

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Меликян А.Л.^{1*}, Суборцева И.Н.¹, Куликов С.М.¹, Чабаева Ю.А.¹, Гилязитдинова Е.А.¹, Новоселов К.П.², Князева Е.А.², Егорова А.С.², Степочкин И.С.², Королева Е.В.³, Сычева Т.М.⁴, Бельгесова В.П.⁴, Путинцева А.Ю.⁵, Сендерова О.М.⁶, Васильева И.В.⁷, Комарцева Е.Ю.⁸, Каплина А.А.⁸, Бахтина В.И.⁹, Михалев М.А.⁹, Черных Ю.Б.¹⁰, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», 173008, г. Великий Новгород, Российская Федерация

³ ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Астраханская областная Александрово-Мариинская клиническая больница», 414056, г. Астрахань, Российская Федерация

⁵ ГУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», 644112, г. Омск, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», 664049, г. Иркутск, Российская Федерация

⁷ МБУ «Центральная городская больница № 7», 620137, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁸ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», 344015, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

¹⁰ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В РФ недостаточно данных о подходах к терапии истинной полицитемии (ИП) и миелофиброза (МФ), а также нет информации по оценке эффективности лечения в рамках рутинной клинической практики.

Цель: изучить подходы к лечению больных МФ (первичным миелофиброзом (ПМФ), постполицитемическим миелофиброзом (ППМФ) и посттромбоцитемическим миелофиброзом (ПТМФ) и ИП) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование были включены 2005 больных из 49 центров: ИП — 1019 (50,8 %), МФ — 986 (49,2 %) больных. Изучали пол, возраст, диагноз, продолжительность болезни, статус мутации гена JAK2 V617F, группы риска, качество жизни.

Результаты. Медиана возраста больных ИП составила 57 лет, МФ — 55 лет. У трети больных ИП гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга не проведено, при МФ трепанобиопсия менее чем в 10 % случаев не проводилась. При оценке риска тромботических осложнений ИП только 9,0 % больных отнесены к группе высокого риска, однако тромботические события зарегистрированы в 13,7 % случаев. В группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 39,8 % больных с МФ по индексу IPSS и 27,0 % — по индексу DIPSS. Более чем в 80 % случаев больные получали гидроксикарабамид. У 76,9 % больных МФ был получен ответ при терапии руксолитинибом на сроке 60 мес., но в качестве терапии первой линии его получали только 30 больных МФ. В качестве терапии второй линии руксолитиниб получили 183 (18,6 %) больных МФ и 54 (5,3 %) больных ИП во всей исследуемой группе. При анализе продолжительности жизни более чем 2000 больных удалось оценить общую выживаемость (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ), близкие к эпидемиологическим оценкам, что свидетельствует о сохраняющейся сложности терапии больных. Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию для всех препаратов, кроме терапии с руксолитинибом. Использование руксолитиниба позволило достичь ремиссии у большинства больных.

Заключение. Исследование позволило охарактеризовать результаты терапии и клинико-демографические особенности больных МПН. Существуют расхождения реальной клинической практики с алгоритмами диагностики и терапии, представленными в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, миелофиброз, истинная полицитемия, диагностические критерии, тромбоз, трепанобиопсия, таргетная терапия, выживаемость, многоцентровое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М., Чабаяева Ю.А., Гилязитдинова Е.А., Новоселов К.П., Князева Е.А., Егорова А.С., Степочкин И.С., Королева Е.В., Сычева Т.М., Бельгесова В.П., Путинцева А.Ю., Сендерова О.М., Васильева И.В., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Бахтина В.И., Михалев М.А., Черных Ю.Б., Паровичникова Е.Н. Лечение больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):320–335. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-320-335>

TREATMENT OF PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AND POLYSCYTHEMIA VERA WITH CONSTITUTIONAL SYMPTOMS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN THE RUSSIAN FEDERATION

Melikyan A.L.^{1*}, Subortseva I.N.¹, Kulikov S.M.¹, Chabaeva Yu.A.¹, Gilyazitdinova E.A.¹, Novoselov K.P.², Knyazeva E.A.², Egorova A.S.², Stepochkin I.S.², Koroleva E.V.³, Sycheva T.M.⁴, Belgesova V.P.⁴, Putintseva A.Yu.⁵, Senderova O.M.⁶, Vasil'eva I.V.⁷, Komartseva E.Yu.⁸, Kaplina A.A.⁸, Bakhtina V.I.⁹, Mikhalev M.A.⁹, Chernykh Yu.B.¹⁰, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Novgorod Regional Clinical Hospital, 173008, Veliky Novgorod, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital, 170036, Tver, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Hospital, 414056, Astrakhan, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital named after A.N. Kabanov, 644112, Omsk, Russian Federation

⁶ Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Russian Federation

⁷ Central Municipal Hospital No. 7, 620137, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸ Rostov Regional Clinical Hospital, 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁹ Krasnoyarsk State Medical University Named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁰ M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In the Russian Federation, there is insufficient data on approaches to the treatment of polycythemia vera (PV) and myelofibrosis (MF). There is also a lack of information on the assessment of treatment effectiveness in routine clinical practice.

Aim: to study treatment approaches for patients with MF (primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemic myelofibrosis (PPMF), post-thrombocytopenic myelofibrosis (PTMF)) and PV in routine clinical practice.

Materials and methods. A multicenter, non-interventional, prospective observational study included 2005 patients from 49 centers: PV — 1019 (50.8 %), MF — 986 (49.2 %) patients. Gender, age, diagnosis, disease duration, mutation status of the JAK2 V617F gene, risk groups, and quality of life were analyzed.

Results. The median age of patients with PV was 57 years, MF — 55 years. In one third of PV patients, a histological examination of the bone marrow trepan biopsy was not performed; in MF, trepanobiopsy was not conducted in less than 10 % of cases. When assessing the risk of thrombotic complications in PV, only 9.0 % of patients were classified as high-risk, yet thrombotic events were reported in 13.7 % of cases. According to the IPSS index, 39.8 % of MF patients were classified as intermediate-2 and high-risk, while 27.0 % were classified by the DIPSS index. In more than 80 % of cases, patients received

hydroxycarbamide. 76.9 % of MF patients responded to ruxolitinib therapy for a period of 60 months, but only 30 MF patients received it as first-line therapy. Ruxolitinib was used as second-line therapy in 183 (18.6 %) MF patients and 54 (5.3 %) PV patients in the entire study group. Analysis of survival in over 2,000 patients allowed for the evaluation of overall survival (OS) and event-free survival (EFS), which are close to epidemiological estimates, indicating the persistent complexity of treating these patients. The proportion of MF patients with progressive disease was comparable to the proportion of patients who responded to therapy for all drugs except ruxolitinib. The use of ruxolitinib made it possible to achieve remission in most patients.

Conclusion. The study characterized treatment outcomes and clinical-demographic features of patients with MPN. Discrepancies exist between real-world clinical practice and the diagnostic and therapeutic algorithms presented in the clinical guidelines.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, myelofibrosis, polycythemia vera, thrombosis, diagnostic criteria, trepanobiopsy, targeted therapy, treatment efficacy, survival, multicenter study

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was carried out with the support of Novartis Pharma LLC.

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kulikov S.M., Chabaeva Yu.A., Gilyazitdinova E.A., Novoselov K.P., Knyazeva E.A., Egorova A.S., Stepochkin I.S., Koroleva E.V., Sycheva T.M., Belgesova V.P., Putintseva A.Yu., Senderova O.M., Vasil'eva I.V., Komartseva E.Yu., Kaplina A.A., Bakhtina V.I., Mikhalev M.A., Chernykh Yu.B., Parovichnikova E.N. Treatment of patients with myelofibrosis and polycythemia vera with constitutional symptoms in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2025; 70(3):320–335 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-320-335>

Введение

Классические миелопролиферативные новообразования (МПН) — истинная полицитемия (ИП), миелофиброз (МФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) объединены в группу редких гематологических клональных заболеваний с общими патогенетическими и клиническими характеристиками [1]. ИП протекает с высокими показателями гемоглобина и гематокрита, ЭТ — с тромбоцитозом. При этом оба заболевания характеризуются высоким риском серьезных сердечно-сосудистых тромботических событий и кровотечений, развитием МФ (вторичного или постполицитемического МФ (ППМФ), посттромбоцитемического МФ (ПТМФ)), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или прогрессии с признаками миелодиспластического синдрома (МДС) [2]. Больные МФ, ИП или ЭТ имеют более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией [3]. К осложнениям МФ относят кровотечения, портальную гипертензию, появление очагов экстрамедуллярного гемопоэза. Бластный криз (БК) при МПН является терминальной стадией заболевания. Риск БК составляет 1–4% при ЭТ, 3–7% — при ИП и 9–13% — при ПМФ [1].

