при отсутствии эффекта от введения Г-КСФ необходима редукция дозы или смена ИТК;
- при длительных повторных цитопениях необходимо провести обследование (мие-

лограмма, гистологическое исследование костного мозга) с целью исключения прогрессирования заболевания, развития фиброза костного мозга.

В ФА и БК ХМЛ даже при наличии нейтропении и тромбоцитопении 3–4 степеней с целью индукции ремиссии в течение первых 4 недель терапия ИТК не должна прерываться. При тромбоцитопении 3–4 степени, геморрагическом синдроме показаны трансфузии тромбоцитного концентрата [3, 7] (уровень доказательности А).

Если миелосупрессия сохраняется после 1 месяца терапии, показано выполнение стерильной пункции с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания [3, 7] (уровень доказательности А):

- При числе бластов менее 5% и снижении клеточности костного мозга следует прервать терапию. Контроль клинического анализа крови проводить не реже 1 раза в неделю. Возобновить терапию после восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. При повторном возникновении миелосупрессии доза ИТК должна быть снижена. При длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластоа в периферической крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ.
- При наличии более 5% бластов и гиперклеточном костном мозге должен быть обсужден вопрос об изменении тактики терапии:
 - при терапии иматинибом переход на терапию ИТК2;
 - при терапии nilотинибом переход на терапию дазатинибом или наоборот;
 - проведение другого вида терапии (химиотерапия, экспериментальное лечение).

При переключении с одного ИТК на другой существует значительная вероятность развития перекрестной гематологической токсичности, так как развитие торпидных цитопений у больных ХМЛ, по-видимому, в большей степени связано с состоянием резервов нормального кроветворения. Это особенно ярко проявляется у пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ, а также у больных с резистентностью к 1–2 линии терапии ИТК. При повторных цитопениях 3–4 степени, которые затрудняют проведение терапии ИТК в непрерывном режиме и, соответственно, способствуют снижению эффективности лечения, показано обсуждение вопроса о выполнении алло-ТГСК.

Негематологическая токсичность

Помимо гематологической токсичности терапия ИТК может осложняться и другими побочными эффектами, связанными лишь с относительной селективностью ИТК и возможностью

влияния на широкий спектр тирозинкиназ, регулирующих различные процессы жизнедеятельности организма. Наиболее частыми побочными эффектами лечения ИТК являются тошнота, рвота, диарея, задержка жидкости с развитием отеков, кожная сыпь, зуд, слабость, нарушения сна, боли в мышцах и суставах. Особенное значение данные побочные явления приобретают в связи с необходимостью постоянного приема препаратов ИТК. Даже небольшая выраженность постоянно существующих побочных эффектов может приводить к снижению приверженности к лечению (комплаентности) — пропускам приема либо снижению дозы препарата пациентами, что ведет к снижению эффективности терапии.

Профили негематологической токсичности иматиниба, нилотиниба и дазатиниба отличаются, наиболее распространенные виды токсичности терапии для каждого ИТК представлены в *табл. 17*.

Таблица 17.

Наиболее часто встречающиеся осложнения при использовании ИТК 1 и 2 поколения в ХФ ХМЛ [42, 45]

| Нежелательные явления | Частота негематологической токсичности, % | | |
|-----------------------|---|----------------------|----------------------|
| | все степени | | |
| | Иматиниб 400 мг/сут | Нилотиниб 600 мг/сут | Дазатиниб 100 мг/сут |
| Тошнота | 23–33 | 12 | 10 |
| Рвота | 18–10 | 5 | 5 |
| Диарея | 24–21 | 8 | 19 |
| Периферические отеки | 14–36 | 5 | 10 |
| Периорбитальные отеки | 13 | <1 | 11 |
| Плевральный выпот | 0 | 0 | 14 |
| Кожная сыпь | 13–17 | 32 | 11 |
| Зуд | 5 | 15 | — |
| Головная боль | 8–11 | 14 | 13 |
| Слабость | 9–11 | 11 | 9 |
| Миалгии | 10–39 | 10 | 22 |
| Алопеция | 4 | 8 | — |

При возникновении негематологической токсичности следует дифференцировать побочные эффекты терапии ИТК от возможных клинических проявлений сопутствующих заболеваний. Целесообразно дополнительное обследование пациента для исключения другой патологии. Для минимизации явлений токсичности требуется адекватная симптоматическая терапия.

Общая тактика ведения больных при различных проявлениях негематологической токсичности на фоне ИТК представлена в *табл. 18*. Следует подчеркнуть, что перерывы в лечении и снижение дозы допустимы при длительных

и/или повторных эпизодах токсичности 2 степени и при однократной токсичности 3–4 степени. Непереносимость терапии ИТК возможно констатировать при длительном (более 2–3 мес.) сохранении явлений токсичности 2 ст. при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности 3–4 степени. Непереносимость терапии является показанием к переводу на другой ИТК, так как профиль негематологической токсичности у препаратов разный, и перекрестная непереносимость минимальная [3, 7] (уровень доказательности А).

Общая тактика терапии при негематологической токсичности ИТК [3, 7] (уровень доказательности А)

| Степень токсичности | Тактика терапии |
|--|--|
| Степень 1 | Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется |
| Степень 2: - длительность < 7 дней - длительность > 7 дней или при повторных возникновениях токсичности | Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется Отменить лечение; после разрешения токсичности менее 2 степени возобновить лечение. При перерыве менее 28 дней возобновить лечение в прежней дозе. При длительности перерыва более 28 дней — снижение дозы на один уровень. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца — возврат к стандартной дозе. |
| Степень 3 или 4 | Отменить лечение; после уменьшения токсичности ≤ 2 степени возобновить лечение в сниженной на один уровень дозе. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца — возврат к стандартной дозе. При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности обсудить вопрос о переводе на другую терапию. |

Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности

Рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической токсичности [3, 7] (уровень доказательности А):

- *Тошнота.*

При ее развитии следует полностью исключить прием препарата иматиниб натошак, рекомендовать принимать с приемом пищи, запивать большим количеством воды. Последний прием иматиниба должен быть не позднее, чем за 2 часа до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе.

Нилотиниб и дазатиниб вызывают тошноту редко. Необходимо помнить, что нилотиниб надо принимать вне приема пищи, которая может привести к неконтролируемому увеличению концентрации препарата. Если токсичность, несмотря на все предпринятые мероприятия, составляет ≥2 степени, то целесообразно назначение антиэметических препаратов: церукал, ондансетрон и др. Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT. Антацидные препараты снижают эффективность дазатиниба.

- *Задержка жидкости с развитием отеков.*

Рекомендовано ограничить прием соли в рационе, уменьшить объем употребляемой жидко-

сти. В более тяжелых случаях назначают диуретики, препараты подбирают индивидуально.

- *Накопление жидкости в серозных полостях (наиболее часто — плевральная полость, реже — перикардальная, брюшная).*

Данное нежелательное явление специфично для терапии дазатинибом, реже встречается при применении дозы 100 мг, чем при применении дозы 140 мг. Частота встречаемости по данным разных исследований, от 14% до 25% [46, 60]. Пациенты должны быть предупреждены о том, что в случае появления у них симптомов плеврального выпота (одышка, кашель, тахикардия), необходим срочный осмотр врача и дополнительная диагностика: перкуторное определение границ легких, аускультация легких, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ плевральных полостей с целью оценки объема плеврального выпота. Особенность данного нежелательного явления в том, что оно может развиваться в различные сроки и может отмечаться даже через 2,5–5,5 лет терапии, в том числе у больных с ранее хорошей переносимостью дазатиниба [47, 62]. Объем выпота может быть оценен по рентгенологическим критериям и по данным ультразвуковой диагностики в зависимости от занимаемого объема плевральной полости (табл. 19).

Таблица 19.

