

46. van Wamel W.J., Rooijackers S.H., Ruyken M., van Kessel K.P., van Strijp J.A. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on β -hemolysin-converting bacteriophages. *J. Bacteriol.* 2006; 188(4): 1310–5.
47. Gustafsson E., Rosén A., Barchan K., van Kessel K.P., Haraldsson K., Lindman S., et al. Directed evolution of chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* generates biologically functional variants with reduced interaction with human antibodies. *Protein Eng. Des. Sel.* 2010; 23(2): 91–101.
48. Thammavongsa V., Missiakas D.M., Schneewind O. *Staphylococcus aureus* degrades neutrophil extracellular traps to promote immune cell death. *Science.* 2013; 342(6160): 863–6. doi: 10.1126/science.1242255.
49. Abate F., Malito E., Falugi F., Margarit Y Ros I., Bottomley M.J. Cloning, expression, purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of SpyCEP, a candidate antigen for a vaccine against *Streptococcus pyogenes*. *Acta Cryst.* 2013; 69(Pt 10): 1103–6. doi: 10.1107/S1744309113024871. Available at: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S1744309113024871> (accessed 11 Sept 2017)
50. Lazaro-Diez M., Chapartegui-Gonzalez I., Redondo-Salvo S., Leigh C., Merino D., Segundo D., et al. Human neutrophils phagocytose and kill *Acinetobacter baumannii* and *A. pittii*. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 4571. doi: 10.1038/s41598-017-04870-8.
51. Feng S., Bowden N., Fragiadaki M., Souilhol C., Hsiao S., Mahmoud M., et al. Mechanical activation of hypoxia-inducible factor 1 α drives endothelial dysfunction at atheroprone sites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(11): 2087–2101. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309249.
52. Guo X., Zhu Z., Zhang W., Meng X., Zhu Y., Han P., et al. Nuclear translocation of HIF-1 α induced by influenza A (H1N1) infection is critical to the production of proinflammatory cytokines. *Emerg. Microbes. Infect.* 2017; 6(5): e39. doi: 10.1038/emi.2017.21. Available at: <https://www.nature.com/emi/journal/v6/n5/full/emi201721a.html> (accessed 11 Sept 2017)
53. Niyonsaba F., Madera L., Afacan N., Okumura K., Ogawa H., Hancock R.E. The innate defense regulator peptides IDR-HH2, IDR-1002, and IDR-1018 modulate human neutrophil functions. *J. Leukoc. Biol.* 2013; 94(1): 159–70. doi: 10.1189/jlb.1012497.
54. Corriden R., Hollands A., Olson J., Derieux J., Lopez J., Chang J.T., et al. Tamoxifen augments the innate immune function of neutrophils through modulation of intracellular ceramide. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8369. doi: 10.1038/ncomms9369. Available at: <https://www.nature.com/articles/ncomms9369> (accessed 11 Sept 2017)
55. Hollands A., Corriden R., Gysler G., Dahesh S., Olson J., Raza Ali S., et al. Natural product anacardic acid from cashew nut shells stimulates neutrophil extracellular trap production and bactericidal activity. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(27): 13964–73.

Поступила 24.11.17

Принята к печати 29.12.17

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.191-085

Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О.

ТЕРАПИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ РУКСОЛИТИНИБОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия

В настоящее время методами воздействия при истинной полицитемии (ИП) являются: профилактика тромботических осложнений (препараты ацетилсалициловой кислоты); физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов (кровопускание или эритроцитаферез); циторедуктивная терапия; лечение тромботических осложнений; терапия в особых ситуациях (при беременности, хирургических вмешательствах). В качестве 1-й линии лечения в молодом возрасте показан интерферон α , в старшей возрастной группе – гидроксикарбамид. В 15–25% случаев данные препараты имеют малую эффективность и плохую переносимость. Переход на другую линию показан в случае неэффективности или непереносимости проводимой терапии. Результаты клинических исследований доказали эффективность ингибитора JAK2 руksолитиниба в купировании массивной спленомегалии и конституциональных симптомов у больных первичным миелофиброзом и ИП. Представлен обзор литературы и описание клинического случая эффективного лечения больного ИП руksолитинибом.

Ключевые слова: миелопролиферативные неоплазии; истинная полицитемия; JAK2V617F; руksолитиниб.

