

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А. В.

Реферат

На тему: «Миелофиброз»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

Корошич
Моргун
13.06.18
С.И. Моргунов
Уфимов

г. Красноярск, 2018 год.

Оглавление

Введение	3
Этиология и патогенез	3
Клиническая картина.....	5
Диагностика	6
Дифференциальная диагностика.....	8
Диагностические критерии ПМФ.....	8
Классификация ПМФ.....	10
Лечение	14
Заключение.....	20
Список литературы.....	21

Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ) — это миелопролиферативное новообразование, которое характеризуется клональным расстройством полипотентной гемопоэтической стволовой клетки, фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом. Сходными по патогенезу и клиническому течению состояниями являются постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброзы, развивающиеся в исходе истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). Дифференциальная диагностика между ПМФ и этими состояниями часто представляет значительные трудности, особенно при первичной диагностике ИП и ЭТ в стадии фиброза, хотя к настоящему времени подходы к лечению миелофиброза, как первичного, так и постполицитемического или посттромбоцитемического, существенно не различаются.

ПМФ — редкое заболевание: число впервые выявленных больных в год составляет приблизительно 1:100000 населения. Соотношение женщин/мужчин составляет 2:1; медиана возраста ко времени заболевания — 61,8 года. Медиана выживаемости при ПМФ составляет около 6–7 лет, но может колебаться от нескольких месяцев до 10 лет и более. Заболевание часто осложняется прогрессирующей анемией, выраженной спленомегалией с присоединением симптомов опухолевой интоксикации. Причинами смерти больных могут служить бластная трансформация (около 20 % случаев), прогрессирование заболевания с глубокой цитопенией, инфекции и осложнения, связанные с тромбозами, портальной гипертензией с развитием кровотечений.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой возникновения считается предрасположенность к болезни, которая реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной гемопоэтической клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации.

Молекулярно-генетические механизмы, приводящие к развитию ПМФ, широко изучаются в настоящее время. Известно, что у большинства больных ПМФ встречается точечная мутация в гене янускиназы (*JAK*) — перестройка *JAK2V617F*

рецептора эритропоэтина или *CALR* (кальретикулин), либо более редкие мутации генов *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH1/IDH2*, *LNK*, *EZH2*, *IKZF1/IKaros*. Перечисленные мутации не являются специфичными для ПМФ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни могут быть активация *JAK2* киназы, мутации в генах *CALR* или рецептора тромбопоэтина *MPL*, потеря функции гена *LNK* белка SH2D3, ингибирующего активность *JAK2*. Ключевым моментом патогенеза ПМФ является возникновение мутаций в генах JAKSTAT сигнального пути и рецептора тромбопоэтина *MPL*, что приводит к стимуляции пролиферации клеток.

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

Клинические проявления заболевания тесно связаны с его патогенезом. Так, повышенная продукция цитокинов, приводит к развитию опухолевой интоксикации. Выход миелоидных предшественников в периферическую кровь обуславливает появление очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. Повышение количества лейкоцитов и тромбоцитов сопряжено с нарушением

микроциркуляции и развитием тромбозов. Гепатоспленомегалия обуславливает повышение давления в системе воротной вены с возможностью развития синдрома портальной гипертензии.

Нарушения микроциркуляции в сосудах приводят к ухудшению течения сопутствующих заболеваний и в первую очередь – сердечно-сосудистых. Прогрессирование фиброза костного мозга с развитием остеосклероза вызывает сокращение плацдарма кроветворения со всеми вытекающими последствиями: нарастают анемия с классическими проявлениями, лейкопения с увеличением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопения с высокой вероятностью спонтанных кровотечений. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к появлению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации, вследствие чего развивается бластный криз ПМФ.

Клиническая картина

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

- *синдрома опухолевой интоксикации* – прогрессирующая слабость, не всегда соответствующая степени тяжести анемии, снижение аппетита, потеря веса, субфебрильная температура, потливость, боли в костях, суставах, кожный зуд, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- *синдрома опухолевой пролиферации* – боли и чувство тяжести в левом боку, связанные с увеличением размеров селезенки, которое можно определить при пальпаторном исследовании более чем у 90 % больных. Нередко обнаруживается увеличение размеров печени. При длительном течении заболевания очаги экстрамедуллярного кроветворения выявляются в лимфатических узлах, позже в мягких тканях конечностей и др.;

- *анемического синдрома* – общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- *тромботических осложнений* – тромбозы и тромбоэмболии сосудов различных органов и тканей, которые могут возникать даже при бессимптомном течении ПМФ и нередко служат поводом к обследованию и установлению диагноза;
- *инфекционных осложнений* – развитие оппортунистических или более тяжелое течение обычных инфекций;
- *геморрагического синдрома* – кровоточивость, петехии, кровоизлияния – может проявляться как при тромбоцитопении, так и при гипертромбоцитозе и вторичном дефиците фактора Виллебранда в связи с постоянной диссеминированной агрегацией тромбоцитов. Причиной геморрагических проявлений может быть и коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии.