Классификация степеней выпотного плеврита

| Степени | Клинические симптомы и применяемая терапия | Объем жидкости в плевральной полости |
|---------|--|--------------------------------------|
| 0 | Отсутствует | — |
| 1 | Асимптоматический и не требующий лечения | <10% объема плевральной полости |
| 2 | Клинически выраженный, требующий применения мочегонных средств или не более двух плевральных пункций | 11–25% объема плевральной полости |

Продолжение таблицы 19.

| Степени | Клинические симптомы и применяемая терапия | Объем жидкости в плевральной полости |
|---------|--|--------------------------------------|
| 3 | Клинически выраженный, требующий ингаляции кислорода, более двух плевральных пункций и/или установления плеврального дренажа, плевродеза | 26–50% объема плевральной полости |
| 4 | Угрожающий жизни, сопровождающийся нарушением гемодинамики или требующий искусственной вентиляции легких | 51–75% объема плевральной полости |

Следует отметить, что наличие симптомов и объем накопленной жидкости часто могут не совпадать. При асимптоматических плевральных выпотах (плеврит предполагает воспаление), к примеру, объем накопленной жидкости может быть значительным, соответствующим 2–3 степени. На практике большее значение для определения лечебной тактики имеет наличие клинических симптомов и дыхательной недостаточности.

Терапия выпотных плевритов, вызванных применением дазатиниба, следующая:

- приостановление лечения, в дальнейшем возможно снижение дозы препарата;
- назначение диуретиков и/или короткого курса стероидов (преднизолон по 0,5–1,0 мг/кг в течение 5–7 сут);
- при тяжелых формах плеврального выпота (3–4 степени, наблюдающиеся у 4% больных) — торакоцентез с удалением жидкости;
- при необходимости — ингаляции кислорода.

Проведение плевральной пункции показано при угрожающих жизни состояниях (смещение средостения, выраженная одышка в покое) или с диагностической целью, когда причина плеврального выпота неясна.

Наиболее сложно определить тактику ведения при повторных плевральных выпотах у больных с оптимальным ответом на терапию, особенно когда снижение дозы дазатиниба представляется рискованным с точки зрения возможной потери ответа на лечение. В таких случаях приходится решать, что лучше для больного: длительная симптоматическая терапия (например, прием диуретиков) и продолжение приема дазатиниба, либо повторные перерывы в терапии до исчезновения выпота, которые, однако, могут стать причиной рецидива. Сам по себе факт появления плеврального выпота не ухудшает прогноз. При хорошем ответе на терапию возможно снизить дозу препарата. Если же ответ на лечение недостаточный, есть показания к переводу пациента на альтернативный ИТК.

- *Кровотечения.*

Наиболее часто наблюдаются кровотечения — из желудочно-кишечного тракта (у 4%

больных), реже — кровоизлияния в головной мозг (тяжелые — менее чем у 1% больных). Наблюдаются преимущественно при лечении дазатинибом. Как правило, они возникают при выраженной тромбоцитопении. В большинстве случаев, с кровотечением удается справиться с помощью приостановки приема препарата и применения трансфузий компонентов крови, в первую очередь тромбоконцетрата.

- *Мышечные спазмы.*

Симптом, характерный для лечения иматинибом. Чаще встречается в начале терапии, но может быть и очень длительным. Спазмы (чаще икроножных мышц, мышц стопы) возникают, как правило, в ночное время, после физической нагрузки. Для их устранения необходимо восполнение дефицита минералов (калий, кальций, магний, фосфор). При выраженных проявлениях токсичности (3–4 степени) возможен перерыв приема ИТК (3–5 дней), который часто уменьшает клинические проявления, временное снижение дозы препарата на 1 уровень.

- *Боли в костях и суставах.*

Обычно возникают в начале лечения, частота их уменьшается через 1–2 месяца терапии. Кратковременный (на 3–5 дней) перерыв в приеме препарата и короткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов могут купировать эти явления.

- *Кожные высыпания.*

Обычно купируются при назначении антигистаминных препаратов, хлорида кальция и/или при местной обработке кортикостероидными мазями. При более выраженном дерматите возникает необходимость прерывать прием ИТК и назначать системные кортикостероиды в дозе 1 мг/кг per os с постепенной редукцией дозы до 20 мг/день. У больных с большим количеством базофилов (> 30%) в крови причиной появления уртикарных высыпаний может быть высвобождение гистаминоподобных субстанций из базофильных гранул, по мере снижения количества базофилов интенсивность сыпи уменьшается.

- *Диарея.*

Купируется диетой с исключением продуктов, усиливающих моторику кишечника, назначени-

ем симптоматических антидиарейных средств (абсорбенты, лоперамид).

• *Гепатотоксичность.*

Повышение уровня печеночных трансаминаз может наступить в различные сроки после начала лечения ИТК. Необходимо исключить наличие вирусного гепатита, отменить потенциальные гепатотоксины (алкоголь, консервы, лекарственные препараты с гепатотоксичным действием). Также применяют гепатопротекторы (гептрал, урсофальк) внутрь, в тяжелых случаях — внутривенно в сочетании с мероприятиями дезинтоксикации. В тяжелых случаях возможно назначение преднизолона в дозе 60–50–40 мг/сут в течение 3–5 дней. При сохраняющейся гепатотоксичности 2 степени после ее разрешения дозу препарата целесообразно временно снизить. При повторном развитии печеночной токсичности необходимо провести более тщательное исследование функции печени; показано обсуждение вопроса о переходе на терапию другими ИТК.

• *Постепенное увеличение массы тела.*

Небольшое увеличение веса может быть обусловлено задержкой жидкости, в части случаев — улучшением общего самочувствия на фоне регрессии симптомов интоксикации и нормализации аппетита. Пациентов с избыточным весом необходимо предупреждать о возможности его увеличения при приеме ИТК и рекомендо-

вать ограничение соли, низкокалорийную диету и увеличение уровня физических нагрузок.

• *Удлинение интервала QTcF.*

Все ИТК являются препаратами, способными удлинять длительность интервала QT. При значительном удлинении QT (более 480 мс), существует риск развития жизнеугрожающей аритмии (пируэтной тахикардии). При оценке интервала QT следует обязательно использовать скорректированные (с учетом ЧСС) значения, например, QTcF (QT, скорректированный по методу Fridericia). Случаи удлинения QTcF встречаются крайне редко — менее чем у 1% больных. Пациенты с изначальным удлинением QTcF, а также с сопутствующей кардиальной патологией должны оставаться в зоне внимания с точки зрения мониторинга изменений на ЭКГ. До начала лечения ИТК следует по возможности исключить факторы, также влияющие на удлинения данного интервала. В частности, должны быть нормализованы уровни калия и магния; при приеме препаратов, также удлиняющих QT по поводу сопутствующих заболеваний, должна быть рассмотрена возможность замены последних. Следует помнить о существовании врожденного удлинения QT, что требует особого внимания к таким пациентам при лечении ИТК. Алгоритм ведения пациентов с удлинением QTcF приведен в табл. 20.

Таблица 20.

Тактика ведения больных при удлинении интервала QTcF на фоне терапии ИТК

| Удлинение QTcF | Тактика терапии |
|----------------|--|
| >480 мс | <ul style="list-style-type: none"> - временно прекратить прием ИТК - определить содержание K⁺ и Mg²⁺ в сыворотке крови. При дефиците восполнить их уровень до нормы. - проанализировать принимаемые пациентом сопутствующие препараты и исключить средства, удлиняющие QT - если QTcF остается >480 мс, повторять ЭКГ по клиническим показаниям, как минимум 1 раз в сутки, пока QTcF не будет <480 мс - терапия ИТК может быть возобновлена в той же дозе, если причина увеличения QT установлена и устранена, и QTcF в течение 2 недель возвратился до значения < 450 мс и находится в пределах 20 мс от значения на исходном уровне - если при повторном определении значение QTcF выходит за пределы 20 мс от значения на исходном уровне или оказывается между 450 и ≤ 480 мс, доза ИТК должна быть снижена на 1 уровень - при возобновлении лечения ИТК в той же или уменьшенной дозе после временного прекращения лечения по причине увеличения QTcF до >480 мс, необходимо провести ЭКГ на 2-й, 3-й и на 8-й день после возобновления лечения - в случае повторного увеличения QTcF до > 480 мс прекратить прием препарата, требуется смена терапии |

• *Гипербилирубинемия.*

Наиболее частое лабораторное отклонение, встречающееся при лечении нилотинибом (69% — любой степени, 7% — 3–4 степени). Данное явление связано с нарушением конъюгации непрямого билирубина, поэтому повышение происходит преимущественно за счет этой фракции. Чаше встречается у пациентов с поли-

морфизмом промоторной области гена UGT1A1 (фенотип (TA)₇/ (TA)₇; (TA)₇/ (TA)₆ и др.), характерного для доброкачественных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора, Дабина-Джонсона). Если гемолиз исключен, активность амилазы и липазы не повышена, а степень билирубинемии составляет 1–2, лечение нилотинибом следует продолжить в прежней дозе. По мнению

большинства исследователей, даже токсичность 3 степени не является поводом к прекращению терапии и снижению дозы. При длительной гипербилирубинемии целесообразно назначение холеретиков (урсофальк, урсосан).