МПН могут длительно протекать бессимптомно [4]. Тромботические и геморрагические осложнения являются основными причинами инвалидизации и летальных исходов больных МПН. Независимо от нозологического варианта больные МПН страдают от большого количества симптомов, опосредованных заболеванием [1, 5]. Проявлениями заболевания могут быть микрососудистые симптомы (головная боль, головокружение, шум в ушах), системные проявления (усталость,

ночная потливость, бессонница, потеря веса и лихорадка, кожный зуд), спленомегалия с болями в животе, дискомфортом в левом подреберье, чувством раннего насыщения [1, 5]. Конституциональные симптомы, опосредованные МПН, оказывают выраженное негативное влияние на жизнь больных, приводят к заметному снижению производительности труда, трудностям в повседневной жизни и отношениях, связаны с эмоциональными проблемами, включая депрессию и тревогу [3, 6–12].

Инструментом для мониторинга клинических симптомов у больных МПН служит опросник МПН10, который представляет собой еженедельно заполняемую больным брошюру. Больному предоставляется возможность самостоятельно рассчитывать общий результат оценки симптомов. Применение опросника МПН10 имеет большое практическое значение: позволяет в условиях реальной клинической практики осуществлять мониторинг актуальных проблем больного на основании информации, полученной напрямую от него, использование данных опросника возможно для оценки клинического ответа на терапию [2–4].

В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании основных генетических изменений, которые лежат в основе патогенеза МПН, в частности открыты мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* [13–15]. Мутации приводят к активации пути сигнальных трансдукторов (JAK/STAT) и активаторов транскрипции, что ведет к неконтролируемой пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток [16]. Мутации в генах определяют как клинические,

лабораторные особенности заболевания, так и прогноз, могут быть использованы как мишени для разработки лекарственных средств [4, 17, 18]. Мутацию в гене *JAK2* выявляют у 97 % больных ИП, 56 % — ЭТ, 50 % — ПМФ [13].

Тактика лечения базируется на определении индивидуального прогноза после установления точного нозологического варианта МПН. С целью оценки предполагаемой выживаемости при МФ используют такие индексы, как Международная прогностическая система оценки (IPSS), «динамическая» IPSS (DIPSS) или DIPSS-plus, оценка наличия конституциональных симптомов включена в данные прогностические индексы [13–15, 19–21]. В случаях ИП и ЭТ группу риска тромботических осложнений определяют по оценке таких критериев, как возраст, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска [1–3, 22].

Единственным излечивающим методом лечения больных МФ является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Учитывая значительный риск смертности, связанный с алло-ТГСК, ее применяют у больных МФ групп риска промежуточный-2 и высокий при отсутствии противопоказаний, обусловленных соматическим статусом больного, биологическими особенностями заболевания.

Появление руксолитиниба, ингибитора *JAK1/JAK2*, привело к изменению парадигмы лечения от паллиативной помощи, направленной на снижение риска тромботических осложнений, к воздействию на ключевое звено патогенеза и модификации самого заболевания. Контроль конституциональных симптомов, снижение влияния МПН на качество жизни рассматриваются как одна из основных целей лечения [4, 5].

Цель настоящего исследования — изучить подходы к лечению больных МФ (первичный МФ, ППМФ, ПТМФ) и ИП в рутинной клинической практике.

Материалы и методы

В многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование были включены 2005 больных. Критериями включения были: письменное информированное согласие больного на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше; больные, которым в соответствии с критериями ВОЗ 2016 [1] установлен диагноз МФ (в том числе МФ, развившийся как следствие ИП или ЭТ) или ИП, при которой требуется кровопускание для контроля гематокрита; больные, у которых общая оценка симптомов более 20 по опроснику МПН-10 [23] или у которых оценка хотя бы одного отдельного симптома составляла 5 и более баллов; больные без злокачественных новообразований и/или хронических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни и ее ожидаемую продолжительность. Критериями исключения были: участие больного в каком-либо интервенционном кли-

ническом исследовании, любое состояние субъекта исследования, которое, по мнению врача-исследователя, могло препятствовать завершению исследования в соответствии с протоколом (неспособность подписать информированное согласие, наличие психических заболеваний, недееспособность и прочее). В исследовании приняли участие врачи из 100 центров в РФ, большинство больных (1885 (94 %)) были включены в исследование 49 центрами, в каждом из которых было включено более 10 больных.

Исследованием не были предусмотрены обязательные визиты больного к врачу-исследователю, данные собирали с помощью электронных форм индивидуальных регистрационных карт, которые заполняли при каждом визите больного к врачу-исследователю, но реже, чем один раз в 3–4 месяца. Исследование началось в декабре 2021 г., закрытие базы данных было произведено в ноябре 2023 г. При первоначальном внесении сведений документировали демографические характеристики больного, данные о фазе заболевания и прогностической группе риска, рассчитанные на основании результатов обследования ко времени установления диагноза. Во время повторных визитов регистрировали данные гематологического мониторинга, а также информацию о клиническом статусе, наличии жалоб и терапии, с указанием препаратов, их дозы. В рамках исследования предусматривался проспективный сбор данных о нежелательных явлениях. Вся информация в исследовательских центрах собиралась и вносилась в систему сбора данных непосредственно врачами — участниками проекта. Данные вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту в режиме онлайн. Конфиденциальность больного обеспечивалась присвоением уникального идентификационного номера и тем, что адресная и паспортная информация о больном в систему сбора данных не вносилась.

Изучали пол, возраст, диагноз, продолжительность болезни, статус мутации гена *JAK2* V617F, группы риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+ у больных МФ и на основании шкалы оценки риска тромбозов у больных ИП). Качество жизни больных МФ и ИП изучали, основываясь на показателях: изменение выраженности симптомов заболевания, оцениваемых по шкале MPN-10, по сравнению с исходным значением в течение 2 лет в каждой группе терапии; изменение физического и психического здоровья, оцениваемых по опроснику EQ-5D [24], по сравнению с исходным значением в течение 2 лет в каждой группе терапии.

Статистический анализ. Осуществляли трансфер данных в статистический пакет SAS 9.4. Использовали методы описательной статистики, процедуры частотного и событийного анализа. Для оценок выживаемости применяли классические оценки Каплана — Майера, когда расчет временных интервалов начинали с момента включения в исследование. Время до целевого

события — это временной интервал в месяцах от даты установления диагноза до даты смерти больного по любой причине. Больные, у которых не наступило событие, были цензурированы датой завершения исследования либо датой последнего контакта с больным. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали по длительности временного интервала от даты диагноза до даты первого неблагоприятного события (прогрессия, смерть). При анализе выживаемости, свободной от неудач, время рассчитывали как длительность временного интервала от даты начала терапии до даты первого неблагоприятного события (прогрессия, смерть, переключение на следующую линию).

Временной интервал от даты установления диагноза до даты включения в исследование достаточно широк (медиана составила 39,7 мес., диапазон от 0 до 526,8 мес.), в связи с чем для получения несмещенных оценок общей выживаемости (ОВ) были сделаны соответствующие поправки на так называемые лево-обрезанные наблюдения. Использование этих поправок было необходимо для нивелирования смещения оценок выживаемости (эффекта «интервала гарантированного бессмертия»), обусловленного вероятным невключением в исследование больных с установленным диагнозом, но умерших или вышедших из под наблюдения до начала наблюдения [25].

Для совместного анализа частоты наступления ремиссии и ранних неблагоприятных событий (прогрессия, рецидивы) использовали методы оценки накопленной частоты и конкурирующих рисков. Наступление неблагоприятных событий при проведении терапии (прогрессия, смена терапии) исключает в дальнейшем наступление благоприятных (получение ответа) событий на этой же линии терапии, по этой причине проводили совместный анализ пар целевых событий как конкурирующих событий. Временной интервал до события отсчитывали от даты начала терапии до даты получения ответа, временной интервал до конкурирующего события отсчитывали от даты начала отсчета до наступления первого конкурирующего события: прогрессия без предшествующего ответа или смены терапии. Больные, у которых не произошли целевые или конкурирующие события, цензурировались по дате последнего контакта.

Результаты

Характеристика больных. На момент финального статистического анализа в базе исследования была информация о 2027 больных, 2005 из которых соответствовали всем критериям включения/исключения. Досрочно завершили исследование 185 больных (9,2%): в связи с летальным исходом — 82; по решению исследователя — 56; по причине потери связи с больным — 41; отклонение от протокола (начало участия в интервенционном исследовании) — 4; отзыв информированного согласия — 2. Медиана времени от установления ди-

агноза до включения в исследование составила 4 года для ИП, 5 лет — для МФ.