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О. Терапия истинной полицитемии руksолитинибом. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(4): 229–232. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-229-232>

Melikyan A.L., Subortseva I.N., Gilyazitdinova E.A., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Abdullaev A.O.

THERAPY OF THE POLYCYTHEMIA VERA WITH RUXOLITINIB

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

Currently, methods of therapeutic the treatment of polycythemia vera (PV) are: prophylaxis of thrombotic complications with acetylsalicylic acid; erythrocytapheresis; cytoreductive therapy; treatment of thrombotic complications; therapy in special conditions (pregnancy, surgery). The first line of the treatment at a young age is interferon α , in the older age group is hydroxycarbamide. In 15–25% of cases, these drugs have low efficiency and poor tolerance. The transition to another line is indicated if the therapy is ineffective or patient is intolerant of the therapy. Results of clinical trials have proved the effectiveness of ruxolitinib, JAK2 inhibitor, in the management of splenomegaly and constitutional symptoms in patients with primary myelofibrosis and PV. A review of the literature and a description of the clinical case of the effective treatment of the PV patient ruxolitinib is presented.

Key words: myeloproliferative neoplasia; true polycythemia; JAK2V617F; ruxolitinib.

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N., Gilyazitdinova E.A., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Abdullaev A.O. Therapy of polycythemia vera with ruxolitinib. *Russian Journal of Hematology and transfusiology (Gematologiya i Transfusiologya).* 2017; 62(4): 229–232. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-229-232>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 Dec 2017

Accepted 29 Dec 2017

Истинная полицитемия (ИП) относится к группе классических Ph-негативных клональных миелолифферативных неоплазий (МЛН) и характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации *JAK2 V617F* или другой функционально сходной мутации [1, 2].

Заболеваемость ИП составляет 0,4–2,8 случаев на 100 тыс. населения в год. ИП редко встречается в возрасте до 40 лет (менее 5% случаев), средний возраст на момент установления диагноза составляет 60 лет, что влечет за собой некоторое преобладание мужчин среди заболевших [3]. В литературе описан аутосомно-доминантный механизм передачи генов, что определяет наследственную предрасположенность к развитию МЛН [4]. Частота семейных случаев развития ИП составляет 6% [5]. Ретроспективное международное исследование на когорте 1545 пациентов показало, что у больных ИП 15-летний совокупный риск развития вторичного миелофиброза или бластного криза составляет 35 и 5% соответственно [6].

Такие критерии, как возраст старше 60 лет и тромбоцитические осложнения в анамнезе, лежат в основе стратификации пациентов в группы риска тромбоцитических осложнений и помогают принять решение о начале терапии [7–9]. Все больные ИП получают лечение в соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями или в рамках клинических исследований. Выбор варианта лечения определяется наличием и степенью выраженности симптомов заболевания, возрастом больного, риском развития тромбозов, сопутствующими заболеваниями и необходимостью их постоянного лечения, образом жизни пациента [1, 10, 11]. Методы лечения включают: механическое удаление клеточной массы (проведение кровопусканий или эритроцитафереза), профилактику тромбоцитических осложнений, циторедуктивную терапию (гидроксикарбамид, препараты интерферона α (INF α) в качестве 1-й линии терапии, а затем бусульфана), таргетную терапию, лечение осложнений заболевания (тромбозов, тромбозомболий).

Клиническое наблюдение за больными следует проводить регулярно. Для оценки симптомов заболевания следует использовать опросники, например МЛН-10 [12]. В исследовании CUTO-PV доказано, что поддержание показателей гематокрита у пациентов на уровне менее 45% позволило в 4 раза снизить частоту больших тромбоцитических событий в сравнении с пациентами, у которых гематокрит был 45–50% [13, 14]. Проведение кровопусканий или эритроцитаферезов остается стандартом терапии больных ИП, отнесенных в группу низкого риска тромбоцитических осложнений, до тех пор, пока позволяют осуществлять контроль гематокрита, не вызывая тромбоцитоз и/или чрезмерный дефицит железа. У больных ИП кроме контроля гематокрита следует контролировать концентрацию лейкоцитов и тромбоцитов. У больных ИП, отнесенных к группе низкого риска тромбоцитических осложнений, возможно проведение гемоэксфузионной терапии для снижения гематокрита до уровня менее 45% и назначения анагредина с целью нормализации концентрации тромбоцитов [15]. В исследовании ECLAP показана эффективность терапии малыми дозами ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики тромбоцитических осложнений, при этом не существенно не увеличивается риск кровотечений. Таким образом, при отсутствии противопоказаний все больные должны получать малые дозы ацетилсалициловой кислоты [16–18].