- *Бессимптомное повышение амилазы и/или липазы.*

Могут часто наблюдаться при лечении нилотинибом. Явления панкреатита (абдоминальные симптомы в сочетании с лабораторными изменениями) наблюдались менее чем у 1% пациентов во 2 фазе клинических исследований. При 1–2 степени выраженности данных явлений необходимо наблюдение в динамике (повторные биохимические тесты, оценка клинической картины). При развитии 3–4 степени токсичности следует прекратить терапию, провести КТ брюшной полости с контрастированием для исключения патологии поджелудочной железы; при выявлении признаков панкреатита — его лечение. При нормальной КТ-картине после уменьшения симптомов до ≤ 1 степени следует возобновить лечение нилотинибом в сниженной дозе (400 мг/сут). При повторном бессимптомном повышении амилазы и липазы до 3–4 степени лечение нилотинибом может быть отменено или продолжено по решению врача.

- *Гипергликемия.*

Также встречается только при лечении нилотинибом. При любой степени данного побочного явления коррекция должна начинаться сразу при его выявлении: гипогликемическая диета. Как правило, уровень глюкозы быстро нормализуется. Если этого не произошло — временная отмена препарата, консультация эндокринолога, назначение или коррекция дозы средств, снижающих уровень глюкозы (требуется в основном при наличии сахарного диабета как сопутствующего заболевания). Развитие сахарного диабета II типа или утяжеление его течения при лечении нилотинибом — редкое явление.

- *Гипофосфатемия.*

Встречается при терапии всеми ИТК, как правило, клинически незначима (низкая степень, быстрая нормализация). Рекомендована диета с увеличением в рационе богатых фосфором молочных и рыбных продуктов, сокращением глюкозы; назначение внутрь препаратов, содержащих фосфаты (остеогенон, витрум, пищевые добавки).

- *Гипокальциемия.*

Рекомендована диета с включением продуктов с повышенным содержанием кальция (молочные

продукты), уменьшить потребление углеводов. При необходимости — назначение препаратов кальция внутрь.

- *Гипомагниемия, гипокалиемия.*

Учитывая опасность удлинения интервала QT при дефиците этих электролитов, требуется коррекция в виде назначения комбинированных препаратов калия и магния (панангин, аспаркам) внутрь; при изолированной гипомагниемии — препараты магния — магнерот внутрь, при тяжелом дефиците — магния сульфат внутривенно, при тяжелой изолированной гипокалиемии — калия хлорид 4% или панангин внутривенно.

Лекарственные взаимодействия при терапии ИТК [3, 7] (уровень доказательности А)

Метаболизм всех трех ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) осуществляется преимущественно в печени с участием ферментов, относящихся к системе цитохрома P450; в основном через CYP3A4, в меньшей степени — другими его изоформами, такими, как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9.

Одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома P450, может приводить к изменению концентрации как ИТК, так и принимаемого совместно лекарства, что следует учитывать в клинической практике. В случае, если больной ХМЛ принимает одновременно несколько препаратов в качестве сопутствующей терапии, и при этом наблюдается неэффективность лечения либо тяжелая токсичность терапии, можно заподозрить наличие лекарственных взаимодействий, влияющих на уровень ИТК в крови. Поэтому с целью максимальной эффективности терапии при возникновении или утяжелении токсичности, важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома P450, отдавать предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При одновременном приеме препаратов, повышающих активность CYP3A4 p450, может наблюдаться снижение концентрации ИТК в плазме крови, что уменьшает эффективность ИТК. Соответственно, ингибиторы фермента CYP3A4 p450 могут приводить к повышению концентрации ИТК в плазме, что выражается клинически в усилении проявлений токсичности терапии. Перечень основных препаратов, метаболизм которых осуществляется через систему цитохрома CYP3A4 приведен в *табл. 21*.

Список препаратов, ингибиторов или индукторов цитохрома P450

| Стимуляторы CYP3A4/5 – препараты, снижающие концентрацию ИТК в плазме | Ингибиторы CYP3A4/5 – препараты, повышающие концентрацию ИТК в плазме | |
|---|---|---|
| Глюкокортикоиды Гризеофульвин Дексаметазон Дифенин Карбамазепин Оксарбазепин Прогестерон Рифабутин Рифампицин Сульфадимизин Сульфациразон Троглитазон Фенилбутазон Фенобарбитал Этосуксимид | Амиодарон Анастрозол Азитромицин Циметидин Кларитромицин Клотримазол Циклоспорин Даназол Дилтиазем Дирипромицин Дисульфирам Эритромицин Этинил эстрадиол) Флюоксетин Флювоксамин Гестоден Грейпфрутовый сок Изониазид Итраконазол | Кетоконазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол (средний) Норфлоксацин Норфлуоксетин Омепразол (слабый) Оксиконазол Пароксетин (слабый) Хинидин Хинин Сертиндол Сертралин Верапамил Зафирлукаст |

При наличии выраженной токсичности или недостаточном ответе на лечение с целью исключения возможных межлекарственных взаимодействий при приеме лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний целесообразно определение концентрации ИТК в плазме (сыворотке) крови.

Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором данного фермента, поэтому боль-

ных следует предупредить о необходимости избегать его употребления.

Кроме того, как отмечено выше, ИТК потенциально могут удлинять **интервал QT**. В связи с этим не рекомендовано их применение одновременно с другими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT. Перечень препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, представлен в *табл. 22*.

Таблица 22.

Препараты, удлиняющие интервал QT*

| Группа лекарственных средств | Наименование лекарственного препарата |
|------------------------------|--|
| Антиаритмические | Аденозин Амиодарон Флекаинид Хинидин Соталол |
| Противосудорожные | Фелбамат Фенитоин |
| Антидепрессанты | Амитриптилин Циталопрам Дезипрамин Доксепин Имипрамин Пароксетин Сертралин |
| Антигистаминные | Астемизол Дифенгидрамин Лоратадин Терфенадин |
| Антигипертензивные | Индапамид Мибефрадил Гидрохлортиазид Нифедипин |
| Противомикробные | Макролиды Фторхинолоны |
| Противоопухолевые | Триоксид мышьяка Тамоксифен |

Продолжение таблицы 22.

| Группа лекарственных средств | Наименование лекарственного препарата |
|--|---|
| Антипсихотические | Хлорпромазин Клозапин Дроперидол Галоперидол Рisperидон |
| Препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт | Цизаприд Доласетрон Октреотид |
| Препараты разных групп | Амантадин Метадон Салметерол Суматриптан Такролимус |

* Более полный перечень препаратов <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

5. БЕРЕМЕННОСТЬ И ТЕРАПИЯ ИТК

Согласно инструкции по применению ИТК, беременность является противопоказанием к терапии (уровень доказательности А). Всем пациентам, принимающим ИТК, показана эффективная контрацепция [3, 7].