Диагноз ИП установлен у 1019 (50,8%), МФ — у 986 (49,2%) больных. Распределение больных в соответствии с вариантом МФ: ранняя стадия ПМФ у 381 (38,6%) больного, фиброзная стадия ПМФ — у 471 (47,8%), ППМФ — у 109 (11,1%) и ПТМФ — у 25 (2,5%). На момент установления диагноза медиана возраста у больных ИП была 57 лет (17–86), у МФ — 55 лет (от 16 до 91 года). Соотношение мужчины:женщины у больных ИП было 391:628 (38,4:61,6%), у больных МФ 332:654 (33,7:66,3%).

При ИП трепанобиопсия выполнена у 584 (57,3%) больных, не выполнена — у 338 (33,2%), данные о 97 (9,5%) больных не внесены в регистр. У больных МФ исследование костного мозга проведено у 907 (92%), не проведено — у 37 (3,8%), нет данных — у 42 (4,2%). В группе больных, включенных в исследование, молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1848, не проводился — у 93, у 64 проводился, но информация не внесена. Среди больных ИП мутация V617F в гене *JAK2* обнаружена у 902 (88,5%), не обнаружена — у 40 (3,9%), информация не внесена — у 77 (7,6%). У больных ИП исследование на выявление мутации в экзоне 12 гена *JAK2* выполнено в 246 случаях: мутация обнаружена у 10 (4,1%) больных. У больных МФ мутация в V617F в гене *JAK2* выявлена у 669 (67,8%), не выявлена — у 207 (21%), информация не внесена — у 110 (11,2%).

Молекулярно-генетическое исследование с определением мутаций в гене *CALR* было проведено у 361 больного ПМФ. Мутации в гене *CALR* были определены у 89 больных МФ (24,6% от всех выполненных исследований). Мутация в гене *MPL* была выявлена в 16 случаях больных МФ. Аллельная нагрузка JAK2V617F, *CALR* отражает количество трансформированных клеток в исследованном образце. Исследование аллельной нагрузки JAK2V617F выполнено у 442 больных ИП, составив от 0 до 100% (медиана 35,0%); у 407 с МФ, и в данной группе аллельная нагрузка варьировала от 0,25 до 100% (медиана 34,6%). Аллельная нагрузка *CALR* была исследована у 20 больных и составила от 7 до 83% (медиана 39,5%). Таким образом, у 57,0% больных аллельная нагрузка не определялась.

Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови у больных ИП была снижена, и это служило дифференциально-диагностическим критерием между ИП и вторичным эритроцитозом. Концентрация эритропоэтина был исследована у 56,0% больных. Спленомегалия на момент установления диагноза определялась у 789 больных (48,0%) ИП и 756 (76,7%) МФ.

У больных ИП и МФ отмечались артериальные и венозные тромбозы. Тромботические события в анамнезе или на момент установления диагноза были в 140 (13,7%) случаях у больных ИП, в 121 (12,3%) —

у больных МФ. У больных ИП выявляли тромбоз в системе портальных сосудов ($n = 28$), глубоких вен нижних конечностей ($n = 33$), инфаркт миокарда ($n = 31$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ($n = 48$). При МФ тромбоз портальных сосудов был зарегистрирован у 34 больных, глубоких вен нижних конечностей — у 25, инфаркт миокарда — у 32, ОНМК — у 30. У одного больного могло быть несколько тромботических событий. Кровотечения зарегистрированы в 44 (4,3%) случаях у больных ИП, в 87 (8,8%) — МФ.

Распределение больных ИП по группам риска в соответствии со шкалой R. Marchioli и соавт. [22] было следующим: низкий риск — 495 (48,6%) больных; промежуточный — 432 (42,4%); высокий — 92 (9,0%). Распределение больных по группам риска по шкале IPSS (у больных МФ): низкий — 270 (27,4%); промежуточный-1 — 323 (32,8%); промежуточный-2 — 240 (24,3%); высокий — 153 (15,5%) больных.

Получено следующее распределение больных МФ по группам риска по шкале IPSS [2, 13]: низкий риск — 270 (27,4%), промежуточный-1 — 323 (32,8%), промежуточный-2 — 240 (24,3%), высокий — 153 (15,5%) больных.

Распределение больных по группам риска по шкале DIPSS [2, 14] (у больных МФ): низкий — 267 (27,1%); промежуточный-1 — 453 (45,9%); промежуточный-2 — 223 (22,6%); высокий — 43 (4,4%) больных.

Распределение больных по группам риска по шкале DIPSS+ [2, 15, 20] (у больных МФ): низкий — 48 (25,9%) больных; промежуточный-1 — 45 (24,3%); промежуточный-2 — 48 (25,9%); высокий — 44 (23,9%). Для 801 (81,2%) больного группа риска по шкале DIPSS+ не была оценена.

Подходы к лечению больных ИП и МФ в рутинной клинической практике. Большинство больных, включенных в исследование, в качестве одной из линий терапии получали гидроксикарбамид. Во всей группе больных терапию гидроксикарбамидом проводили у 1626 (81,1%) больных, в группе ИП — у 846 (83,0%), в группе МФ — у 780 (80,5%). В качестве первой линии данный препарат получали 810 (79,5%) больных ИП и 710 (72,0%) больных МФ.

Препараты интерферона на различных этапах терапии получали 465 больных: 192 (18,8%) — с ИП, 273 (27,7%) — МФ. Интерферон альфа-2b в качестве терапии первой линии получали 114 (11,2%) больных ИП и 179 (18,2%) больных МФ.

Таргетную терапию ингибиторами JAK2 руксолитинибом получали 82 (8,1%) больных ИП и 296 (30,0%) больных МФ. В качестве терапии первой линии его получали только 30 (3,0%) больных МФ, в качестве терапии второй линии — 183 (18,6%) больных МФ. Терапию руксолитинибом в качестве второй линии получали 54 больных ИП.

Наиболее часто с целью симптоматической терапии больные получали антитромботические препараты: 556 (54,6%) больных ИП, 116 (11,8%) больных МФ. Противоподагрическую терапию получали 154 (15,1%) больных ИП и 116 (11,8%) больных МФ. Медикаментозное лечение анемии получали 17 (1,7%) больных ИП и 80 (8,1%) МФ.

При анализе длительности терапии, причин ее окончания получили смещенные и невалидные оценки из-за недостаточного заполнения информации по вторичным конечным точкам, в связи с чем анализ длительности терапии ИП и МФ и причин отмены в данной статье по результатам исследования не представлен.

Немедикаментозное лечение основного заболевания включало в себя спленэктомию — ее выполнили у 6 (0,06%) больных ИП и 34 (3,4%) — МФ. Облучение селезенки провели у 10 (1,0%) больных МФ. Аллотрансфузия выполнили у 2 больных МФ.

Эффективность терапии. В анализ выживаемости были включены 2005 больных (1019 ИП, 986 МФ). Было 82 случая летальных исходов: у 21 больного ИП и у 61 больного МФ. Цензурировано 1923 наблюдения (998 больных ИП; 925 больных МФ) (рис. 1).

На сроке 60 месяцев от даты установления диагноза ИП оценки ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 95,3%, на сроке 120 мес. — 86,2%. Оценки ОВ с поправкой на лево-обрезанные для МФ составили 77,8 и 64,8%.

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза ИП БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составила 93,5%, на сроке 120 мес. — 81,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза МФ БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составила 69,9%, на сроке 120 мес. — 55,2%.

