

ГЕМАТОЛОГИЯ

УДК 616.155.194.76-085

Алексеева А.Н., Очирова О.Е., Содномова Л.Б., Жалсанова Э.Б.**СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И ПОСТ-ПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ****ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»
Министерства здравоохранения Республики Бурятия
(670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, Россия)**

Актуальность проблемы обусловлена низкой эффективностью лечения и плохим прогнозом миелофиброза до последнего времени. Миелофиброз является угрожающим жизни злокачественным новообразованием крови с неблагоприятным прогнозом и ограниченным количеством вариантов лечения. По результатам исследований у больных миелофиброзом наблюдается уменьшение ожидаемой продолжительности жизни с медианой 5,7 лет. Хотя аллогенная трансплантация стволовых клеток может привести к излечению миелофиброза, данная процедура сопровождается значительной частотой осложнений и связанной с ней смертностью, таким образом, её проведение возможно менее чем у 5 % больных молодого возраста с хорошим состоянием здоровья. Появление нового эффективного и безопасного препарата для лечения миелофиброза Джакави позволит добиться лучшего качества жизни и снижения симптомов у пациентов с данной патологией.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности руксолитиниба у пациентов с диагнозами первичный миелофиброз и пост-полицитемический миелофиброз, находившихся на лечении в гематологическом отделении РКБ им. Н.А. Семашко.

Полученные результаты соответствуют данным, полученным на больших группах больных в исследованиях 3-й фазы COMFORT-I и COMFORT-II.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, мутация-JAK2, хМПЗ, таргетная терапия

ADVANCED THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY AND POSTPOLYCYTHEMIC MYELOFIBROSIS**Alekseeva A.N., Ochirova O.E., Sodnomova L.B., Zhalsanova E.B.****N.A. Semashko Republic Clinical Hospital
(670031, Ulan-Ude, ul. Pavlova, 12, Russian Federation)**

Ph-negative myeloproliferative neoplasm are the group of hematologic disorders which includes primary myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocytemia and several rare diseases. After the discovery of V617F gain-of-function mutation the new period of diagnostics, treatment and evaluating of MPN prognosis began. At the current moment several molecules inhibiting JAK2 function are developed.

Advanced therapy in patients with primary and post-polycythemic myelofibrosis included molecules inhibiting JAK2 function resulted in rapid and durable improvements in splenomegaly and disease-related symptoms in the phase 3 trials COMFORT-I and COMFORT-II.

The effectiveness of the advanced therapy included molecule inhibiting JAK2 was evaluated in three patients with primary myelofibrosis and post-polycythemic myelofibrosis. All represented clinical cases demonstrated positive dynamics of the disease manifested in spleen size reduction, improvement of the symptoms and in one case in reduction of blood transfusions.

None of three patients met serious adverse events leading to dose reduction or discontinuation of the molecule inhibiting JAK2. Target agents therapy demonstrated high treatment rates in patients with primary and post-polycythemic myelofibrosis. Thus, it is clearly necessary to perform molecular diagnosis, screening tests at early stages of the chronic myeloproliferative disease for the selection of patients in need for specific treatment.

Key words: primary myelofibrosis, JAK-2, xMPN, target therapy

Классические хронические Ph¹-негативные миелолипролиферативные заболевания (хМПЗ) – группа болезней, которая, согласно классификации ВОЗ 2008 г., включает в себя истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) и несколько редких заболеваний [1]. Еще до недавнего времени основными видами терапии данной группы заболеваний были циторедуктивные препараты, в основном гидроксимочевина,

на, иммуномодулирующие препараты (интерферон), аллогенная трансплантация костного мозга [3].

После открытия активирующей мутации JAK-2 V617F начался новый период в диагностике и оценке прогноза больных с хМПЗ [2]. Были выявлены и другие молекулярные маркеры, связанные с развитием данной группы заболеваний, такие как MPL и cal-R [2].

После выявления биологических мишеней развития заболевания начался поиск таргетных препа-

ратов, способных эффективно подавлять функцию белков, ответственных за развитие хМПЗ [4].

Первой мишенью, к которой были подобраны соответствующие ингибиторы, был белок JAK-2 [5]. В настоящее время разработано несколько молекул, ингибирующих функцию JAK-2, которые находятся на разных стадиях испытаний. Первым и пока единственным препаратом, который успешно прошёл все этапы клинических исследований, доказав свою эффективность у пациентов с первичным миелофиброзом, пост-полицитемическим и пост-тромбоцитемическим миелофиброзом, а также с истинной полицитемией, является руксолитиниб (INCW018424, Джакави) [5, 6]. Препарат показан пациентам группы промежуточного и высокого риска, пациентам группы низкого риска с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом, другими цитостатиками или ИФН- α . Руксолитиниб также может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК [3].

