

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат на тему:

«Первичный миелофиброз»

Выполнила: Епифанцева А.В.

Врач-ординатор 211 группы, 2 года

Специальность терапия

Проверил: к.м.н., доцент Кузнецова Е.Ю.

Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

Никулина С.Ю.

Красноярск, 2024

Оглавление

Введение	3
Этиология и патогенез	4
Фазы и стадии первичного миелофиброза.....	7
Клиническая картина.....	8
Диагностика первичного миелофиброза	9
Диагностические критерии ПМФ	10
Лечение ПМФ	12
Список литературы.....	19

Введение

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1–3]. Одним из заболеваний, относящихся к ph^- отрицательным МПЗ относится первичный миелофиброз.

Первичный миелофиброз (ПМФ) представляет собой опухолевое заболевание костного мозга, которое характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, которое характеризуется лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови

Первичный миелофиброз (ПМФ) — редкое заболевание, число впервые выявленных больных которым в год составляет приблизительно 1 : 100 000 населения. Соотношение женщины: мужчины составляет 2 : 1; медиана возраста на момент заболевания 61,8 лет. При анализе десятилетней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,72 до 1,56 и составила в среднем 1,06 на 100 000 населения в год. В США ежегодная заболеваемость составляет 1,46 : 100 000 населения с пиком заболеваемости в возрасте 60–70 лет, соотношение по полу (женщины/мужчины) составляет 1,63; при этом при стандартизации по возрасту половых различий не было получено.

Характерным для значительной (25–50 %) части больных ПМФ является выявление точечной мутации в гене янускиназы рецептора эритропоэтина JAK2V617F.

Медиана выживаемости при ПМФ составляет около 6 лет, но может

колебаться от нескольких месяцев до многих лет. Причинами смерти больных могут быть бластная трансформация (около 20 % случаев), прогрессирование заболевания с глубокой цитопенией и осложнения связанные с тромбозами, портальной гипертензией с развитием кровотечений, инфекции.

Целью современной терапии ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с улучшением качества жизни больных.

Этиология и патогенез

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации.

Первоначальная мутация, приводящая к малигнизации при ПМФ неизвестна, хотя большинство больных имеют точечную мутацию в гене киназы-передатчика сигнала (JAK2) с рецептора эритропоэтина, у меньшего количества пациентов можно выявить мутации в генах MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2. Данные мутации не являются строго специфичными для ПМФ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни могут быть активация JAK2 киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина MPL и потеря функции гена LNK белка SH2B3, ингибирующего активность JAK2. Janus activity kinase type 2 (JAK2) является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ.

Белки семейства янускиназ участвуют в регуляции многих процессов. Одним из наиболее значимых является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути, схематично представленного на рис. 1.

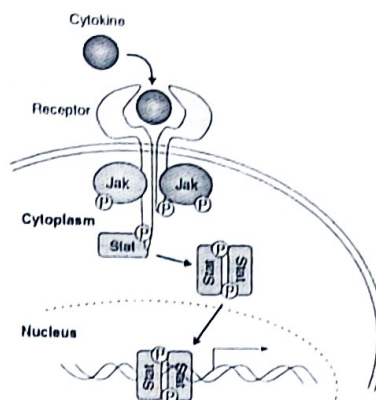


Рисунок 1. JAK-STAT сигнальный путь

При активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух JAK-киназ. Янускиназы, в свою очередь, фосфорилируют внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов, и также, фосфорилируются JAK-киназами. Связывание STAT-белков с фосфором, позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов [71]. Считается, что именно такой путь лежит в основе передачи сигнала от рецепторов эритропоэтина и тромбопоэтина посредством JAK2-киназы в клетках-предшественниках миелопоэза [100] и обуславливают общий патогенез хронических миелопролиферативных BCR-ABL-негативных заболеваний (ХМПЗ), и ПМФ, в частности [56]. Одним из ключевых моментов патогенеза часто является возникновение точечной мутации в 1849 положении гена JAK2 в виде замены гуанина на тимин, фенилаланина на валин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы белка JAK2, что приводит к независимой активации янускиназы фосфорилирования в отсутствие стимуляции рецепторов. Данные изменения приводят к активации JAK-STAT сигнального пути и увеличению пролиферации миелоидного ростка.