Пациенткам, планирующим беременность, необходимо быть информированными о потенциальном тератогенном действии иматиниба [60]; мало изученном действии ИТК2 при беременности и описанном эмбриотоксическом действии [22]; вероятности самопроизвольного прерывания беременности; возможности рецидива ХМЛ при отмене терапии на период беременности даже при наличии ПМО; небольшом количестве наблюдений случаев беременности при ХМЛ.

Следующие рекомендации по планированию и ведению беременности при ХМЛ основаны на небольшом опыте наблюдений и требуют индивидуального применения в каждом конкретном случае [3, 7] (уровень доказательности D).

Планирование беременности возможно обсуждать не ранее, чем через 2 года после достижения длительного и стабильного ПМО, так как только в этом случае имеет место наименьшая вероятность возникновения рецидива при прерывании лечения. Стабильный ПМО (по критериям исследования STIM) — это отрицательный результат количественной ПЦР при анализе не менее 50 000 копий гена *ABL*, который сохраняется как минимум в течение 2 лет и подтвержден за этот срок не менее чем 6 повторными

анализами. Вероятность сохранения ПМО без терапии в течение 6 мес. составляет около 45% по данным исследования STIM, и молекулярные рецидивы обратимы при возобновлении лечения [50]. Этого периода времени может быть достаточно для безопасного вынашивания беременности, под строгим контролем уровня минимальной остаточной болезни.

В случае незапланированной беременности и категорического отказа пациентки от ее прерывания, терапия ИТК в 1-м триместре не показана, с учетом высокого риска воздействия на плод в период органогенеза и до формирования плаценты. При этом женщина должна быть предупреждена о риске прогрессирования болезни во время перерыва в лечении. Тактика терапии ХМЛ в таких случаях определяется индивидуально и зависит от степени ремиссии на момент диагностики беременности.

В период лактации при терапии ИТК необходимо прекращение грудного вскармливания, так как препараты проникают в грудное молоко [63].

Продвинутые фазы ХМЛ являются противопоказанием к сохранению беременности.

Для мужчин, получающих ИТК, четких противопоказаний к зачатию нет. По имеющимся в литературе данным, отмечены случаи успешного вынашивания беременности у партнерш пациентов с ХМЛ, получавших ИТК. В ряде случаев описано снижение сперматогенеза. Однако литературных данных также крайне мало [24].

6. ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХМЛ

Первичная профилактика

В связи с невозможностью в настоящее время выделить этиологические факторы заболевания разработка конкретных рекомендаций по первичной профилактике ХМЛ в настоящее время невозможна. Общими рекомендациями могут быть профилактика фоновых предопухолевых заболеваний и состояний: приверженность здоровому образу жизни, исключение хронических интоксикаций, ограничение контакта с вредными производственными факторами, участие в мероприятиях диспансеризации (уровень доказательности D).

Вторичная профилактика

После выявления заболевания первоопределяющими факторами сохранения жизни и здоровья больного являются как можно более быстрое начало терапии ИТК и строгая приверженность больного к выполнению рекомендаций по лечению и мониторингу ответа на терапию [3, 7] (уровень доказательности А).

Современное медикаментозное лечение больных ХМЛ является высокоэффективным у подавляющего большинства больных. Имеющиеся рекомендации по контролю нежелательных явлений ИТК и возможность альтернативного выбора препаратов позволяет практически полностью сохранить физическое состояние и повседневный уровень активности до возникновения заболевания (уровень доказательности С).

Не менее важным моментом при лечении больных является их психологическая и социальная реабилитация. Мероприятия, направленные на восстановление психологического и социального функционирования должны проводиться на нескольких уровнях (уровень доказательности D):

- индивидуальный — работа врача-гематолога с больным с разъяснением особенностей течения заболевания, перспектив полного восстановления в повседневной жизни, сохранения продолжительности жизни сравнимого с популяцией, возможности сохранения репродуктивной функции; при необходимости консультативная помощь психотерапевта и/или врача-психиатра, назначе-

ние необходимой лекарственной терапии и немедикаментозных методов воздействия;

- семейный — предоставление с разрешения больного родственникам и близким людям информации о состоянии здоровья, разъяснение необходимости моральной поддержки больного с целью повышения приверженности лечению и ускорения восстановления здоровья;
- групповой — образование и обучение больных в рамках «Школ больных ХМЛ» с предоставлением новейшей информации о механизмах развития, достижениях в диагностике и лечении ХМЛ, методах коррекции нежелательных явлений терапии, обмен опытом и взаимопомощь между больными по профессиональной и социальной реабилитации, общению с органами здравоохранения и социальной защиты.

Несомненным достижением в деле психологической и социальной реабилитации больных ХМЛ в РФ является широкое сотрудничество между врачами-гематологами и общественной организацией пациентов ХМЛ. Результатом данного сотрудничества является организация и регулярное проведение «Школ больных ХМЛ» практически во всех регионах страны с привлечением ведущих специалистов-гематологов.

Санаторно-курортное лечение

Традиционные представления о наличии противопоказаний к любому виду физиотерапевтического и санаторно-курортного лечения больных ХМЛ в эпоху до внедрения ИТК в настоящее время подвергаются пересмотру. Общепринятых рекомендаций в настоящее время не существует, однако, при наличии у больных глубоких уровней ответа (ПЦО, БМО) следует допустить лечение таких больных в местных санаториях с использованием физиотерапевтических методов локального воздействия. Возможными провоцирующими факторами ухудшения течения заболевания могут быть ультрафиолетовое облучение (инсоляция), методы электромагнитного воздействия. Дополнительными противопоказаниями могут являться проявления побочных эффектов терапии ИТК (уровень доказательности D).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К. М. Дифференциальная диагностика идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза / К. М. Абдулкадыров, М. Н. Блинов, Е. Г. Щербакова и др.— Л., 1985.— 43 с.
2. Абдулкадыров, К. М. Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию Иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области / К. М. Абдулкадыров, Е. Г. Ломаиа, В. А. Шуваев и др. // Вестник гематологии.— 2010.— Т. 5 № 2.— С. 5.
3. Абдулкадыров, К. М. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. / К. М. Абдулкадыров, А. Г. Туркина, Н. Д. Хорошко.— СПб., М., 2013.— 80 с.
4. Абдулкадыров, К. М. Клиническая гематология: справочник / К. М. Абдулкадыров.— СПб: Питер Принт, 2006.— 748 с.
5. Аксенова, Е. В. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапии / Е. В. Аксенова, А. А. Крутов, И. Н. Солдатова и др. // Клиническая онкогематология, 2010.— Т. 3 № 2.— С. 151–159.
6. Абдулкадыров, К. М. Хронический миелолейкоз / К. М. Абдулкадыров, С. С. Бессмельцев, О. А. Рукавицын.— СПб.: СпецЛит, 1998.— 464 с.
7. Воробьев, А. И. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. / А. И. Воробьев, К. М. Абдулкадыров, Н. Д. Хорошко.— М., 2011.— 53 с.
8. Голенков, А. К. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливексом в широкой клинической практике / А. К. Голенков, Л. Л. Высоцкая, Е. В. Трифонова // Альманах клинической медицины МОНИКИ, 2008.— № 18.— С. 9–13.
9. Домрачева, Е. В. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ. / Е. В. Домрачева, Е. А. Аксенова // Гематология и трансфузиология, 2007.— Т. 52 № 2.— С. 25–28.
10. Зарицкий, А. Ю. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России / А. Ю. Зарицкий, О. Ю. Виноградова, С. С. Лория и др. // Терапевтический архив, 2007.— № 8.— С. 17–22.
11. Мартынкевич, И. С. Дополнительные хромосомные aberrации у больных хроническим миелолейкозом / И. С. Мартынкевич, Л. С. Мартыненко, М. П. Иванова и др. // Гематология и трансфузиология, 2007.— Т. 52 № 2.— С. 28–35.
12. Мисюрин, А. В. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А. В. Мисюрин, Е. В. Аксенова, А. А. Крутов и др. // Гематология и трансфузиология, 2007.— Т. 52 № 2 — С. 35–40.
13. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности / Разработали Б. Филипс, К. Бол, Д. Сакетт и др., 2001. Май.
14. Стахина, О. В. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®) / О. В. Стахина, А. Г. Туркина, Г. А. Гусарова и др. // Вестник гематологии, 2009.— Т. 5 № 2.— С. 42.
15. Туркина, А. Г. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. / А. Г. Туркина, Н. Д. Хорошко, О. Ю. Виноградова и др.— М.: Тверь: Триада, 2008.— 35 с.
16. Туркина, А. Г. «Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе». Материалы выступлений Всероссийского конгресса гематологов, Москва, 3 июля 2012 г. / А. Г. Туркина, Р. Хельман, Т. И. Поспелова и др. // Онкогематология, 2012.— № 3.— С. 8.
17. Чельшева, Е. Ю. Раннее выявление цитогенетического рецидива при динамическом исследовании уровня BCR-ABL транскрипта у больного хроническим миелолейкозом. / Е. Ю. Чельшева, А. Г. Туркина, А. В. Мисюрин, А. В. Захарова // Гематология и трансфузиология, 2007.— Т. 52 № 2.— С. 50–51.
18. Шуваев, В. А. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге / В. А. Шуваев, А. С. Абдулкадырова, И. С. Мартынкевич и др. // Вестник гематологии, 2011.— Т. 7 № 1.— С. 43.

