

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ТОО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»

Айнабай А.М., Вильданова Р.Ф., Худайбергенова М.С.

**МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Учебное пособие

Астана  
2023

**УДК)**  
**ББК**  
**А**

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

- 1. А.К. Смагулова** – PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, НАО «Медицинский университет Астана».
- 2. А.К. Мукажанов** - к.м.н., заместитель Председателя Правления по медицинской деятельности Национального научного онкологического центра

**Авторы: Айнабай Аягүл Маратқызы, Вильданова Рузаль Фауатовна, Худайбергенова Махира Сейдуалиевна**

**Миелопролиферативные новообразования:** учебное пособие / А.М.Айнабай, Р.Ф.Вильданова, М.С.Худайбергенова; ТОО «Национальный научный онкологический центр», 2023. – 81 с.

ISBN

В данном учебном пособии представлены клинико-лабораторные диагностические критерии и принципы терапии хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза и др.). Цель сформировать у резидентов и начинающих врачей - гематологов представление о современных методах диагностики и лечения хронических миелопролиферативных заболеваний у взрослых.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, врачей резидентов - гематологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гематологов.

**УДК**  
**ББК**

Утверждено и рекомендовано к изданию  
Протокол № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_ г.

© Айнабай А.М., 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений, символов .....	5
Введение.....	6
ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	7
1 Общие сведения.....	7
ГЛАВА II. ХРОНИЧЕСКИЕ Rh-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
1 Хронические Rh-негативные миелопролиферативные заболевания .....	9
1.1 Определение.....	9
1.2 Эпидемиология.....	9
1.3 Этиология.....	9
1.4 Патогенез.....	9
2 ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ.....	14
2.1 Определение ИП.....	14
2.2 Эпидемиология ИП.....	14
2.3 Классификация ИП.....	15
2.4 Патогенез ИП.....	15
2.5 Клиника ИП.....	15
2.6 Осложнения ИП.....	16
2.7 Диагностика ИП.....	17
2.8 Диагностические критерии истинной полицитемии .....	21
2.9 Стратификация риска тромботических осложнений при ИП.....	22
2.10 Лечение ИП.....	23
2.11 Прогноз.....	26
3 ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ.....	27
3.1 Определение ЭТ.....	27
3.2 Классификация ЭТ.....	27
3.3 Этиология ЭТ.....	28
3.4 Патогенез ЭТ.....	28
3.5 Клинические проявления ЭТ.....	29
Диагностика	
3.6 ЭТ.....	30
3.7 Диагностические критерии ЭТ.....	31
3.8 Лечение ЭТ.....	31
3.9 Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ.....	34
Прогноз	
3.10 ЭТ.....	34
4 ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ.....	35
4.1 Определение ПМФ.....	35
4.2 Эпидемиология ПМФ.....	35
4.3 Патогенез ПМФ.....	35
4.4 Классификация ПМФ.....	35
4.5 Клиника ПМФ.....	38
4.6 Диагностика ПМФ.....	39

4.7	Диагностические критерии ПМФ.....	42
4.8	Прогноз.....	43
ГЛАВА III. ХРОНИЧЕСКИЕ PH-ПОЗИТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....		
	ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ.....	53
1	Определение ХМЛ.....	53
2	Эпидемиология ХМЛ.....	53
3	Классификация ХМЛ.....	53
4	Патогенез ХМЛ.....	55
5	Клиника ХМЛ.....	56
6	Диагностика ХМЛ.....	56
7	Диагностические критерии постановки диагноза .....	60
8	Лечение ХМЛ.....	61
	Контрольно-измерительные средства.....	68
	Заключение.....	72
	Список использованных источников.....	73
	Приложение №1. Наиболее часто встречающиеся хромосомные и молекулярные изменения при ХМПЗ.....	79
	Приложение №2. Дифференциальный диагноз ХМЛ.....	80

## Перечень сокращений, условных обозначений, символов

ACA	дополнительные хромосомные аберрации
CALR	белок кальретикулин
DIPSS	международная динамическая прогностическая шкала
ELN	European LeukemiaNet
Hb	гемоглобин
IPSS	международная прогностическая шкала
JAK2	Janus 2 kinase gene
JH2	псевдокиназный домен
JH1	киназный домен
MIPSS	международная мутационная прогностическая шкала
MPL	ген рецептора тромбопоэтина
MR	молекулярный ответ
NGS	секвенирование следующего поколения гена
FISH	флюоресцентная гибридизация in situ
Ph	Филадельфийская хромосома
STAT	signal transducer and activator of transcription
алло-ТГСК	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЧТВ	активированное частичное тромбиновое время
ВОЗ	всемирное организация здравоохранения
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИП	истинная полицитемия
ИТК	ингибиторы тирозинкиназ
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
УЗИ	ультразвуковое исследование
МНО	международное нормализованное отношение
МПЗ	миелопролиферативное заболевание
МДС	миелодиспластический синдром
МФ	миелофиброз
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ПМФ	первичный миелофиброз
ПЦО	полный цитогенетический ответ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ЭТ	эссенциальная тромбоцитемия
ЦП	цветной показатель
ХМПЗ	хронические миелопролиферативные заболевания
ХМЛ	хронический миелоидный лейкоз

## Введение

В настоящее время вопросы диагностики и лечения хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) актуальная тема в мировой практике, так как в последние годы на фоне открытия хромосомных мутаций активно обсуждается молекулярная патогенетическая терапия. Так же, возросший за последнее время интерес к этому заболеванию обусловлен увеличением частоты диагностики ХМПЗ у пациентов молодого возраста.

Установлено, что молекулярные механизмы развития ХМПЗ связаны с гиперактивацией тирозинкиназ (химерный ген BCR-ABL) либо с аномалиями рецепторов цитокинов [1]. Патогенез Ph (Филадельфийская хромосома) негативных ХМПЗ долгое время оставался загадкой. Диагноз ставился на основании гистологического исследования костного мозга и некоторых клинических и лабораторных данных. Открытие мутации JAK2, кальретикулина (CALR) и гена рецептора тромбопоэтина (MPL) позволило понять природу данной патологии [2]. В диагностике возможности выявить хромосомных мутации расширились, которые определяются с помощью стандартных цитогенетических исследований и по методу флюоресцентной гибридизаций *in situ* (FISH). Указанных методов диагностики стали проводить и в нашей Республике, что позволило улучшить диагностику ХМПЗ у пациентов.

В клинических исследованиях изучаются новые методы лечения. Выявляются новые перспективы лекарственного контроля как миелопролиферативного процесса в целом, так и отдельных его проявлений - эритро- и тромбоцитоза, вторичного миелофиброза, а также профилактики сосудистых осложнений. В настоящее время используются ингибиторы тирозинкиназы при наличии мутации BCR-ABL, ингибитор JAK1/2 другие «молекулярные» препараты, что улучшило показатели выживаемости и прогноза.

Изучение ХМПЗ дает возможность своевременно диагностировать и адекватно лечить больных с такой сравнительно редкой патологией крови.

# ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## 1. Общие сведения

### Определение

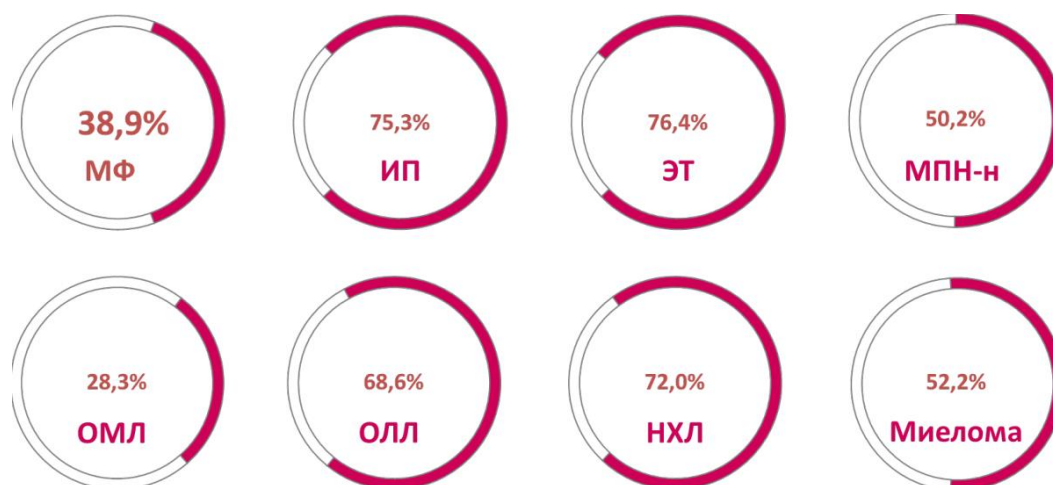
Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) - это клональные заболевания, развивающиеся вследствие хромосомной мутации на уровне гемопоэтической стволовой клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [3].

### Эпидемиология

ХМПЗ являются относительно редкими заболеваниями системы крови - несколько случаев на 100000 населения в год, но пациенты с ХМПЗ регулярно встречаются в практике гематолога [1]. По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при истинной полицитемии (ИП) составляет 0,4–2,8 случая на 100 000 населения, при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) — 0,38–1,7 случая на 100 000 населения, при первичном миелофиброзе (ПМФ) — 0,1–1 случай на 100 000 населения. ХМПЗ преимущественно обнаруживается у лиц зрелого и пожилого возраста, но в то же время нередко и у больных моложе 40 лет. Медиана выживаемости варьирует от 1,4 до 9,1 года. Общая продолжительность жизни больных составляет около 5-ти лет [4].

С учетом данных рисунка 1, 5-летняя выживаемость составляет у больных с истинной полицитемией 75,3%, эссенциальной тромбоцитемией 76,4%. У больных с миелофиброзом составляет 38,9%, что является низким показателем. В связи с чем изучение диагностики и методов лечения ХМПЗ является актуальным на сегодняшний день.

Рисунок 1. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемобластозами



## Классификация

ХМПЗ разделяют по наличию филадельфийской хромосомы (Ph), образующейся при сбалансированной транслокации участка хромосомы 9 на хромосому 22. В результате транслокации образуется химерный ген BCR-ABL1. С учетом данной мутации ХМПЗ делится на 2 большие группы:

1. Ph-позитивный миелопролиферативное заболевание - хронический миелоидный лейкоз;
2. Ph-негативные миелопролиферативные заболевания – истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный и вторичный миелофиброз и т.д.

Наличие данной хромосомной аномалии существенно меняет терапевтическую тактику.

Классификация ХМПЗ по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017г. состоит из 7 нозологических форм:

1. хронический миелоидный лейкоз BCR-ABL1+;
2. хронический нейтрофильный лейкоз;
3. истинная полицитемия;
4. эссенциальная тромбоцитемия;
5. первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия);
6. хронический эозинофильный лейкоз неклассифицированный;
7. Миелопролиферативное заболевание (МПЗ) неклассифицированное [5].

Кодирование по международной классификации болезней (МКБ) -10:

D47.4 — остеомиелофиброз;

D45 — истинная полицитемия;

D47.3 — эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия.



## **ГЛАВА II. ХРОНИЧЕСКИЕ Rh-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

### **1. Хронические Rh-негативные миелопролиферативные заболевания**

#### **1.1 Определение**

Rh-негативные миелопролиферативные новообразования представляют собой клональные заболевания, происходящие из одной гемопоэтической стволовой клетки, которые вызывают избыточную продукцию зрелых клеток крови.

#### **1.2 Классификация**

В соответствии с критериями ВОЗ и Международной консенсусной классификации выделяют 3 подтипа:

1. Истинная полицитемия (ИП)
2. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
3. Первичный миелофиброз (ПМФ).

Так же, выделяют *миелопролиферативное заболевание неклассифицированное*. Согласно рекомендациям, ВОЗ 2017 г., данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Rh-негативных МПЗ. Чаще всего эту категорию используют на ранних стадиях заболевания ( манифестация) при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными; при бластной фазе заболевания без предшествующего анамнеза и установленного ранее варианта МПЗ; при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы [5].

#### **1.3 Этиология**

Генез ХМПЗ до сих пор не известен. Существуют сообщения о генетической предрасположенности в некоторых семьях, о роли ионизирующей радиации и токсических агентов.

#### **1.4 Патогенез**

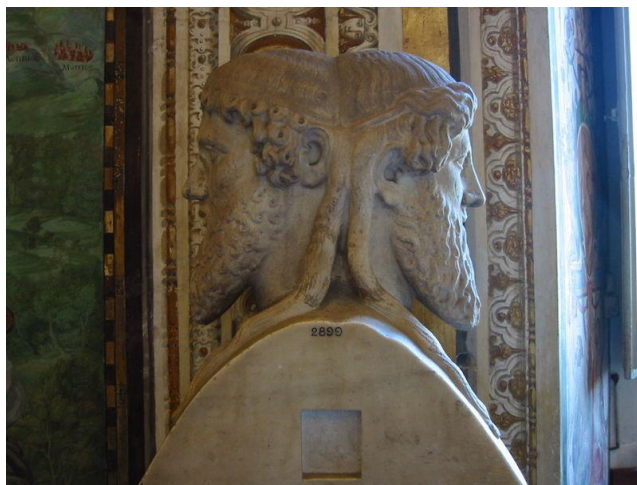
Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Rh-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [3].

## Мутация гена JAK2

Обнаружение мутации V617F гена *Janus 2 kinase gene* (JAK2) в 2005 г. стало значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ.

Ген JAK2 кодирует белок Jak2, относящийся к группе внутриклеточных ферментов, так называемых Janus тирозинкиназ. Эти тирозинкиназы названы из-за наличия в их структуре двух активных участков (доменов), имеющих сходную структуру, но выполняющих противоположные функции (рисунок 2).

Рисунок 2. Янус (Janus) – двуликий бог в древнеримской мифологии



Киназа Jak названа в честь двуликого Януса – римского бога дверей, входов и выходов, различных проходов, а также всяческих начинаний и начал во времени.

В клетках костного мозга Jak2 связан с рецепторами веществ, регулирующих кроветворение и передающих сигнал, необходимый для роста и созревания клеток. В норме активация Jak2 происходит только при стимуляции. В неактивном состоянии белок Jak2 поддерживается за счет взаимодействия псевдокиназного домена JH2 и киназного домена JH1, входящих в его структуру.

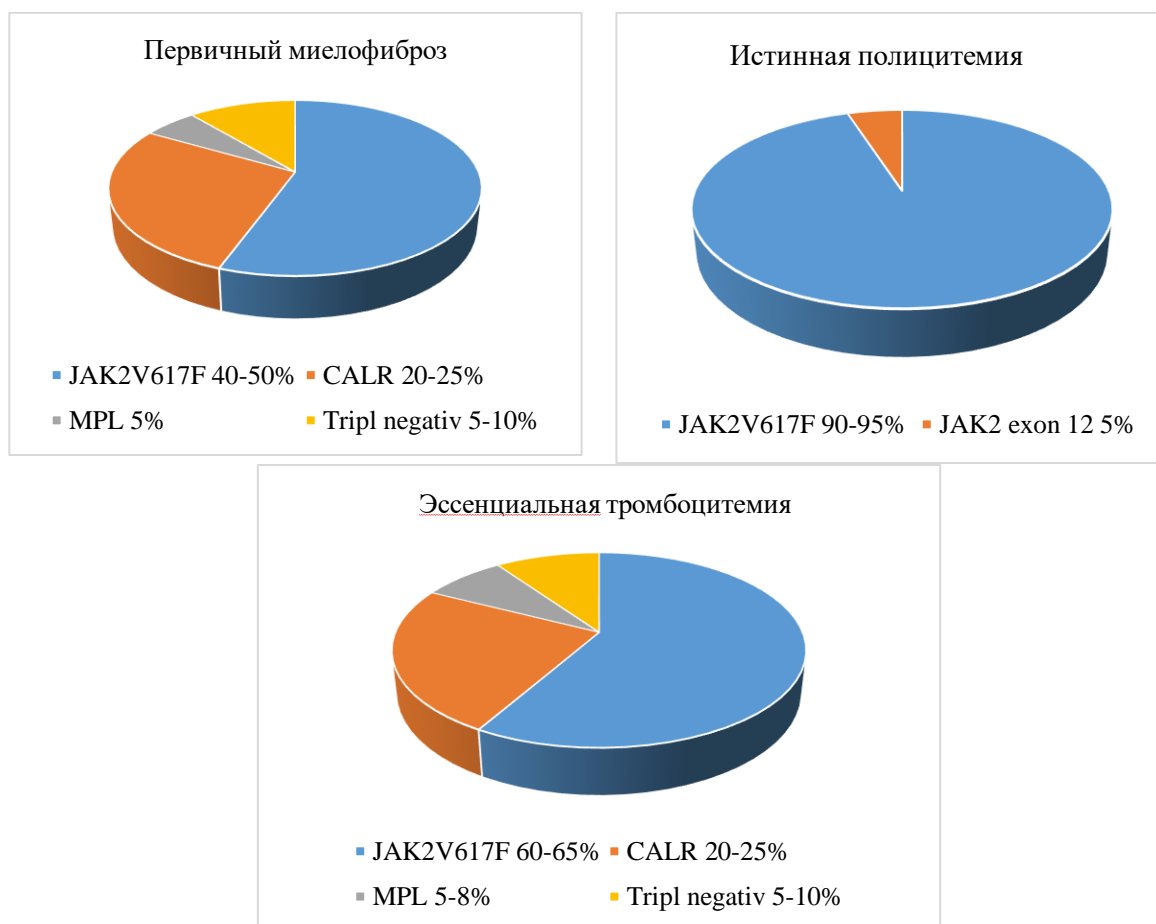
У 95 % пациентов с ИП мутация V617F возникает в зоне 14 гена JAK2, что нарушает взаимодействие доменов JH1 и JH2. Jak2 всегда находится в активном состоянии и передает сигнал к делению гемопоэтических клеток в отсутствие стимуляции рецептора. В результате чего наблюдается увеличение продукции клеток крови, таких как эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, но преимущественно повышается продукция именно эритроцитов.

В 3–5 % случаев заболеваемости полицитемией выявляются мутации в зоне 12 гена JAK2 (рисунок 2). Эти случаи. Также описаны редкие случаи истинной полицитемии без мутаций в гене JAK2.

Практически у всех больных ИП выявляется мутация гена JAK2: в 96 % случаев мутация JAK2V617F (экзон 14). В 2 % — мутация в экзоне 12 гена JAK2, которая характеризуется повышенным образованием в костном

мозге только эритроцитов [6]. При эссенциальной тромбоцитемии мутация JAK2V617F присутствует у 55 % пациентов и примерно в 45–68 % случаев обнаруживается при первичном миелофиброзе. Мутация в экзоне 12 гена JAK2 при ЭТ и ПМФ практически не встречается (рисунок 3) [3].