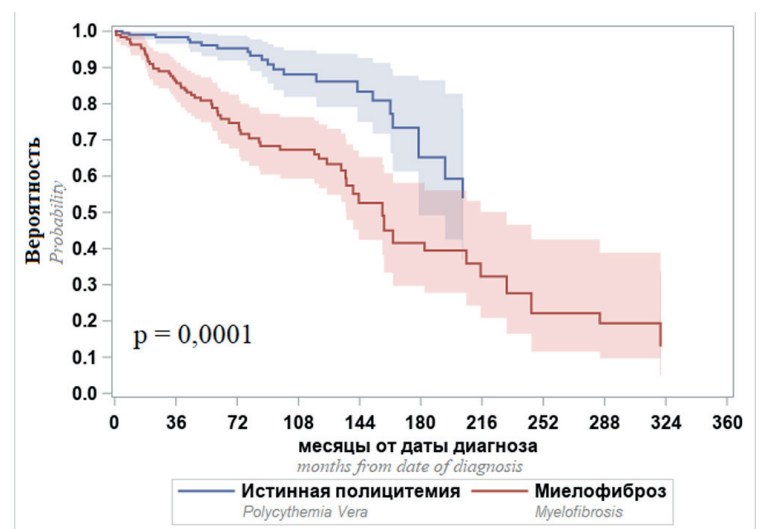
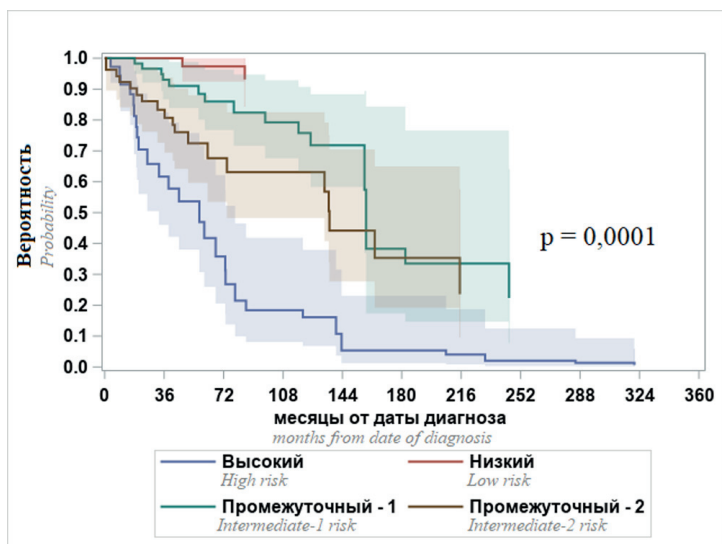
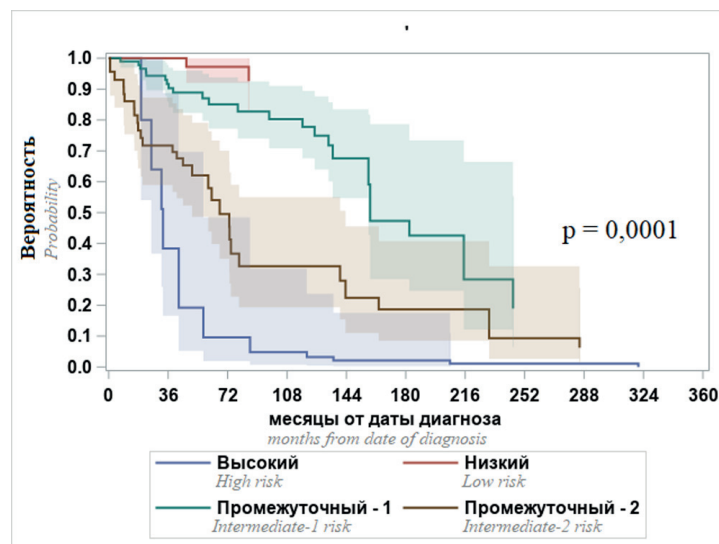


Рисунок 1. Общая выживаемость с использованием оценок Каплана — Майера с поправкой на лево-обрезанные наблюдения

Figure 1. Overall survival using Kaplan-Meier estimates adjusted for left-truncated observations



А/А



Б/В

Рисунок 2. Общая выживаемость с использованием оценок с поправкой на лево-обрезанные наблюдения в зависимости от риска по шкале IPSS (А) и риска по шкале DIPSS (Б) на момент установления диагноза

Figure 2. Overall survival using estimates adjusted for left-truncated observations according to IPSS risk (A) and DIPSS risk (B) at diagnosis

Дополнительно проанализирована зависимость ОВ от группы риска по шкале IPSS и группы риска по шкале DIPSS на момент установления диагноза (рис. 2).

ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения больных из группы высокого риска по шкале IPSS на сроке 120 мес. составила 16,1%, из группы промежуточного-1 риска — 75,8%, из группы промежуточного-2 риска — 56,8%. ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения больных из группы высокого риска по шкале DIPSS на сроке 120 мес. составила 3,2%, из группы промежуточного-1 риска — 77,8%, из группы промежуточного-2 риска — 32,6% (рис. 2).

Для анализа оценки результатов терапии в зависимости от типа терапии стартовой точкой отсчета временного интервала была дата включения в исследование.

Среди больных, включенных в регистр, 1450 (67%) получили 1 линию терапии, 359 (18%) — 2 линии терапии, 110 (5%) терапию не получали или информация о ней не была известна, 196 (10%) больных получили 3 и более линий терапии. Временной интервал от даты начала терапии первой линии до даты включения в исследование составил 0 до 526,8 мес. (медиана 37,5 мес.). Медиана времени от даты установления диагноза до даты начала терапии составила 0,03 месяца.

Оценка показателей БСВ и выживаемости, свободной от неудач, была проведена только для терапии первой линии в рамках программной терапии. В анализ были включены следующие события: 143 случая прогрессии (34 больных ИП, 109 больных МФ), 31 случай смерти (20 больных МФ, 11 больных ИП). Цензурировано 1721 наблюдение (898 больных ИП, 823 больных МФ).

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза ИП оценки БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 93,5%, на сроке 120 мес. — 81,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза МФ оценки БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 69,9%, на сроке 120 мес. — 55,2%.

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза оценки выживаемости, свободной от неудач, больных ИП составила 73,1%, на сроке 120 мес. — 50,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза стандартные оценки выживаемости, свободной от неудач, больных МФ составили 37,5%, на сроке 120 мес. — 20,3%. Оценки выживаемости, свободной от неудач, больных ИП и МФ значительно различались (рис. 3).

Проанализированы БСВ и выживаемость, свободная от неудач, в зависимости от терапии первой линии в группах больных ИП и МФ. Группы формировали по первому назначенному препарату (рис. 4 и 5).

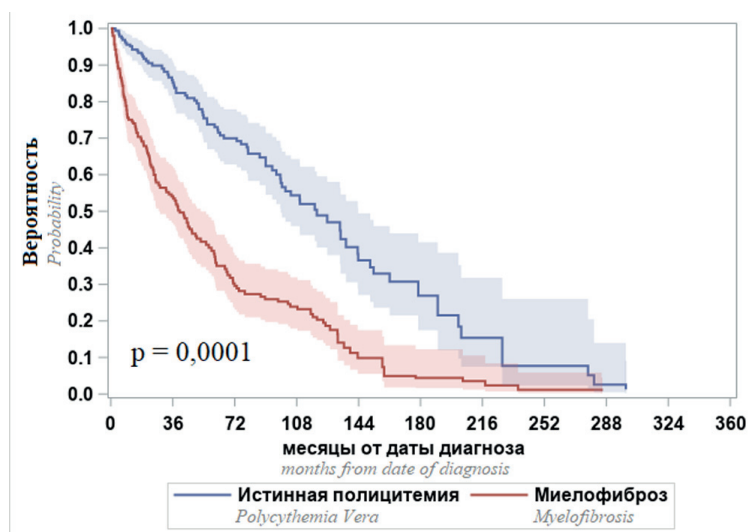


Рисунок 3. Выживаемость, свободная от неудач, от момента установки диагноза в зависимости от диагноза

Figure 3. Failure-free survival at diagnosis depending on diagnosis

БСВ больных ИП, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 92,0%, на сроке 120 мес. — 73,7%; для больных, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 93,7 и 93,7% соответственно. Выживаемость, свободная от неудач, для больных ИП, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 76,8%, на сроке 120 мес. — 47,6%; для больных, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 52,8%.

БСВ больных МФ, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 68,8%, на сроке 120 мес. — 47,6%; для больных, получавших интерферон альфа-2b в качестве стартовой терапии, — 74,3 и 68,6% соответственно. Выживаемость, свободная от неудач, больных МФ, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 31,3%, на сроке 120 мес. — 12,1%; для больных, получавших интерферон альфа-2b в качестве стартовой терапии, — 47,3 и 29,4% соответственно. Таким образом, не обнаружено значимых различий в оценке выживаемости больных МФ в зависимости от препарата.

На рисунках 6 и 7 представлены оценки накопленных частот получения ответа в зависимости от терапии первой линии, а также оценки накопленных частот получения ответа и конкурирующих событий (получение ответа и прогрессии/смены терапии), поставленные друг на друга, для каждого вида терапии при ИП и МФ.

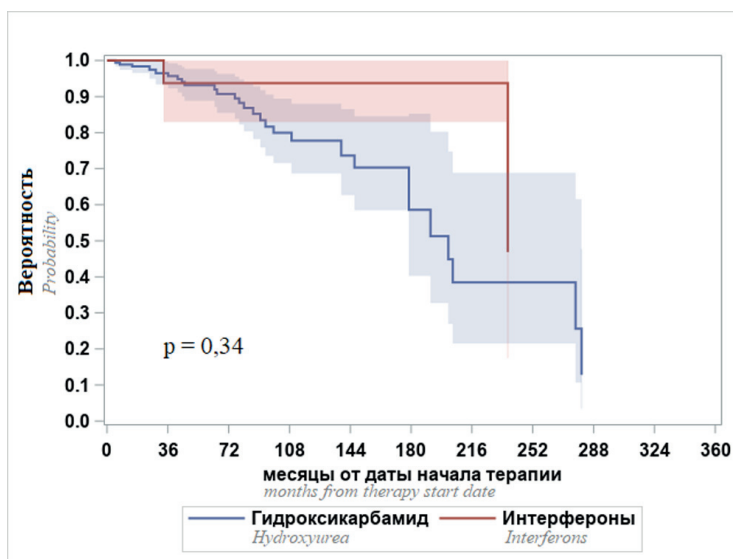
Накопленная частота ответов для больных ИП на сроке 60 мес. составила 58,1%, на сроке 120 месяцев — 67,2%. Накопленная частота ответов для больных ИП, получавших гидроксикарбамид, составила на сроке 60 мес. 57,9%, на сроке 120 мес. — 68,0%; на интерфероне — 60,3 и 63,1% соответственно.

