Ph-негативные миелопролиферативные новообразования: проблемы диагностики и терапии в России на примере Санкт-Петербурга

М.О. Иванова, Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова, Б.В. Афанасьев

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу редких онкогематологических заболеваний, характеризующихся длительным индолентным течением. Данные об эпидемиологии этих заболеваний в мире значительно варьируют в зависимости от географического региона и сроков исследования. Состоявшийся в начале 2000-х годов прорыв в понимании патогенеза МПН позволил детально разработать подходы к дифференциальной диагностике и лечению пациентов с Ph-негативными МПН, а также значительно улучшить их прогноз. Несмотря на то что эти подходы прописаны в Российских клинических рекомендациях, врачи до сих пор сталкиваются с трудностями при внедрении их в практику. В настоящем обзоре приводится подробное описание и анализ данных литературы об эпидемиологии, патогенезе, принципах диагностики и лечения Ph-негативных МПН. На примере ситуации в Санкт-Петербурге рассматриваются существующие проблемы с ведением пациентов с Ph-негативными МПН в России, а также представлены возможные пути их решения.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз.

Получено: 13 августа 2020 г.
Принято в печать: 29 ноября 2020 г.

Для переписки: Мария Олеговна Иванова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: marilexo@yandex.ru

Для цитирования: Иванова М.О., Морозова Е.В., Барабанщикова М.В., Афанасьев Б.В. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования: проблемы диагностики и терапии в России на примере Санкт-Петербурга. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):45–52.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-45-52

Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnosis and Treatment Challenges in Russia (the Case of Saint Petersburg)

MO Ivanova, EV Morozova, MV Barabanshchikova, BV Afanasyev

IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) are rare oncohematological diseases characterized by long duration and indolence. World epidemiological data on these diseases considerably vary depending on geographical area and time frame of the study. The breakthrough in the understanding of MPN pathogenesis, observed in the early 2000s, enabled to elaborate approaches to differential diagnosis and treatment of Ph-negative MPNs as well as to improve their prognosis. Although these approaches are specified in the Russian clinical guidelines, physicians still face challenges in their implementation in practice. The present review provides a detailed description and analysis of literature data on epidemiology, pathogenesis, and principles of Ph-negative MPN diagnosis and treatment. It also describes the situation in Saint Petersburg as an example of existing challenges in management of patients with Ph-negative MPNs in Russia and offers potential solutions.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis.

Received: August 13, 2020
Accepted: November 29, 2020

For correspondence: Mariya Olegovna Ivanova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: marilexo@yandex.ru

For citation: Ivanova MO, Morozova EV, Barabanshchikova MV, Afanasyev BV. Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnosis and Treatment Challenges in Russia (the Case of Saint Petersburg). Clinical oncohematology. 2021;14(1):45–52. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-45-52

ВВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативные новообразования (МПН) — группа опухолевых заболеваний системы крови, субстратом которых служат миелоидные клетки с признаками сохранной терминальной дифференцировки [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., МПН подразделяются на истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), а также некоторые другие, редко встречающиеся варианты и неклассифицируемые МПН [2]. У большинства пациентов с ХМЛ выявляется драйверная мутация *BCR-ABL1* (филадельфийская хромосома, Ph), поэтому ИП, ЭТ и ПМФ объединяют в группу МПН, не ассоциированных с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные МПН).

Общей характеристикой всех МПН является клональный гемопоэз, обусловленный соматической мутацией в стволовой кроветворной клетке [3]. Среди клинических проявлений чаще всего отмечаются повышенная клеточность костного мозга, изменения показателей периферической крови и склонность к кровотечениям и тромбозам. В большинстве случаев клиническое течение МПН длительное и индолентное, хотя у небольшой части пациентов заболевание может трансформироваться во вторичный острый миелоидный лейкоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о заболеваемости и распространенности различных нозологических форм МПН чрезвычайно противоречивы: в разных исследованиях и регистрах показатели могут различаться в 10 раз и более (табл. 1).