19. Baccarani, M. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2009.— Vol. 27 № 35.— P. 6041–6051.
20. Baccarani, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Baccarani, S. Pileri, J.— L. Steegmann, M. Muller et al // *Annals of Oncology*, 2012.— Vol. 23 suppl. 7.— P. vii72-vii77.
21. Baccarani, M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet / M. Baccarani, G. Saglio, J. Goldman, A. Hochhaus et al // *Blood*, 2006.— Vol. 108 № 6.— P. 1809–1820.
22. Berveiller, P. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib / P. Berveiller, A. Andreoli, O. Mir, O. Anselem et al // *Anti-Cancer Drugs*, 2012.— Vol. 23 № 7.— P. 754–757.
23. Branford, S. Long Term Follow up of Patients with CML in Chronic Phase Treated with First-Line Imatinib Suggests That Earlier Achievement of a Major Molecular Response Leads to Greater Stability of Response / S. Branford, R. Lawrence, A. Grigg, J.F. Seymour et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2008.— Vol. 112 № 11.— P. 2113.
24. Breccia, M. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: Report of five cases / M. Breccia, L. Cannella, E. Montefusco, A. Frustaci, et al // *Leukemia research*, 2008.— Vol. 32 № 3.— P. 519–520.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). NIH Publication No. 09–5410.— Publish Date: 2009 May 28.— 180 p.
26. Cortes, J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia / J. Cortes // *Hematology/oncology clinics of North America*, 2004. Vol. 18 № 3.— P. 569–584.
27. Cortes, J. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis / J. Cortes, P. Rousselot, D.— W. Kim et al // *Blood*, 2007.— Vol. 109 № 8.— P. 3207–3213.
28. de Padua Silva L. Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia / L.de Padua Silva, J. Cortes, E. Jabbour et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2008.— Vol. 112 № 11.— P. 2154.
29. Deininger, M. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML–CP) Treated with Imatinib / M. Deininger, S.G.O'Brien, F. Guilhot et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009.— Vol. 114 № 22.— P. 1126.
30. Giles, F.J. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia / F.J. Giles, J.E. Cortes, H.M. Kantarjian et al // *Hematology/oncology clinics of North America*, 2004.— Vol. 18 № 3.— P. 753–774.
31. Giles, F.J. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study / F.J. Giles, G. Rosti, P. Beris et al // *Expert Review of Hematology*, 2010.— Vol. 3 № 6.— P. 665–673.
32. Gratwohl, A. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation / A. Gratwohl, J. Hermans, J.M. Goldman, et al // *The Lancet*, 1998.— Vol. 352 № 9134.— P. 1087–1092.
33. Griffin, J.D. Simultaneous Administration of AMN107 and Imatinib in the Treatment of Imatinib-Sensitive and Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia / J.D. Griffin, E.L. Weisberg // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2005.— Vol. 106 № 11.— P. 694.
34. Guidelines NCCN. Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia.— 95p. [Электронный ресурс]. URL: www.nccn.org (дата обращения 29.05.2013 г.).
35. Guilhot, F. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase / F. Guilhot, J. Apperley, D.— W. Kim et al // *Blood*, 2007.— Vol. 109 № 10.— P. 4143–4150.
36. Guilhot, F. A Phase II Study of Dasatinib in Patients with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: First Results of the CA180005 «START-A» Study / F. Guilhot, J.F. Apperley, N. Shah et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2005.— Vol. 106 № 11.— P. 39.

37. Hasford, J. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. / J. Hasford, M. Baccarani, V. Hoffmann et al // *Blood*, 2011.— Vol. 118 № 3. — P. 686–692.
38. Hochhaus, A. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy / A. Hochhaus, H.M. Kantarjian, M. Baccarani et al // *Blood*, 2007.— Vol. 109 № 6.— P. 2303–2309.
39. Hochhaus, A. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML–CP): DASISION 3-year follow-up / A. Hochhaus, N.P. Shah, J.E. Cortes // Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5.— 2012; Chicago, Illinois: 2012.— Abstract 6504.
40. FDA approves Iclusig to treat two rare types of leukemia // FDA news release, 2012. Dec. 14.— 1p. [Электронный ресурс]. URL: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm (дата обращения 29.05.2013 г.).
41. Hughes, T. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results / T. Hughes, M. Deininger, A. Hochhaus et al // *Blood*, 2006.— Vol. 108 № 1.— P. 28–37.
42. Hughes, T.P. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML–CP) / T.P. Hughes, A. Hochhaus, G. Saglio et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010.— Vol. 116 № 21.— P. 207.
43. Jabbour, E. Drug evaluation: Nilotinib — a novel Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelocytic leukemia and beyond. / E. Jabbour, J. Cortes, F. Giles, et al // *IDrugs*, 2007.— Vol. 10 № 7.— P. 468–79.
44. Kantarjian, H.M. Enestnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome–Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML–CP) / H.M. Kantarjian, D.— W. Kim, S. Issaragrisil et al // Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2012.— Chicago, Illinois.: 2012.— Abstract, 1676.
45. Kantarjian, H.M. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) / H.M. Kantarjian, N.P. Shah, J.E. Cortes et al.— *Blood*, 2011.— Vol. 119 № 5.— P. 1123–1129.
46. Kantarjian, H.M. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon- α based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia / H.M. Kantarjian, M. Talpaz, S.O'Brien et al. — *Blood*, 2006.— Vol. 108 № 6.— P. 1835–1840.
47. Krauth, M.— T. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily / M.— T. Krauth, S. Herndlhofer, M.— T. Schmook et al // *Haematologica*, 2011.— Vol. 96 № 1.— P. 163–166.
48. le Coutre, P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia / P.le Coutre, O.G. Ottmann, F. Giles et al // *Blood*, 2008.— Vol. 111 № 4.— P. 1834–1839.
49. P.le Coutre. Efficacy and Safety of Nilotinib in Elderly Patients with Imatinib-Resistant or — Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP): A Sub-Analysis of the ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) Study. / P.le Coutre, A. Turkina, D.— W. Kim et al // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009.— Vol. 114 № 22.— P. 3286.
50. Mahon, F.— X. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial / F.— X. Mahon, D. Rea, J. Guilhot et al // *The Lancet Oncology*, 2010.— Vol. 11 № 11.— P. 1029–1035.
51. Marin D., D. Milojkovic, E. Olavarria, J.S. Khorashad, H. de Lavallade, A.G. Reid, L. Foroni, K. Rezvani, M. Bua, F. Dazzi, J. Pavlu, M. Klammer, J.S. Kaeda, J.M. Goldman, and J.F. Apperley, European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*, 2008. — 112 (12): P. 4437–4444.