Наиболее часто препаратом, применяемым для лечения ИП, в настоящее время является гидроксикарбамид [19]. Результаты контрольного проспективного клинического исследования S. Cortelazzo и соавт. [20]

показали, что гидроксикарбамид не оказывает влияния на продолжительность жизни больных, развитие тромбоцитических осложнений и вторичного миелофиброза. Терапия гидроксикарбамидом недостаточно эффективна для профилактики транзиторных ишемических атак у больных с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте [21].

INF α является хорошей альтернативой циторедуктивной терапии. У молодых пациентов, беременных женщин INF α является 1-й линией терапии. Клинические исследования показали высокую эффективность интерферонотерапии в лечении МЛН: объективный гематологический ответ (полный или частичный гематологический ответ) удавалось получить у 80% больных, независимость от кровопусканий у 60% больных ИП, отмечалось также уменьшение интенсивности кожного зуда. С другой стороны, данная терапия не лишена своих недостатков. Основным фактором, лимитирующим назначение INF α , является развитие нежелательных явлений (НЯ) [22].

Открытие мутации *JAK2V617F* в 2005 г. послужило первым шагом в заполнении пробела в знаниях о патогенезе и клинических проявлениях ИП, впервые описанного Луи Генри Вакесом в конце XIX века [23]. Сигнальный путь JAK-STAT является одним из основных сигнальных путей, ответственных за регуляцию апоптоза и пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников. Высокая распространенность мутации *JAK2 V617F* при МЛН – более 95% при ИП и около 50% при первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии – и активация сигнального пути JAK-STAT сделали *JAK2* терапевтической мишенью [24]. Результаты многолетних клинических исследований доказали эффективность ингибитора JAK1/2 руксолитиниба в лечении МЛН. Данный препарат был первоначально одобрен для лечения первичного миелофиброза [25]. В недавно опубликованном клиническом исследовании III фазы RESPONSE [26] была показана высокая эффективность руксолитиниба в лечении больных ИП. В этом исследовании сравнивали эффективность и переносимость руксолитиниба с наилучшей доступной терапией в когорте 222 больных ИП с непереносимостью гидроксикарбамида или резистентностью к нему. Резистентность была определена как требуемая дозировка не менее 2 г/сут или максимально переносимая дозировка, приводящая к развитию гематологической токсичности или неспособности контролировать лейкоцитоз, тромбоцитоз, концентрацию гематокрита или спленомегалию. Непереносимость определена как развитие гематологической токсичности при минимальной дозировке гидроксикарбамида, появление негематологических нежелательных явлений. Средний возраст больных составил 60 лет, соматический статус был оценен более 2 баллов по шкале ECOG, анамнез заболевания составлял 8–9 лет с момента установления диагноза. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1. Исследовали дозу руксолитиниба 10 мг 2 раза в день. Первичной конечной точкой являлся контроль гематокрита или уменьшение размера селезенки, по меньшей мере, на 35% к 8-му месяцу терапии. В группе терапии руксолитинибом 60% больных достигли целевой концентрации гематокрита, 38% – уменьшения объема селезенки. Только 21% больных достигли комбинированной конечной точки, что указывает на отсутствие корреляции между данными параметрами. Улучшение в отношении симптомов опухолевой интоксикации было достигнуто у 49% больных, получавших руксолитиниб, против 5% в контрольной группе. Отмечено снижение зависимости от кровопусканий. Эти результаты имеют существенное значение для клинической практики. В то время как кровопускание является эффективным методом контроля гематокрита, его длительное использование приводит к развитию тяжелого дефицита железа.

Руксолитиниб имеет хорошую переносимость у больных ИП. Наиболее распространенным нежелательным явлением является миелосупрессия – от односторонней цитопении до панцитопении. В период терапии необходим регулярный контроль анализа крови и коррекция дозировки или перерыв в терапии в случае развития гематологических нежелательных явлений. Другими нежелательными явлениями являются желудочно-кишечная токсичность и иммуносупрессия, включая повышенный риск инфекции и реактивации вирусов герпеса и других инфекционных агентов, контролируемых через клеточный иммунитет. У больных, получавших руксолитиниб, зарегистрированы случаи рака кожи. Причинно-следственная связь не установлена в связи с тем, что больные получали несколько линий терапии, были пожилого возраста и в некоторых случаях имели предраковые заболевания. Имеются сообщения о спорадических случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной активацией полиомавируса человека 2-го типа (вирус JC) [26].