Накопленная частота ответов для больных МФ на сроке 60 мес. составила 37,0%, на сроке 120 мес. — 42,9%. Накопленная частота ответов для больных МФ, получавших гидроксикарбамид, составила на сроке 60 мес. 34,2%, на сроке 120 мес. — 40,1%; на интерфероне — 43,4 и 48,4% соответственно; на других препаратах — 43,4% на сроке 60 мес., на руксолитинибе — 76,9% на сроке 60 мес. Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию для всех препаратов, кроме терапии с руксолитинибом. Использование руксолитиниба позволило достичь ремиссии у большинства больных.

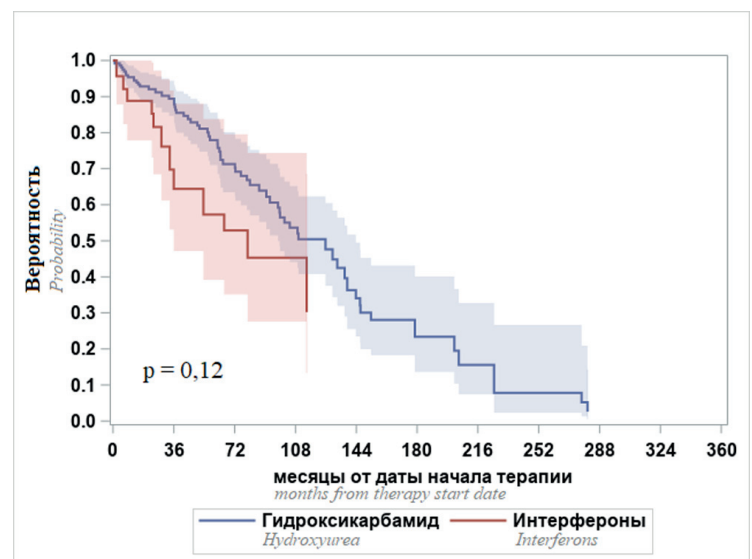
Обсуждение

Многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование больных с МФ и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в России позволило выявить существующие проблемы диагностики и лечения, получить представление о клинико-демографических характеристиках больных.

В настоящее время разработаны подходы к дифференциальной диагностике и лечению больных Rh-негативными МПН. Несмотря на внедрение в клиническую практику клинических рекомендаций [2, 3], врачи сталкиваются с трудностями на этапах установления диагноза, определения тактики лечения. В России рекомендовано устанавливать диагноз ИП, МФ в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. [2, 3]. Критерии диагностики ВОЗ 2024 существенно не изменены [26]. Установление диагноза, а также проведение дифференциальной диагностики основываются на оценке клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. Требуется проведение лабораторных исследований периферической крови, патоморфологи-



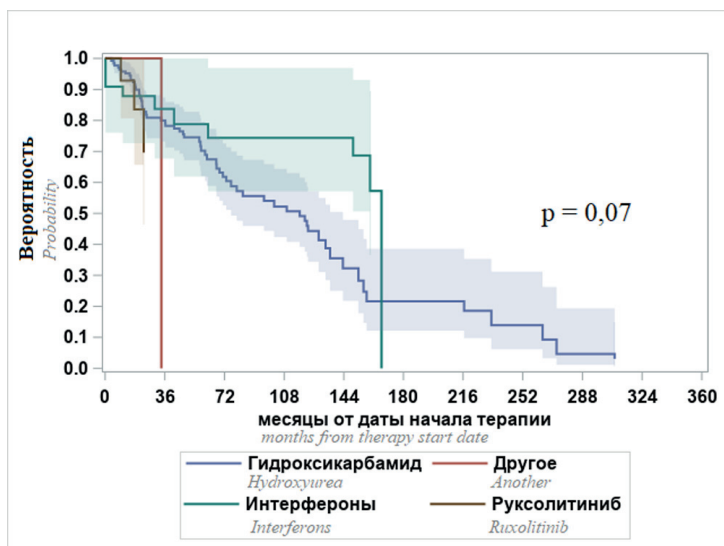
А/А



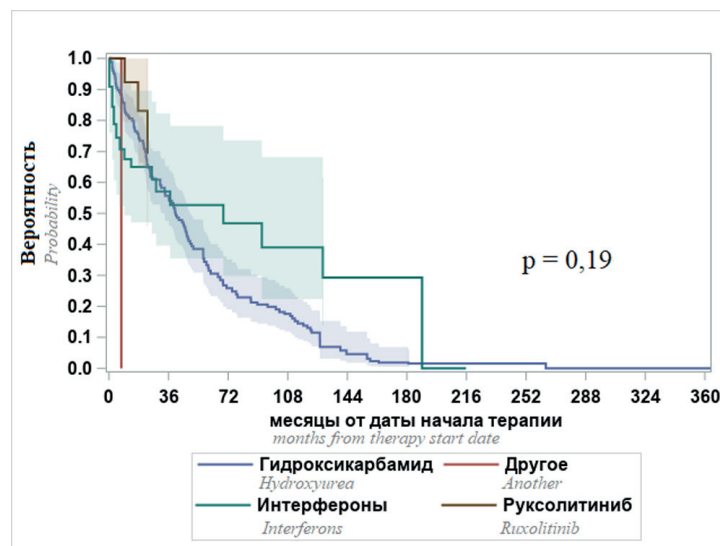
Б/В

Рисунок 4. Бессобытийная выживаемость (А) и выживаемость, свободная от неудач, (Б) больных ИП в зависимости от препарата

Figure 4. Event-free survival (A) and failure-free survival (B) of patients with PV depending on the drug



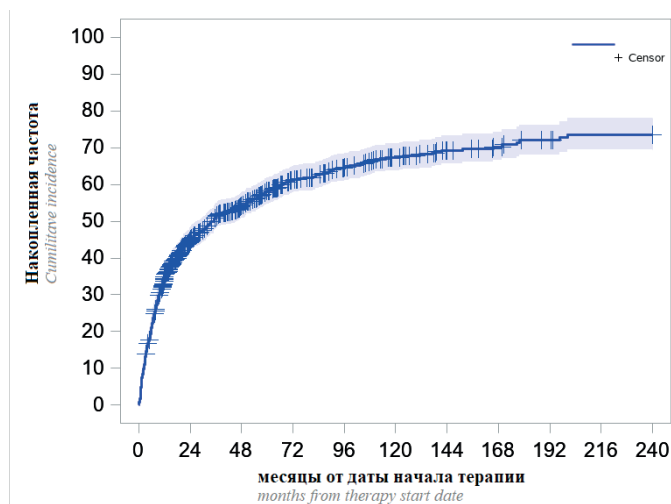
А/А



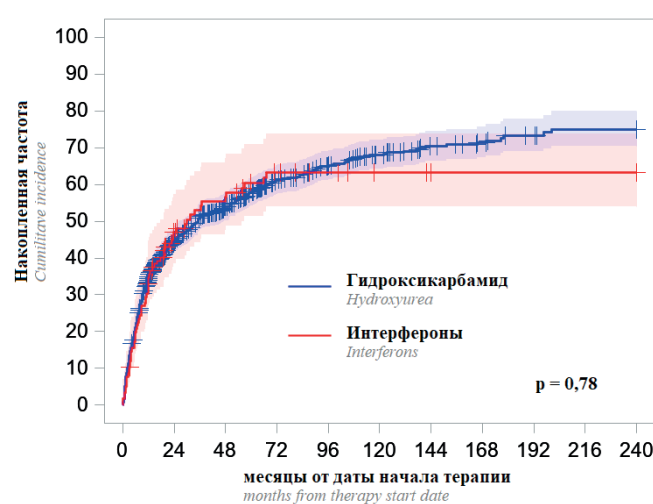
Б/В

Рисунок 5. А — бессобытийная выживаемость больных МФ в зависимости от терапии первой линии, Б — выживаемость, свободная от неудач, больных МФ в зависимости от терапии первой линии