Клональная миелопролиферация при ПМФ сопровождается вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической

выработкой цитокинов. В развитие миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза при ПМФ вовлечены трансформирующий фактор роста бета миелоидных предшественников (TGF- β), ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF). Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь. Концентрация провоспалительных цитокинов при ПМФ повышена и может вызывать симптомы опухолевой интоксикации и кахексию.

Клиническое течение заболевания тесно связано с его патогенезом. На первоначальном этапе развития происходит быстрое увеличение опухолевой массы, возникновение симптомов опухолевой интоксикации, связанное с секрецией цитокинов. Выход миелоидных предшественников в периферическую кровь приводит к возникновению экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов. Гепатоспленомегалия повышает давление в системе воротной вены с возможностью развития синдрома портальной гипертензии. Нарушения микроциркуляции приводят к ухудшению сопутствующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. В дальнейшем изменения стромы костного мозга в виде фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию цитопений: анемии с клиническими проявлениями анемического синдрома, лейкопении с увеличением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопении с вероятностью развития спонтанных кровотечений, которые, в особенности из варикозно расширенных вен пищевода, могут быть опасны для жизни. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации. Данный процесс имеет следствием бластную трансформацию и развитие

терминальной стадии заболевания — бластного криза (БК) ПМФ.

Фазы и стадии первичного миелофиброза

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

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

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

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

В классификации ВОЗ 2017 г. выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных. Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации). Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В

клинической практике появление анемии, повышение числа лейкоцитов или концентрации ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз. Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

Клиническая картина

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов.

Синдром опухолевой интоксикации, характеризуется прогрессирующей слабостью, не соответствующая степени анемии, снижением аппетита, потерей массы тела, потливостью, субфебрильной температурой, болью в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний.

Синдром опухолевой пролиферации включает в себя: боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах и тканях (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов.

Анемический синдром проявляется общей слабостью, одышкой,

снижением переносимости физической нагрузки, бледностью кожи и слизистых оболочек, тахикардией, артериальной гипотензией, ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных ПМФ могут возникать тромботические осложнения — тромбозы и тромбозмболии сосудов разных органов и тканей, тромбофлебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию.

В связи с развитием лейкопении, пациенты подвержены синдрому инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний.

Геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные либо синячковые кровоизлияния. Причиной кровоточивости может быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;

Так же больных беспокоят клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии. Портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинусоидальный тромботический блок, синусоидальная обструкция, постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда—Киари).

Диагностика первичного миелофиброза

В обязательные обследования при подозрении на ПМФ помимо сбора анамнеза, физикального обследования и общеклинических анализов крови, необходимо проведение молекулярно-генетическое исследование крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена JAK2, а при ее отсутствии — выявление мутаций генов CALR, MPL). При отсутствии мутаций JAK2, MPL, CALR для верификации диагноза молекулярно-генетическое

исследование крови на исследование мутаций в генах ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B.

Так же необходимо проведение стеральной пункции и трепанбиопсии костного мозга с гистологической оценкой степени фиброза и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон. Стеральная пункция часто оказывается «сухой» или значительно разведена периферической кровью. В трепанбиоптате наблюдается гиперплазия трех ростков миелоидного кроветворения – гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного. Гранулопоэз представлен зрелыми или созревающими клетками – палочкоядерными, сегментоядерными нейтрофилами, метамиелоцитами, миелоцитами. Мегакариопоэз усилен и характеризуется наличием скоплений мегакариоцитов в очагах фиброзной ткани с отчетливыми дегенеративными признаками в виде пикноза и деформации ядер и микронекроза клеток. В гистологических препаратах, наряду с участками гиперплазированной костной ткани, обнаруживаются очаги фиброза, увеличивающиеся в динамике до полного фиброзного замещения. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов обычно повышен.

Обязательными методами обследования также является цитогенетическое исследование костного мозга, а из инструментальных методов исследования – УЗИ органов брюшной полости, с оценкой размеров селезенки, печени и диаметра портальной вены.