Исследование RESPONSE продемонстрировало сокращение размеров селезенки к концу первого года лечения больных ИП руксолитинибом, аналогично показанному в исследовании COMFORT-II у больных первичным миелофиброзом [27]. В исследовании по-

Для корреспонденции:

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: anoblood@mail.ru

For correspondence:

Melikyan Anait L., MD, PhD, Head of the Department of Standardization of Methods of Treatment, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: anoblood@mail.ru

Information about authors:

Melikyan A.L., <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>;
Subortseva I.N., <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>;
Gilyazitdinova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>;
Kovrigina A.M., <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>;
Sudarikov A.B., <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>;
Abdullaev A.O., <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X>.

казана высокая эффективность терапии в отношении симптомов, опосредованных массивной спленомегалией, аквагенного зуда, конституциональных симптомов, болей в костях. Вышеуказанные клинические преимущества должны быть аргументом для начала терапии у больных с сохраняющимися конституциональными симптомами и массивной спленомегалией на фоне стандартной терапии.

Клиническое исследование RELIEF инициировано с целью получения ответа о наилучшей тактике лечения у больных ИП с выраженными симптомами интоксикации, но хорошо контролируемым заболеванием при терапии гидроксикарбамидом. Это рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы показало положительную динамику в отношении симптомов опухолевой интоксикации при переходе на терапию руксолитинибом, но тенденция оказалась статистически незначимой [28]. Оценку симптомов проводили по форме «Оценка симптомов миелопролиферативных неоплазий» (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form). Баллы, полученные при оценке усталости, зуда, болей в мышцах, ночной и дневной потливости, суммировали. Статистически значимая разница в сравниваемых группах не выявлена. Тем не менее, после 4 мес лечения такие симптомы, как аквагенный зуд и ночная потливость, достигли улучшения по сравнению с исходными данными на 40% в группе плацебо и 68% в группе руксолитиниба. В таблице суммированы данные клинических исследований об эффективности терапии больных ИП руксолитинибом [26–28].

Целью клинического исследования III фазы RESPONSE-2 является контроль гематокрита у больных ИП без спленомегалии в случае резистентности к гидроксикарбамиду или его непереносимости. Вторичные конечные точки включают оценку частоты тромбозов, кровотечений, бластного криза. Первые результаты, касающиеся этих вопросов, ожидаются в 2020 г. В клиническом исследовании II фазы MAJIS планируется оценить общую выживаемость, тромботические осложнения, гистологические ремиссии, молекулярные ремиссии у больных ИП. В настоящее время данные об отдаленных результатах терапии руксолитинибом у больных ИП немногочисленны.

Таким образом, препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость у больных ИП. Клинические исследования по оценке отдаленных результатов терапии продолжаются. В марте 2015 г. руксолитиниб был зарегистрирован для лечения ИП в случаях, если у больного зафиксирован неадекватный ответ или непереносимость гидроксикарбамида.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение.

Больная Ш., 51 год, обратилась в январе 2016 г. в отделение стандартизации методов лечения ФГБУ «Гематологический научный центр» (в настоящее время ФГБУ НМИЦ гематологии) Минздрава РФ с жалобами на слабость, потливость, аквагенный кожный зуд, беспокоившие ее с июля 2015 г. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II стадии, 2-й степени; состояние после ампутации матки по поводу миомы в 2009 г.; состояние после резекции буллы нижней доли левого легкого в 2010 г. При обследовании выявлены панцитоз (в клиническом анализе крови: гемоглобин 173 г/л, эритроциты $6,32 \times 10^{12}/л$, гематокрит 54,2%, тромбоциты $1123 \times 10^9/л$, лейкоциты $24,48 \times 10^9/л$), спленомегалия – при ультразвуковом исследовании размеры селезенки 176×78 мм, положительный маркер Ph-негативных МПН (BCR/ABL – отрицательный, JAK2 V617F – 74%). При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга морфологическая картина была характерна для МПЗ, ИП: гиперклеточный костный мозг, гранулоцитарный росток расширен, омоложен, эритроидный росток представлен клетками на всех стадиях созревания; мегакарициты представлены клетками различных размеров, преимущественно с гиперлобулярными нормохромными и гипохромными ядрами, присутствуют гигантские формы и безядерные формы; при окраске по Гомори – степень ретикулинового фиброза MF-0.