Существует несколько обстоятельств, которые могут объяснить такие различия в заболеваемости. Во-первых, в отдельных регионах действительно может иметь место более высокая заболеваемость, связанная с особенностями популяции или воздействием этиологических факторов, однако эти возможные факторы до сих пор не определены. Во-вторых, в ряде исследований оценивались пациенты, у которых диагноз был поставлен до 2005 г. (когда, после выявления роли мутации *JAK2*, изменились рекомендации по диагностике и верификации МПН). В-третьих, хроническое течение многих МПН приводит к тому, что заболевание нередко протекает бессимптомно в течение многих лет и его выявление может быть случайным. В результате официальные показатели заболеваемости и распространенности ниже реальных и во многом отражают развитость и доступность системы здравоохранения отдельных стран. Так, в Швеции с ее хорошо налаженной медицинской инфраструктурой, позволяющей проводить скрининг у большого числа граждан, затем обрабатывать результаты скрининга и передавать всю информацию о вновь выявленных пациентах в соответствующие регистры, показатели заболеваемости и распространенности МПН в целом одни из самых высоких в мире.

К сожалению, на сегодня в России нет достоверных эпидемиологических данных относительно Ph-негативных МПН по причине отсутствия их статистического учета. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Ph-негативные МПН кодируются буквой «D» (D45 — истинная полицитемия, D47.3 — эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия, D47.4 — остеомиелофиброз, в т. ч. хронический идиопатический миелофиброз). По этой причине, в отличие от ХМЛ, они не учитываются при анализе заболеваемости населения злокачественными новообразованиями, в который попадают только заболевания, кодируемые буквой «С». Эпидемиологических проспективных популяционных исследований по заболеваемости Ph-негативными МПН до настоящего времени в России не проводилось.

По данным ретроспективного популяционного анализа, проведенного в РосНИИГиТ в Санкт-Петербурге в 2004–2013 гг., первичная заболеваемость ЭТ составляла в среднем 1 случай (диапазон 0,6–2,1 случая) на 100 000 населения в год, ИП — 0,83 (диапазон 0,5–1,15), ПМФ — 1,01 (диапазон 0,65–1,35) [9]. По данным диспансерной группы амбулаторной гематологической службы Санкт-Петербурга, в 2019 г. в городе на учете состояло 2174 пациента с Ph-негативными МПН, что составляет чуть меньше $^1/_4$ всех наблюдаемых в амбулаторной гематологической службе пациентов. Если экстраполировать данные по распространенности МПН в Санкт-Петербурге на Российскую Федерацию, общее количество пациентов в стране может составлять более 60 000 человек.

В соответствии со статьей 44 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 населения [10]. На основании имеющейся информации по распространенности заболевания все Ph-негативные МПН можно отнести к редким (орфанным) заболеваниям.

Таблица 1. Заболеваемость и распространенность наиболее частых форм Ph-негативных МПН, по данным разных источников

МПН	Заболеваемость (на 100 000 населения в год)				Распространенность (на 100 000 населения)			
	Мир, 1946–2012 гг. [4]	США, 1973–2011 гг. [5]	Европа, 1980–2010 гг. [6]	Корея, 2004–2013 гг. [7]	Мир, 1946–2012 гг. [4]	США, 2008–2010 гг. [8]	Европа, 1980–2010 гг. [6]	Корея, 2004–2013 гг. [7]
ЭТ	0,2–2,5	0,7–1,0	0,4–2,0	2,0–3,0	11,0–42,5	38,0–57,0	4,0–24,0	4,1–9,0
ИП	0,01–2,6	0,9–1,1	0,4–2,8	1,0–1,5	0,5–46,9	44,0–57,0	5,0–30,0	2,8–5,4
ПМФ	0,2–1,0	0,3	0,1–1,0	0,3–0,5	1,8–4,1	4,0–6,0	0,5–2,7	0,5–0,9

ИП — истинная полицитемия; МПН — миелопролиферативное новообразование; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МПН И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Критерии диагностики Ph-негативных МПН значительно изменились в 2005 г., когда было продемонстрировано патогенетическое значение мутаций в гене *JAK2* [11].