Диагностические критерии ПМФ

Согласно классификации ВОЗ 2017 г., диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических и молекулярных характеристик. Критерии для установления префиброзной и фиброзной стадий ПМФ различаются (табл. 14 и 15)

Диагностические критерии префиброзной стадии первичного
миелофиброза (ВОЗ,2017)

Критерии	Описание
Большие критерии	Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии ¹ без ретикулинового фиброза > I степени (MF-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, которая не соответствует возрасту, гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропозом 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других МПЗ ² 3. Обнаружение мутаций в гене JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации) ³
Малые критерии	1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями 2. Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 11 \times 10^9 /л$) 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно 4. Повышение ЛДГ выше нормы

Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях. ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия. 1 От малых до крупных мегакариоцитов с незрелой морфологией — нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, атипичными гиперхромными гиполобулярными/уродливыми ядрами, с формированием рыхлых и плотных кластеров. 2 Исключение ИП основано на показателях гемоглобина и гематокрита. Определение массы циркулирующих эритроцитов не требуется. Нет BCR-ABL1. Нет дизэритропоза и дисгранулопоза. 3 Пациенты с заболеваниями, приводящими к реактивному миелофиброзу.

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

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

Для верификации фиброзной стадии ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях. ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Лечение ПМФ

Для определения тактики терапии необходимо достоверно оценить индивидуальный прогноз больного. Она служит для определения прогноза на момент постановки диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. С этой целью была предложена Международная прогностическая шкала (IPSS). В данной прогностической системе

используют балльную оценку, каждому из признаков присваивают 1 балл. Со временем динамическая прогностическая шкала IPSS дополнилась характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом. Новая система получила наименование DIPSS+, позволила про прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации (таб.3).

Таблица 3

Определение риска по системе стратификации DIPSS+

Показатель	Риск по шкале DIPSS+, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина	2
Количество лейкоцитов > 25 × 10 ⁹ /л	1
Бластные клетки в периферической крови ≥ 1 %	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Количество тромбоцитов	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройка 11q23	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный-1 риск; 2–3 балла — промежуточный-2 риск; ≥ 4 баллов — высокий риск.

Целью терапии ПМФ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных.

После подтверждения диагноза и установления прогностической группы ПМФ определяют тактику специальной терапии. Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие: группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+); наличие и степень выраженности симптомов заболевания; возраст больного; сопутствующие заболевания; наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллотГСК.

У пациентов низкого и промежуточного-1 риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+) длительная продолжительность жизни и низкий риск прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение. У молодых пациентов (моложе 60 лет) без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить проведение аллоТГКС.

У пациентов с промежуточным-2 и высоким риском (IPSS, DIPSS, DIPSS+) в ближайшие годы возможна бластная трансформация, в клинике заболевания - значимая анемия, тромбоцитопения, выраженный фиброз костного мозга. Пациентам моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии так же следует рассмотреть возможность проведения аллоТГКС.

При невозможности планирования аллоТГКС, помимо симптоматической терапии, проводят циторедуктивную терапию. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но при правильном подходе позволяет сдерживать прогрессирование заболевания. Цитостатические препараты, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:

- гидроксикарбамид 10-30 мг/кг/сут внутрь
- меркаптопурин 1-2 мг/кг/сут внутрь
- цитарабин 10-20 мг/м²/сут в/м или в/в курсом 10-14 дней каждый месяц

Так же, у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии может быть рекомендован ИНФ- α . Оптимальная доз не установлена, определяется индивидуально с учетом переносимости: 1,5-3млн МЕ подкожно через день длительно.

Глюкокортикостероиды обладают выраженным клиническим эффектом в снижении опухолевой интоксикации. Механизм их действия заключается в торможении межклеточной кооперации иммунной системы и снижении секреции цитокинов, они уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. В настоящее время глюкокортикостероиды при ПМФ применяют в составе комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапией в разных дозах

и по различным схемам.

В настоящее время, в лечении ПМФ есть возможность применения прицельного таргетного препарата – ингибитора янускиназ, блокирующие активность JAK2-киназ направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ — сигнальный путь JAK-STAT.

препараты влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных ПМФ негативных по наличию мутации JAK2V617F.

На данный момент в клинической практике применяется препарат Руксолитиниб (Джакави).