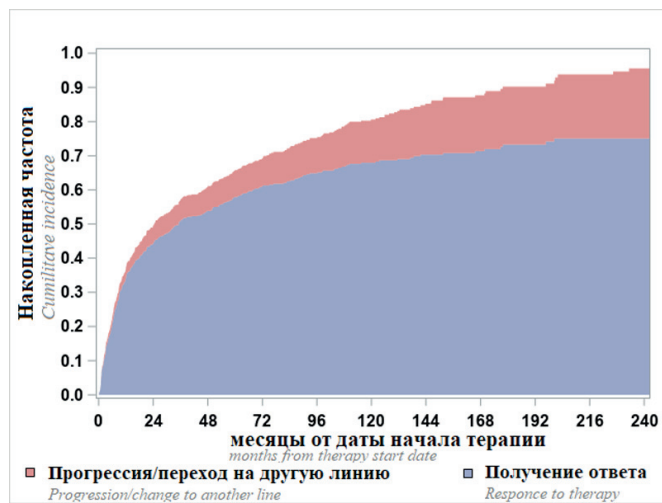
Figure 5. A — event-free survival of patients with MF depending on first-line therapy, B — failure-free survival of patients with MF depending on first-line therapy



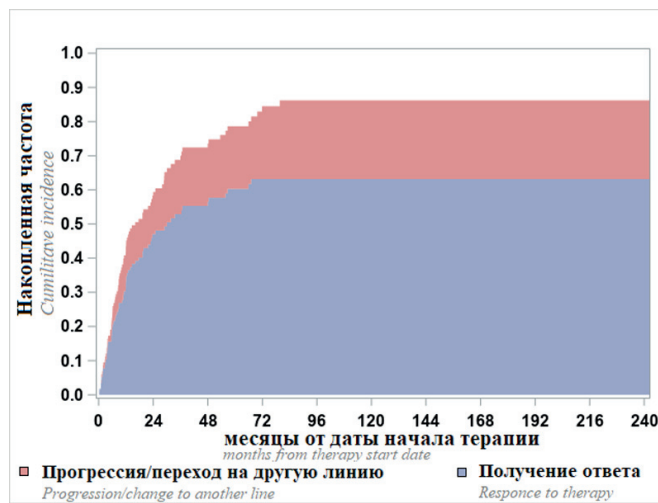
А/А



Б/В



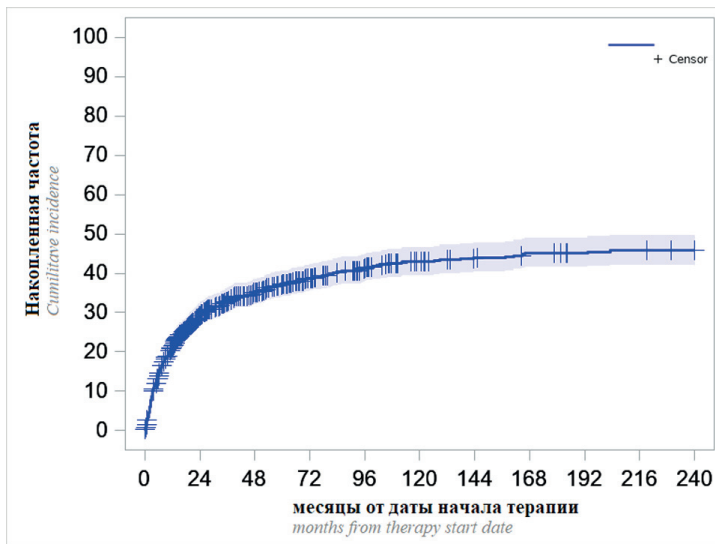
В/С



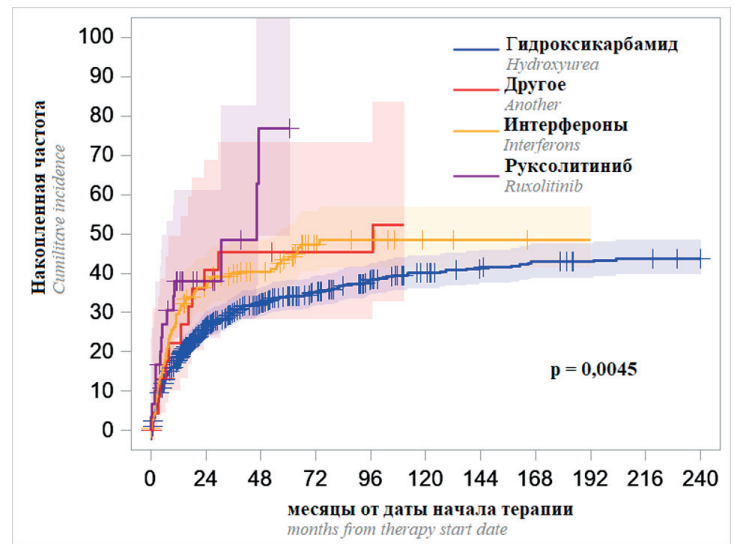
Г/Д

Рисунок 6. Накопленная частота получения ответа для больных ИП (А), накопленная частота получения ответа для больных ИП в зависимости от терапии первой линии (Б), накопленная частота получения ответа и конкурирующих событий при терапии гидроксикарбамидом (В), интерфероном (Г)

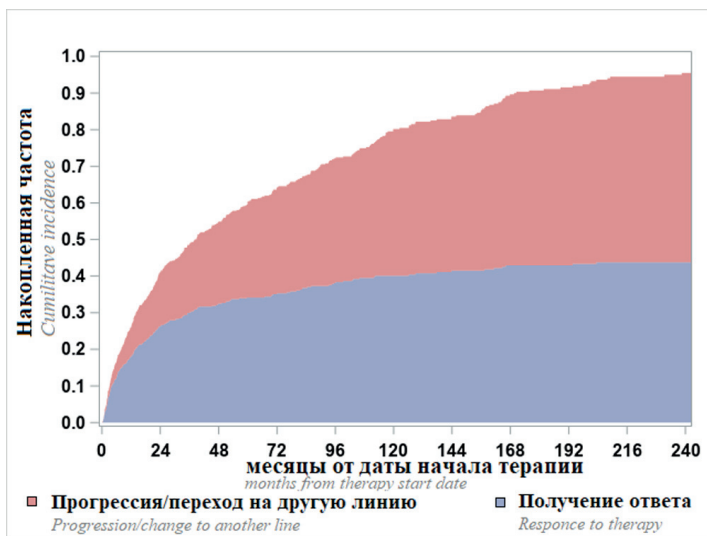
Figure 6. Cumulative response rate for patients with PV (A), cumulative response rate for patients with PV depending on first-line therapy (B), cumulative response rate and competing events with hydroxycarbamide (C), interferon (D)