Точечная мутация (замена валина на фенилаланин) в позиции 617 экзона 14 гена *JAK2* (*JAK2*V617F) выявляется у 95 % пациентов с ИП и у 50–60 % пациентов с ЭТ и ПМФ [12–15]. В 2007 г. дополнительно были описаны мутации в экзоне 12 гена *JAK2*, встречающиеся у 2–5 % пациентов с ИП [16]. Исследования показали, что эти мутации вызывают структурные перестройки функционального псевдокиназного домена JH2, который является отрицательным регулятором активности белка JAK2. Это приводит к стойкой, независимой от цитокинов активации сигнального пути JAK-STAT, ответственного за экспрессию генов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Таким образом, было показано, что основным и наиболее распространенным патогенетическим механизмом Ph-негативных МПН является цитокин-независимый рост клеток, обусловленный мутацией JAK2, который приводит к повышению пролиферации и увеличению количества эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов в периферической крови.

Дальнейшие исследования, в т. ч. с применением секвенирования нового поколения, позволили также установить драйверное значение мутации в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL*) у 9 % пациентов с *JAK2*-негативным ПМФ и у 1–5 % — с *JAK2*-негативной ЭТ, а также значение мутации гена кальретикулина (*CALR*) у 35 % пациентов с ПМФ и у 25 % — с ЭТ [17–20]. Кроме того, хотя и несколько реже, у больных МПН выявляются мутации генов *TET2, DNM3A, ASXLI, IDH1/IDH2, EZH2* и др. [11].

Важно отметить, что в отличие от мутации *BCR-ABL1*, патогномоничной для ХМЛ, ни одна из перечисленных мутаций неспецифична для того или иного варианта Ph-негативных МПН и не может применяться с целью разграничить эти состояния. Кроме того, у 10 % пациентов с ЭТ и ПМФ по-прежнему не удается идентифицировать драйверные мутации [11, 21].

В настоящее время в России, как и в большинстве стран мира, рекомендовано диагностировать Ph-негативные МПН в соответствии с критериями ВОЗ 2016 г. [22, 23]. Постановка диагнозов ИП, ЭТ и ПМФ, а также проведение дифференциальной диагностики между ними основываются на комплексной оценке клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. Для постановки диагноза требуется проведение лабораторных исследований периферической крови, патоморфологическое исследование костного мозга, а также проведение молекулярного тестирования (табл. 2).

Диагноз ИП устанавливается при наличии трех больших критериев или первых двух больших и малого критериев. Диагноз ЭТ ставят при наличии всех четырех больших критериев или первых трех больших и малого критериев. Для верификации диагноза ПМФ (префиброзной или развернутой стадии) требуется наличие всех трех больших критериев и, по меньшей мере, одного малого критерия, подтвержденного как минимум в двух определениях.

Обращает на себя внимание, что, согласно данным критериям, патоморфологическое исследование костного мозга является обязательным, без которого ни один из вариантов МПН не может быть верифицирован (рис. 1) [22, 23]. Исключение могут составлять только пациенты со стойким эритроцитозом и уровнем гемоглобина более 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин, при наличии мутации в гене *JAK2* и снижении уровня эритропоэтина. Однако следует помнить, что до 20 % пациентов с ИП имеют начальную степень фиброза, который можно обнаружить только по результатам гистологического исследования костного мозга. Выявление фиброза у пациентов с ИП может указывать на более быстрое прогрессирование заболевания в постполицитемический миелофиброз [22].