На основании двух больших критериев (высокая концентрация гемоглобина и мутация JAK2) и малого критерия (гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга) установлен диагноз ИП.

В октябре 2015 г. начата терапия гидроксикарбамидом, и проведены две процедуры кровопускания. Однако после каждой процедуры отмечалось появление головной боли, головокружения, синкопальное состояние, тошнота, рвота, что свидетельствовало о неудовлетворительной переносимости кровопускания. Терапию гидроксикарбамидом проводили по 2000 мг (4 капсулы) в сутки с октября 2015 по февраль 2016 г. В результате проводимой терапии достигнуто снижение концентрации тромбоцитов до $612 \times 10^9/л$. Однако другие показатели оставались практически без изменений, появились боли в правом подреберье, дерматит (покраснение, сухость и шелушение кожи щёк).

Потребность в проведении кровопусканий/эритроцитафереза для поддержания уровня гематокрита менее 45% после 3 мес

терапии гидроксикарбамидом в дозе более 2000 мг/сут, появление дерматита свидетельствовали о резистентности к терапии.

В качестве 2-й линии была назначена терапия INFα2b в дозе 3 млн МЕ подкожно через день. После каждой инъекции препарата развивалась гипертермия до 40°C, миалгия, артралгия. Больная отмечала появление гиперчувствительности кожи – чувство жжения и болезненность при соприкосновении с одеждой, бельем. После 5 инъекций препарата развилось тревожность, раздражительность, плаксивость, суицидальные мысли. Состояние расценено как депрессивное расстройство, индуцированное INF. Назначена терапия антидепрессантами (флувоксамина малеат). После приема антидепрессантов появились отеки на лице.

В анализе крови через 3 нед терапии INF сохранялся панцитоз (гемоглобин 181 г/л, эритроциты $5,8 \times 10^{12}/л$, гематокрит 55%, тромбоциты $820 \times 10^9/л$, лейкоциты $25,1 \times 10^9/л$).

Таким образом, каждый вид терапии вызывал нежелательные явления: кровопускания – головную боль, синкопальное состояние; гидроксикарбамид – дерматит; INFα – депрессивное расстройство.

Пациентка начала лечение руксолитинибом по 10 мг 2 раза в день в июле 2016 г.

Оценка эффективности терапии проведена через 3 мес лечения. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия: состояние стало удовлетворительным, жалоб на потливость, кожный зуд не предъявляла, явления дерматита купированы, показатели клинического анализа крови стали в пределах нормы (гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,45 \times 10^{12}/л$, гематокрит 42,4%, тромбоциты $393 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,7 \times 10^9/л$), отмечено сокращение размеров селезенки до 152×52 мм.

В настоящее время длительность терапии руксолитинибом составляет 8 мес. Нежелательные явления не зарегистрированы.

Обсуждение

Целями терапии ИП являются профилактика и лечение тромбогеморрагических осложнений, контроль симптомов опухолевой интоксикации, сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и постполицистемического миелофиброза, предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций. В соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению и лечению лейкозов (European Leukemia Net, ELN) и Британского комитета по стандартизации в гематологии (British Committee for Standards in Haematology) кровопускание, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом или препаратами INFα являются 1-й линией лечения ИП [26, 27]. Данная терапия позволяет получить ответ (клинико-гематологический ответ или стабилизацию заболевания) у больных ИП. Однако приблизительно у 15–25% больных наблюдается резистентность к гидроксикарбамиду или его непереносимость [29, 30]. Лечение этой категории больных представляет собой сложную задачу.

В случае непереносимости самым распространенным практическим подходом является снижение суточной дозы до наилучшего переносимого и более широкое использование кровопусканий для поддержания целевых показателей гематокрита. Однако частые кровопускания плохо переносятся и могут вызвать симптоматический дефицит железа. Возможна смена гидроксикарбамида на INFα. Однако следует учитывать неудовлетворительную переносимость терапии препаратами INFα и высокий риск развития нежелательных явлений. Использование альтернативного цитотоксического агента необходимо тщательно оценивать, особенно у молодых больных, из-за повышенного лейкозогенного риска [31].