52. Mauro, M. J. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C) / M. J. Mauro, M. Baccarini, F. Cervantes et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2008.— Vol. 26 № 15S (May 20 Supplement).— P. 1.
53. O'Brien, S. G. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). / S.G.O'Brien, F. Guilhot, J. M. Goldman et al.— ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. Vol. 112 № 11.— P. 186.
54. O'Hare, T. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. / T.O'Hare, W. C. Shakespeare, X. Zhu et al // *Cancer cell*, 2009.— Vol. 16 № 5.— P. 401–412.
55. O'Hare, T. In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants / T.O'Hare, D. K. Walters, E. P. Stoffregen et al // *Cancer Research*, 2005.— Vol. 65 № 11.— P. 4500–4505.
56. Pavlovsky, C. Monitoring Minimal Residual Disease by Quantitative PCR in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Complete Cytogenetic Remission / C. Pavlovsky, I. Giere, V. Lombardi et al // ASH Annual Meeting Abstracts, 2008.— Vol. 112 № 11.— P. 4272.
57. Porkka K. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia / K. Porkka, P. Koskenvesa, T. Lundán et al // *Blood*, 2008.— Vol. 112 № 4.— P. 1005–1012.
58. Powell, B. L. Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) / B. L. Powell, H. J. Khoury, J. H. Lipton et al. // ASH Annual Meeting Abstracts.— 2009. Vol. 114 № 22. P.3295.
59. Press, R. D. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate treated patients with CML / R. D. Press, Z. Love, A. A. Tronnes et al // *Blood*, 2006.— Vol. 107 № 11.— P. 4250–4256.
60. Pye S. M. The effects of imatinib on pregnancy outcome. / S. M. Pye, J. Cortes, P. Ault et al // *Blood*, 2008. Vol. 111 № 12.— P. 5505–5508.
61. Quintás-Cardama, A. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia / A. Quintás-Cardama, X. Han, H. Kantarjian, J. Cortes // *Blood*, 2009.— Vol. 114 № 2.— P. 261–263.
62. Quintás-Cardama, A. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. / A. Quintás-Cardama, H. Kantarjian, S.O'Brien et al // *Journal of Clinical Oncology*, 2007.— Vol. 25 № 25.— P. 3908–3914.
63. Russell, M. A. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk/ M. A. Russell, M. W. Carpenter, M. S. Akhtar et al // *J Perinatol*, 2000.— Vol. 27 № 4.— P. 241–243.
64. Saglio, G. Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up / G. Saglio, P. D. LeCoutre, R. Pasquini et al // ASH Annual Meeting Abstracts.— 2011.— Vol. 118 № 21.— P. 452.
65. Silver, R. T. Chronic myeloid leukemia / R. T. Silver // *Hematology/oncology clinics of North America*.— 2003.— Vol. 17 № 5.— P. 1159–1173.
66. Sokal, J. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia / J. Sokal, E. Cox, M. Baccarani et al // *Blood*, 1984.— Vol. 63 № 4.— P. 789–799.
67. Soverini, S. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia / S. Soverini, S. Colarossi, A. Gnani et al // *Clinical Cancer Research*, 2006.— Vol. 12 № 24.— P. 7374–7379.
68. Soverini, S. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors / S. Soverini, A. Gnani, S. Colarossi et al // *Blood*, 2009. Vol. 114 № 10.— P. 2168–2171.

69. Swerdlow, S.H., World Health Organization of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al.— Lyon: IARC Press: 2008.
70. Tablets Gleevec. Imatinib prescribing information. Revised November 2007 / Novartis Pharmaceuticals Corporation.— East Hanover, New Jersey: 2007.
71. TASIGNA® (nilotinib) Summary of Product Characteristics.— Basel S.N.P.A.: 2011.
72. Tefferi, A. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: Yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia / A. Tefferi, L. Letendre // American Journal of Hematology, 2011.— Vol. 86 № 7.— P. 610–611.
73. Testoni, N. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP / N. Testoni, G. Marzocchi, S. Luatti et al // Blood, 2009.— Vol. 114 № 24.— P. 4939–4943.
74. Tokarski, J.S. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants / J.S. Tokarski, J.A. Newitt, J.A. Chang et al // Cancer Research, 2006.— Vol. 66 № 11.— P. 5790–5797.
75. Wei, G. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib / G. Wei, S. Rafiyath, D. Liu // Journal of Hematology & Oncology, 2010.— Vol. 3 № 1.— P. 47.

*Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю., Наместников Ю. А., Головина О. Г., Земляной В. П.,
Гуржий Д. В., Лернер А. А., Папаян Л. П.*

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

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

*Smirnova O. A., Matvienko O. Y., Namestnikov Y. A., Golovina O. G., Zemlyanoy V. P.,
Gurzhiy D. V., Lerner A. A., Papayan L. P.*

Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St-Petersburg

PROGNOSTIC ROLE OF THROMBIN GENERATION TEST IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS

Распространенный перитонит (РП) — одно из наиболее тяжелых осложнений заболеваний и повреждений органов брюшной полости, имеющее яркую клиническую картину и представляющее собой комплекс тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функционирования всех систем гомеостаза пациента. Общая летальность при РП составляет 24–35 %, при развитии септического шока — 60–70 %, а при формировании полиорганной недостаточности достигает до 90 %. [1, 2, 3]. Течение перитонита сопровождается выраженными нарушениями в системе гемостаза, прежде всего — возникновением тромботических осложнений на фоне развития гиперкоагуляционного синдрома. Результатом активации системы гемостаза является избыточное образование тромбина, что приводит к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], а также угнетение активности естественных антикоагулянтов: антитромбина и системы протеина С [11]. Следует отметить, что результаты рутинных коагулологических тестов не всегда отражают истинный уровень гиперкоагуляции у данной категории больных [1, 13]. Кроме того, определение отдельных факторов (уровень фибриногена, активности фактора VIII и Виллебранда, антитромбина, протеинов С и S) также не позволяет дать комплексную оценку гемостатического потенциала пациента. В связи с этим особый интерес для клинической практики представляет современный метод глобальной оценки состояния системы свертывания крови — тест генерации тромбина (ТГТ). ТГТ отражает результат взаимодействия про- и антикоагулянтных механизмов и является объективным лабораторным методом индивидуальной оценки системы гемостаза [12, 13, 14].

Цель исследования: оценить состояние системы гемостаза у больных с распространенным перитонитом с помощью теста генерации тромбина.

Материалы и методы. Обследовано 84 пациента (44 мужчины и 40 женщин, средний возраст — $61,0 \pm 18,3$ лет) с диагнозом «распространенный перитонит», находящихся на лечении в клинике им. Петра Великого. Обследование проводилось в первые сутки послеоперационного периода. Все пациенты были разделены на две группы; первую группу составили лица с благоприятным исходом заболевания (57 человек), вторую — пациенты с летальным исходом (27 человек). Контрольную группу (КГ) составили 65 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам и лицам КГ был выполнен ТГТ, в котором оценивали следующие параметры: ЕТР (нМ·мин) — эндогенный потенциал тромбина и Peak (нМ) — максимальный уровень генерации тромбина. Постановка ТГТ проводилась в дублях на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent® (Финляндия).