**Рисунок 3. Мутации в генах JAK2V617F, CALR, MPL среди пациентов с Ph- ХМПЗ [8]**



### **Мутация гена MPL**

Мутации гена MPL встречаются в 4 % случаев при ЭТ, в 8 % — при ПМФ и редко при ИП. При этом чаще всего обнаруживаются мутации MPLW515L/К в экзоне 10. Мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [3]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

### **Мутация гена CALR**

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена CALR, кодирующего белок кальретикулин [7]. Выявлено более 36 разных видов мутаций этого гена, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутантный ген, обладали способностью цитокиннезависимого роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией

белков сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription). У больных без мутаций генов JAK2 и MPL мутации гена CALR были выявлены в 67 % случаев при ЭТ и в 88 % — при ПМФ. Другие авторы также обнаружили высокую частоту мутаций гена CALR у больных МПЗ (70–84 % случаев при отсутствии мутации гена JAK2). При этом мутации CALR присутствовали у 8 % пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и в единичных случаях при других заболеваниях миелоидной природы. Важно, что ни в одном случае заболеваний немиелоидной природы мутации в данном гене не выявлены [7].

Мутации JAK2, CALR и MPL с усилением функции в 1 из 3 генов-драйверов болезни являются причинными событиями, которые сами по себе могут инициировать и способствовать Ph-негативные ХМПЗ, не требуя дополнительных кооперирующих мутаций.

Частота выявления генных мутации при различных МПЗ представлен на рисунке 2 и в таблице 1:

- JAK2-p.V617F присутствует у >95% пациентов с ИП
- JAK2-p.V617F присутствует у около 50% пациентов с ЭТ или ПМФ.
- ЭТ и ПМФ также вызываются мутациями в CALR или MPL.
- Примерно у 10% пациентов с МПЗ не могут быть обнаружены ни одна из известных мутаций гена-драйвера. Их называют «тройными негативными».

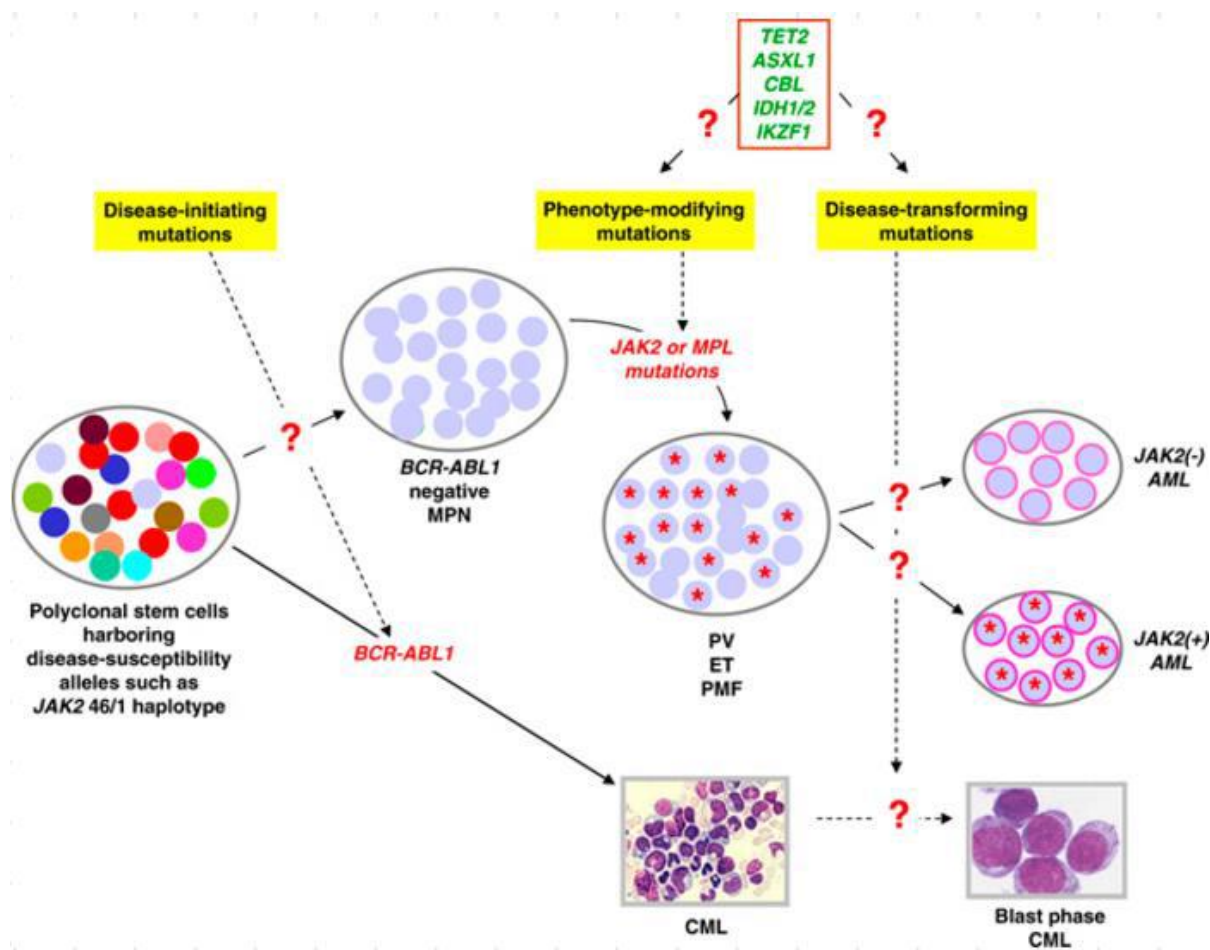
**Таблица 1. Частота и профиль цитогенетических аномалий при классических МПЗ [9]**

Нозология	Частота	Мутации
Истинная полицитемия	15 -25%	+9/9 p, del(13q), 1q+ и др.
Эссенциальная тромбоцитемия	<10%	del (20q), +8, 9, 1q+, del(13q) и др
Первичный миелофиброз	40 -50 %	del (13q), del(20q), +8, 9, +21 и др.

Общим для 3 мутаций гена-драйвера и трижды негативной ХМПЗ является то, что сигнальный путь янус-киназы-сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK/STAT) конститутивно активируется [10].

Мутации генов JAK2, MPL, CALR имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других заболеваний миелоидной природы, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Важность хромосомных аномалии в патогенезе ХМПЗ представлен на рисунке 4.

Рисунок 4. Молекулярные механизмы развития Ph негативных МПЗ  
 А.Tefferi, JCO, 2011, 29, 5, 573-582



Прогрессирование заболевания связано с молекулярной и клональной эволюцией. ИП и ЭТ могут прогрессировать во вторичный миелофиброз, но также могут трансформироваться во вторичный острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). ПМФ чаще всех остальных трансформируется в острый лейкоз, который представляет собой основную причину смерти. Вторичный острый миелобластный лейкоз связан с неблагоприятным прогнозом и клиническими особенностями, которые отличаются от ОМЛ de novo. Молекулярный ландшафт отличает вторичный ОМЛ от первичного, поскольку при вторичном чаще наблюдается прогностический неблагоприятная мутация TP53 [11].

При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются мутации и других генов: TET2, IDH1/2, ASXL1, DNMT3A и др. [3]. Ни одна из них неспецифична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется. В приложении 1 представлены хромосомные мутации при разных МПЗ.

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов,

лейкоцитов и тромбоцитов в крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ.

Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых считается появление патологического клона. Моноциты и мегакариоциты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов: трансформирующий фактор роста  $\beta$  миелоидных предшественников, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов — одна из причин развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [10].

Клональная пролиферация миелоидных клеток при Ph-негативных МПЗ может также сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитие миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены трансформирующий фактор роста  $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов [11]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может играть роль в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, что приводит к выходу миелоидных предшественников CD34<sup>+</sup> и эндотелиальных клеток в периферическую кровь.

## 2. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ (ИП)

### 2.1 Определение

**Истинная полицитемия** (эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) - впервые была описана французским терапевтом Луи Анри Вакезом в 1892 г. Это - клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F гена *JAK2* или другой функционально сходной мутации [3].

### 2.2 Эпидемиология

Чаще болеют взрослые, особенно пожилые люди, но также встречается у подростков и детей. Занимает 4-е место по заболеваемости после хронического миелоидного лейкоза и встречается примерно у 5 человек на

миллион жителей в возрасте 55–60 лет. Случаи заболевания в молодом возрасте или детском возрасте протекают неблагоприятно. Вероятность трансформации в острый лейкоз составляет 0,34 % в год в начальный период заболевания, возрастает до 1,1 % в год при длительности заболевания более 10 лет.

### 2.3 Классификация

В течении выделяют 3 стадии:

- **1 стадия** – преполицитемическая с пограничным или умеренным эритроцитозом. В раннюю стадию заболевания отмечается эритроцитоз, в костном мозге – панмиелоз. Так как заболевание развивается постепенно, от его начала до постановки диагноза проходит от 2 до 4 лет. Длительность данной стадии – до 5 лет.
- **2А стадия** - полицитемическая без миелоидной метаплазии селезенки.
- **2Б стадия** - полицитемическая с миелоидной метаплазией селезенки. Развернутая картина заболевания со значительным эритроцитозом.
- **3 стадия** - постполицитемический миелофиброз с цитопениями, включая анемию, неэффективный гемопоэз, фиброз костного мозга, с экстрамедуллярным кроветворением и гиперспленизмом.

### 2.4 Патогенез ИП

В результате мутации V617F гена JAK2 возникает гиперплазия не только эритроидной, но и гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий дифференцировки с развитием панмиелоза. Клетки с JAK2 мутацией имеют гиперчувствительность к ростовым факторам и эндогенному эритропоэтину. При ИП клетки-предшественницы гемопоэза образуют эритроидные колонии в отсутствие экзогенного эритропоэтина. Получение эндогенных эритропоэтин-независимых колоний служит одним из способов отличить истинную полицитемию от вторичного эритроцитоза. На момент установления диагноза цитогенетические аномалии обнаруживают у 20% больных. К числу наиболее часто встречающихся относят трисомии 8 (+8), 9 (+9) хромосом, делеции 20 (del20(q)), 13 (del(13q)) и 9 (del(9p)) хромосом. В поздних стадиях болезни частота хромосомных аномалий достигает 80–100%.

Истинная полицитемия из гемобластозов имеет самый благоприятный прогноз, продолжительность жизни превышает 10 лет.

### 2.5 Клиника

Клинические проявления ИП обусловлены избыточным количеством эритроцитов в циркуляторном русле и связанными с этим артериальной гипертензией и сосудистыми поражениями вен и артерий.

#### 1. Плеторический синдром

Плеторический синдром от слова, «плетора» которое, означает полнокровие. Плетора - наиболее характерный синдром для ИП,

обусловлено увеличением массы циркулирующих эритроцитов. Пациенты жалуются на головные боли, головокружение, зрительные нарушения, парестезии, покалывание, острые жгучие боли в кончиках пальцев, снимаемые аспирином (эритромелалгии), кожный зуд после мытья, приступы стенокардии. Объективно: покраснение кожи и слизистых до багово-цианотичных оттенков лица, зоны декольте, кистей рук.

Зуд кожи – один из наиболее распространенных и выраженных жалоб у пациентов. 65% пациентов с ИП жалуются на зуд при контакте с водой (аквагенный зуд). Зуд нарушает повседневную деятельность - отмечена его корреляция с появлением суицидальных намерений [12].

Увеличение объёма циркулирующих эритроцитов приводит к появлению артериальной гипертензии у пациентов, которые до начала заболевания не жаловались на данный симптом, либо усугубление уже имеющейся гипертонической болезни, которая плохо поддаётся лечению традиционными гипотензивными препаратами. Более выраженными становятся симптомы ишемической болезни сердца, церебрального атеросклероза [13].

## **2. Миелопролиферативный синдром**

Симптомы миелопролиферативного синдрома: утомляемость, потливость, слабость, повышение температуры тела, потеря массы тела, боли в костях, спленомегалия, гепатомегалия. Данный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения.

Утомляемость – наиболее распространенная жалоба при ИП, отмечается у 85% пациентов. Пациенты жалуются на утомляемость вне зависимости от тяжести заболевания, включая пациентов без тромбозов или спленомегалии [10].

Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки. Селезенка пальпируется у 35–45 % пациентов [14]. Спленомегалия развивается в начале заболевания в связи с усилением утилизации эритроцитов и позднее при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения. Проявляется дискомфортом в левом подреберье, снижением чувства голода и ранним насыщением, одышкой и мезентериальным тромбозом. Выраженность спленомегалии увеличивается на поздних стадиях болезни.

### **2.6 Осложнения ИП**

Осложнения при ИП обусловлены панцитозом, вследствие которого нарушается микроциркуляция с ишемическими изменениями в органах, тромбозом как капилляров, так и крупных сосудов.

Выделяют *сосудистые осложнения*, которые делятся на 2:

1. Микрососудистые – эритромелалгия, нарушение зрения, головокружение, головная боль, транзиторная ишемическая атака.
2. Макрососудистые - инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерий (ТЭЛА) являются



причиной смерти 8% больных ИП; кровотечения, тромбозы периферических артерий и вен (тромбозы глубоких вен, мезентериальные тромбозы, тромбоз селезеночной и портальной вен (синдром Бадда Киари) и т.д.).

*Другие осложнения:*

1. Артериальная гипертензия – за счет увеличение массы клеток крови.
2. Легочная артериальная гипертензия. Возникает до 36 % пациентов с ИП.
3. Гиперурикемия и подагра. Гиперурикемия развивается у многих пациентов в связи с повышенной секвестрацией клеток крови. Подагра появляется у 5–10% больных.
4. Приобретенная болезнь Виллебранда.

Истинная полицитемия может сохраняться на протяжении многих лет, а затем трансформироваться в миелофиброз или острый миелобластный лейкоз. В 8% - 23% случаев в течение первых 10 лет после постановки диагноза происходит:

- прогрессирование в миелофиброз. Факторы риска: присутствие аллеля JAK2 V617F >50%, лейкоциты >15×10<sup>9</sup>/л при постановке диагноза;
- прогрессирование в острый миелобластный лейкоз. Факторы риска: пожилой возраст, патологический кариотип, лейкоциты ≥15 ×10<sup>9</sup>/л.

## 2.7 Диагностика

### 1. Гемограмма

В периферической крови — эритроцитоз, повышение объема циркулирующей крови за счет глобулярного объема, повышение гематокрита до 0,92, лейкоцитоз и тромбоцитоз (таблица 2).

**Таблица 2. Изменения общего анализа крови, в зависимости от стадии эритремии**

Показатель	Норма	Начальная стадия	Эритремическая стадия	Анемическая стадия
Эритроциты	М: 4,0-5,0×10 <sup>12</sup> /л	5,7-7,5 ×10 <sup>12</sup> /л	более 8 ×10 <sup>12</sup> /л	менее 3 ×10 <sup>12</sup> /л
	Ж: 3,5-4,7×10 <sup>12</sup> /л	5,2-7,0 ×10 <sup>12</sup> /л	более 7,5 ×10 <sup>12</sup> /л	менее 2,5 ×10 <sup>12</sup> /л
Тромбоциты	150-350 ×10 <sup>9</sup> /л	180-400 ×10 <sup>9</sup> /л	более 400 ×10 <sup>9</sup> /л	менее 150 ×10 <sup>9</sup> /л
Лейкоциты	4,0-9,0 ×10 <sup>9</sup> /л	не изменено	более 12 ×10 <sup>9</sup> /л	менее 4,0 ×10 <sup>9</sup> /л
Гемоглобин	М: 130-170г/л	130-185 г/л	более 185 г/л	менее 130 г/л
	Ж: 120-150г/л	120-165 г/л	более 165 г/л	менее 120 г/л
Цветной показатель	0,85 – 1,05	не изменен	менее 0,8	разные
Гематокрит	М: 42-50%	42-52%	53-60% и выше	менее 40%
	Ж: 38-47%	38-50%	51-60% и выше	менее 35%

СОЭ	М: 3-10 мм/ч	2-10 мм/ч	0-2 мм/ч	более 10 мм/ч
	Ж: 5-15 мм/ч	3-15 мм/ч	0-3 мм/ч	более 15 мм/ч

Персистирующий лейкоцитоз повышает риск смертельного исхода, а также риск трансформации в ОМЛ и вторичный миелофиброз (МФ). Риск тромбоза в **1,7раз выше** при уровнях лейкоцитов  $>15 \times 10^9/\text{л}$  [15]. Пример общего анализа крови (ОАК) с мазками крови в норме и при ИП представлены на рисунках 5 и 6.

### Пример ОАК:

Эритроциты –  $7,0 \times 10^{12}/\text{л}$

Нв – 210 г/л

ЦП - 0,9

Гематокрит – 63%

Ретикулоциты – 3,3%

Лейкоциты –  $19 \times 10^9/\text{л}$

Палочкоядерные – 12%

Сегментоядерные – 68%

Эозинофилы – 5%

Базофилы – 2%

Моноциты – 4%

Лимфоциты – 9%

Тромбоциты –  $721 \times 10^9/\text{л}$

СОЭ – 1 мм/ч.

Рисунок 5. Мазок крови в норме

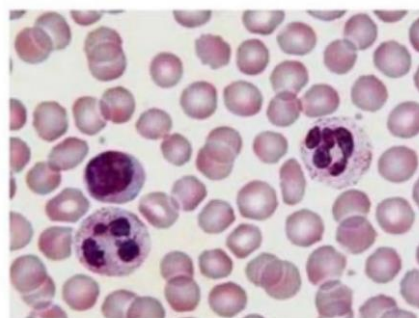
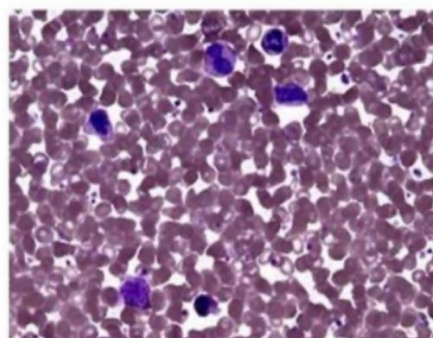


Рисунок 6. Мазок крови при ИП



Заключение: эритроцитоз,  
лейкоцитоз, тромбоцитоз.  
Снижение СОЭ.

## 2. Биохимический анализ крови

Изменения в биохимическом анализе крови в зависимости от стадии ИП представлен в таблице 3.