Рекомендуемая начальная доза составляет 15 мг 2 раза в день для больных с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в день для больных с количеством тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная рекомендуемая начальная доза у больных с количеством тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 5 мг 2 раза в день внутрь, с последующей титрацией дозы. При коррекции дозировки препарата ориентироваться следует не только на количество тромбоцитов, но и на наличие и выраженность геморрагического синдрома. Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день. В случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидных гормонов в низких дозах.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (СЭ, коррекция проявлений портальной гипертензии) — дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений. Показания к проведению СЭ: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная большой опухолевой массой, тяжелые

гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации

Лучевая терапия

Лучевую терапию при ПМФ проводят для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфатических узлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других органах.

Как правило, эффективны малые дозы облучения (0,1–0,5 Гр, разделенные на 5–10 сеансов).

Гемокомпонентная терапия

Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяются степенью недостаточности кровообращения, а не уровнем гемоглобина. Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л

Показанием к переливанию тромбоконцентрата служит число тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать число тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или кровотечения целевое количество тромбоцитов, поддерживаемое с помощью

трансфузий, должно быть более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Оценка эффективности лечения

В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

Клинико-гематологический ответ оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Критерии клинико-гематологического ответа разработаны ELN (табл. 4).

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

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

Таблица 4
Критерии клинико-гематологического ответа при первичном
миелофиброзе

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов	—	Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров $\geq 50\%$ при ≤ 10 см ниже края реберной дуги или Уменьшение размеров $\geq 30\%$ при ≥ 10 см ниже края реберной дуги	Увеличение размеров $\geq 50\%$ при ≤ 10 см ниже края реберной дуги или Увеличение

			размеров $\geq 30\%$ при ≥ 10 см ниже края реберной дуги
Гемоглобин	≥ 120 г/л; для больных со стабильным уровнем гемоглобина > 110 г/л, не нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение ≥ 20 г/л, но до уровня ≤ 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или Снижение потребности в трансфузиях $\geq 50\%$	Снижение ≥ 20 г/л или Возникновение зависимости от трансфузий или Повышение потребности в трансфузиях $\geq 50\%$ для больных, нуждающихся в них
Лейкоциты	$4-10 \times 10^9$ /л	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при лейкоцитозе ($> 20 \times 10^9$ /л) или Повышение $> 1 \times 10^9$ /л без нормализации при лейкопении (	Рост до показателей выше нормы или Снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	$150-450 \times 10^9$ /л	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при тромбоцитозе ($> 800 \times 10^9$ /л) или Повышение $\geq 50 \times 10^9$ /л без нормализации при тромбоцитопении (	Рост до показателей выше нормы или Снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией

Список литературы

1. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза // Вестник гематологии. 2013. №3
2. Байдулин С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. Клинико-генетические особенности и факторы прогноза выживаемости первичного миелофиброза. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-geneticheskie-osobennosti-i-factory-prognoza-vyzhivaemosti-pervichnogo-mielofibroza-obzor-literatury> (дата обращения: 12.02.2024).
3. Меликян Анаит Леоновна, Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Судариков А.Б., Соколова М.А., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.) // Гематология и трансфузиология. 2017. №1-S1.
4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Барышникова Д.В., Володичева Е.М., Гилязитдинова Е.А., Глоница Н.Н., Димов Г.П., Иванова М.О., Капланов К.Д., Каплина А.А., Кириллова Е.Г., Киселева М.О., Клиторченко Т.Ю., Колошейнова Т.И., Комарцева Е.Ю., Ломаиа Е.Г., Михалев М.А., Сендерова О.М., Фоминых М.С., Хазиева А.С., Черных Ю.Б., Шашкина К.С., Шуваев В.А. Тромботические и геморрагические осложнения у больных первичным миелофиброзом. Данные регистра Rh-негативных миелопролиферативных

заболеваний // Гематология и трансфузиология. 2020. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboticheskie-i-gemorragicheskie-oslozhneniya-u-bolnyh-pervichnym-mielofibrozm-dannye-registra-ph-negativnyh> (дата обращения: 12.02.2024).

5. Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Карягина Е.В., Саврилова А.М., Абдулкадыров К.М. Молекулярно-генетические и цитогенетические особенности первичного миелофиброза // Гены и клетки. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-i-tsitogeneticheskie-osobennosti-pervichnogo-mielofibroza> (дата обращения: 12.02.2024).