Известно, что стандартная постановка ТГТ позволяет определить генерацию тромбина с учетом влияния антитромбина, но не учитывает действие компонентов системы протеина С [13]. Добавление в реакционную смесь рекомбинантного тромбомодулина (pTM) дает возможность оценить состояние этой важнейшей антикоагулянтной системы. Изменения ее функциональных резервов выражаются степенью снижения показателей ЕТР (%) и Peak (%), которая у лиц КГ составляет более 50 % и 40 %, соответственно. Снижение чувствительности к тромбомодулину свидетельствует о снижении активности естественных антикоагулянтов и/или развитии резистентности к активи-

рованному протеину С [15] и может расцениваться как фактор риска тромботических осложнений.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью непараметрических методов (программа Statistica 6.0). Для описания количественных данных определяли значения медианы (Me) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Оценку достоверности различий между двумя независи-

мыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов стандартного (без добавления тромбомодулина) ТГТ продемонстрировал тенденцию к повышению показателей ЕТР и Peak в обеих группах пациентов по сравнению с КГ (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели теста генерации тромбина в контрольной группе и у пациентов с распространенным перитонитом (Me, 95 % ДИ).

| Показатели | Контрольная группа (n=65) | Больные с распространённым перитонитом | |
|--------------------|---------------------------|--|-------------------------|
| | | 1-я группа (n=57) | 2-я группа (n=27) |
| ЕТР (pTM-), нМ·мин | 1642 (1491–1798) | 1789 (1629–1919) | 2635* ** (2283–2693) |
| Снижение ЕТР, % | 52 (46–59) | 20* (11–24) | 14* (6–21) |
| Peak (pTM-), нМ | 288 (264–321) | 312 (246–367) | 420* (391–480) |
| Снижение Peak, % | 42 (34–47) | 24* (14–32) | 13* ** (7–16) |

* статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$

** статистически значимое отличие от первой группы, $p < 0,05$

Следует отметить, что увеличение данных параметров в группе больных с неблагоприятным исходом заболевания явилось статистически достоверным, что позволяет говорить о прогностической значимости выполнения ТГТ у пациентов с РП.

При выполнении ТГТ с добавлением pTM в обеих группах степень снижения показателей ЕТР и Peak достоверно отличалась от КГ, при этом в 1-й группе эндогенный тромбиновый потенциал снижался на 20%, а во 2-й группе — всего на 14%. Снижение пиковой концентрации тромбина составило 24 и 13%, соответственно. Полученные результаты могут свидетельствовать о нарушениях в системе протеина С и/или развитии АПС-резистентности.

Таким образом, постановка ТГТ в модифицированном варианте является более информативной для оценки гиперкоагуляции. Это подтверждается статистически значимым снижением чувствительности к тромбомодулину в обеих группах пациентов, в то время как параметры тромбограммы при выполнении классического варианта ТГТ в первой группе обследованных оставались в пределах нормальных колебаний.

Выводы:

1. Результаты теста генерации тромбина свидетельствуют о повышении гемостатического потенциала у пациентов с распространенным перитонитом, имеющего более выраженный характер у лиц с неблагоприятным исходом заболевания.

2. Выполнение ТГТ с добавлением тромбомодулина является более информативным для оценки гиперкоагуляции.

Резюме. Распространенный перитонит является тяжелым осложнением заболеваний органов брюшной полости и представляет собой комплекс тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функционирования всех систем гомеостаза пациента. Течение перитонита сопровождается выраженными нарушениями в системе гемостаза, прежде всего — возникновением тромботических осложнений на фоне развития гиперкоагуляционного синдрома. Современный метод глобальной оценки состояния системы свертывания крови — тест генерации тромбина — является объективным лабораторным методом индивидуальной оценки системы гемостаза у пациентов с распространенным перитонитом. Повышенные показатели теста генерации тромбина могут служить неблагоприятным прогностическим признаком течения заболевания.

Abstract. The diffuse peritonitis (DP) is a serious and common infection. Its clinical course includes different haemostatic abnormalities, which can lead to excess activation of haemostasis and result in thrombotic complications. Thrombin generation test

(TGT) may be useful as a global method to assess the individual coagulation profile in DP patients. Increased results of TGT may have significant prognostic importance.

Ключевые слова: распространенный перитонит, нарушения в системе гемостаза, тест генерации тромбина.

Key words: diffuse peritonitis, haemostatic abnormalities, thrombin generation test.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев С. А. Абдоминальный хирургический сепсис.— М.: Юнипак., 2005.— 256 с.
2. Брехов Е. И., Пасечник И. Н., Калинин В. В. и др. Роль нарушений системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности у больных деструктивным панкреатитом // Российск. мед. вести, 2008.— № 4.— С. 49–56.
3. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А. Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы // Российск. мед. вести, 2000.— № 3.— С. 4–8.
4. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения // Вестн. интенсивн. тер., 1997.— № 1.— С. 10–16.
5. Ерюхин И. А., Шляпников С. А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) // Хирургия, 2000.— № 3.— С. 44–46.
6. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования, 2000. — Казань.— 367 с.
7. Папаян Л. П. Новое представление процесса свёртывания крови // Трансфузиология, 2004.— № 1.— С. 7–22.
8. Feterowski C. Weighardt H., Emmanuilidis K. Immune protection against septic peritonitis in endotoxin-primed mice is related to reduced neutrophil apoptosis // Eur. J. Immunol, 2001. — Vol. 31.— P. 1268–1277.
9. Nemker HC, Béguin S. Phenotyping the clotting system // Thromb Haemost, 2000.— Vol. 84.— P. 747–751.
10. Satran R, Almog Y. The Coagulopathy of Sepsis: Pathophysiology and Management // IMAJ, 2003.— Vol. 5.— P. 516–520.
11. Папаян Л. П. Современное представление о механизме регуляции свёртывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2003.— № 2.— С. 3–8.
12. Наместников Ю. А., Головина О. Г., Папаян Л. П. Значение теста генерации тромбина в клинической практике // Онкогематология, 2011.— № 2.— С. 1–3.
13. Наместников Ю. А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель системы свёртывания крови // Гематология и трансфузиология, 2010.— № 2.— С. 32–39.
14. Nemker HC, Béguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance // Curr Opin Hematol, 2004. — Vol. 11.— P. 170–175.
15. Хаит Е. А., Наместников Ю. А., Матвиенко О. Ю. и др. Изменения в системе протеина С у больных множественной миеломой // Гематология и трансфузиология, 2011.— № 5.— С. 3–6.

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

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

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

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

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

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

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

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

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

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

DIAGNOSTIC CRITERIA AND MODERN MANAGEMENT OF PRIMARY MYELOFIBROSIS

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

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

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

ность JAK2.

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

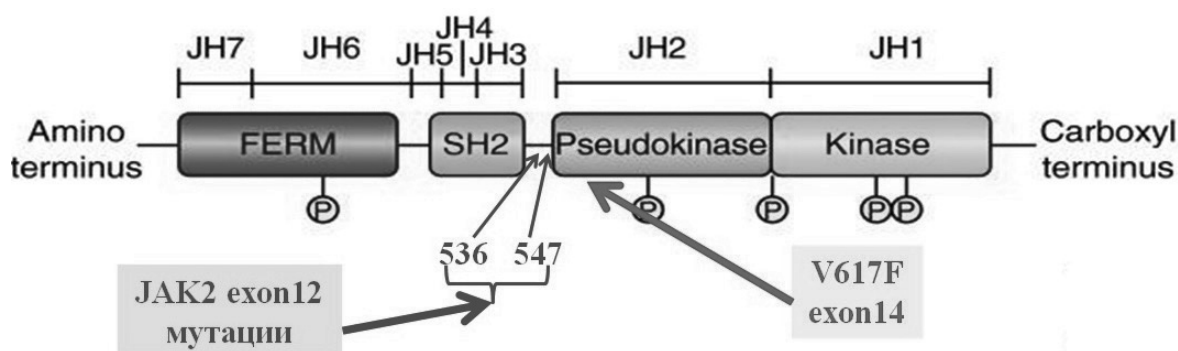


Рисунок 1.
Структура JAK2 и место точечных мутаций, обуславливающих его независимую активацию [23, 101].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

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

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

Таблица 1.

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

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

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

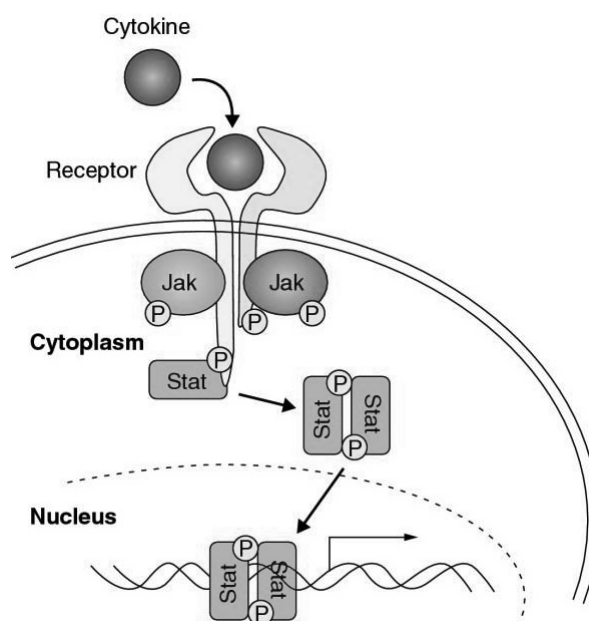


Рисунок 2.