Таблица 3. Изменения биохимического анализа крови при эритремии

Показатель	Норма	Начальная стадия	Эритремическая стадия	Анемическая стадия
Сывороточное железо	М: 17,9-22,5 мкмоль/л	не изменено	в норме или снижено	снижено
	Ж: 14,3-17,9 мкмоль/л			
АЛТ, АСТ крови	М: до 41 Ед/л	не изменено	более 45 Ед/л	норма или слегка повышено
	Ж: до 31 Ед/л		более 35 Ед/л	
Билирубин не прямой	4,5-17,1 мкмоль/л	4,5-20 мкмоль/л	более 20 мкмоль/л	в норме
Мочевая кислота	2,5-8,3 ммоль/л	в норме	более 10 ммоль/л	в норме или увеличено

### 3. Трепанбиопсия

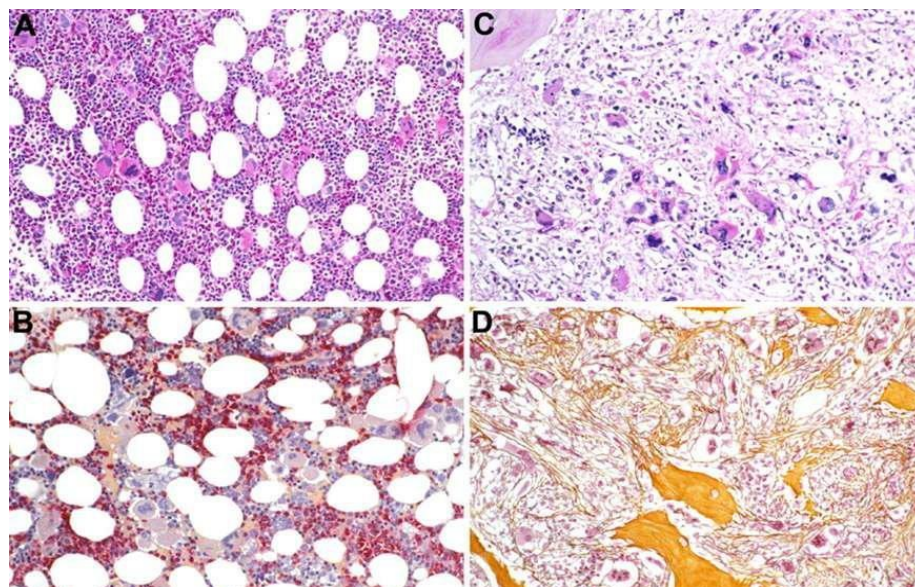
Для диагностики ИП и дифференциальной диагностики с целью исключения миелодиспластического синдрома, первичного миелофиброза, эссенциальную тромбоцитемию и др. проводится гистологическое исследование костного мозга.

Несмотря на классическое представление об ИП как гиперплазии эритроидного ростка, изолированный эритроцитоз встречается лишь в 20% случаев.

В трепанобиопсии по стадиям определяются:

- Начальная стадия - увеличение общего количества клеток (преимущественно за счет эритроидного ростка); возможно увеличение тромбоцитарного и/или лейкоцитарного ростков (реже).
- Эритремическая стадия - значительное увеличение общего количества клеток, гиперплазия (разрастание) всех трех кроветворных ростков, дефицит железа в костном мозге, определяются очаги кроветворения в желтом костном мозге, возможно появление очагов фиброза.
- Анемическая стадия - общее количество клеток уменьшено, все три кроветворных ростка гипоплазированы, увеличено число сосудов в костном мозге, определяются обширные очаги фиброза (вплоть до полного замещения кроветворных клеток фиброзной тканью). На рисунке 7 приведены гистологические изменения костного мозга по стадиям ИП.

Рисунок 7. Гистологическая картина костного мозга при ИП



- A - гиперклеточность, трехростковая пролиферация;  
B - гиперклеточность, преимущественное наличие чрезмерного нейтрофильного гранулопоэза и эритропоэза;  
C - постэритремический миелофиброз в начальной стадии;  
D - постэритремический миелофиброз, почти полностью заполняющий костный мозг

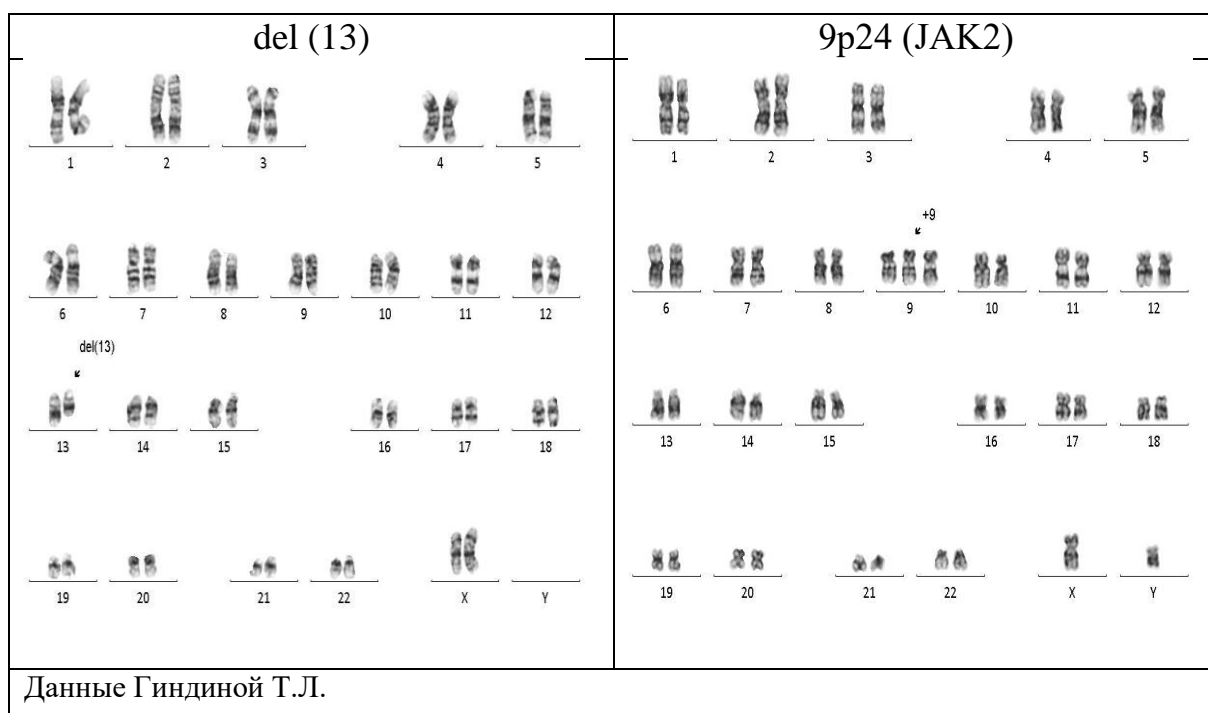
#### 4. Цитогенетическое исследование

Развитие генетической диагностики заболевания, является важным и перспективным поскольку она позволит проводить полноценную оценку индивидуального прогноза и разработать план лечения с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента (персонализированный подход в терапии).

1. **Молекулярно-генетическое исследование по методу FISH.** Для определения аллельной нагрузки мутантного JAK2 V617F и «дикого» типов JAK2 гена в режиме реального времени по методу полимеразной цепной реакции (ПЦР) используются костный мозг или периферическая кровь.
2. **Стандартное цитогенетическое исследование** крови или костного мозга проводится для дифференциальной диагностики с Ph-положительными МПЗ.

На рисунке 8 приведены некоторые мутации при ИП.

Рисунок 8. Хромосомные мутации у пациентов с ИП.



ИП предполагает исключение заболеваний с симптоматическим эритроцитозом, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (хроническая гипоксия), опухоли почек с гиперсекрецией эритропоэтина, эндокринные заболевания с повышенной продукцией адренокортикотропного гормона, кортизола и т.д.

5. Дополнительные методы исследования:

- Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер). При наличии тромбозов.

- Фиброэзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода.
- Колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии).
- Исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность).

## **2.8 Диагностические критерии истинной полицитемии**

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей [5]. Диагноз ИП возможен при концентрации гемоглобина и показателе гематокрита ниже диагностического порога. Это может быть у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальная или даже сниженная концентрация гемоглобина при высоком числе эритроцитов) и/или после острых кровотечений (уменьшение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП необходима у пациентов с имеющимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в крови. Существует также особая форма ИП — замаскированная/латентная ИП. В таких случаях обнаруживают мутации гена JAK2 и снижение уровня эритропоэтина, но увеличение концентрации гемоглобина не наблюдается [16].

В 2017 г. ВОЗ были предложены пересмотренные и дополненные критерии диагностики МПЗ, в которых морфологическое и гистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга служат большим диагностическим критерием [3].

### **Критерии диагноза ИП по ВОЗ, 2017г.**

#### **Большие критерии:**

1. Гемоглобин 165 г/л и более у мужчин, 160 г/л и более у женщин или гематокрит > 49 % у мужчин, > 48 % у женщин;
2. При биопсии костного мозга трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза;
3. Мутация гена JAK2V617F или в экзоне 12.

#### **Малый критерий:**

1. Концентрация эритропоэтина сыворотки ниже нормы.

Диагноз достоверен при наличии одного или двух больших критериев и одного малого или одного большого и двух малых критериев.

### **Критерии диагноза постполицитемического миелофиброза (ВОЗ, 2008).**

#### **Основные критерии:**

1. Наличие ранее документированного на основании критериев ВОЗ диагноза ИП.
2. Фиброз костного мозга 2–3-й или 3–4-й степени.

Дополнительные критерии (не менее двух):

1. Анемия или длительное отсутствие потребности в кровопусканиях или в циторедуктивной терапии для коррекции эритроцитоза;
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови (наличие незрелых гранулоцитов и эритробластов);
3. Спленомегалия (>5 см из-под края реберной дуги);
4. Наличие больше одного из трех конституциональных симптомов: потеря более 10% веса за 6 месяцев, ночные поты, необъяснимая лихорадка (>37,5°C).

Дифференциальный диагноз между разными видами миелопролиферативных заболеваний представлен в приложении №2.

## 2.9 Стратификация риска тромботических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП используется для оценки вероятности тромботических осложнений, вносящих наибольший вклад в смертность и частоту инвалидизации. Наиболее устойчивыми факторами риска тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (таблица 4).

Риск смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых осложнений или тромбозов выше при уровне гематокрита  $\geq 45\%$ . Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений или серьезных тромбозов повышается в 4 раза при гематокрите  $\geq 45\%$  [17].

Таблица 4. Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП

Категории риска	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска.
Низкий	-	-
Промежуточный	-	+
Высокий	+	+/-

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения больных ИП к группам низкого (0 факторов риска), промежуточного (1 фактор риска — сердечно-сосудистые факторы риска) или высокого риска (1–2 фактора риска — возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска) [18].

Гипертромбоцитоз ( $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [20].

Лейкоцитоз в настоящее время считается ключевым компонентом стратификации риска. Стратификация, учитывающая, в дополнение к пожилому возрасту и венозным тромбозам, наличие лейкоцитоза, позволяет эффективно прогнозировать увеличение риска.

Для оценки общей выживаемости больных ИП в 2013 г. была предложена прогностическая система, в которой неблагоприятные прогностические факторы оценивали в баллах (таблица 5).

Таблица 5. Оценка общей выживаемости по баллам

Факторы риска	Баллы
Возраст, лет	
67 лет и старше	5
66-57	2
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1
Тромбозы	1

По сумме баллов выделяют три группы пациентов:

- Высокий риск ( $\geq 3$  баллов)
- Промежуточный риск (1-2 балла)
- Низкий риск (0 баллов)

Между группами выявлены различия в выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 27,8 года для больных из группы низкого риска, 18,9 года — из группы промежуточного и 10,7 года — из группы высокого риска [21].

## 2.10 Лечение ИП

### Тактика терапии при ИП [3, 13].

#### 1. Профилактика тромботических осложнений:

- ацетилсалициловая кислота 40–325 мг/сут
- при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел 75 мг/сут, при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор 90 мг/сут.

#### 2. Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов:

- гемоэксфузии (кровопускания) для поддержания гематокрита в пределах 40–45 %; Объем гемоэксфузии в среднем составляет 250–500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Для уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии можно также внутривенно вводить 5000 ЕД гепарина натрия;

- эритроцитаферез (ручной или аппаратный) - альтернативный метод кровопускания, особенно пациентам, перенесшим инфаркты внутренних органов.
3. Циторедуктивная терапия:
    - гидроксикарбамид 10–30 мг/кг/сут; Препарат рекомендован как терапия первой линии у больных любого возраста. Однако, из-за о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых пациентов, а также у беременных применение гидроксикарбамида в первой линии терапии ограничено;
    - интерферон-α 1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю; Препараты интерферона-α являются эффективным средством терапии ИП, у части больных может быть получен молекулярный ответ;
    - пегилированный интерферон-α (пэгинтерферон α, цепэгинтерферон α) 45–160 мкг 1 раз в неделю;
    - руксолитиниб;
    - бусульфан.
  4. Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).
  5. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний путем устранения сердечно-сосудистых факторов риска. Это - отказ от курения, нормализация АД, концентрации холестерина и глюкозы, массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний.
  6. При гиперурикемии применяют аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут с контролем показателей мочевой кислоты в крови.
  7. Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты. В качестве симптоматического лечения применяют H1 или H2 антагонисты гистамина. При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид, препараты интерферона-α или руксолитиниб).

Циторедуктивная терапия показана во всех случаях и выбор препарата определяется возрастом больного (таблица 6).

**Таблица 6. Циторедуктивная терапии с учетом возраста пациента**

<b>Возраст пациента</b>	<b>Первая линия</b>	<b>Вторая линия</b>	<b>Третья линия</b>
<50 лет	Интерферон или Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Руксолитиниб
50-70лет	Гидроксикарбамид	Руксолитиниб или интерферон	Интерферон или руксолитиниб
≥70 лет	гидроксикарбамид бусульфан	Бусульфан гидроксикарбамид	Руксолитиниб



## **Руксолитиниб**

Руксолитиниб показан для лечения больных ИП, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в день. При снижении концентрации гемоглобина < 120 г/л следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата. При снижении концентрации гемоглобина < 100 г/л рекомендовано снижение дозы. При снижении концентрации гемоглобина < 80 г/л лечение руксолитинибом должно быть приостановлено\_\_ Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

## **Бусульфан**

Бусульфан является цитостатическим препаратом алкилирующего действия, применение которого позволяет эффективно контролировать заболевание. Бусульфан следует назначать пациентам старше 70 лет, которые не переносят гидроксимочевину, ИФН $\alpha$ . Препарат назначают по 2-4 мг ежедневно до суммарной дозы 200 мг.

## **Меркаптопурин**

Оказывает противоопухолевое и иммунодепрессивное действие. Является конкурентным антагонистом пуриновых оснований. Показаниями являются хронический миелобластный и миеломонобластный лейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия). Препарат назначают внутрь по 1-2 мг/кг в сутки, разрешается повышение дозы до 2,5 мг/кг в сутки.

## **Леналидомид**

Индукцирует пролиферацию Т-лимфоцитов и повышает синтез интерлейкина-2 и интерферона гамма, а также повышает цитотоксическую активность собственных Т-киллеров. Леналидомид, вызывал длительные клинические и гематологические ответы у пациентов с ПМФ, а также с хромосомной аномалией del(5q) и может быть рекомендован как терапия первой линии в этой подгруппе пациентов. В случаях, когда нужно контролировать избыточную миелолипролиферацию, т. е. лейкоцитоз, тромбоцитоз, или прогрессирующую спленомегалию.

### **Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП**

Ответ на терапию определяется согласно критериям, предложенным European LeukemiaNet (ELN), как полный, частичный или отсутствие ответа (таблица 7) [22].

Таблица 7. Критерии клинико-гематологического ответа лечения ИП

<b>Ответ</b>	<b>Критерии ответа при ИП</b>
Полный ответ (ответ в течение 12	1 Гематокрит <45% без кровопусканий
	2 Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9$ /л
	3 Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9$ /л

недель)	4 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	5 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.	
Частичный ответ (ответ в течение 12 недель)	1 Гематокрит <45% без кровопусканий
	2 Ответ по всем другим критериям
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа
Прогрессирование	Трансформация заболевания в постполицитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз

У части больных при лечении препаратами интерферон- $\alpha$  или ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) может быть достигнут и молекулярный ответ (таблица 8).

Таблица 8. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617F и др.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ (может применяться только у больных с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании)	Снижение $\geq 50$ % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании либо снижение $\geq 25$ % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

## 2.11 Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромботических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз или прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75 %. Риск трансформации в ОМЛ равен 5 %, риск развития миелофиброза составляет менее 10 % [3]. Причиной смерти больных ИП бывают тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых существенно увеличивается при развитии миелофиброза или трансформации в ОМЛ, так же в прогнозе важную роль играет возраст пациента (таблица 9).

Таблица 9. Прогностическая шкала для пациентов с ИП

Прогностическая шкала	Группы риска и клиническая значимость
<b>Обычная оценка тромбоза (рекомендации Европейского LeukemiaNet)</b>	
По меньшей мере 1 из следующих факторов риска:	Низкий риск: возраст <60 лет и отсутствие тромбозов в анамнезе
Возраст $\geq 60$ лет	высокий риск: возраст $\geq 60$ лет и/или наличие тромбоза в анамнезе (один из факторов риска)
Предшествующий тромбоз	Пациентам с низким уровнем риска назначают ацетилсалициловую кислоту с низкой дозой и подвергают регулярной флеботомии, чтобы сохранить гематокрит <45%; пациентам с высоким риском назначают циторедуктивное лечение
<b>IPSS для общей выживаемости в PV78</b>	
Факторы риска (вес):	низкий риск: 0 (средняя выживаемость, 28 лет)
Возраст $\geq 67$ лет (5 баллов)	Промежуточный риск: 1-2 балла (средняя выживаемость, 19 лет)
Количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9 / L$ (1 балл)	
Предшествующий венозный тромбоз в анамнезе (1 балл)	

### 3. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

#### 3.1 Определение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) - клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризуется повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в крови ( $> 450 \times 10^9 / л$ ), высоким риском тромбозов и/или кровотечений [13].

Впервые как самостоятельное заболевание эссенциальная тромбоцитемия описана в 1934 г. Emil Epstein и Alfred Goedel [39]. В 1951 г. W. Dameshek, предложивший термин «миелопролиферативное заболевание», выделил нозологическую форму опухоли под названием «мегакариоцитарная лейкемия». Наибольшее распространение в настоящее время получило определение «эссенциальная тромбоцитемия», подчеркивающее отсутствие других причин тромбоцитоза: реактивное состояние на фоне кровопотери, инфекционные заболевания, опухоли, аутоиммунные болезни, которые нередко сопровождаются повышением числа тромбоцитов в крови.