Диагностика

Обязательные исследования

Клинические исследования:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр: осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, пищеварительного тракта, почек;
- оценка сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение);

Лабораторные исследования:

- клинический анализ крови (гематокрит, ретикулоциты, тромбоциты, MCV, MCH, RDW, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ);
- биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза);

- коагулограмма (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АПТВ, ТВ);
- маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, реакция Вассермана, ВИЧ 1, 2-го типов;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови: качественная ПЦР на наличие мутации *JAK2V617F*, *JAK2*, *CALR* или *MPL*;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;
- цитологическое исследование аспирата костного мозга;
- стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга.

Инструментальные методы:

УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены.

Исследования при наличии показаний:

- исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, ОЖСС, насыщение трансферрина железом), концентрация эритропоэтина сыворотки крови. В случае анемии;
- общий анализ мочи (наличие уратов, лейкоцитурии, бактериурии);
 - молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2V617F* и дикого типов гена *JAK2* методом ПЦР-РВ. При наличии возможности;
- маркеры наследственной тромбофилии, коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомидином), гомоцистеин. При наличии тромбозов;
- МРТ брюшной полости с определением объема селезенки. При остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен;
- ФГДС с оценкой вен пищевода; колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии);

- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек.

Дифференциальная диагностика

Состояние	Примеры
Злокачественные новообразования	Злокачественные процессы с метастазами в костный мозг; Лимфома Ходжкина; Лейкемии (в частности хронический миелогенный лейкоз); Множественная миелома; Неходжкинская лимфома; Истинная полицитемия (от 15 до 30% пациентов в фазе истощения); Эссенциальная тромбоцитемия
Инфекции	Остеомиелит; Туберкулез
Первичная легочная гипертензия	-
Токсины	Бензол; Диоксид тория; X- или γ -ионизирующее излучение
Аутоиммунные заболевания (редко)	СКВ; Системный склероз

Диагностические критерии ПМФ

С целью верификации диагноза «первичный миелофиброз» международной рабочей группой в 2007 г. разработаны диагностические критерии, утвержденные ВОЗ и широко использующиеся в настоящее время для постановки этого диагноза. Критерии разделяются на большие и малые.

Большие критерии:

1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза).
2. Не соответствует критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.
3. Обнаружение *JAK2V617F* или других клональных маркеров или отсутствие признаков реактивного миелофиброза.

Малые критерии:

1. Лейкоэритробластоз периферической крови.
2. Повышение уровня ЛДГ.
3. Анемия.
4. Пальпируемая спленомегалия.

Для установления диагноза «первичный миелофиброз» необходимо наличие 3 больших и не менее 2 малых критериев.

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

Большие критерии:

1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза).
2. Не соответствует критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.
3. Обнаружение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*.

Малые критерии:

1. Наличие клональных маркеров (например, аберрантного кариотипа) или отсутствие признаков реактивного фиброза костного мозга.
2. Наличие анемии или пальпируемой спленомегалии.
3. Наличие лейкоэритробластоза периферической крови или повышение уровня ЛДГ крови.

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

Классификация ПМФ

Гистологическая оценка степени фиброза костного мозга (шкала Европейского консенсуса патоморфологов):

По гистологической характеристике выделяют *префибротическую* (по Европейской системе градации MF-0, MF-1) и *фиброзную* стадии заболевания (по Европейской системе градации MF-2, MF-3).

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

В течении ПМФ выделяют 2 фазы: хроническую фазу и терминальную фазу бластной трансформации, или бластный криз. ПМФ может быть выявлен на любом этапе своего течения. *Хроническая фаза* является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90 %) впервые выявленных больных. Наиболее часто встречающимися симптомами хронической фазы заболевания являются

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

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

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

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> • Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+) - зависимость от гемотрансфузий - тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ - неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип) 	
0 – низкий	ОВ 15,4 года
1 – промежуточный-1	ОВ 6,5 года
2-3 – промежуточный-2	ОВ 2,9 года
≥ 4 – высокий	ОВ 1,3 года

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

Классификация по степени риска соответственно баллам по системе DIPSS+ следующая:

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

В табл. 1 и 2 приведены системы IPSS, DIPSS и DIPSS+ с указанием балльной оценки признаков.

Таблица 1. Подсчет рисков по системам стратификации IPSS и DIPSS

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

Таблица 2. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Группа риска по DIPSS	

низкий	0
промежуточный-1	1
промежуточный-2	2
высокий	3
Зависимость от гемотрансфузий*	1
Уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1
Неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип)	1

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

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

Таблица 3. Подсчет риска по системе стратификации MIPSS

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

Таблица 4. Определение прогноза по системе стратификации MIPSS

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

Промежуточный-2	2,0–3,5	6,4	9,9
Высокий	4,0 и более	1,9	36,5

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

Лечение

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

В фазе бластного криза лечение осуществляется по программам терапии острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных. Для купирования анемии проводятся переливания эритроцитсодержащих сред. При наличии тромбоцитопении с риском развития жизнеугрожающих кровотечений прибегают к переливанию тромбоцитарного концентрата. Инфекционные осложнения, часто возникающие на фоне лейкопении, требуют активной противомикробной терапии. До окончания обследования при первоначальной постановке диагноза для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза, особенно на фоне спленомегалии, используется гидроксикарбамид (Гидреа) в дозе 10–40 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

После определения группы риска ПМФ должна применяться специальная адаптированная терапия.