В статье представлены результаты терапии руксолитинибом трех пациентов с диагнозами первичный миелофиброз и пост-полицитемический миелофиброз, которые наблюдаются на базе гематологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия.

Препарат руксолитиниб входит в клинический протокол лечения Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний, согласно национальным рекомендациям гематологического общества (2014, 2016 гг.) [3]. Все три пациента дали согласие на проведение терапии данным препаратом, информированы о возможных нежелательных лекарственных реакциях.

Целью работы была оценка эффективности препарата при лечении соответствующей патологии у пациентов и сравнение полученных результатов с данными, представленными в публикациях официальных результатов 3-й фазы клинических исследований препарата. Оценка состояния больных проведена в начале терапии и в марте 2016 г.

Больной П., 73 года, Диагноз: Истинная полицитемия. Пост-полицитемический миелофиброз. Гепатоспленомегалия. JAK-2 V617F+. IPSS-высокий риск. Анемия тяжелой степени тяжести.

Наблюдается с 2006 г., когда во время стационарного лечения в гастроэнтерологическом отделении РКБ по поводу язвенной болезни желудка были выявлены гепатоспленомегалия и эритроцитоз. Консультирован гематологом, на основании трехростковой гиперплазии в гемограмме и спленомегалии (площадь селезенки – 85 см²) выставлен диагноз: истинная полицитемия. Начало заболевания сопровождалось характерными жалобами на боли ноющего характера, тяжесть, дискомфорт в левом подреберье, общую слабость, головокружение, потливость, кожный зуд. Основное лечение состояло из приёма гидреа 500 мг 2 раза в сутки и гемозксфузий с замещением объема циркулирующей крови. В марте 2013 г.

ухудшение, сопровождаемое усилением болей в левом подреберье. В марте 2014 г. проведено молекулярное исследование, выявлено наличие мутации JAK-2 V617F. В анализе крови (ОАК) от 26.01.2015 г.: Hb – 55 г/л, LeI – $8,1 \times 10^9$ /л, Tr – 166×10^9 /л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, до бластов – 5 %. По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 23.01.2015 г.: спленомегалия (площадь селезенки – 228 см²). По данным трепанобиопсии подвздошной кости от 27.01.2015 г.: пост-полицитемический миелофиброз. К проводимой терапии добавлены гемотрансфузии. В дальнейшем наблюдалась отрицательная динамика показателей крови. ОАК от 18.05.2015 г.: Hb – 88 г/л, Эр – $2,66 \times 10^{12}$ /л, LeI – $9,61 \times 10^9$ /л, Tr – 345×10^9 /л, Ret – 16 %, бласты – 3 %, метамиелоциты – 8 %. Прогрессировала спленомегалия (селезенка занимала всю брюшную полость), больной ежемесячно госпитализировался в отделение гематологии РКБ для проведения гемотрансфузий.

В ноябре 2015 г. начата терапия руксолитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

На фоне терапии значительно сократились размеры селезенки, уменьшилась выраженность конституциональных симптомов, восстановился вес, наблюдается положительная динамика показателей крови: Hb – 89 г/л, LeI – $6,7 \times 10^9$ /л, Tr – 198×10^9 /л, бластные элементы отсутствуют. Уменьшилось количество жалоб и выраженность симптомов, таких как боли и дискомфорт в области левого подреберья, кожный зуд, потливость. По данным УЗИ ОБП от 10.02.2016 г. наблюдалось уменьшение размеров селезенки: площадь селезенки – 100 см². Терапия руксолитинибом у пациента продолжена.

Больной С., 75 лет, диагноз: Истинная полицитемия. Постполицитемический миелофиброз. JAK-2 V617F+. Гепатоспленомегалия. IPSS – высокий риск. Анемия средней степени тяжести.