#### 3.2 Эпидемиология

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при ЭТ — 0,38–1,7 случая на 100 000 населения. Пик заболевания у мужчин приходится на возраст 50–60 лет, у женщин — на возраст 30 лет.

Мутация гена JAK2V617F присутствует у 55 % больных с ЭТ, мутация в экзоне 12 гена JAK2 при ЭТ и ПМФ практически не встречается [38]. Мутации гена MPL встречаются в 4 % случаев, мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии. У больных без мутаций генов JAK2 и MPL мутации гена CALR были выявлены в 67 %. Другие авторы также обнаружили высокую частоту мутаций гена CALR у больных МПЗ (70–84 % случаев при отсутствии мутации гена JAK2).

### 3.3 Этиология

Этиология заболевания не установлена.

### 3.4 Патогенез

В патогенезе ЭТ наследственная предрасположенность к заболеванию может быть обусловлена носительством гаплотипа 46/1 гена JAK2. Одним из ключевых моментов патогенеза во всей группе хронических миелопролиферативных заболеваний, не связанных с химерным геном BCR-ABL, считается активация сигнального пути JAK/ STAT, вызванная наличием мутаций генах JAK2, MPL и CALR.

Первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки при ЭТ, неизвестна. Около половины больных ЭТ имеют точечную мутацию в гене Янус-киназы (JAK2) — передатчика сигнала от рецептора эритропоэтина [39].

CALR является многофункциональным регуляторным белком, расположенным в эндоплазматическом ретикулуме. Его функцией является поддержание гомеостаза кальция и качества белков, он также вовлечен в процесс передачи сигнала в JAK/STAT-пути. Ген CALR расположен на коротком плече хромосомы 19 и состоит из 9 экзонов, составляющих 3 домена. Описано около 36 типов различных мутаций гена CALR (основные в экзоне 9), приводящих к повышенной активации сигнального пути и, как следствие, усилению пролиферации мегакариоцитов. При ЭТ различные мутации в гене CALR выявляются у 23,5–32,0 % больных [40].

Молекулярный анализ позволил выявить приблизительно у 3 % больных ЭТ гена MPL. Ген MPL кодирует рецептор тромбопоэтина. Таким образом, клональные маркеры при тщательном обследовании не удается выявить всего лишь у 12,8–16,0 % больных ЭТ [41].

Показана прогностическая роль различных молекулярно-генетических маркеров. Наилучшая выживаемость и наименьший риск тромбозов (в 2 раза ниже, чем при JAK2V617F-позитивной ЭТ) были у больных с мутациями CALR. Наихудший прогноз имели больные без клональных маркеров (мутаций JAK2V617F, MPL и CALR), так называемые тройные негативные (triple-negative) случаи ЭТ [40]. Вместе с тем перечисленные мутации не являются строго специфичными для ЭТ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

Данные мутации помогают в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других заболеваний миелоидной природы, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов.

### 3.5 Клинические проявления ЭТ

При ЭТ тромбоциты имеют множественные функциональные нарушения, которые не позволяют говорить о каких-то типичных нарушениях гемостаза и не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов:

- **Сосудистые осложнения** (макро и микротромбозы);

Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головную боль, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрень.

Тромбоэмболия — наиболее распространенное и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности крупных сосудов брюшной полости (воротной вены и ее ветвей, селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга.

- **Геморрагические осложнения** – кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов, носовые, десневые, маточные кровотечения, подкожные кровоизлияния, петехиальная сыпь на кожи, энантемы на слизистых ротовой полости, желудочно-кишечные, почечные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг и т.д.

При развитии вторичного миелофиброза или бластной трансформации может наблюдаться присоединение новых синдромов:

- синдром опухолевой интоксикации;
- синдром опухолевой пролиферации;
- анемический синдром;
- синдром инфекционных осложнений;
- тромбоцитопения и геморрагический синдром.

Во время беременности отмечается повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [5].

В 10 таблице представлены клинические симптомы по частоте встречаемости у больных с ЭТ.

Таблица 10. Клинические симптомы ЭТ

Симптом	Частота, %
Слабость	34,4%

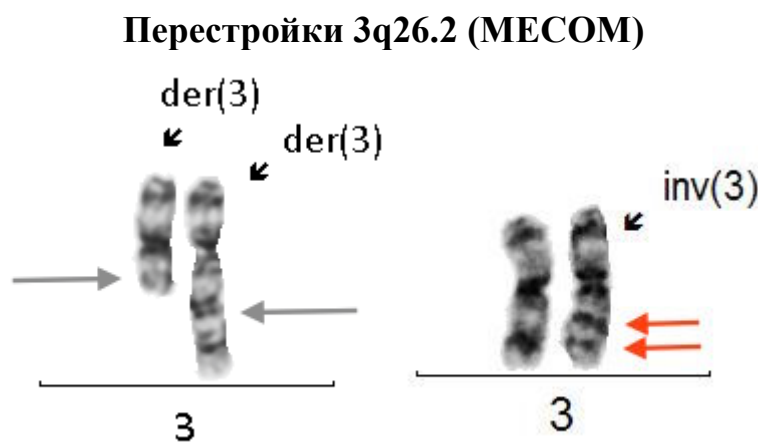
Головные боли	27,4%
Боли в суставах	22,3%
Эритромелалгии	17,2%
Кожный зуд	6,5%
Кровоточивость	11,6%
Интоксикация	3,7%
Без симптомов	39%

### 3.6 Диагностика ЭТ

#### *Основные методы диагностики ЭТ:*

1. При сборе анамнеза отмечается стойкий тромбоцитоз в крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и у лиц молодого возраста);
2. Объективный осмотр: при оценке окраски кожи и видимых слизистых оболочек выявляются пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии и при пальпации и перкуссии увеличение печени и селезенки;
3. В гемограмме: тромбоцитоз, нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов и ускорение СОЭ;
4. Молекулярно-генетическое исследование крови по методу ПЦР. Выявляются наличие мутации V617F гена JAK2, а при ее отсутствии необходимо определить мутаций генов CALR, MPL;
5. Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1 у больных Ph-негативными МПЗ при отсутствии мутаций JAK2, MPL, CALR для верификации диагноза; Пример цитогенетического исследования у пациента с ЭТ представлен на рисунке 9.

Рисунок 9. Пример хромосомной аномалии при ЭТ



6. Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

### ***Расширенная диагностика при подтвержденной ЭТ:***

1. Определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В – они снижаются;
2. Качественное ПЦР-исследование на наличие химерного гена BCR-ABL1 (транскрипты p210, p190);
3. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
4. Миелограмма - определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
5. В коагулограмме выявляются изменения активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена характерные для гиперкоагуляций, в терминальных стадиях для гипокоагуляций;
6. Необходимо проводить оценку агрегационной функции тромбоцитов (прежде всего, индуцированная ристоцетином или ристомицином);
7. Молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии при наличии предшествующих тромбозов и тромбоемболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии.

### **3.7 Диагностические критерии ЭТ**

Диагноз ЭТ должен быть поставлен в соответствии с критериями ВОЗ 2016г на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей [13].

#### ***Большие критерии***

1. Количество тромбоцитов  $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
2. В костном мозге пролиферация в основном линии мегакариоцитов с повышением числа увеличенных зрелых мегакариоцитов с гиперглобулированными ядрами. Нет лейкоцитоза или левого сдвига в гранулопоэзе, нет омоложения эритроидного ростка, очень редко незначительное (степень I) увеличение ретикулиновых волокон;
3. Нет критериев ВОЗ для BCR-ABL1-позитивного хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелодиспластического синдрома или других миелоидных новообразований;
4. Наличие мутации JAK2, CALR или MPL

#### ***Малые критерии***

Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза

Диагностика ЭТ требует наличия всех 4х больших критериев или первых 3х больших критериев и малого критерия.

### **3.8 Лечение ЭТ**

#### ***Цели терапии ЭТ:***

- предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;

- минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в миелофиброз или ОМЛ;
- контролировать симптомы интоксикации;
- предупредить осложнения в случае беременности, хирургических манипуляций.

Целевое число тромбоцитов составляет  $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$  [13].

#### ***Принципы терапии ЭТ:***

1. Профилактика тромботических осложнений:
  - Для профилактики артериальных тромбозов используются: ацетилсалициловая кислота 40–325 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, тиклопидин 500–750 мг/сут;
  - Профилактика венозных тромбозов: низкомолекулярные гепарины.
2. Циторедуктивная терапия:
  - цитостатические препараты: гидроксикарбамид (10–30 мг/кг/сут);
  - интерферон  $\alpha$  (1,5–5,0 млн МЕ 3 раза в неделю);
  - пегилированный интерферон- $\alpha$  (пэгинтерферон  $\alpha$ -2а, пэгинтерферон  $\alpha$ -2b, цепэгинтерферон  $\alpha$ -2b\*) (45–160 мкг 1 раз в неделю);
  - анагрелид (2–10 мг/сут).
3. Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

#### ***Общие рекомендации по лечению ЭТ:***

1. Для всех больных.
    - Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска).
    - Препараты ацетилсалициловой кислоты 40–325 мг/сут, при резистентности к ним и/или их непереносимости показано назначение других дезагрегантов: клопидогрел 75 мг/сут, тиклопидин 500–750 мг/сут.
    - Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.
  2. Для больных из группы низкого риска — наблюдение.
- Циторедуктивная терапия показана в следующих случаях:
- тромбоцитоз (тромбоциты  $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ );
  - перед плановыми хирургическими вмешательствами;
  - прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов  $> 300 \times 10^9/\text{л}$  за 3 мес., появление спленомегалии, симптомов общего характера);
  - осложнения (тромбоз или кровотечение).
3. Для больных из группы промежуточного риска (выбор препарата определяется возрастом больного).



- Возраст  $\leq 60$  лет: первая линия терапии - наблюдение, интерферон- $\alpha$  и/или анагрелид; вторая линия терапии - гидроксикарбамид и/или анагрелид.
  - Возраст  $> 60$  лет: первая линия терапии - гидроксикарбамид; вторая линия терапии - анагрелид и/или интерферон - $\alpha$ .
4. Для больных из группы высокого риска:
- Возраст  $\leq 40$  лет: первая линия терапии - интерферон - $\alpha$  и/или анагрелид; вторая линия терапии — гидроксикарбамид.
  - Возраст  $> 40$  лет: первая линия терапии - гидроксикарбамид; вторая линия терапии - анагрелид и/или интерферон - $\alpha$ .

### Оценка эффективности терапии ЭТ

Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить достоверные данные о результатах разных методов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. Критерии для определения ответа предложены ELN (таблица 11).

Таблица 11. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении эссенциальной тромбоцитемии

Критерии
<b>Полный ответ (присутствуют все критерии)</b>
<b>А.</b> Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
<b>В.</b> Длительная* нормализация показателей крови, определяемая как количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ , количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие лейкоэритробластоза
<b>С.</b> Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
<b>Д.</b> Гистологическая ремиссия, определяемая как отсутствие атипичии мегакариоцитов, ретикулиновый фиброз $< \text{I}$ степени
<b>Частичный ответ (критерии А, В, С)</b>
<b>А.</b> Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
<b>В.</b> Нормализация показателей крови, определяемая как количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ , количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие лейкоэритробластоза
<b>С.</b> Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
<b>Д.</b> Гистологическая ремиссия, определяемая как отсутствие атипичии мегакариоцитов, ретикулиновый фиброз $< \text{I}$ степени
<b>Отсутствие ответа</b>
Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии
<b>Прогрессирование</b>

Трансформация заболевания в посттромбоцитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз
* - продолжительность ответа $\geq 12$ недель

У части больных при лечении препаратами интерферон- $\alpha$  может быть достигнут и молекулярный ответ. Однако прогностическое значение молекулярных ответов неизвестно. При длительных (вероятно,  $\geq 2$  лет) гематологической и молекулярной ремиссиях допускается пробное снижение дозы или отмена циторедуктивной терапии.

В настоящее время нет отработанных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, выявления признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [3].

### 3.9 Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ

Стратификация риска у больных ЭТ предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений. На основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при ЭТ (IPSET-thrombosis). Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в таблице 12.

Таблица 12. **Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ 2012 при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)**

Критерии	Баллы
Возраст более 60 лет	1
Тромбозы в анамнезе	2
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*	1
JAK2V617F	2
Суммарное количество баллов: 0–1 балл — низкий риск; 2 балла - промежуточный риск; $\geq 3$ баллов — высокий риск	
*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение	

### 3.10 Прогноз ЭТ

Общая выживаемость при ЭТ ниже по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 мес. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни при ЭТ, является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям.

Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5 % при продолжительности заболевания 5 лет и 14 % — при продолжительности 10 лет [3].

При длительном течении заболевания возможен переход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз у 3–10 % больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6–30 % — при продолжительности заболевания более 10 лет. Прогрессирование заболевания с исходом в бластную фазу наблюдается в 1–2,5 % случаев в течение первых 10 лет и в 5–8 % — при длительности заболевания более 10 лет [42].

## **4. ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ**

### **4.1 Определение ПМФ**

Первичный миелофиброз (ПМФ) раньше назывался по-разному - хронический идиопатический миелофиброз, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз.

ПМФ возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, которое характеризуется лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови эритробластов), прогрессированием с исходом в острый лейкоз, невысокой выживаемостью [3].

### **4.2 Эпидемиология ПМФ**

Заболеваемость: 1-2 случая на 1 000 000 населения. Медиана возраста составляет 65 лет.

### **4.3 Патогенез ПМФ**

Открытие мутаций в JAK2, CALR и MPL выявило активированную передачу сигналов JAK-STAT как первичную движущую силу ПМФ, что подтверждает обоснование ингибирования JAK. Однако, ингибирование JAK само по себе недостаточно для длительной ремиссии и дает умеренные, модифицирующие заболевание эффекты. Учитывая это, существует большой интерес к выявлению механизмов, которые взаимодействуют с передачей сигналов JAK-STAT для прогнозирования прогрессирования заболевания [23].

В норме (верх рисунка 10) связывание эритропоэтина или тромбопоэтина с их рецепторами приводит к фосфорилированию и активации JAK2, что приводит к STAT-зависимой транскрипции генов-мишеней. Мутации JAKV617F (слева), MPLW515L (справа) и CALRex9 (снизу) приводят к конститутивной JAK-STAT активации [23].

Вследствие данных мутации возникает миелофиброз. Пока ученым не удалось точно установить, почему возникают ошибки, приводящие к появлению «неправильных» стволовых клеток, которые повышают вероятность развития заболевания (рисунок 11).

Рисунок 10. Сигнальные пути хромосомных аномалий

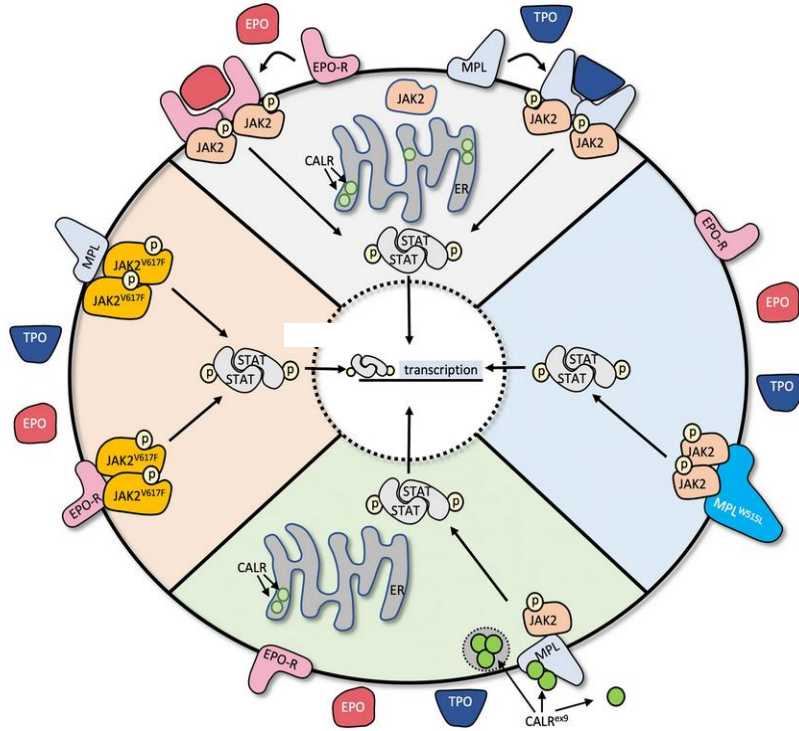


Рисунок 11. Основные патогенетические механизмы МФ



## **4.4 Классификация ПМФ**

### **Формы миелофиброза**

*Первичный миелофиброз* – это форма заболевания, которая спонтанно развивается в костном мозге. Его также называют идиопатическим – это значит, что заболевание возникло по неизвестной причине.

При *вторичном миелофиброзе* изменения в костном мозге вызваны другим заболеванием. Чаще всего вторичный миелофиброз развивается как осложнение других болезней крови – эссенциальной тромбоцитопении или истинной полицитемии [24].

### **Фазы ПМФ**

В клиническом течении ПМФ выделяют фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, терминальная фаза бластной трансформации, или бластный криз.

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

*Фаза акселерации* диагностируется при наличии 10–19 % бластных клеток в костном мозге или периферической крови [25].

*Бластный криз* является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием бластного криза при ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20 % бластных клеток [25].

### **Стадии ПМФ**

В классификации ВОЗ 2017 г. выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии заболевания.

Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных.

*Префиброзная/ранняя стадия* характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (МФ-0, МФ-1 по Европейской системе градации) [26]. Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышение числа лейкоцитов или концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз.

*Фиброзная стадия* морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (МФ-2, МФ-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоэза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

#### **4.5 Клиника ПМФ**

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии.

Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов [13]:

1. синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боль в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
2. синдром опухолевой пролиферации — боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах и тканях (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
3. анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
4. тромботические осложнения — тромбозы и тромбоземболии сосудов разных органов и тканей, тромбофлебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;
5. синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
6. геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные либо синячковые кровоизлияния. Причиной кровоточивости может быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;

7. клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
8. портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинусоидальный тромботический блок, синусоидальная обструкция, постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда—Киари).

#### 4.6 Диагностика ПМФ

1. Сбор анамнеза и жалоб, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
2. *Физикальный осмотр* — оценка окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек;
3. *Общий анализ крови* с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определение СОЭ;
4. *Молекулярно-генетическое исследование крови*. В диагностические критерии ВОЗ 2016 года было включено проведение молекулярного анализа на наличие мутаций в генах JAK2, CALR и MPL при подозрении на наличие миелофиброза. Если у пациента нет ни одной из этих мутаций, врач может провести анализ на другие мутации (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1).