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

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

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

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

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



Рисунок 3.

Схема клинического течения ПМФ.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

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

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

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

внимательном сборе анамнеза у большинства больных;

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

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

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

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

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

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

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

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

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

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

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

Обязательные исследования:

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

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

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

- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы;

- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;

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

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

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

Исследования по показаниям:

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

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

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

- Определение уровня гаптоглобина с целью определения активности гемолиза;

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

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

- Определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов;

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

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

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

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

- Проба Реберга при признаках патологии почек;

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

- ЭКГ стандартная в 12 отведениях при наличии кардиальной патологии;

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

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

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

*ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА*

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

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

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

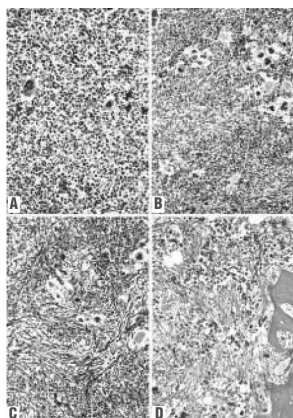


Рисунок 4.

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

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

*КЛАССИФИКАЦИЯ
ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА*

КЛАССИФИКАЦИЯ ФАЗ

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

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

**ДИАГНОСТИКА ФАЗ
И ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУППЫ РИСКА**

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

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

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

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ГРУППА РИСКА)

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

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

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

Рисунок 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

Рисунок 6.

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

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

Таблица 2.

Подсчет рисков по системам стратификации IPSS и DIPSS

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

Таблица 3.

Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+

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

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

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

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

Таблица 4.

Клинические проявления ПМФ на момент диагностики заболевания

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

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

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

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

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

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

Таблица 5.

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

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

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

ствующей патологии без посмертного патологоанатомического исследования.

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

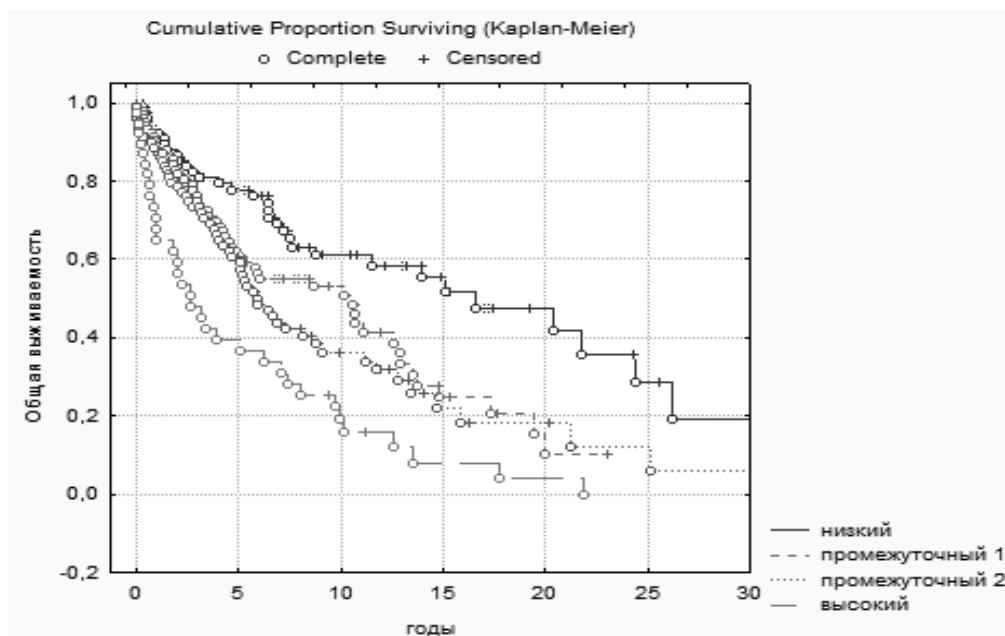


Рисунок 7.

Общая выживаемость больных по группам риска системы DIPSS+.

ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

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

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

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

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

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

Таблица 6.

Схема применения Гидроксикарбамида

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

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

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

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

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

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

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

Характеристика и принципы выбора метода лечения

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

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

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

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

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

шие годы может произойти бластная трансформация.

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

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

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

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

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПМФ

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

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

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 7.

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

| Название | Мишени, кроме JAK | Количество больных в клинических исследованиях | Симптомы ПМФ, на которые преимущественно влияет препарат | Побочные эффекты |
|---|-------------------|--|---|--|
| INCB018424 (руксолитиниб) (фаза 1/2) [95] | нет | 121 | спленомегалия, симптомы опухолевой интоксикации, кожный зуд, кахексия | тромбоцитопения, анемия, синдром отмены (увеличение селезенки, цитокиновая отдача) |

Продолжение таблицы 7.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

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

Таблица 8.

Частота динамического обследования больных ПМФ

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

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

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

Таблица 9.

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

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

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

Таблица 10.

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

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

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

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

Таблица 11.

Оценка цитогенетического ответа при лечении ПМФ [79]

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

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

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

Таблица 12.

Оценка гистологического ответа при лечении ПМФ [79]

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

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ И ТАКТИКА ИХ ТЕРАПИИ

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

ОПУХОЛЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

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

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

СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

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

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

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

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

АНЕМИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

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

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

ОЧАГИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

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

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

ТРОМБОЗЫ

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

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

БЛАСТНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

МОЧЕКИСЛЫЙ ДИАТЕЗ (ВТОРИЧНАЯ ПОДАГРА)

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

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

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

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

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

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

с тем, длительное использование трансфузий в связи с отсутствием в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени, при количестве трансфузий более 20–25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. У больных ПМФ скорость развития гемосидероза может быть выше, так как на фоне хронической анемии усиливается всасывание железа из желудочно-кишечного тракта. Нарушение окислительного-восстановительного состояния, стимуляция перекисного окисления липидов приводит к повреждению клеток и нарушению функции органов. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Контроль запасов железа следует проводить уже после трансфузии более 10 доз эритроцитов. Наиболее доступным способом оценки ферростатуса является определение ферритина сыворотки крови. Уровень более 1 000 нг/мл свидетельствует о возможной перегрузке железом. Определение ферритина является легко выполнимым в лабораторной практике, однако, имеет ряд недостатков. В первую очередь недостаточно тесная корреляция уровня ферритина с тканевыми запасами железа. Концентрация ферритина в сыворотке крови также может изменяться при воспалении, нарушении функции печени, гиповитаминозе С. Другие методы оценки содержания железа (определение в сухом веществе биоптата печени, МРТ печени в T2 режиме), более точны, но в отечественной практике пока труднодоступны.

Перегрузка железом может быть скорректирована применением хелаторной (деферазирокс, деферапирон) терапии [44], причем если раньше показанием к назначению хелаторов являлось наличие гемосидероза (гемотрансфузии более 20–25 доз, ферритин более 1 000 нг/мл или мкг/л), то в последнее время профилактическое назначение хелаторов железа и контроль ферритина уже необходимы при возникновении гемотрансфузионной зависимости. Из хелаторов железа в настоящее время, в Российской Федерации зарегистрирован только Деферазирокс (Эксиджад®). Широко применявшийся в прошлом дефероксамин снят с производства, а альтернативный деферазироксу препарат деферапирон в РФ не зарегистрирован. Начальной дозой деферазирокса (Эксиджад®) является 10–20 мг/кг/сут. Уровень дозы определяется в зависимости от уровня ферритина (менее или

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

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

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

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

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

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