Болен с 1982 г. При обследовании выявлен эритроцитоз с Hb 210 г/л, по результатам дальнейшого обследования поставлен диагноз: истинная полицитемия. На учете у гематолога с 2000 г. с диагнозом пост-полицитемический миелофиброз. Получал лечение препаратами гидроксимочевины и дезагрегантами. При госпитализации по поводу приступа подагры в ОАК от 24.05.2011 г.: Hb – 82 г/л, LeI – $4,0 \times 10^9$ /л, м/л – 14 %, ю – 4 %, п – 15 %, с – 34 %, э – 5 %, б – 1 %, м – 1 %, л – 26 %, ретикулоциты – 54 %, СОЭ – 10 мм/ч, спленомегалия до уровня пупка. В декабре 2011 г., учитывая отсутствие эффекта от гидроксимочевины, проводилась терапия 6-меркаптопурином, на фоне чего селезенка стала мягче, несколько меньше в размерах. Затем проводилась терапия малыми дозами циторабина, значимого положительного эффекта не получено. По данным компьютерной томографии (КТ) ОБП от 23.11.2012 г.: признаки выраженной гепатоспленомегалии (с преобладанием спленомегалии), асцита, расширения вен брюшной полости (портальная гипертензия). По данным трепанобиопсии от 22.02.2012 г.: кроветворный костный мозг с субтотальным миелофиброзом. Во время стационарного лечения в июне 2013 г. проводилась терапия гидроксимочевиной в дозе 1500 мг/сут., на

фоне чего отмечалось некоторое улучшение состояния в виде уменьшения болевого синдрома, астено-вегетативного и интоксикационного синдромов.

Терапия препаратом руксолинитиб начата в марте 2015 г. в стартовой дозе 5 мг 2 раза в день. На фоне лечения наблюдается положительная динамика: уменьшение размеров селезёнки (по данным УЗИ ОБП от 10.03.2015 г. площадь селезёнки – 350 см², от 20.03.2015 г. площадь селезёнки – 279 см²), редукция геморрагического синдрома, уменьшение проявлений конституционального синдрома, отёков нижних конечностей, повышение двигательной активности. ОАК: Hb – 79 г/л, Эр – $3,24 \times 10^{12}/л$, Lei – $6,25 \times 10^9/л$, Тг – $148 \times 10^9/л$, незрелые формы в формуле отсутствуют. С мая 2015 г. была увеличена доза препарата до 20 мг/сутки, отмечается редукция конституциональных симптомов, дальнейшее уменьшение размеров селезёнки. Состояние пациента удовлетворительное, показатели гемограммы в пределах референсных значений, уменьшилась степень выраженности спленомегалии – при проведении УЗИ ОБП в динамике площадь селезёнки – 112 см². ОАК: Hb – 112 г/л, Эр – $5,29 \times 10^{12}/л$, Л – $6,25 \times 10^9/л$, Тг – $293 \times 10^9/л$, терапия продолжена в прежнем объёме.

Больной Д., 38 лет. Диагноз: Первичный миелофиброз, JAK-2 – негативный, IPSS – промежуточный риск 2, del13q. Массивная спленомегалия. Тромбоцитопатия (нарушение АДФ, коллаген индуцированной агрегации тромбоцитов), B12-дефицитная анемия, алиментарного генеза. Гемангиома селезёнки.

Обратился к врачу в марте 2012 г., когда самостоятельно обнаружил увеличенную селезёнку. УЗИ ОБП от 01.06.2012 г.: массивная спленомегалия – 355 см², очаговое образование с неровными контурами в воротах селезёнки размерами до 52 × 56 мм, умеренная гепатомегалия. По данным ОАК от 11.09.2012 г.: Hb – 102 г/л, Эр – $3,29 \times 10^{12}/л$, Л – $13,1 \times 10^9/л$, Тр – $220 \times 10^9/л$, сдвиг формулы влево до миелоцитов. Цитогенетическое и исследование костного мозга и молекулярное исследование периферической крови в сентябре 2012 г. выявили филадельфийскую хромосому (в 2 из 6 проанализированных метафаз) и экспрессию химерного гена Bcr-abl 0,7 %. В связи с полученными данными была начата терапия иматинибом в дозировке 400 мг/сут. По данным трепанобиопсии от 10.01.2013 г.: миелосклероз, полиморфизм мегакариоцитов. Цитогенетические и молекулярное исследования в динамике: Ph-хромосома и экспрессия bcr-abl не выявлены. С января 2013 г. начата терапия гидреа по 500 мг 1 раз/сут. По данным УЗИ ОБП от 02.07.2013 г.: массивная спленомегалия – 205 см².