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

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS);

- наличие и степень выраженности конституциональных симптомов и спленомегалии;
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) (гемопоэтических стволовых клеток).

В общем виде рекомендуемый алгоритм лечения больных ПМФ приведен на рис.4.



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

Алло-ТКМ (гемопоэтических стволовых клеток) может применяться у ограниченного числа пациентов, когда риск возникающих осложнений меньше предполагаемого риска прогрессирования заболевания и вероятная продолжительность жизни может быть увеличена с помощью данного метода лечения. Существенно ограничивают использование алло-ТКМ патогенетические особенности заболевания, связанные с поражением стромы костного мозга, обуславливающие плохое приживление трансплантата.

Медикаментозные препараты остаются основным средством лечения больных ПМФ. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но, при правильном

подходе, позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных.

Традиционными средствами, применяющимися для лечения ПМФ, являются *цитостатики*: гидроксикарбамид (гидреа), цитозар (цитарабин), меркаптопурин и др., которые назначаются, как правило, в качестве монотерапии в малых дозах, подобранных индивидуально с учетом эффективности и переносимости у каждого конкретного пациента. Так, гидроксимочевина назначается в дозе 10–40 мг/кг/сут, меркаптопурин – 1–2 мг/кг/сут, цитарабин – 10–20 мг/м²/сут 10-14 дней каждый месяц. Целью применения цитостатических средств является сдерживание пролиферации опухолевой ткани и контроль показателей крови.

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

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

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

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

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

прием доз ацетилсалициловой кислоты. Применение препаратов-иммуномодуляторов категорически запрещается женщинам детородного возраста без адекватной контрацепции.

Арсенал лекарственных препаратов, используемых при лечении больных ПМФ, постоянно пополняется. Так, большие перспективы улучшения выживаемости и качества жизни больных связаны с недавно разработанными *ингибиторами янускиназ* – медикаментами, блокирующими активность *JAK2*-киназ. Данные лекарственные средства – первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. Эти препараты влияют и на мутантный (*JAK2V617F*) и на «дикий» тип *JAK*-киназ, что делает их эффективными и при лечении больных ПМФ с негативной мутацией *JAK2V617F*. В России для лечения пациентов с ПМФ и миелофиброзом, развившимся на фоне истинной полицитемии (постполицитемическим) и эссенциальной тромбоцитемии (посттромбоцитемическим), зарегистрирован и разрешен к применению препарат Джакави (руксолитиниб). Рекомендуемая начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в день для пациентов с уровнем тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в день внутрь.

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

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

Проведение алло-ТКМ может быть рекомендовано больным ПМФ промежуточного-2 и высокого риска по системам IPSS и DIPSS+ преимущественно молодого возраста при длительности заболевания не более 1–2 лет. При массивной спленомегалии с синдромом гиперспленизма, компрессией внутренних органов и сосудов и недостаточном эффекте медикаментозной терапии, нарастающей кахексии показана спленэктомия. У большинства больных после спленэктомии происходит уменьшение конституциональных симптомов и выраженности цитопении. ОВ пациентов после спленэктомии составляет около 2 лет и не влияет на общую продолжительность жизни больных ПМФ, при этом тромбоцитопения до спленэктомии является фактором, негативно влияющим на продолжительность жизни. Послеоперационная летальность достигает 5–10 %.

Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде является тромбоз абдоминальных вен, кровотечения и инфекции, которые возникают у 30–50 % пациентов.

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

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

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

Заключение

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

Создана международная унифицированная система критериев диагностики, прогноза, мониторинга и оценки ответа на лечение. В течении ПМФ выделяют хроническую фазу и фазу бластного криза, отражающие степень прогрессирования заболевания. Для определения прогноза и терапевтической тактики используются системы стратификации больных по группам риска – IPSS, DIPSS и DIPSS+. Существующие методы лечения ПМФ направлены на сдерживание прогрессирования заболевания, профилактику осложнений и купирование его проявлений. Вместе с тем в практику терапии ПМФ внедряются новые инновационные лекарственные препараты – иммуномодуляторы и ингибиторы янускиназ. Последние обладают таргетным, прицельным механизмом

действия, направленным на коррекцию ключевого звена патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK2-STAT. Это дает основание надеяться на значительное повышение результатов лечения опухолевого процесса с повышением продолжительности и качества жизни больных ПМФ.

Список литературы

1. Таргетная терапия миелофиброза / О. Ю. Виноградова, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. - № 4. - С. 471-478.
2. Абдулкадыров, К. М. Первичный миелофиброз: собственный опыт и новое в диагностике и лечении / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т.10. - № 2. – С. 26-36.
3. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А. Л. Меликян, А. Г. Туркина, К. М. Абдулкадыров [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2014. – Т.59. - № 4. – С. 31-56.