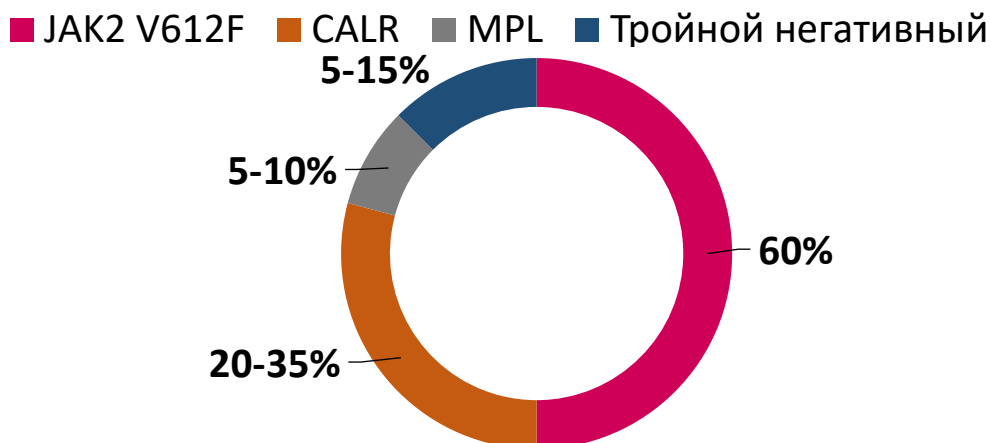
*Неблагоприятный кариотип* (т.е. сложный кариотип или единственная, или две аномалии, включающие перестройку +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), 5/5q-, 12p- или 11q23). При ПМФ встречаются:

- Мутация гена JAK2 — 60%
- Мутация CALR — 20–35%
- Мутация MPL — 5–8%

Примерно у 10% пациентов с ПМФ отсутствуют мутации генов JAK2, MPL или CALR. В этом случае говорят о «трижды негативном» ПМФ, который характеризуется более худшим прогнозом, более быстрой трансформацией в острый лейкоз (рисунок 12) [27].

Определенные генетические мутации у пациентов с МФ, такие как мутации в гене CALR, в целом ассоциируются с лучшим прогнозом в отношении срока общей выживаемости, чем у пациентов с мутациями в гене JAK2 или гене MPL.

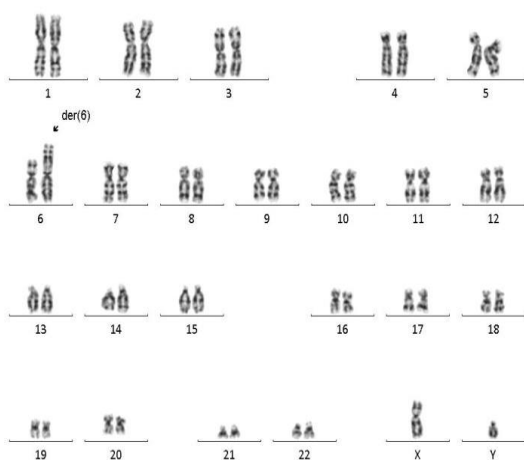
Рисунок 12. Мутации при МФ в зависимости от данных различных исследований



На рисунке 13 представлены клинические примеры генетической аномалий в виде дополнительные 1 q+ при миелофиброзе.

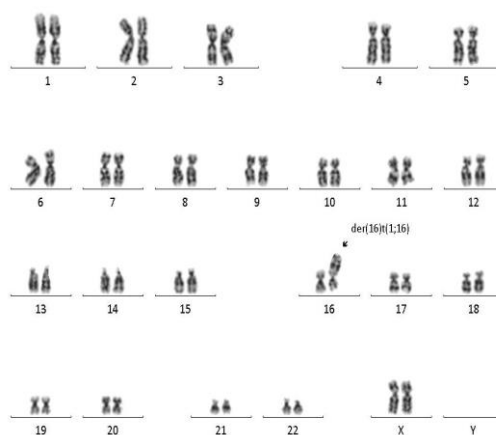
Рисунок 13. Хромосомные мутации у больных с МФ

1. 46,XY,der(6)t(1;6)(q21;p21)



Больной, 58 лет мутация JAK2 V618F DIPSS+ 3

2. 46, XX, der (16) t (1;16) (q21;p13)



Больная, 57 лет, мутация CALR 2 типа DIPSS + 3

### Особенности некоторых мутации:

- Делеция 13q чаще наблюдается при мутации CALR (32%), тромбоцитозом и благоприятным прогнозом.
- Делеция 20q чаще связана с мутацией SRSF2 (41%), тромбоцитопенией, лейкопенией.
- Трисомия 8 чаще встречается при мутации JAK2(15%).



Пересмотренная цитогенетическая стратификация риска при МФ представлен в таблице 10

Таблица 10. Цитогенетическая стратификация риска при МФ

Очень высокого риска	Неблагоприятные	Благоприятные
inv(3)/3q21 i(17q) -7/7q- 11q-/11q23 12p-/12p11.2 5q- другие трисомии+21,+19 (исключая+9/+8)	Все остальные	Одиночные перестройки 13q- 20q- +9 1q+ -Y нормальный кариотип

Цитогенетические различия между первичным и вторичным миелофиброзом представлен таким образом:

- Первичный: делеция 20
- Вторичный:
  - более частая аномалия
  - встречаемость хромосомных аномалий выше
  - комплексные хромосомные перестройки чаще
  - клональная гетерогенность выше (два и более клонов)
  - преобладание несбалансированных нарушений
  - повреждения 1 хромосомы более частые.

5. *Трепанобиопсия костного мозга* с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон. При ПМФ вследствие замены нормальных клеток костного мозга на волокна фиброзной ткани приводит к постепенной утрате его главной функции – производства новых клеток крови [28].

На рисунке 14 представлены гистологическая картина костного мозга в норме, с избыточном количеством клеток и при миелофиброзе.

Рисунок 14. Гистологические характеристики костного мозга при разных ситуациях



#### Дополнительные обследования

- Определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В 12, эритропоэтина;
- Биохимический анализ крови (сывороточная концентрация общего билирубина, печеночные пробы, ЛДГ, мочевой кислоты, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы);
- Коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- Молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин;
- Допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима–медиа);
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерография органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с определением объема селезенки: при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен;
- Фиброгастроуденоскопия с оценкой вен пищевода; колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);

#### 4.7 Диагностические критерии ПМФ.

Согласно классификации ВОЗ 2017 г., диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических и молекулярных характеристик. Критерии для установления префиброзной и фиброзной стадий ПМФ различаются (таблицы 13 и 14) [13].

Таблица 13. Диагностические критерии префиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2017)

Критерии	Описание
Большие критерии	1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии <sup>1</sup> без ретикулинового фиброза > I степени (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, которая не соответствует возрасту, гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропоезом; 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других МПЗ; 3. Обнаружение мутаций в гене JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный

	лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации).
Малые критерии	1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями 2. Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ ) 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно 4. Повышение ЛДГ выше нормы
Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях	

**Таблица 14. Диагностические критерии фиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2017)**

<b>Критерии</b>	<b>Описание</b>
Большие критерии	1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом II или III степени (МФ-2 или МФ-3); 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ЭТ, ИП, ХМЛ, МДС или других МПЗ; 3. Обнаружение мутаций в гене JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации).
Малые критерии	1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями 2. Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ ) 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно 4. Повышение ЛДГ выше нормы 5. Лейкоэритробластоз
Для верификации фиброзной стадии ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях.	

#### **4.8 Прогноз**

Продолжительность жизни больных ПМФ снижена в сравнении со здоровыми лицами того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые больные могут жить дольше [8]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ медиана продолжительности жизни от момента постановки диагноза составила 7,6 года.

Для определения тактики терапии необходимо достоверно оценить индивидуальный прогноз больного. В 2009 г. F. Cervantes и соавт. [29] предложили Международную прогностическую шкалу (IPSS). Она служит для определения прогноза на момент постановки диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической

крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В данной прогностической системе используют балльную оценку, каждому из признаков присваивают 1 балл. Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по общей выживаемости.

В 2010 г. F. Passamonti и соавт. [30] модифицировали систему IPSS, присвоив концентрации гемоглобина менее 100 г/л 2 балла вместо 1 балла и оценив, как 1 балл число тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Кроме того, была изменена классификация по группам риска в зависимости от числа баллов (таблица 15). Новая Международная динамическая прогностическая шкала (DIPSS) позволяет предсказывать риск трансформации с исходом в острый лейкоз в любой момент, а не только при постановке диагноза.

Таблица 15. Определение риска по системе стратификации DIPSS

Показатель	Риск по шкале DIPSS, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	2
Количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Количество тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$	1
Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1–2 балла — промежуточный-1 риск; 3–4 балла — промежуточный-2 риск; $\geq 5$ –6 баллов — высокий риск.	

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимыми прогностическими факторами являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных N. Gangat и соавт. [31] дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом и опробовали ее у 793 больных (таблица 16). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

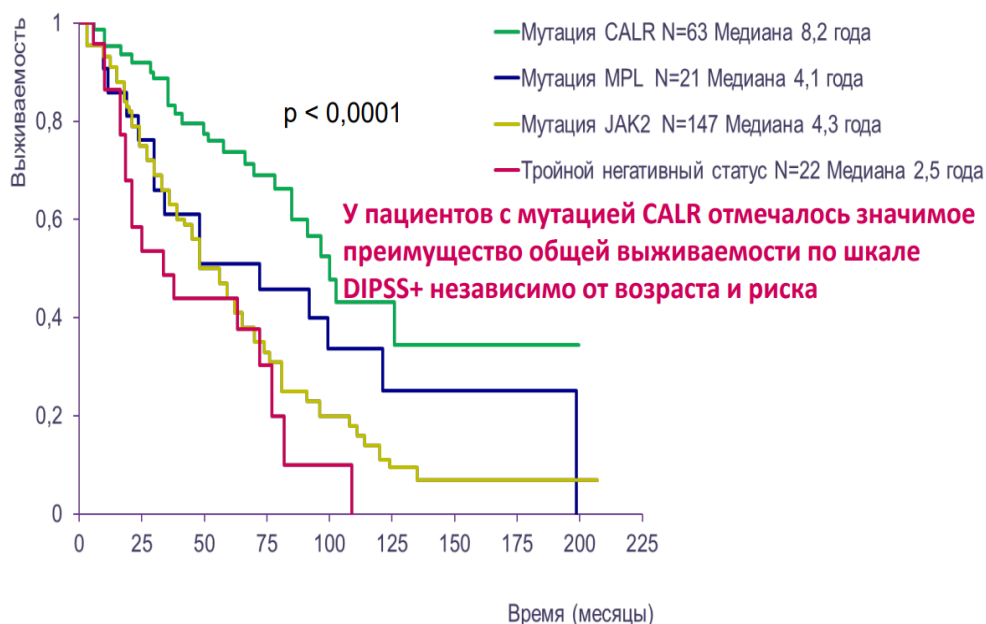
Таблица 16. Определение риска по системе стратификации DIPSS+

Показатель	Риск по шкале DIPSS+, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	2
Количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1

Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройка 11q23	1
Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный-1 риск; 2–3 балла — промежуточный-2 риск; $\geq 4$ баллов — высокий риск.	

На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров (JAK2, MPL, CALR, EZH2, ASXL1, IDH1/2, SRSF2) (рисунок 15). Это послужило поводом для включения их в Международную мутационную прогностическую шкалу (MIPSS).

Рисунок 15. Прогностическое значение драйверных мутаций [25]:



Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет — 1,5 балла; наличие общих симптомов — 0,5 балла; уровень гемоглобина менее 100 г/л — 0,5 балла; число тромбоцитов менее  $200 \times 10^9/\text{л}$  — 1 балл; тройное негативное МПЗ (отсутствие мутаций генов JAK2, CALR и MPL) — 1,5 балла; наличие мутаций гена JAK2 или MPL — 0,5 балла; мутация гена ASXL1 — 0,5 балла; мутация гена SRSF2 — 0,5 балла.

В зависимости от суммы баллов выделены группы риска [32]:

- Низкий: 0–0,5 балла
- Промежуточный -1: 1–1,5 балла
- Промежуточный-2: 2–3,5 балла
- Высокий:  $\geq 4$  баллов.

Данная система позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ.

## 4.9 Лечение ПМФ

### Цели терапии ПМФ:

- контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации);
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [3, 13].

После подтверждения диагноза и установления прогностической группы ПМФ определяют тактику специальной терапии. Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие:

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

### Принципы лечения

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

Как правило, это больные с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластных клеток в крови, умеренным фиброзом костного мозга. У пациентов этой группы вероятны длительная (7–15 лет) продолжительность жизни и низкий риск прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ. Применение агрессивных методов лечения у этой категории больных сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [33].

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от начала заболевания следует обсудить возможность проведения аллоТГСК. Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (дарбопоэтин- $\alpha$ , эпоэтин- $\alpha$ , эпоэтин- $\beta$ ), андрогенами (даназол); купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикостероидами (преднизолон). Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия с угрозой разрыва селезенки, наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии служат показаниями для проведения циторедуктивной терапии.

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2. У больных из низкого риска ингибиторы JAK2 показаны в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида и/или интерферон- $\alpha$ . У больных из группы промежуточного-1 риска ингибиторы JAK2 рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве второй и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид, интерферон- $\alpha$ ) в течение 3–6 мес.

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

Это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда - с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со специфическими для ПМФ поломками карิโอотипа. У данной категории больных в ближайшие годы возможна бластная трансформация.

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения аллоТГСК. При невозможности планирования аллоТГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как для улучшения качества жизни, так и для увеличения ее продолжительности.

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в группы промежуточного-2 и высокого риска, является применение ингибиторов JAK2. Назначение ингибиторов JAK2 показано в рамках первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией.

Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [33].

### ***Методы терапевтического воздействия при ПМФ***

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

- аллоТГСК;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция портальной гипертензии);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия.

Тактика ведения пациентов в зависимости от фазы заболевания представлен на рисунках 16 и 17.

Рисунок 16. Алгоритм тактики лечения при ПМФ по рекомендациям Национальной Комплексной Онкологической Сети США (NCCN) [34]



Рисунок 17. Алгоритм тактики ведения пациентов ПМФ по рекомендациям European Society for Medical Oncology (ESMO) [35]



*КИ* – клинические исследования

*ПРОМ* – промежуточный

*Алло-ТСК* - аллогенная трансплантация костного мозга

Медиана общей выживаемости больных с ПМФ из групп промежуточного-2 и высокого риска составляет 35 и 16 мес. соответственно [3,13]. С учетом этого аллоТГСК представляется наиболее оправданным методом лечения у таких больных. Однако принимать решение о выполнении аллоТГСК у каждого больного следует индивидуально.



Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам необходимо учитывать также другие неблагоприятные факторы: пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, поздняя стадия заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии.

Результаты аллотГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. 5-летняя общая выживаемость после аллотГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76%, в группе промежуточного-1 риска — 48 %, промежуточного-2 и высокого риска — 38 %, а у больных с исходом в ОМЛ 2-летняя общая выживаемость составляет около 40 % [36].

Таким образом, решение вопроса о проведении аллотГСК следует принимать своевременно и не откладывать, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит своевременно решить вопрос о смене тактики лечения.

### ***Медикаментозная терапия***

В настоящее время медикаментозное лечение является основным средством лечения ПМФ. Применяются следующие препараты.

1. Цитостатики:
  - гидроксикарбамид 10–30 мг/кг/сут внутрь;
  - 6 меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут внутрь;
  - цитарабин 10–20 мг/м<sup>2</sup>/сут в/м или в/в курсом 10–14 дней каждый месяц;
  - бусульфан 0,5–4 мг/сут внутрь до суммарной дозы 200 мг.
2. Интерферон-α может быть рекомендован как терапия первой линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии
3. Препараты, стимулирующие эритропоэз более эффективны при показателях эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед. 3 раза в неделю. Дозу повышают до 20 000 ед. через 1 мес. в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При недостаточном ответе доза может быть повышена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3–4 мес.
4. Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). Основной клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации.
5. Андрогены (анаболические стероиды) — препараты синтетических андрогенов с механизмом действия, близким к кортикостероидам. Их основное действие заключается в угнетении катаболизма,

уменьшении симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза.

6. Ингибиторы JAK2. Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб\* (производитель «Новартис фарма АГ», Швейцария), первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназы, направленный 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-киназы, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных ПМФ без мутации JAK2V617F.

### ***Хирургическое лечение***

Показания к проведению спленэктомии: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная большой опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации [13].

После спленэктомии у 3 % больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9 %. Важно отметить, что примерно у 20 % больных наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбоза. С профилактической целью назначается гепарин натрия или непрямые антикоагулянты (варфарин) в течение 1 месяца. Через 1 неделю и 1 месяц после спленэктомии целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

### ***Лучевая терапия***

Лучевую терапию при ПМФ проводят при наличии очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке, в позвоночнике. Эффективны малые дозы облучения (0,1–0,5 Гр, разделенные на 5–10 сеансов). Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 мес.) эффект.

### ***Гемокомпонентная терапия***

Трансфузии компонентов крови применяют при наличии цитопении с риском опасных для жизни осложнений. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия.

Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л. Показанием к переливанию тромбоконцентрата служит число тромбоцитов ниже  $10 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать число тромбоцитов выше  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

При наличии признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или кровотечения целевое количество тромбоцитов, поддерживаемое с помощью трансфузий, должно быть более  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Наиболее частые побочные эффекты: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление антител к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз [37].

### Индикаторы эффективности лечения

Выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

*Клинико-гематологический ответ* оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Критерии клинико-гематологического ответа разработаны ELN (таблица 17).

Таблица 17. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов		Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров $\geq 50\%$ при $\leq 10\text{см}$ ниже реберной дуги или уменьшение размеров селезенки $\geq 30\%$ при $\geq 10\text{см}$ ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах $\leq 10\text{см}$ ниже реберной дуги или увеличение размеров $\geq 30\%$ при размерах $\geq 10\text{см}$ ниже реберной дуги
Гемоглобин	$\geq 120\text{г/л}$ ; для больных со стабильным	Увеличение гемоглобина на $\geq 20\text{г/л}$ , но $\leq 120\text{г/л}$	Снижение гемоглобина на $\geq 20\text{г/л}$ или

	Hb>110г/л не нуждающихся в гемотрансфузиях	при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях	возникновение зависимости от трансфузий или повышение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях для больных, нуждающихся в трансфузиях
<b>Лейкоциты</b>	4-9x10 <sup>9</sup> /л	Снижение $\geq 50\%$ при лейкоцитозе >20x10 <sup>9</sup> /л или повышение более чем на 1x10 <sup>9</sup> /л при лейкопении <4 x10 <sup>9</sup> /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией
<b>Тромбоциты</b>	150÷450x10 <sup>9</sup> /л	Снижение $\geq 50\%$ при тромбоцитозе >800x10 <sup>9</sup> /л или повышение $\geq 50 \times 10^9$ /л при тромбоцитопении <100 x10 <sup>9</sup> /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

*Цитогенетический ответ* оценивают при цитогенетическом исследовании (при возможности его проведения) костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинного цитогенетического исследования, скрытые аберрации) проводят FISH-исследование.

Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизированной шкале позволяет оценить *гистологический ответ*, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [3].

## ГЛАВА III. ХРОНИЧЕСКИЕ PH-ПОЗИТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

#### 1. Определение

**Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)** — клональное миело-пролиферативное новообразование, возникающее в результате специфической хромосомной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках - t(9;22)(q34;q11) с образованием химерного гена *BCR-ABL1*, кодирующего специфический белок — тирозинкиназу p210. Данная транслокация — t(9;22) — была первым генетическим маркером, обнаруженным при гемобластозах, и получила собственное название — филадельфийской (Ph) хромосомы (от названия города Филадельфия) [45].

#### 2. Эпидемиология

Это миелопролиферативное новообразование с частотой 1–2 случая на 100000 взрослых. На его долю приходится примерно 15% впервые диагностированных случаев лейкемии у взрослых [46]. Пик заболеваемости приходится на возраст 30—50 лет. Около 30% составляют больные старше 60 лет, у детей ХМЛ встречается редко не более 2—5%. Мужчины и женщины заболевают примерно с одинаковой частотой 1/1,3. В 50% случаев обнаруживается при проведении обычного анализа крови и в 85% случаев диагностируется в хронической фазе ХМЛ.

#### 3. Классификация:

Клинические варианты ХМЛ

- типичная ХМЛ с филадельфийской хромосомой (Ph+)
- атипичная ХМЛ без филадельфийской хромосомы (Ph-)
- ХМЛ у детей

Морфологическая классификация ХМЛ:

- Хроническая эозинофильная лейкемия;
- Хроническая базофильная лейкемия;
- Хроническая моноцитарная лейкемия;
- Хроническая нейтрофильная лейкемия.

Фазы клинического течения:

- хроническая
- прогрессирующая (акселерации)
- бластная трансформация (бластный криз). Критерии фаз акселерации и бластного криза представлены в таблице 18.

Таблица 18. Фазы ХМЛ по классификации ELN [47]

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
Хроническая	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза

Акселерации	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$ ); количество базофилов в крови $\geq 20\%$ ; персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , не связанная с терапией; некоторые* дополнительные хромосомные аномалии в Ph- позитивных клетках, появившиеся на терапии
Бластный криз	Наличие в периферической крови или костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток появление экстрамедулярных инфильтратов бластных клеток

\*Трисомия по 8-й хромосоме, трисомия по Ph-хромосоме (der(22)t(9;22)(q34;й11)), изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия по 19-й и ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

!Фазу акселерации или бластного криза устанавливают при наличии хотя бы одного критерия.

### Стратификация пациентов по группам риска ELN 2017

Группа риска ХМЛ – понятие, применимое только для хронической фазы ХМЛ. Группа риска с этой фазы оценивается только на момент диагностики заболевания, до начала терапии. Она рассчитывается на основании прогностический значимых характеристик: низкий, промежуточный, высокий риск (таблица 19).

Таблица 19. Формула расчета группы риска хронической фазы ХМЛ в дебюте

Шкала	Формула расчета	Группа риска	Конечная точка
<b>Eutos</b>	$7 \times \text{число базофилов (\%)} + 4 \times \text{размеры селезенки* (см)}$	Низкий ( $< 87$ ) Высокий ( $\geq 87$ )	Полный цитогенетический ответ
<b>Euro</b>	$0,6666 \times \text{возраст (0-при } < 50 \text{ лет; 1- } > 50 \text{ лет)} + 0,0420 \times \text{размеры селезенки- (см)} + 0,0584 \times \text{бластных клеток (\%)} + 0,0413 \times \text{число эозинофилов (\%)} + 0,2039 \times \text{чило базофилов (0- при } < 3; 1 - > 3) + 1,0956 \times \text{число тромбоцитов (0 – при } < 1500 \times 10^9/\text{л; 1 - } > 1500 \times 10^9/\text{л)} \times 1000$	Низкий ( $\leq 87$ ) Промежуточный (781-1480) Высокий ( $\geq 1481$ )	Выживаемость
<b>ELTS</b>	$0,0025 \times (\text{возраст}/10)^3 + 0,0615 \times \text{размеры селезенки* (см)} + 0,1052 \times \text{число бластных клеток (\%)} + 0,4104 \times \text{число тромбоцитов} \times 10^9/\text{л} / 1000 - 0,5$	Низкий ( $\leq 1,5680$ ) Промежуточный ( $> 1,5680$ , но $\leq 2,2185$ ) Высокий ( $> 2,218$ )	ХМЛ-специфическая выживаемость

\*Размеры селезенки везде указаны в см из-под реберной дуги.

Есть сайты для автоматического подсчета группы риска.

Система оценки по Hasford (Euro) стратифицируют пациентов на три группы риска (низкий, средний и высокий) и используются для стратификации рисков пациентов в клинических исследованиях при оценке ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) [48].

Оценка EUTOS (Исследование Европейского лечения и результатов) основана только на проценте базофилов в крови и размере селезенки. В эпоху ИТК оценку риска при постановке диагноза следует проводить с помощью шкалы EUTOS для долгосрочной выживаемости (ELTS). Возраст стал гораздо менее важным фактором, поскольку в эпоху ИТК смерть от ХМЛ меньше зависит от возраста [49].

#### 4. Патогенез ХМЛ

В патогенезе ХМЛ важную роль играет филадельфийская хромосома (Ph), которая возникает в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22. 9 хромосома имеет протоонкоген *abl*, а 22 хромосома содержит протоонкоген *c-sis* (клеточный гомолог вируса саркомы обезьян, вирус-трансформирующий ген) и ген *bcr*. В результате транслокации  $t(9;22)$  образуется химерный ген BCR-ABL.

В норме белок ABL управляет выработкой фермента тирозинкиназы, продукт мутантного гена также является тирозинкиназой, но неправильной. Продукция BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы при ХМЛ играет ключевую роль в лейкозном перерождении клеток. На рисунке 18 представлена, что постоянная высокая тирозинкиназная активность приводит к безудержному размножению клеток, блокированию их запрограммированного старения и гибели, увеличению выхода лейкозных клеток из костного мозга в кровь.

Рисунок 18. Патогенез ХМЛ



## 5. Клиника ХМЛ

Клинические проявления ХМЛ разнообразны и более выражены в фазах акселерации и бластного криза. Выделяют следующие синдромы:

- интоксикационный синдром - слабость, недомогание, снижение работоспособности, потливость, особенно ночью, снижение аппетита, снижение массы тела, повышение температура тела, тошнота, рвота;
- миелопролиферативный синдром - тупые боли в костях, боли в области левого подреберья (особенно при ходьбе, физической нагрузке) за счет спленомегалии, гепатомегалия, лимфоаденопатия, кожные лейкемиды в виде слегка приподнимающихся над поверхностью кожи пятен коричневого или розового цвета, плотные, безболезненные, лейкозные инфильтраты в легких, симптомы нейрорлейкемии, специфические поражения почек, миокарда (симптоматика такая же, как и при острых лейкозах в фазе бластного криза);
- иммунодефицитный синдром – склонность к инфекционным заболеваниям;
- анемический синдром - бледность кожных покровов и слизистых оболочек, головные боли, головокружение;
- геморрагический синдром петехиально-пятнистого типа – мелкоочечная сыпь на коже, кровотечения внутренних органов и т.д.

## 6. Диагностика ХМЛ

### Гемограмма:

1. Изменения в гемограмме в хронической стабильной фазе:
  - Количество лейкоцитов увеличено (до  $50-300 \cdot 10^9/\text{л}$ );
  - Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых форм гранулоцитов, промиелоцитов, миелоцитов, миелобластов, однако, количество бластов невелико (около 1-2%);
  - Наличие всех переходных форм гранулоцитарного ряда, нет феномена «провала»;
  - Увеличение количеств эозинофилов и базофилов (эозинофильно-базофильная ассоциация);
  - Увеличение количества тромбоцитов до  $600-1000 \cdot 10^9/\text{л}$ , в большинстве случаев нормальное количество тромбоцитов и редко – снижено;
  - Снижение абсолютного числа лимфоцитов;
  - Нормохромная анемия, в мазке могут встречаться единичные эритрокарициты.
2. Фаза акселерации (рисунок 19):
  - Резко увеличено количество лейкоцитов;
  - В лейкоформуле характерно появление большого количества молодых клеток гранулоцитарного ряда (промиелоцитов,



миелоцитов), увеличивается количество бластов до 15% и более;

- Характерно повышенное количество базофилов, до 20% и эозинофилов;
- Количество тромбоцитов бывает разным, у некоторых сохраняется тромбоцитоз, но чаще наблюдается тромбоцитопения;
- Более значительная анемия, пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия.

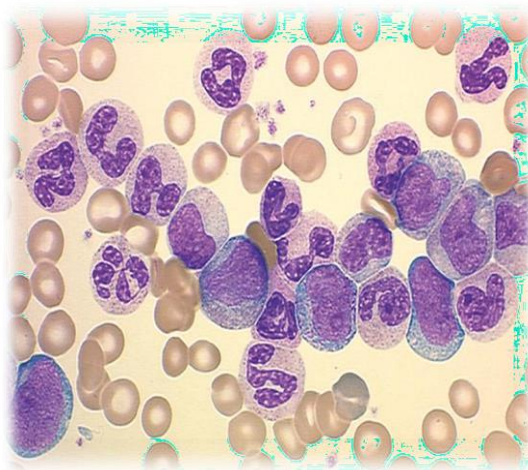
Рисунок 19. Пример общего анализа крови в фазе акселерации ХМЛ

### Пример ОАК

Гемоглобин – 75 г/л  
Эритроциты –  $2,45 \times 10^{12}$  /л  
ЦП – 0,91  
Ретикулоциты – 0,3%  
Тромбоциты –  $125 \times 10^9$  /л  
Лейкоциты –  $58,2 \times 10^9$  /л  
Миелобласты – 20%  
Промиелоциты – 3%  
Миелоциты – 2%  
п/я нейтрофилы – 11%  
с/я нейтрофилы – 30%  
Эозинофилы – 20%  
Базофилы – 12%  
Лимфоциты – 1%  
Моноциты – 1%  
СОЭ – 28 мм/час

**Заключение:** бластемия, лейкоцитоз, появление промиелоцитов, миелоцитов, эозинофильно-базофильная ассоциация. Нормохромная анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения. Ускоренное СОЭ.

### Мазок крови



### 3. Фаза бластного криза

- Лейкоцитоз или лейкопения;
- Нейтропения;
- Значительное увеличение количества бластов (содержание бластов достигает 30% и более);
- Феномен «провала» в лейкоформуле, как при остром лейкозе;
- Увеличение количества базофилов;
- Тромбоцитопения;
- Выраженная анемия, нормохромная, нормоцитарная с резким уменьшением или полным исчезновением ретикулоцитов.

## Миелограмма

1. В хронической фазе в миелограмме наблюдается:
  - Костный мозг гиперклеточный – содержание миелокариоцитов и мегакариоцитов увеличено, повышено количество гранулоцитов, определяются все элементы гранулоцитарного ряда – молодые и зрелые с наличием всех переходных форм. Количество бластов и промиелоцитов не превышает 10% от числа всех клеток. Повышено содержание базофилов и эозинофилов. В цитоплазме миелоцитов и метамиелоцитов нейтрофильного ряда может определяться грубая зернистость.
  - Эритропоэз обычно снижен, содержание эритрокариоцитов в костном мозге уменьшено, но созревание их не нарушено.
  - Соотношение гранулоциты/эритроциты составляет 10:31-30:1 (в норме 2:1-4:1).
2. В фазе акселерации в костном мозге выявляется:
  - Увеличенное содержание промиелоцитов и бластных клеток (количество бластов повышается от 10% до 19%);
  - Возрастание количества эозинофилов и базофилов;
  - Сниженное количество мегакариоцитов;
  - Еще большая редукция красного кроветворного ростка.
3. Терминальная фаза ХМЛ:
  - Увеличенное количество бластов более 20% и промиелоцитов, в бластах могут быть увеличенные и уродливые ядра, увеличивается диаметр бластов;
  - Уменьшение количества зрелых гранулоцитов;
  - Значительное угнетение мегакариоцитарного и эритрокариоцитарного ростков.

## Трепанобиопсия

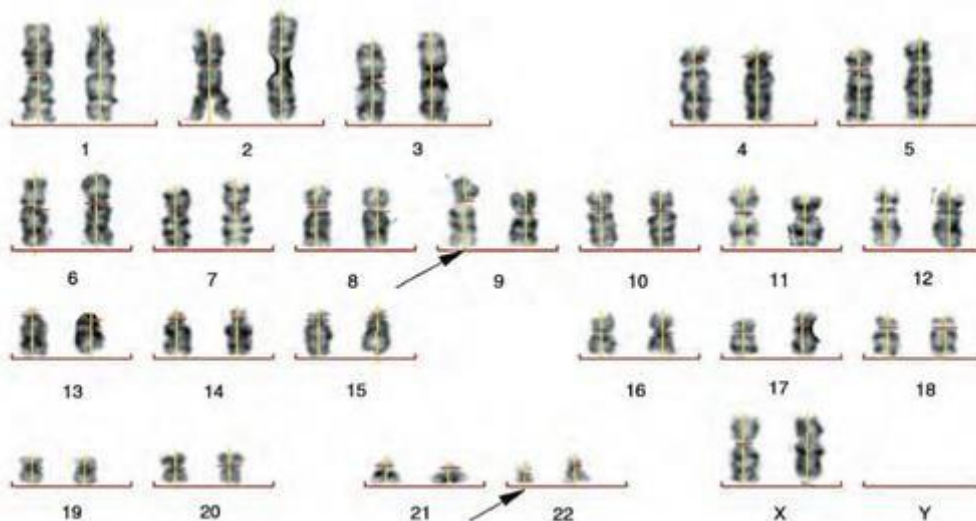
- Гистологическое исследование костного мозга используется для определения клеточности и степени фиброза при цитопении;

## Цитогенетическое исследование

1. *Стандартная цитогенетика* - единственный метод, позволяющий анализировать весь хромосомный набор клетки целиком – 46 хромосом, 23 пар. Это позволяет обнаружить дополнительные хромосомные aberrации, которые в ряде случаев свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания или наличии у больного фазы акселерации. При этом необходимо понимать, что даже при максимальном разрешении этот метод способен выявить только сравнительно крупные нарушения хромосом и что анализируются только клетки, находящиеся в митозе. Разрешающая способность этого метода относительно низкая и составляет 1-5% клеток (рисунок 20). Используется в дебюте заболевания и до получения полного

цитогенетического ответа (ПЦО - Ph +0%). При ХМЛ выявляется транслокация 9 и 22 хромосомы.

Рисунок 20. Стандартная цитогенетика  $t(9;22)(q34;q11)$

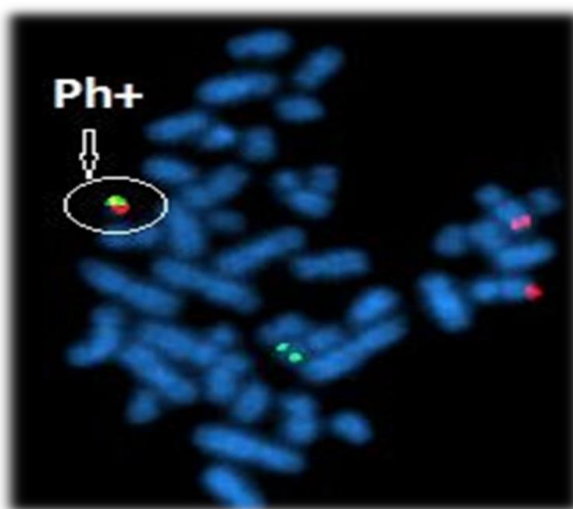


## 2. Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) - выявления *bcr-abl* в хромосоме (Ph+)

- При неинформативности стандартного цитогенетического исследования (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано исследование костного мозга методом FISH для выявления химерного гена *BCR-ABL1*.
- Этот метод является более чувствительным и специфичным, что позволяет выявить 1 лейкоэмическую клетку на 200-500 клеток. При использовании метода FISH можно определить патологический клон даже при отсутствии делящихся клеток. Кроме того, исследование можно проводить на образцах периферической крови. Для выявления *BCR-ABL*-слитного гена используют специально окрашенные зонды: для *ABL*-гена - красный, для *BCR* - синий.
- Красные точки — это два гена *ABL* на двух нормальных хромосомах 9, а две зеленые точки — это два гена *BCR* на двух нормальных хромосомах 22. Зелено-красная точка является результатом слияния генов *ABL* и *BCR* на хромосоме 22 (рисунок 21). Таким образом определяют наличие филадельфийской хромосомы в клетке.
- Выявление Ph-хромосомы и/или слитного гена *BCR-ABL* позволяют подтвердить или отвергнуть диагноз ХМЛ на 100%.
- ПЦР используется как для диагностики заболевания, так и для мониторинга минимальной остаточной болезни в процессе терапии. С помощью этого метода в 5% случаев возможно подтвердить диагноз ХМЛ, если при цитогенетическом исследовании

Ph- хромосому выявить не удалось. Для проведения анализа можно использовать как образцы крови, так и костного мозга. Этот метод основан на многократном копировании (амплификации) специфических последовательностей ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы, что позволяет получить многие копии и выявить наличие химерного BCR-ABL- транскрипта. Чувствительность этого метода высока и позволяет обнаружить одну единственную клетку со специфической ДНК или РНК среди  $10^4$ - $10^6$  клеток.

Рисунок 21. Химерный ген BCR-ABL



- При отсутствии типичного транскрипта *BCR-ABL1* p210 показано определение редких транскриптов *BCR-ABL1* (p190, p230) и других методом качественной и количественной ПЦР.

**При развитии фазы бластного криза** используются указанные ниже исследования для определения вид бластной клетки с целью выбора тактики лечения:

- Цитохимическое исследование костного мозга – миелопероксидаза;
- Иммунофенотипирование костного мозга;
- Исследование спинномозговой жидкости;
- HLA- типирование пациента и сибсов в фазе акселерации и бластного криза, а также при наличии неблагоприятных прогностических факторов (высокий риск по прогностическим шкалам).