По данным молекулярного исследования мутация JAK-2 V617F не обнаружена. Цитогенетическое исследование костного мозга от 05.09.2013 г.: 46XY,del(13)(q12q22)7/46,XY

Терапию руксолинитибом удалось начать с января 2016 г. в дозировке 20 мг 2 раза в сутки. Переносимость терапии удовлетворительная. На фоне лечения селезёнка значительно уменьшилась в размерах, нижний край пальпируется на уровне пупка (осмотр 10.02.2016 г., в то время как при осмотре

18.12.2015 г. селезёнка занимала всю брюшную полость), безболезненная. По данным УЗИ ОБП от 17.02.2016 г. выявлены гепатомегалия (правая доля 14,7 см, левая доля 7,5 см, контуры ровные, эхогенность обычная), выраженная спленомегалия – площадь 240 см², контуры ровные. Сохраняются отеки до средней трети голени. У пациента наблюдалась положительная динамика показателей крови с уменьшением количества незрелых форм в формуле, снижение уровня ЛДГ. По данным ОАК от 10.02.2016 г.: Hb – 108 г/л, Эр – $3,64 \times 10^{12}/л$, Л – $8,04 \times 10^9/л$, Тг – $293 \times 10^9/л$, Ret – 33 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленных клинических случаях после начала терапии руксолинитибом у всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика заболевания – уменьшение симптомов миелофиброза (в том числе спленомегалии), нормализация показателей крови и в одном из наблюдений – снижение потребности в гемотрансфузиях. Ни в одном из трёх случаев мы не наблюдали серьёзных нежелательных явлений, которые бы приводили к частичной или полной отмене терапии руксолинитибом. Сделать какие-либо статистические выводы по трём больным не представляется возможным, однако нельзя не отметить, что результаты терапии руксолинитибом у них подтверждают данные, которые были представлены на больших группах больных в исследованиях 3-й фазы COMFORT-I и COMFORT-II. В заключение можно сказать, что новый метод терапии xMP3 на практике демонстрирует высокую эффективность, и, соответственно, есть необходимость проведения молекулярной диагностики/скрининга на ранних стадиях заболевания для отбора пациентов, нуждающихся в специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Воробьев А.Н. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2007. – Т. 4. – С. 276– 288.
Vorobyov AN. (2007). Manual on hematology [Руководство по гематологии]. Moskva, (4), 276- 288.
2. Ковригина А.М., Байков В.В. Патоморфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза: Учебное пособие. – М., СПб., 2014. – 64 с.
Kovrigina AM, Baykov VV. (2014). Pathomorphological differential diagnostics of primary myelofibrosis [Патоморфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза: Учебное пособие]. Moskva, Sankt-Peterburg, 11-49.
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний // Гематология и трансфузиология. – 2014. – № 4. – С. 34–44.
Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, Zaritskiy AY. (2014). Clinical guidelines on diagnostics and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii Ph-negativnykh mieloproliferativnykh zabolevaniy]. Gematologiya i transfuziologiya, (4), 34-44.

4. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови // Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. – М., 2012. – С. 69–82.

Savchenko VG. (2012). Program treatment of blood diseases [Programmnoe lechenie zabolovaniy sistemy krovi]. *Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolovaniy sistemy krovi*. Moskva, 69-82.

5. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T,

Barosi G. (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New Eng. J. Med.*, 366, 787-798.

6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Di Persio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New Eng. J. Med.*, 366, 799-807.

Сведения об авторах Information about the authors

Алексеева Анна Николаевна – врач-гематолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел. (3012) 23-08-16; e-mail: 4444anna_alekseeva@mail.ru)

Alekseeva Anna Nikolaevna – Haematologist at N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (670031, Ulan-Ude, ul. Pavlova, 12; tel. (3012) 23-08-16; e-mail: 4444anna_alekseeva@mail.ru)

Очирова Оксана Ешеевна – заведующая гематологическим отделением ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (e-mail: okso4irova@mail.ru)

Ochirova Oksana Esheyevna – Head of the Haematology Department of N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (e-mail: okso4irova@mail.ru)

Содномова Лариса Балдановна – врач-кардиолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (e-mail: Lar43099701@yandex.ru)

Sodnomova Larisa Baldanovna – Cardiologist at N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (e-mail: Lar43099701@yandex.ru)

Жалсанова Эржена Баировна – врач-гематолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (e-mail: e.zhalsanova@mail.ru)

Zhalsanova Erzhena Bairovna – Haematologist at N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (e-mail: e.zhalsanova@mail.ru)