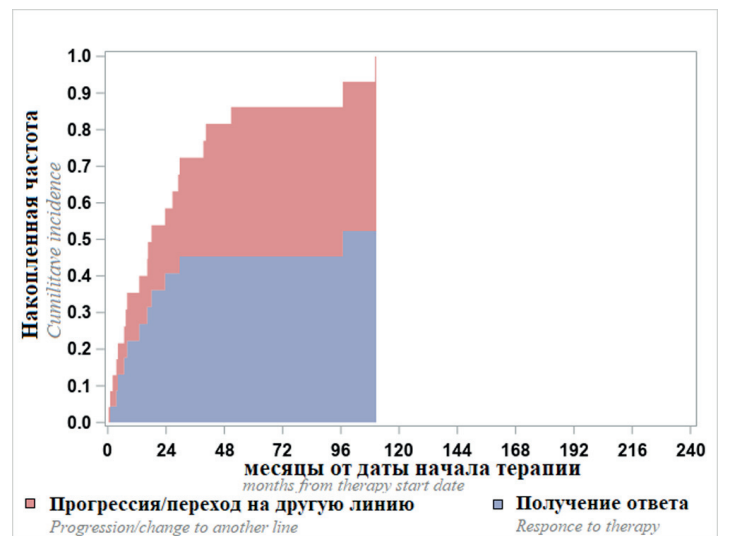
А/А



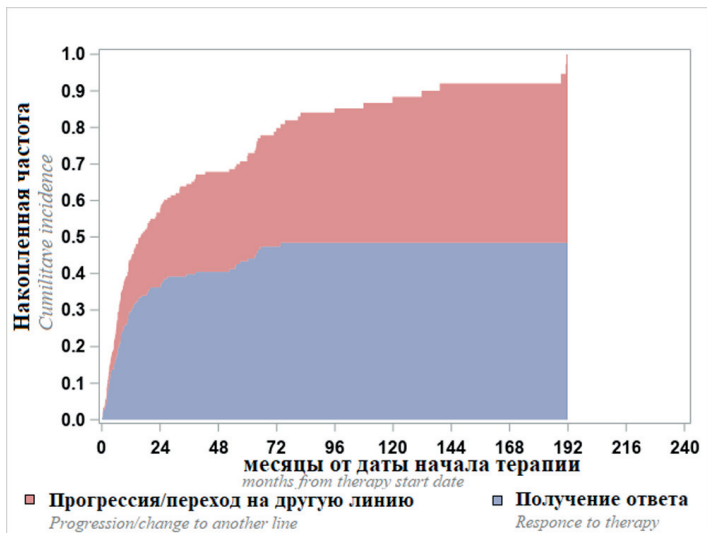
Б/В



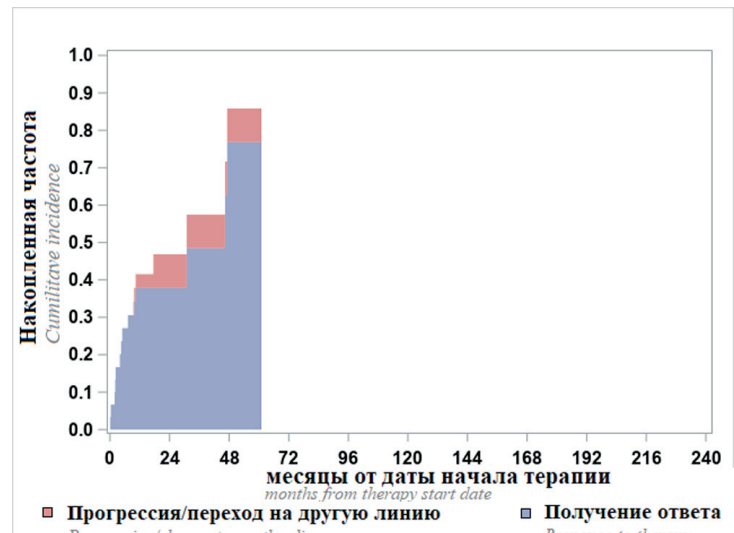
В/С



Г/Д



Д/Е



Е/Ф

Рисунок 7. Накопленная частота получения ответа для больных МФ (А), накопленная частота получения ответа для больных МФ в зависимости от терапии первой линии (Б), оценки накопленных частот получения ответа и конкурирующих событий на гидроксикарбамиде (В), интерфероне (Г), других препаратах (Д), руксолитиниб (Е)
Figure 7. Cumulative response rates for patients with MF (A), cumulative response rates for patients with MF depending on first-line therapy (B), estimates of cumulative response rates and competing events for hydroxycarbamide (C), interferon (D), other drugs (E), and ruxolitinib (F)

ческое исследование костного мозга, а также проведение молекулярно-генетических анализов.

По возрасту большинство больных, включенных в исследование, относится к социально активной части населения, что определяет актуальность необходимости сохранения их трудоспособности и качества жизни. Медиана возраста больных ИП составила 57 лет, МФ — 55 лет, что соответствует данным международных регистров с включением большого числа больных. Согласно международным данным медиана возраста этих больных — 58 лет (от 47 до 66 лет) [27].

Существенную проблему представляет некорректная диагностика МПН. По мнению экспертов [21, 28], в 30–40% случаев диагноз МПН устанавливается не в соответствии с критериями ВОЗ. Согласно результатам проведенного клинического исследования в реальной клинической практике на территории РФ строгое соблюдение требований диагностики МПН не выполняется в полной мере. Наибольшая сложность сохраняется в проведении гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, которое является обязательным для установления нозологического варианта Rh-негативного МПН [1]. У трети больных ИП данное исследование не проведено, при МФ трепанобиопсия менее чем в 10% случаев не проводилась либо данные не были предоставлены. Данная ситуация может быть связана как с отсутствием навыков проведения манипуляции, так и с недостаточным вниманием к нозологии ИП гематологов в реальной клинической практике. Определение концентрации эндогенного эритропоэтина является малым диагностическим критерием для ИП, однако определение концентрации эритропоэтина крови для диагностики ИП проводилось немногим более чем у половины исследуемой группы больных, что свидетельствует о недостаточной доступности исследования в регионах.

Хотя при оценке риска тромботических осложнений ИП оказалось, что большая доля больных имели благоприятный прогноз, поскольку только 9% были отнесены к группе высокого риска, однако тромботические события были зарегистрированы у 13,74% больных ИП. Это требует разработки новых методов прогнозирования, профилактики и мониторинга тромботических осложнений у больных МПН.

Согласно наиболее часто используемым шкалам оценки прогноза больных, включающих факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных ПМФ [13, 19], в группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 39,8% больных с МФ по индексу IPSS и 27,0% — по индексу DIPSS. По данным исследования, проведенного F. Cervantes и соавт. [13, 14], 51% больных ПМФ имели благоприятный прогноз (группы низкого и промежуточного-1 риска), 49% больных — неблагоприятный прогноз, что соответствует полученным оценкам распределения по группам риска больных МФ в российской популяции.

Оценку индивидуального прогноза больных МФ, согласно индексу DIPSS+, провели только у 18,9% (185) больных. Согласно DIPSS+ неблагоприятным прогностическим критерием служит наличие цитогенетических аберраций [20]. Проведение стандартного цитогенетического исследования не всегда доступно.

Основная цель лекарственной терапии МФ и ИП заключается в сдерживании прогрессии заболевания и лечении конституциональных симптомов. В подавляющем большинстве случаев больные получали гидроксикарбамид: более чем в 80% во всей исследуемой группе (в группе ИП — 83,33%, в группе МФ — 79,96%). Широкое назначение гидроксикарбамида можно объяснить его доступностью и низкой стоимостью.

Таргетная терапия руксолитинибом оказывает модифицирующее действие на течение заболевания. У 76,9% больных МФ был получен ответ при терапии руксолитинибом на сроке 60 мес. Однако в качестве терапии первой линии его получали только 30 больных МФ, тогда как в группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 393 (39,8%) больных МФ по индексу IPSS и 266 (27,0%) — по индексу DIPSS. Именно для больных данных групп риска руксолитиниб в большинстве случаев имеет показание в первой линии терапии [2, 3]. В качестве терапии второй линии руксолитиниб получили 183 (18,6%) больных МФ, что также не соответствует выявленной потребности в его назначении. Терапию руксолитинибом в качестве второй линии получали 54 (5,3%) больных ИП, тогда как по литературным данным среди больных ИП, получавших гидроксикарбамид, резистентность к данному виду терапии распространена до 32,2% в популяции, а непереносимость — до 17,7% [29]. Таким образом, можно было ожидать более широкого назначения руксолитиниба больным ИП в качестве второй линии терапии.

При анализе немедикаментозных методов лечения обращали на себя внимание случаи спленэктомии при ИП. Данное вмешательство было связано с экстренными состояниями по типу подкапсульного кровоизлияния в селезенку, нагноением очагов инфаркта селезенки, коррекцией портальной гипертензии. Снижение количества спленэктомий по сравнению с данными 2013 г. с 10% [30] до 3,45% в настоящем исследовании можно связать с появлением таргетного препарата руксолитиниба, доказавшего свою эффективность для уменьшения размеров селезенки.

Одним из методов оценки эффективности проводимой терапии у больных ИП и МФ является определение аллельной нагрузки, однако более чем у половины больных данный анализ не проводился.

При анализе продолжительности жизни более чем 2000 больных удалось получить ОВ и БСВ, близкие к эпидемиологическим оценкам, что свидетельствует о сохраняющейся сложности терапии больных.

Несмотря на существующий выбор вариантов циторедуктивной терапии, включая таргетную, отмечается значительное снижение десятилетней ОВ больных обеих групп.

Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию всеми препаратами, кроме терапии с руксолитинибом при МФ (анализ выполнен для первой линии терапии). Это подтверждает необходимость дифференцированного подхода к назначению циторедуктивной и таргетной терапии при МПН.

Таким образом, многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование по изучению подходов к лечению больных МФ и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в России позволило охарактеризовать результаты терапии и клинικο-демографические особенности 2005 взрослых больных с МПН. Существуют расхождения реальной

клинической практики с алгоритмами диагностики и терапии, представленными в клинических рекомендациях.