#### 7. Диагностические критерии постановки диагноза [45, 50]:

- Наличие филадельфийской хромосомы (сбалансированная транслокация t(9;22) (q34; q11) по данным стандартного цитогенетического исследования костного мозга;

- Наличие гена *BCR-ABL1* в клетках костного мозга или периферической крови по данным молекулярно-генетических методов (FISH, полимеразно-цепная реакция в реальном времени);
- Миелопролиферативный синдром – нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до бластов (до 10%) с наличием всех переходных форм (отсутствует «лейкемический провал»), базофильно-эозинофильная ассоциация, в некоторых случаях тромбоцитоз, в миелограмме – костный мозг гиперклеточный, гиперплазия эритроидного ростка, спленомегалия (у 50% пациентов в ранней хронической фазе).

## 8. Лечение ХМЛ

**Цели лечения:** получение гематологической ремиссии, достижение раннего молекулярного ответа, полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [49].

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph<sup>+</sup> хромосомы в клетках костного мозга, больному назначается циторедуктивная терапия препаратом – гидроксикарбамид, с целью снижения уровня лейкоцитов и/или тромбоцитов.

Доза препарата определяется с учетом количества лейкоцитов и веса больного. При лейкоцитозе более  $100 \times 10^9/\text{л}$  гидроксикарбамид назначают в дозе 50 мкг/кг ежедневно. В дальнейшем при снижении количества лейкоцитов в крови дозу гидроксикарбамида уменьшают: при лейкоцитозе  $40\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$  назначают 40 мг/кг, при  $20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$  – 30 мг/кг, при  $5\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  – 20 мг/кг ежедневно [45].

После подтверждения диагноза ХМЛ показано назначение ингибиторов тирозинкиназы.

### Ингибиторы тирозинкиназы

Терапия ингибиторами тирозинкиназы является высокоэффективным вариантом лечения первой линии для всех пациентов с недавно диагностированной хронической фазой ХМЛ [44].

После достижения нормальной выживаемости у большинства пациентов с ХМЛ новой целью лечения является выживание с хорошим качеством жизни с прекращением лечения при устойчивом глубоком молекулярном ответе и ремиссия без лечения.

Четыре ингибитора тирозинкиназы (ИТК) одобрены для терапии первой линии: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб. Генерический иматиниб в настоящее время является наиболее экономически эффективной терапией первой линии в хронической фазе.

Изменение лечения рекомендуется, когда непереносимость не может быть улучшена или не достигнут молекулярный ответ. Профиль риска при постановке диагноза следует оценивать по шкале EUTOS для оценки долгосрочной выживаемости (ELTS). Мониторинг ответа осуществляется с помощью полимеразной цепной реакции.

За последние два десятилетия клинические испытания и популяционные регистры показали, что подавляющее большинство пациентов с ХМЛ, получавших ИТК иматиниб, достигли нормальной ожидаемой продолжительности жизни. Однако, большинство пациентов имеют остаточное молекулярное заболевание, еще не излечены и нуждаются в пожизненной терапии ИТК. С учетом новых данных ELN пересмотрела и обновила свои рекомендации по лечению ХМЛ в 2020 году [51,52]. Обновленное поэтапное предложение ELN показано на таблице 20.

При мониторинге ответа ИТК методом ПЦР, было определено, что BCR-ABL1  $\leq 1\%$  эквивалентен полной цитогенетической ремиссии [53].

**Таблица 20. Основные этапы лечения хронического миелоидного лейкоза, выраженные в % BCR-ABL1 по международной шкале.**

	<b>Оптимальный</b>	<b>Предупреждение</b>	<b>Отказ</b>
Базовый уровень	нет данных	АСА высокого риска, оценка ELTS высокого риска	нет данных
3 месяца	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ при подтверждении в течение 1-3 месяцев
6 месяцев	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 месяцев	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$
В любой момент	$\leq 0,1\%$	Потеря $> 0,1\% \leq 0,1\%$ большой молекулярной ремиссии	$> 1\%$ , резистентные мутации высокого риска АСА

\* BCR-ABL1  $> 0,1\%$  указывает на неудачу после полного ответа; ELTS - оценка долгосрочной выживаемости по шкале EUTOS; АСА - дополнительные хромосомные aberrации;

Основные этапы ответа одинаковы для терапии первой и второй линии. Цитогенетика больше не рекомендуется для рутинного мониторинга. Цитогенетический анализ с пункцией костного мозга показан, если молекулярный мониторинг невозможен, как в случае атипичных транслокаций, атипичных транскриптов или дополнительных хромосомных aberrаций. Рекомендации ELN допускают изменение лечения, если полный молекулярный ответ (ПМО) не достигается к 36–48 месяцам [52].

**Терапия первой линии.** Терапией первой линии по-прежнему являются ИТК. Между тем, 4 ИТК одобрены для использования в первой

линии: иматиниб (Glivec, Novartis), дазатиниб (Sprycel, BMS), нилотиниб (Tasigna, Novartis), а теперь также бозутиниб (Bosulif, Pfizer).

**Иматиниб** – это противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы (BCR-ABL1 тирозинкиназы), продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз BCR-ABL1 -позитивных клеточных линий, а также молодых лейкозных клеток с положительной филадельфийской хромосомой ХМЛ. Начальная доза составляет 400 мг/сут для хронической фазы, ежедневно, длительно, однократно в сутки; для фазы акселерации и бластного криза 600 мг/сут у взрослых. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Показанием для повышения дозы является неудача лечения (до 600 мг/сут в хронической фазе и 800 мг/сут для фазы акселерации и бластного криза). Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности (до 300 мг/сут в хронической фазе и 400 мг/сут для фазы акселерации и бластного криза) [53].

**Дазатиниб:** этот ИТК второго поколения ингибирует устойчивые к иматинибу мутации Y253H, E255V/K и F359V/I/C домена киназы BCR-ABL1 и вызывает ответ быстрее, чем иматиниб. Что касается плевропальмональной токсичности дазатиниба, наличие заболеваний плевры и легких в анамнезе является противопоказанием для дазатиниба. Утвержденная доза составляет 100 мг/сутки при хронической фазе и 140 мг/сутки при поздних стадиях. Более переносимая доза 50 мг/день, по видимому, также эффективна при хронической фазе [54,55].

**Нилотиниб** является еще одним ИТК второго поколения, который ингибирует устойчивые к иматинибу мутации BCR-ABL1 KD F317L/VLI/C, T315A и V299L и вызывает более быстрый ответ, чем иматиниб. Что касается сердечно-сосудистой токсичности нилотиниба, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения или обструктивных заболеваний периферических артерий является противопоказанием для нилотиниба. Гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и панкреатит в анамнезе являются относительными противопоказаниями [56]. В качестве терапии первой линии утвержденная доза составляет 300 мг два раза в день.

**Бозутиниб:** бозутиниб является третьим ИТК второго поколения, который распознает устойчивые к иматинибу мутации BCR-ABL1 KD, а также вызывает более быстрый ответ, чем иматиниб. Соответствующих сопутствующих заболеваний в качестве противопоказаний для бозутиниба выявлено не было [57]. Однако долгосрочных данных пока нет. Часто возникает диарея. При необходимости рекомендуется лечение лоперамидом. Утвержденная доза составляет 400 мг/день для лечения первой линии.

## **Терапия второй и более высокой линии**

Терапия второй линии после непереносимости или резистентности к ИТК первого ряда обычно также является ИТК. При подозрении на резистентность следует в первую очередь оценить соблюдение режима лечения. Если резистентность подтверждена, следует начать мутационный анализ и изменить лечение на основании клинических данных, не дожидаясь результатов мутации. Устойчивые KD-мутации BCR-ABL1 составляют около трети случаев резистентности при хронической фазе и встречаются относительно редко, встречаясь у 4,6% из 1536 пациентов с хронической фазой ХМЛ в течение 10 лет [58]. Резистентные мутации чаще встречаются на поздних стадиях. Определенный выбор ИТК второго ряда осуществляется на основании мутационного анализа и сопутствующих заболеваний пациента. Необходимо рассмотреть вопрос об аллогенной трансплантации и начать поиск донора.

Мутации BCR-ABL1 KD обнаруживаются с чувствительностью около 20% при секвенировании по Сэнгеру и около 3% при секвенировании следующего поколения (NGS) [59]. NGS является рекомендуемой технологией для обнаружения резистентных мутаций BCR-ABL1.

**Понатиниб:** ИТК третьего поколения, до сих пор является единственным одобренным ИТК, эффективным против резистентной мутации T315I. После резистентности к двум ИТК лечение следует заменить другим ИТК второй линии или понатинибом. Из-за сердечно-сосудистой токсичности понатиниба может быть целесообразным снижение дозы с 45 до 15 мг/сут после достижения ответа. Доказательства этого снижения представлены предварительными результатами рандомизированного исследования по оптимизации дозы Optic, в котором сравнивалась эффективность и переносимость понатиниба в дозах 45, 30 и 15 мг/сут [60]. В случае мутации T315I, сложных мутаций или прогрессирования понатиниб в дозе 45 мг/сут следует назначать немедленно, с уменьшением до 15 мг/сут после ответа.

### **Аллогенная трансплантация стволовых клеток.**

Трансплантация сохранила важное место в лечении ХМЛ. Ранняя трансплантация при хронической фазе ХМЛ связана с лучшими результатами, чем поздняя трансплантация. Смертность, связанная с трансплантацией, низка при хронической фазе ХМЛ, но болезнь «трансплантат против хозяина» остается проблемой. В эпоху ИТК трансплантология перешла от хронической фазы к фазе бластный криз. В отчете Немецкой исследовательской группы ХМЛ 6-летняя выживаемость 28 пациентов, предварительно получавших иматиниб, в поздней фазе и 25 пациентов в бластном кризе составила 49% [51].

Большинство выживших после фазы бластного криза перенесли трансплантацию, что делает трансплантацию предпочтительным методом лечения бластного криза ХМЛ. Ранняя трансплантация также кажется более



успешной, когда присутствуют дополнительные хромосомные aberrации высокого риска [61].

### Терминальная фаза ХМЛ – бластный криз

Исходы больных в фазе бластного криза ХМЛ существенно не улучшились. Выживание обычно составляет менее одного года, и необходимы новые подходы. Раннее распознавание бластного криза с помощью генетической оценки может улучшить результаты [62]. Конечная фаза ХМЛ включает раннее прогрессирование с появлением дополнительных хромосомных aberrации высокого риска и позднее прогрессирование с недостаточностью кроветворения и увеличением количества бластов.

Хромосомные aberrации, помимо Ph-хромосомы и мутаций BCR-ABL1 KD, наблюдаются у 90% и 80% больных бластным кризом ХМЛ, соответственно [63]. Мутированные гены включают RUNX1, ASXL1 и IKZF1. Дополнительные хромосомные aberrации высокого риска включают наиболее часто наблюдаемые при бластном кризе:

- Основные: +8, +Ph, i(17q), +19, +21, +17
- Дополнительные: -7/7q -, 3q26.2 и 11q23 реаранжировки, а также сложные aberrантные кариотипы.

Появление дополнительных хромосомных aberrации высокого риска, а не увеличение количества бластов, может сигнализировать о подходящем времени для изменения терапии. Фазу акселерации следует рассматривать как заболевание высокого риска при ситуациях, указанных в таблице 21.

Таблица 21. Обновленные текущие варианты лечения бластного криза ХМЛ [52].

Профилактика бластного криза	Эффективное лечение, элиминация BCR-ABL1
Дополнительные хромосомные aberrации высокого риска	Внимательно наблюдать, усилить лечение
Фаза акселерации	Считать ХМЛ высокого риска
Первичный бластный криз	Начинать с иматиниба Оценить алло-ТГСК, начинать поиск донора
Устойчивость к ИТК 2 поколения	Понатиниб
Отказ от понатиниба	Рекомендуется ранняя алло-ТГСК
Прогресс до бластного криза	Попытка возврата к хронической фазе При миелоидном бластном кризе: схемы ОМЛ + ИТК При лимфоидном бластном кризе: ВСЕ схемы + ИТК

### Прекращение лечения и ремиссия без лечения

Отмена лечения при стабильном полном молекулярном ответе (ПМО) для достижения ремиссии без лечения и, возможно, излечения, является новой целью лечения ХМЛ. Полная молекулярная ремиссия определяется как молекулярный ответ MR<sup>4</sup> или выше. При ПМО прогрессирование крайне редко. Контрольные сроки, когда можно ожидать полного молекулярного ответа, были определены в долгосрочных клинических испытаниях ИТК и обобщены в таблице 22 [58, 64].

Таблица 22. Контрольные времена для полного молекулярного ответа (MR<sup>4</sup> и MR<sup>4,5</sup>) после 5 и 10 лет лечения иматинибом, нилотинибом и дазатинибом.

Изучать	Препарат	5 лет (%)	10 лет (%)
Исследование ХМЛ IV *	Иматиниб MR <sup>4</sup>	68	81
	Иматиниб MR <sup>4,5</sup>	53	72
ENESTnd **	Нилотиниб MR <sup>4</sup>	66	73
	Нилотиниб MR <sup>4,5</sup>	54	64
	Иматиниб MR <sup>4</sup>	42	56
	Иматиниб MR <sup>4,5</sup>	35	45
***	Дазатиниб MR <sup>4,5</sup>	42	нет данных
	Иматиниб MR <sup>4,5</sup>	33	нет данных

\* иматиниб ( $n=1442$ ), \*\* нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки ( $n=282$ ), иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ( $n=283$ ), \*\*\* дазатиниб 100 мг 1 раз в сутки ( $n=259$ ), иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ( $n=260$ ). Показатели ПМО в этих испытаниях нельзя сравнивать напрямую из-за разных методов оценки испытаний.

Потеря полного молекулярного ответа указывает на неудачу после ремиссии без лечения. После возобновления лечения примерно у 95% пациентов восстанавливается уровень ответа до прекращения лечения. Источниками рецидива считаются остаточные транскрипты BCR-ABL и персистенция BCR-ABL1 в геноме [65].

Большинство рецидивов происходит рано в течение первых 6 месяцев, но поздние рецидивы были зарегистрированы в 15% случаев до 6 лет после прекращения [66].

После рецидива можно попробовать повторное прекращение лечения, но вероятность успеха ниже [67].

Обязательные, минимальные и оптимальные требования для успешного прекращения лечения предложенные European Leukemia Net [52] представлены в таблице 23.

Таблица 23. Требования к прекращению приема ИТК

Обязательный	ХМЛ только в первой хронической фазе (данные отсутствуют вне этой настройки)
	Мотивированный пациент со структурированной коммуникацией
	Доступ к высококачественной количественной ПЦР с использованием Международной шкалы с быстрой обработкой результатов ПЦР-теста
	Согласие пациента на более частое наблюдение после прекращения лечения. Это означает ежемесячно в течение первых 6 месяцев, каждые 2 месяца в течение 6–12 месяцев и каждые 3 месяца после этого.
Минимальный (остановка разрешена)	Терапия первой линии или терапия второй линии, если непереносимость была единственной причиной смены ИТК
	Типичные транскрипты e13a2 или e14a2 BCR-ABL1
	Продолжительность терапии ИТК > 5 лет (> 4 лет для 2 линии ИТК)
	Продолжительность ПМО (MR <sup>4</sup> или выше) > 2 лет
Оптимальный (остановка рекомендуется для рассмотрения)	Нет предшествующего неудачного лечения
	Продолжительность терапии ИТК > 5 лет
	Продолжительность ПМО > 3 лет, если MR <sup>4</sup>

### Беременность и лактация

Все ИТК потенциально тератогенны и не должны назначаться во время беременности. Поскольку ИТК могут проникать в грудное молоко, лечение ИТК во время грудного вскармливания не рекомендуется [68]. Было обнаружено, что качество спермы не изменилось после лечения ИТК.

### Выводы

Поскольку в настоящее время только 15-20% пациентов достигают стабильной ремиссии без лечения, и у большинства пациентов есть риск пожизненной терапии ИТК. В будущем большее количество пациентов достигнет ремиссию без лечения за счет увеличения продолжительности лечения или лечения более новыми, более эффективными препаратами при хорошем качестве жизни и меньшее количество пациентов прогрессирует до бластного криза ХМЛ.