Руксолитиниб – это ингибитор JAK1/JAK2, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для больных ИП в случае непереносимости гидроксикарбамида или резистентности к нему [2]. В РФ руксолитиниб в 2013 г. одобрен для больных миелофиброзом (включая первичный и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие ИП и эссенциальной тромбоцитемии), а в 2015 г. для больных ИП, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины, или при их непереносимости [32]. Клинические исследования показали высокую эффективность руксолитиниба в сравнении с наилучшей доступной терапией для контроля гематокрита без кровопусканий и уменьшения объема селезенки (22,7% против 0,9% больных). При этом ответ длительный – поддержание целевого уровня гематокрита и сокращение размеров селезенки наблюдались у 89% и 98% больных соответственно при медиане наблюдения 111 нед. Потребность в проведении кровопусканий для поддержания гематокрита менее 45% у больных, получающих терапию руксолитинибом, меньше в сравнении с группой больных на наилучшей доступной терапии [33].

У больных ИП ожидаемая продолжительность жизни близка к продолжительности жизни в общей популяции, поэтому в настоя-

шее время основной целью лечения является профилактика тромбозов, на которые приходится основная часть смертей при этом заболевании. Количество сердечно-сосудистых событий при терапии руколитинибом было ниже (1,8 против 8,2 на 100 пациентов-лет в сравняемых группах). Метаанализ исследований COMFORT-I, COMFORT-II и RESPONSE (всего 750 пациентов) показал значительное снижение частоты тромбозов у больных, получавших руколитиниб, с коэффициентом риска 0,45 по сравнению с плацебо и наилучшей доступной терапией [34–36].

Больные, получавшие руколитиниб, отмечали значительное улучшение общего состояния, в отличие от пациентов, получавших наилучшую доступную терапию. Лечение руколитинибом характеризуется хорошей переносимостью, при этом 82,7% больных продолжают терапию более 80 нед [33].

Таким образом, данные клинических исследований и представленное нами клиническое наблюдение наглядно демонстрируют, что руколитиниб является эффективным препаратом для купирования спленомегалии и симптомов опухолевой интоксикации у больных ИП при неэффективности и/или непереносимости терапии гидроксикарбамидом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(4): 31–56.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(2): 218–28.
3. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 58-й ежегодной конференции Американского гематологического общества (декабрь 2016 г. Сан-Диего). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10(2): 258–70.
4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7(4): 598–607.
5. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8(2): 201–32.
6. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., ПлISKунова Ю.В. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8(4): 397–412.
7. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, прил. 1): 72.
8. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(3): 314–25.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата Джакави® № ЛП 002028, выданное Минздравом РФ от 21.03.13. Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_58405.htm (Access 06 Apr 2017).
10. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8(2): 41–5.
11. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями. *Кровь*. 2014; 2(1): 21–5.

Остальные источники литературы пп. 3, 4, 6, 7, 11–17, 19–23, 25–30, 32, 33, 36 см. в References.

REFERENCES

1. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., Zarickij A.YU., Afanas'ev B.V., Shuvaev V.A. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya)*. 2014; 59(4): 31–56. (in Russian)
2. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Myeloproliferative neoplasms: new data. *Russian Journal of Clinical Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2016; 9(2): 218–28. (in Russian)
3. Mehta J., Wang H., Iqbal S.U., Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk. Lymphoma*. 2014; 55(3): 595–600.
4. Saliba J., Saint-Martin C., Di Stefano A., Lenglet G., Marty C., Keren B., et al. Germline duplication of ATG2B and GSKIP predisposes to familial myeloid malignancies. *Nat. Genet.* 2015; 47(10): 1131–40.
5. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Materials of the 58th Congress of the American Hematology Society (December 2016, San Diego). *Russian Journal of Clinical Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2017; 10(2): 258–70. (in Russian)
6. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., Randi M.L., et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27(9): 1874–81.
7. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., Kutti J., Gisslinger H., Patrono C., et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10): 2224–32.
8. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Materials of the 19th Congress of the European Hematology Association (2014, Milan). *Russian Journal of Clinical*

Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2014; 7(4): 598–607. (in Russian).

9. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Materials of the 56th Congress of the American Hematology Society (December 2014, San Francisco). *Russian Journal of Clinical Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2015; 8(2): 201–32. (in Russian)
10. Subortseva I.N., Kolosheynova T.I., Pustovaya E.I., Egorova E.K., Kovrigina A.M., Pliskunova Yu.V., et al. Polycythemia vera: a review of literature and our own data. *Russian Journal of Clinical Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2015; 8(4): 397–412. (in Russian)
11. Subortseva I.N., Kolosheynova T.I., Pustovaya E.I., Egorova E.K., Kovrigina A.M., Pliskunova Yu.V., et al. Diagnosis and treatment of polycythemia vera (PV) in Russian Federation: single center experience. *Blood*. 2015; 126(23): 5196.
12. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., Kiladjan J.J., Slot S., Zweegman S., 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.
13. Tefferi A., Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin. Thromb. Hemost.* 2007; 33(4): 313–20.
14. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G., Cacciola R., Cavazzina R., Cillon D., et al.; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(1): 22–33.
15. Kremyanskaya M., Mascarenhas J., Hoffman R. Anagrelide hydrochloride and ruxolitinib for treatment of polycythemia vera. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2015; 16(8): 1185–94.
16. Landolfi R., Marchioli R. European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera (ELCAP): a randomized trial. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997; 23(5): 473–8.
17. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., Gisslinger H., Tognoni G., Patrono C., Barbui T. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(2): 114–24.
18. Subortseva I.N., Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. Latent polycythemia vera. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 72. (in Russian)
19. Silver R.T. Long-Term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant IFN α . *Cancer*. 2006; 107(3): 451–8.
20. Najean Y. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*. 1997; 90(9): 3370–7.
21. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332(17): 1132–6.
22. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T., Luthra R., Estrov Z., Pierce S., et al. Pegylated interferon α 2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(32): 5418–24.
23. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008; 22(1): 3–13. doi:10.1038/sj.leu.2404946
24. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative diseases. *Russian Journal of Clinical Oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2016; 9(3): 314–25. doi:10.1182/blood-2009-03-209262. (in Russian)
25. Quintas-Cardama A., Vaddi K., Liu P., Vestri O., Galli M., Rodeghiero F., Barbui T. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010; 115(15): 3109–17.
26. Vannucchi A.M., Kiladjan J.J., Griesshammer M., Masszi T., Durrant S., Passamonti F., et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(5): 426–35.
27. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Sirulnik A., Stalbovskaya V., et al.; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; 122(25): 4047–53.
28. Mesa R., Vannucchi A.M., Yacoub A., Zachee P., Garg M., Lyons R., et al. The efficacy and safety of continued hydroxyurea therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br. J. Haematol.* 2017; 176(1): 76–85. doi:10.1111/bjh.14382.
29. Alvarez-Larrán A., Kerguelen A., Hernández-Boluda J.C., Pérez-Encinas M., Ferrer-Marín F., Báez A., et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera. *Br. J. Haematol.* 2016; 172(5): 786–93.
30. Antonioli E., Guglielmelli P., Pieri L., Finazzi M., Rumi E., Martinelli V., et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph-negative MPN. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(5): 552–4.
31. Instructions for the use of the drug Jakavi® No. LP 002028, issued by the Ministry of Health of the Russian Federation of 21.03.2013. Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_58405.htm (Access 06 Apr 2017).
32. Björkholm M., Derolf A.R., Hultcrantz M., Kristinsson S.Y., Ekstrand C., Goldin L.R., et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(17): 2410–5.
33. Verstovsek S., Vannucchi A.M., Griesshammer M., Masszi T., Durrant S., Passamonti F., et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with Polycythemia Vera: 80 Week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016; 101(7): 821–9. doi:10.3324/haematol.2016.143644
34. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology. Russian Journal (Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii)*. 2014; 8(2): 41–5. (in Russian)
35. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Sukanova G.A. Thrombohemorrhagic complications in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Russian Journal "Blood" (Krov')*. 2014; 2(1): 21–5. (in Russian)
36. Samuelson B.T., Vesely S.K., Chai-Adisakospha C., Scott B.L., Crowther M., Garcia D. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2016; 27(6): 648–52. doi:10.1097/MBC.0000000000000446.

Поступила 19.12.17

Принята к печати 29.12.17