Благодарность. Авторы благодарны участникам исследования: Меньшаковой С.Н., Андреевской Е.А., Савриловой А.М., Гаврилей Д.Д., Крапивницкой Л.А., Касимовой Т.Ю., Костылевой М. Б., Ольховик Т.И., Сырцевой Е.Б., Волошину С.В., Ефремовой Е.В., Лагута В.С., Клиторченко Т.Ю., Прокопцевой Ю.С., Соколовой И.С., Шелеховой Т.В., Шерстневу Д.Г., Шавель Ю.А., Рыбиной О.В., Ивлевой О.В., Галайко М.В., Сафоновой Л.С., Чудиновой Ж.Е., Грачевой Т.С., Максимова А.С., Ильясову Р.К., Диановой О.А., Мейке Г.А., Фроловой М.В., Бражкиной Т.И., Олексива А., Куликовой Л.Н., Рогачковой Е.Н., Сухановой Д.С., Конорева М.Ф., Архиповой Н.В., Позинной М.Г., Климову В.С., Шеиной И.П., Димову Г.П., Куртову И.В., Меньшаковой С.Н.

Литература

1. Arber D.A., 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.
2. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.) Гематология и трансфузиология. 2018;3:275–315. DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):129–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.
5. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):176–97. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.
6. Langlais B.T., Mazza G.L., Kosiorek H.E., et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207–11. DOI: 10.14740/jh914.
7. Rungjirajitranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P., Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9.
8. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями. Кровь. 2014;2(18):21–5.
9. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелопролифе-

References

1. Arber D.A., 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.
2. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(2):262–98 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
3. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2018). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2018;3:275–315 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
4. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clinical oncohematology. Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(1):129–37 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.
5. Ionova T.I., Andreevskaya E.A., Babich E.N., et al. Current Quality-of-Life Aspects in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Russian Federation: Overview of the Outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2022;15(2):176–97 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.
6. Langlais B.T., Mazza G.L., Kosiorek H.E., et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207–11. DOI: 10.14740/jh914.
7. Rungjirajitranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P., Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9.
8. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Sukhanova G.I., Thrombohemorrhagic complications of patients with Ph negative MPDS. *Krov*. 2014;2(18):21–5 (In Russian).
9. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative dis-

- ративных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2016;61(3):146–50. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.
10. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Клинические особенности цереброваскулярной патологии при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(5):54–7.
 11. Sukhanova G.A., Melikyan A.L., Vakhrusheva M.V., et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124:5098. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5098.5098.
 12. Суханова Г.А., Вахрушева М.В., Колосова Л.Ю. и др. Опыт лечения портальных тромбозов препаратом «Антитромбин III» у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;58(2):44–52.
 13. Cervantes F. 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.
 14. Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., 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.
 15. 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.2010.32.244.
 16. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Галстян Г.М. и др. Протокол дифференцированного посиндромного лечения больных первичным миелофиброзом. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2018:777–802.
 17. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Протокол дифференцированной терапии молодых больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2018:825–44.
 18. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):335–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.
 19. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2009;115(9):1703–8. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
 20. 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.
 21. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. СПб.: Литтерра, 2016. 298 с.
 22. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.062.
 23. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.
 - eases. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2016;61(3):146–50 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.
 10. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Clinical features of cerebrovascular pathology in Ph-negative myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya I Terapiya*. 2016;25(5):54–7 (In Russian).
 11. Sukhanova G.A., Melikyan A.L., Vakhrusheva M.V., et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124:5098. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5098.5098.
 12. Sukhanova G.A., Vakhrusheva M.V., Kolosova L.Yu., et al. Experience of treating portal thrombosis with Antithrombin III in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2014; 58(2):44–52. (In Russian).
 13. Cervantes F. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
 14. Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., 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.
 15. 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.2010.32.244.
 16. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Galstyan G.M., et al. Protocol for differentiated syndrome-based treatment of patients with primary myelofibrosis In the book: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed. Savchenko V.G. Moscow. 2018:777–802 (In Russian).
 17. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Protocol of differentiated therapy of young patients with true polycythemia and essential thrombocythemia. In the book: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed Savchenko V.G. Moscow. 2018:825–44 (In Russian).
 18. Lomaia E.G., Siordiya N.T., Senderova O.M., et al. Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2020;13(3):335–45 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.
 19. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2009;115(9):1703–8. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
 20. 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.
 21. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Saint Petersburg: Litterra, 2016. 298 p. (In Russian).
 22. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.062.
 23. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.

24. Balestroni, G., Bertolotti, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155–9. DOI: 10.4081/monaldi.2012.121.
25. Klein J.P., Moeschberger M.L. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data.* — Springer Science & Business Media, 2006.
26. World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board. IARC Press 2024, Part A. P. 40–52.
27. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 2020;42:100706. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100706.
28. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. Ed.: C. Gonthier. 2011. P. 13.
29. Jentsch-Ullrich K., Eberhardt J., Zeremski V., et al. Characteristics and treatment of polycythemia vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:2041–9. DOI: 10.1007/s00432-016-2209-1.
30. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив.* 2013;85(8):69–76.

Информация об авторах

Меликян Анаит Левоновна*, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>, e-mail: anoblood@mail.ru

Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения заболеваний системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-технического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-1537>

Чабоева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-техническим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Гиязитдинова Елена Александровна, гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lenagil@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

24. Balestroni, G., Bertolotti, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155–9. DOI: 10.4081/monaldi.2012.121.
25. Klein J.P., Moeschberger M.L. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data.* Springer Science & Business Media, 2006.
26. World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board. IARC Press 2024, Part A. P. 40–52.
27. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 2020;42:100706. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100706.
28. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. Ed.: C. Gonthier. 2011. P. 13.
29. Jentsch-Ullrich K., Eberhardt J., Zeremski V., et al. Characteristics and treatment of Polycythemia Vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:2041–9. DOI: 10.1007/s00432-016-2209-1.
30. Melikjan A.L., Kolosova L.Yu., Sokolova M.A., et al. Role of splenectomy in the treatment of myelofibrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2013;85(8):69–76 (In Russian).

Information about the authors

Anahit L. Melikyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: anoblood@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Irina N. Subortseva, Cand. Sci. (Med.), researcher, hematologist, department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: soubortseva@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kulikov.s@blood.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: chabaeva.y@blood.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Elena A. Gilyazitdinova, hematologist, Department of Standardisation of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gilyazitdinova.e@blood.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

Новоселов Константин Павлович, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: gematolog53@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8340>

Князева Елена Алексеевна, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: elenaknyazeva2014@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-5542>

Егорова Александра Сергеевна, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: Alexvasilyeva19@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2756>

Степочкин Илья Сергеевич, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: rammfanstep@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7642-2387>

Королева Елена Владимировна, гематолог ГБУЗ «Областная клиническая больница»,
e-mail: s-e-v-86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8992-4255>

Сычева Татьяна Михайловна, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница»,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Бельгесова Валерия Петровна, гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница»,
e-mail: missis.zhigareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-2665>

Путинцева Анастасия Юрьевна, гематолог ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова»,
e-mail: solirispng@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7552-4816>

Сендерова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, гематолог ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»,
e-mail: o_senderova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Васильева Ирина Валерьевна, гематолог городского гематологического центра МБУ «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург,
e-mail: horinova82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-6597-4752>

Комарцева Елена Юрьевна, заведующая отделением гематологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Ростовской области,
e-mail: elenakomarceva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643?lang=en>

Konstantin P. Novoselov, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: gematolog53@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8340>

Elena A. Knyazeva, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: elenaknyazeva2014@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-5542>

Alexandra S. Egorova, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: Alexvasilyeva19@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2756>

Ilya S. Stepochkin, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: rammfanstep@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7642-2387>

Elena V. Koroleva, hematologist, Tver Regional Clinical Hospital,
e-mail: s-e-v-86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8992-4255>

Tatyana M. Sycheva, Head of Hematology Department, Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Valeria P. Belgesova, hematologist, Department, Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
e-mail: missis.zhigareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-2665>

Anastasia Yu. Putintseva, hematologist, Omsk region City Clinical Hospital named after A.N. Kabanov.
e-mail: solirispng@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7552-4816>

Olga M. Senderova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: o_senderova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Irina V. Vasil'eva, hematologist, Central Municipal Hospital No. 7, Ekaterinburg,
e-mail: horinova82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-6597-4752>

Elena Yu. Komartseva, Head of Hematology Dept, Rostov Regional Clinical Hospital, Chief specialist of the Ministry of Health of the Rostov Region,
e-mail: elenakomarceva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643?lang=en>

Каплина Анна Анатольевна, гематолог ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»,
e-mail: kaplina.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-6719?lang=ru>.

Бахтина Варвара Ивановна, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Михалев Михаил Алексеевич, гематолог, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-9134>

Черных Юлия Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.04.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Anna A. Kaplina, hematologist, Rostov Regional Clinical Hospital,
e-mail: kaplina.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-6719?lang=ru>.

Varvara I. Bakhtina, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Michael A. Mikhalev, hematologist, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
e-mail: Orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-9134>

Yulia B. Chernykh, Senior Researcher, Clinical Hematology and Immunotherapy Dept, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Medical Research Center for Hematology
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 17.04.2025

Accepted 01 Sep 2025