## Контрольно-измерительные средства.

### Тесты

1. Проявления гиперпластического синдрома при хронических миелопролиферативных заболеваниях:
  - A. Лейкоциты  $20 \times 10^9/\text{л}$ , сегментоядерных нейтрофилов 30%, лимфоцитов 15%, моноцитов 55%;
  - B. Лейкоциты  $30 \times 10^9/\text{л}$ , промиелоцитов 1%, миелоцитов 12%, юных 5%, палочкоядерных нейтрофилов 5%, сегментоядерных нейтрофилов 57%, эозинофилов 5%, базофилов 1%, моноцитов 5%, лимфоцитов 9%;
  - C. лихорадка;
  - D. гемоглобин 100 г/л, эритроциты  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ ;
  - E. тромбоциты  $90 \times 10^9/\text{л}$ .
2. Мутация гена JAK2 проявляет себя фенотипами заболеваний, кроме:
  - A. хронический миелолейкоз;
  - B. первичный миелофиброз;
  - C. истинная полицитемия;
  - D. эссенциальная тромбоцитемия;
  - E. мастоцитоз.
3. Химерный ген BCR-ABL1 проявляет себя фенотипом заболевания:
  - A. первичный миелофиброз;
  - B. истинная полицитемия;
  - C. эссенциальная тромбоцитемия;
  - D. хронический миелолейкоз;
  - E. мастоцитоз
4. Хронический миелолейкоз устанавливают при выявлении t(9;22)(q34;q11) цитогенетическом исследовании в метафазных пластинках:
  - A. в любом проценте метафаз;
  - B. менее 25% метафаз;
  - C. более чем в 50% метафаз;
  - D. более чем в 90% метафаз;
  - E. в 95% метафаз и более.
5. Для хронического миелолейкоза в хронической фазе болезни характерно:
  - A. Hb 85 г/л, лейкоциты  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - B. Hb 125 г/л, лейкоциты  $100 \times 10^9/\text{л}$ , бластов 1%, промиелоцитов 5%, м/ц 15%, юных 15%, палочек 15%, сегментоядерных 35%, эозинофилов 4%, базофилов 5%, лимфоцитов 4%, моноцитов 1%, тромбоциты  $600 \times 10^9/\text{л}$ .
  - C. экссудативный плеврит;
  - D. размер селезенки по УЗИ  $55 \times 30$  мм;
  - E. лимфоаденопатия шейных, аксиллярных лимфоузлов;

6. Стандарт лечения впервые выявленного ХМЛ в хронической фазе в соответствии с рекомендациями ELN (2020):
- А. гидроксикарбамид в дозе 1,0–4,0 г в сутки;
  - В. иматиниб 400 мг/сут;
  - С. иматиниб 600 мг/сут;
  - Д. нилотиниб 800 мг/сут;
  - Е. дазатиниб 100 мг/сут
7. Критерии полного гематологического ответа ХМЛ при лечении иматинибом:
- А. лейкоциты  $<10 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - В. в лейкоцитарной формуле нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов;
  - С.  $\text{MR}^4$ ;
  - Д. тромбоциты  $<450 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - Е. в миелограмме бластные клетки 2,3%.
8. Для префибротической фазы первичного миелофиброза характерно:
- А. «пустой» костный мозг по миелограмме;
  - В. гипоклеточный костный мозг по миелограмме;
  - С. выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге по трепанобиопсии;
  - Д. отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз по трепанобиопсии;
  - Е. остеомиелосклероз по трепанобиопсии.
9. Для фибротической фазы первичного миелофиброза не характерно:
- А. угнетение эритроидного ростка костный мозг по миелограмме;
  - В. гипоклеточный костный мозг по миелограмме;
  - С. отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз по трепанобиопсии;
  - Д. выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге по трепанобиопсии;
  - Е. остеомиелосклероз по трепанобиопсии.
10. Гидроксикарбамид при первичном миелофиброзе назначают:
- А. при тромбоцитозе  $>1000,0 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с высоким риском тромботических осложнений;
  - В. сразу после установления диагноза;
  - С. при гепатомегалии;
  - Д. при тромбоцитозе  $>450 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - Е. при лихорадке.
11. Отличительная особенность гемопоэза при истинной полицитемии:
- А. способность образовывать эритроидные колонии при воздействии экзогенного эритропоэтина;
  - В. гипоклеточный костный мозг;

- С. отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз;
  - Д. способность образовывать эритроидные колонии в отсутствие экзогенного эритропоэтина;
  - Е. выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге.
12. Критериям эссенциальной тромбоцитемии не относятся:
- А. длительный тромбоцитоз  $>450,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - В. по данным биопсии костного мозга повышение количества крупных, зрелых мегакариоцитов без значительной гранулоцитарной и эритрокариоцитарной пролиферации;
  - С. отсутствие ВОЗ-критериев ИП, ПМФ, ХМЛ *BCRABL1+* или МДС или другого миелоидного новообразования;
  - Д. подтверждение *JAK2 V617F* мутации или других клональных маркеров.
  - Е. по данным биопсии костного мозга повышение количества крупных, зрелых мегакариоцитов в сочетании с гранулоцитарной и эритрокариоцитарной пролиферацией

**Правильные ответы:** 1-В, 2 – А, 3 – D, 4 - Е, 5 – В, 6 – В, 7 - С, 8 – D, 9 - С, 10 – А, 11 – D, 12 –Е.

## Клиническая задача

Мужчина 64 года. Болен с 54 лет. Гемограмма: Нб 193 г/л, тромбоциты  $1045 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , п/я 2%, с/я 74%, эозинофилы 4%, лимфоциты 12%, моноциты 8%. Трепанобиопсия: морфологическая картина миелопролиферативного заболевания. Селезенка 83 см. Молекулярное исследование: JAK2 V617F+, аллельная нагрузка 82%. Диагноз: истинная полицитемия.

Терапия: 2013-2022 год гидроксикарбамид, на этом фоне снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов.

Август 2022 (63 года) жалобы на: снижение массы тела на 10 кг, потливость, дискомфорт в левом подреберье. Гемограмма: Нб 116 г/л, тромбоциты  $104 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $35,5 \times 10^9/\text{л}$ , бласты 1%, миелоциты 6%, п /я 6%, с/я 68%, эозинофилы 4%, базофилы 4%, лимфоциты 5%, моноциты 1%. Трепанобиопсия: костные балки утолщены, искривлены. Костно -мозговые полости сужены, в лакунах мелкие очаги гемопоэтической ткани, атипичные мегакарициты. Ретикулиновый фиброз при окрашивании по Гомори МФ -3. Остеомиелосклероз. УЗИ брюш. пол.: селезенка 221x126 мм. Цитогенетика: 46, XY. Молекулярное исследование: Мутация JAK2 V617F+, аллельная нагрузка 40%. Мутация ASXL1+.

### Вопросы:

1. Ваш диагноз?
2. Группа риска по DIPSS?
3. Этапы лечения?

### Ответы:

1. Диагноз: Постполицитемический миелофиброз, 46,XY, JAK2 V617F+, ASXL1+
2. DIPSS +промежуточный -2 риск.
4. Терапия:
  - руксолитиниб 30 мг/сут.
  - Аллогенная трансплантация костного мозга

## Заключение

Хронические миелопролиферативные заболевания до настоящего момента, несмотря на стремительное развитие химиотерапии и молекулярных методов диагностики продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем в онкогематологии.

Наряду с морфологическими, цитологическими исследованиями в диагностике миелопролиферативных новообразований все большую актуальность приобретают методы выявления генетических нарушений в клетках крови. Современное развитие молекулярно-генетических технологий позволяет предложить более широкое использование в клинической практике дополнительных маркеров прогноза течения заболевания и мониторинга эффективности терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток на сегодняшний день является одним из основных методов лечения бластного криза хронического миелолейкоза и терминальных стадии Ph- негативных миелопролиферативных заболеваний. Всесторонние знания о возможностях применения трансплантационных технологий, современных методов клеточной терапии позволят уменьшить лекарственную токсичность и улучшить исходы пациентов с миелопролиферативными заболеваниями.

В пособие представлены современные протоколы по диагностике и лечению Ph- негативных миелопролиферативных заболеваний и хронического миелолейкоза у взрослых больных.

Своевременная и правильная молекулярная диагностика хронических миелопролиферативных заболеваний и использование «таргетной» терапии инновационными препаратами и ТГСК дает шанс выживать, выздороветь многим пациентам Республики Казахстан. В связи с чем, данное учебное пособие является помощником студентам, врачам-резидентам гематологам, врачам – гематологам и других специальностей для улучшения навыков по ведению пациентов данной категории.



### Список использованных источников

1. Хронические миелопролиферативные заболевания: современное состояние вопроса А.А.Керимов / Журнал Биомедицина, №3. 2014. Стр. 3-8.
2. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. doi: 10.1182/blood.2022017578. PMID: 36347013.
3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина и др. / Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98.
4. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):85–99. doi: 10.1093/annonc/mdv203
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
6. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21(9):1960–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810.
7. Daniel Ivanov, Jelena D. Milosevic Feenstra, Irina Sadovnik, Harald Herrmann, Barbara Peter, Michael Willmann, Georg Greiner, Katharina Slavitsch, Emir Hadzijasufovic. Phenotypic characterization of disease-initiating stem cells in *JAK2*- or *CALR*-mutated myeloproliferative neoplasms/ *Blood J. Am. Soc. Hematol*. 22 February 2023
8. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Szuber N, Finke CM, Lasho TL, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Gangat N, Mannarelli C, Fanelli T, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):348-355. doi: 10.1002/ajh.24978. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29164670.
9. Jean-Jacques Kiladjian MD, PhD. Myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thrombosis: Contemporary diagnostic and therapeutic strategies/ *Am J Hematol* 04 March 2023
10. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. doi: 10.1182/blood.2022017578. PMID: 36347013.

11. Rontauroli S, Carretta C, Parenti S, Bertesi M, Manfredini R. Novel Molecular Insights into Leukemic Evolution of Myeloproliferative Neoplasms: A Single Cell Perspective. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 3;23(23):15256. doi: 10.3390/ijms232315256. PMID: 36499582; PMCID: PMC9740017.
12. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2023 Jun;98(6):965-981. doi: 10.1002/ajh.26920. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36966432.
13. Клинический протокол по диагностике и лечению «Хронические р-негативные миелопролиферативные заболевания» 2018г МЗ РК
14. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*. 2021 Aug;35(8):2166-2181. doi: 10.1038/s41375-021-01290-6. Epub 2021 May 21. PMID: 34021251; PMCID: PMC8324477..
15. Marchioli R, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.
16. Maaziz N, Garrec C, Airaud F, Bobée V, Contentin N, Cayssials E, Rimbert A, Aral B, Bézieau S, Gardie B, Girodon F. Germline JAK2 E846D Substitution as the Cause of Erythrocytosis? *Genes (Basel)*. 2023 May 11;14(5):1066. doi: 10.3390/genes14051066. PMID: 37239426; PMCID: PMC10217867.
17. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica*. 2016;101:812
18. Шуваев В.А. Практический опыт прогнозирования течения миелопролиферативных новообразований/ 2018
19. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412.
20. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:589-604.]
21. Macmillan Publishers Ltd: Tefferi A. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881, ©2013.
22. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891.
23. Schieber M, Crispino JD, Stein B. Myelofibrosis in 2019: moving beyond JAK2 inhibition. *Blood Cancer J*. 2019 Sep 11;9(9):74. doi: 10.1038/s41408-019-0236-2. PMID: 31511492; PMCID: PMC6739355.
24. Cruz NM et al. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(1):71-84

25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms. Version 1.2020-May 21.2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf) (accessed 20.02.2021).
26. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. С. 2–298.
27. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica*. 2016;101:812.
28. Gangat N, Tefferi A. *Br J Haematol*. 2020 Oct;191(2):152-170
29. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.
30. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
31. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
32. Tefferi A. et al. *J Clin Oncol*. 2019;36(17):1769-1770
33. De Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(3):257–63. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.003.
34. NCCN Guidelines Version 3.2022, Myeloproliferative Neoplasms
35. Ayalew Tefferi. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management/ *Blood J. Am. Soc. Hematol*. 21 January 2023
36. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:521–34.
37. Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1):25–60.

38. Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В. и др. Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Гематология и трансфузиология. 2016;60(1):1-74.
39. Абдулкадыров К.М., Шуваев Василий Анатольевич, Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. 2015. №3.
40. Rosa Ayala, Rafael Alonso Fernández, Valentín García-Gutiérrez, Alberto Alvarez-Larrán all authors. Janus kinase inhibitor ruxolitinib in combination with nilotinib and prednisone in patients with myelofibrosis (RuNiC study): A phase Ib, multicenter study. First published: Blood J. Am. Soc. Hematol. 16 April 2023
41. Rotunno G., Mannarelli C., Guglielmelli P. et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood. 2013; 123(10): 1552
42. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. Indian J Med Paediatr Oncol. 2015;36(1):3–16. doi: 10.4103/0971-5851.151770.
43. Deininger MW, Shah NP, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct 1;18(10):1385-1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047. PMID: 33022644.
45. Клинический протокол по диагностике и лечению «Хронический миелолейкоз» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «3» октября 2019 года
46. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring September 2022. Pages 1236-1256. <https://doi.org/10.1002/ajh.26642>
47. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009; 27(35): p.6041-6051
48. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. J Clin Med. 2020 Nov 16;9(11):3671. doi: 10.3390/jcm9113671. PMID: 33207600; PMCID: PMC7697560.
49. Pfirrmann M., Clark R.E., Prejzner W., Lauseker M., Baccarani M., Saussele S., Guilhot F., Heibl S., Hehlmann R., Faber E., et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34:2138–2149. doi: 10.1038/s41375-020-0931-9.

50. Абдулкадыров К.М. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза, Национальное гематологическое общество -2015г. с. 27
51. Nehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere*. 2020;4:e468. doi: 10.1097/HS9.0000000000000468.
52. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., Schiffer C., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Deininger M.W., Guilhot F., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
53. Shih Y.-C.T., Cortes J.E., Kantarjian H.M. Treatment value of second-generation BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors compared with imatinib to achieve treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia: A modelling study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e398–e408. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30087-0.
54. Yamamoto C., Nakashima H., Ikeda T., Kawaguchi S.-I., Toda Y., Ito S., Mashima K., Nagayama T., Umino K., Minakata D., et al. Analysis of the cost-effectiveness of treatment strategies for CML with incorporation of treatment discontinuation. *Blood Adv*. 2019;3:3266–3277. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000745.
55. Naqvi K., Jabbour E., Skinner J., Bs K.A., Bs S.D., Yilmaz M., Ferrajoli A., Bose P., Thompson P., Alvarado Y., et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126:67–75. doi: 10.1002/cncr.32504.
56. Soverini S., Bavaro L., De Benedittis C., Martelli M., Iurlo A., Orofino N., Sica S., Sora F., Lunghi F., Ciceri F., et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with non-optimal response: The NEXT-in-CML study. *Blood J. Am. Soc. Hematol*. 2020;135:534–541.
57. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C., Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C., Kim D.-W., Dyagil I., Glushko N., Milojkovic D., Le Coutre P., et al. Бозутиниб в сравнении с иматинибом при недавно диагностированном хроническом миелоидном лейкозе: результаты рандомизированного исследования BFORE. *Дж. Клин. Онкол*. 2018; 36: 231–237. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7162.
58. Nehlmann R., Lauseker M., Saußebe S., Pfirrmann M., Krause S., Kolb H.J., Neubauer A., Hossfeld D.K., Nerl C., Gratwohl A., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31:2398–2406. doi: 10.1038/leu.2017.253.
59. Soverini S., Bavaro L., De Benedittis C., Martelli M., Iurlo A., Orofino N., Sica S., Sora F., Lunghi F., Ciceri F., et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with non-optimal response: The NEXT-in-CML study. *Blood J. Am. Soc. Hematol*. 2020;135:534–541

60. Cortes J., Lomaia E., Turkina A., Moiraghi B., Sutton U.M., Pavlovsky C., Kim D.W. Interim analysis from the OPTIC trial-A dose-ranging study of 3 starting doses of ponatinib. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:S234.
61. Hehlmann R., Voskanyan A., Lauseker M., Pfirrmann M., Kalmanti L., Rinaldetti S., Kohlbrenner K., Haferlach C., Schlegelberger B., Fabarius A., et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia.* 2020;34:2074–2086. doi: 10.1038/s41375-020-0826-9
62. Mohty M., Yong A.S.M., Szydlo R., Apperley J.F., Melo J.V. The polycomb group BMI1 gene is a molecular marker for predicting prognosis of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110:380–383. doi: 10.1182/blood-2006-12-065599.
63. Ko T.K., Javed A., Lee K.L., Pathiraja T.N., Liu X., Malik S., Soh S.X., Heng X.T., Takahashi N., Tan J.H.J., et al. An integrative model of pathway convergence in genetically heterogeneous blast crisis chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2020;135:2337–2353. doi: 10.1182/blood.2020004834
64. Hughes T.P., Saglio G., Larson R.A., Kantarjian H.M., Kim D.N.-W., Issaragrisil S., Le Coutre P., Etienne G., Boquimpani C., Clark R.E., et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: Enestnd 10-year analysis. *Blood.* 2019;134:2924. doi: 10.1182/blood-2019-128761.
65. Machova-Polakova K., Zizkova H., Zuna J., Motlova E., Hovorkova L., Gottschalk A., Glauche I., Koblihova J., Pecherkova P., Klamova H., et al. Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: A traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia.* 2020 doi: 10.1038/s41375-020-0882-1.
66. Rousselot P., Loiseau C., Delord M., Cayuela J.M., Spentchian M. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv.* 2020;4:3034–3040. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001772
67. Legros L., Nicolini F.E., Etienne G., Rousselot P., Rea D., Giraudier S., Guerci-Bresler A., Huguet F., Gardembas M., Escoffre M., et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2017;123:4403–4410. doi: 10.1002/cncr.30885.
68. Chelysheva E., Aleshin S., Polushkina E., Shmakov R., Shokhin I., Chilov G., Turkina A. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukemia: Case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2018;10:e2018027. doi: 10.4084/mjhid.2018.027.

**Наиболее часто встречающиеся хромосомные и молекулярные изменения при ХМПЗ**

<b>Нозология</b>	<b>Данные ЦГ и FISH</b>	<b>Молекулярно-генетические маркеры</b>
ХМЛ	t(9;22)(q34;q11)	BCR/ABL
Хронический нейтрофильный лейкоз	+8,+9, del(20q),t(4;11)(q21;23)	MLL-FLJ1-849
Хронический эозинофильный лейкоз	del(4)(q12q12)+8, I(17q), 8p11	PDGFRA/FIP1L1
Истинная полицитемия	+8,+9, del(20q), del(13q), del(1p)	PRV-1 Jak-2 V617F
Хронический идиопатический миелофиброз	del(13q), del3p24, +8,+9,del(20q), частичная трисомия 1q	Jak-2 V617F MPL W515/K (Ген тромбопоэтинового рецептора)
Эссенциальная тромбоцитемия	Редко - del(13q), +8,+9	Jak-2 V617F

Adapted from <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskie-mieloproliferativnye-zabolevaniya-sovremennoe-sostoyanie-voprosa>, Last review in April, 2023

Дифференциальный диагноз ХМЛ				
	Хронический миелолейкоз (хроническая фаза)	ХММЛ	Атипичный ХМЛ	МДС/ХМПЗ
<b>Картина ОАК</b>	< 15 % бластных клеток, < 20% базофилов в периферической крови.	Персистирующий моноцитоз $\geq 1 \times 10^9 / L$ , моноциты $\geq 10\%$ от количества лейкоцитов. Моноцитоз сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев	Лейкоцитоз в периферической крови за счет увеличения количества нейтрофилов и их предшественников (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), включающей $\geq 10\%$ от лейкоцитов)	Анемия, ассоциированная с дисплазией эритроидного ростка с/или мультилинейной дисплазией, $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, < 1% бластов в периферической крови. Тромбоцитоз $\geq 450 \times 10^9/L$
<b>Картина костного мозга</b>	< 15 % бластных клеток в костном мозге	<20% бластов в КМ	Гиперклеточный КМ с гранулоцитарной пролиферацией и дисплазией гранулоцитов, с/или дисплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростков. <20% бластов в костном мозге	Дисплазия эритроидного ростка с/или мультилинейной дисплазией, $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, < 5% бластов в костном мозге
<b>Генетические мутации</b>	Транслокация t(9;22). Дополнительные хромосомные aberrации в клетках Ph + (трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19), комплексный кариотип или аномалии 3q26.2	Клональная цитогенетическая и молекулярно-генетическая поломка присутствующая в гемопозитических клетках	Не доказанные перестройки PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1, или PCM1-JAK2	Наличие мутации SF3B1 или, отсутствие мутации SF3B, отсутствие в анамнезе цитотоксической или колони стимулирующей терапии, которые могут быть причиной развития МДС/МПЗ. Отсутствие BCR-ABL1, отсутствие



				перестроек PDGFRA, PDGF RB, или FGFR1; или PCM1-JAK2; отсутствие (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) или del(5q)
--	--	--	--	--