Современная диагностика Ph-негативных МПН предусматривает наличие подробной информации о мутационном статусе. В 2016 г. ВОЗ включила в большие диагностические критерии помимо наиболее распространенной мутации *JAK2* также мутации *CALR* и *MPL*. Хотя и предусмотрена возможность установления диагноза при отсутствии этих мутаций или информации о них, исследования генетического профиля патологических клеток позволяют значительно повысить точность диагностики. Кроме того, данные о мутационном статусе влияют на выбор тактики лечения, т. к. они используются в современных прогностических шкалах для стратификации пациентов на группы риска [25, 26].

Для диагностики у пациентов с подозрением на ПМФ, у которых не выявляется ни одна из трех наиболее распространенных таргетных мутаций (тройной негативный статус), необходим поиск одной из альтернативных часто встречающихся мутаций, подтверждающих клональность: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*. Эти мутации неспецифичны для ПМФ, однако в общей сложности хотя бы одна соматическая мутация встречается почти у 80 % пациентов с ПМФ [25]. Мутации в гене *ASXL1* или *SRSF2* также имеют доказанное неблагоприятное прогностическое значение и включены в прогностическую шкалу для ПМФ MIPSS [26].

В России до настоящего времени отмечаются значительные проблемы с диагностикой Ph-негативных МПН. Это обусловлено в первую очередь отсутствием финансирования основных диагностических методов в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС). С 2020 г. тарифы ОМС рассчитываются на основании утвержденных в России клинических рекомендаций. Однако до сих пор тарифы на оплату Ph-негативных МПН не связаны с принятыми специализированным медицинским сообществом в 2018 г. рекомендациями и не включают ряд базовых диагностических исследований, таких как:

- патоморфологическое исследование биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов (A08.05.002.001);
- цитогенетическое исследование (кариотип) (A12.05.013);

Таблица 2. Критерии установления диагноза ИП, ЭТ и ПМФ (ВОЗ, 2016) [22, 23]

Заболевание	Большие критерии	Малые критерии
ИП	• Гемоглобин > 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит > 49 % у мужчин и > 48 % у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов > 25 % от расчетных значений • В трепанобиоптате костного мозга гиперклеточность (с учетом возраста) с трехлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга и атипией мегакариоцитов • Обнаружение мутации *JAK2*V617F или мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*	• Уровень эритропоэтина < нормальных референсных значений
ЭТ	• Постоянный тромбоцитоз > 450 × 10^9/л • В трепанобиоптате костного мозга пролиферация мегакариоцитов с повышенным числом зрелых мегакариоцитов большого размера • Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ИП, ПМФ, ХМЛ, МДС или других МПН • Наличие мутации *JAK2*V617F, *CALR* или *MPL*	• Наличие клональных маркеров (например, цитогенетических аберраций) или отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза
ПМФ, пре-фиброзная стадия	• Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии без ретикулинового фиброза > I степени (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, не соответствующей возрасту, гранулоцитарной пролиферацией и (часто) сниженным эритропоэзом • Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других МПН • Обнаружение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*) или отсутствие ретикулинового фиброза легкой степени (МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации)	• Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями • Лейкоцитоз ≥ 11 × 10^9/л • Пальпируемая селезенка • Повышение ЛДГ > нормы
ПМФ, развернутая стадия	• Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом II либо III степени (МФ-2 или МФ-3) • Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ЭТ, ИП, ХМЛ, МДС или других МПН • Обнаружение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*) или отсутствие ретикулинового фиброза легкой степени (МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации)	• Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями • Лейкоцитоз ≥ 11 × 10^9/л • Пальпируемая селезенка • Повышение ЛДГ > нормы • Лейкоэритробластоз

ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПН — миелопролиферативное новообразование; МФ — миелофиброз; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Рис. 1. Практический алгоритм диагностики МПН (цит. по [24])
ИП — истинная полицитемия; МПН — миелопролиферативное новообразование; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Fig. 1. Practical diagnostic algorithm for MPN (quoted from [24])
ИП — polycythemia vera; МПН — myeloproliferative neoplasm; ПМФ — primary myelofibrosis; ЭТ — essential thrombocythemia.

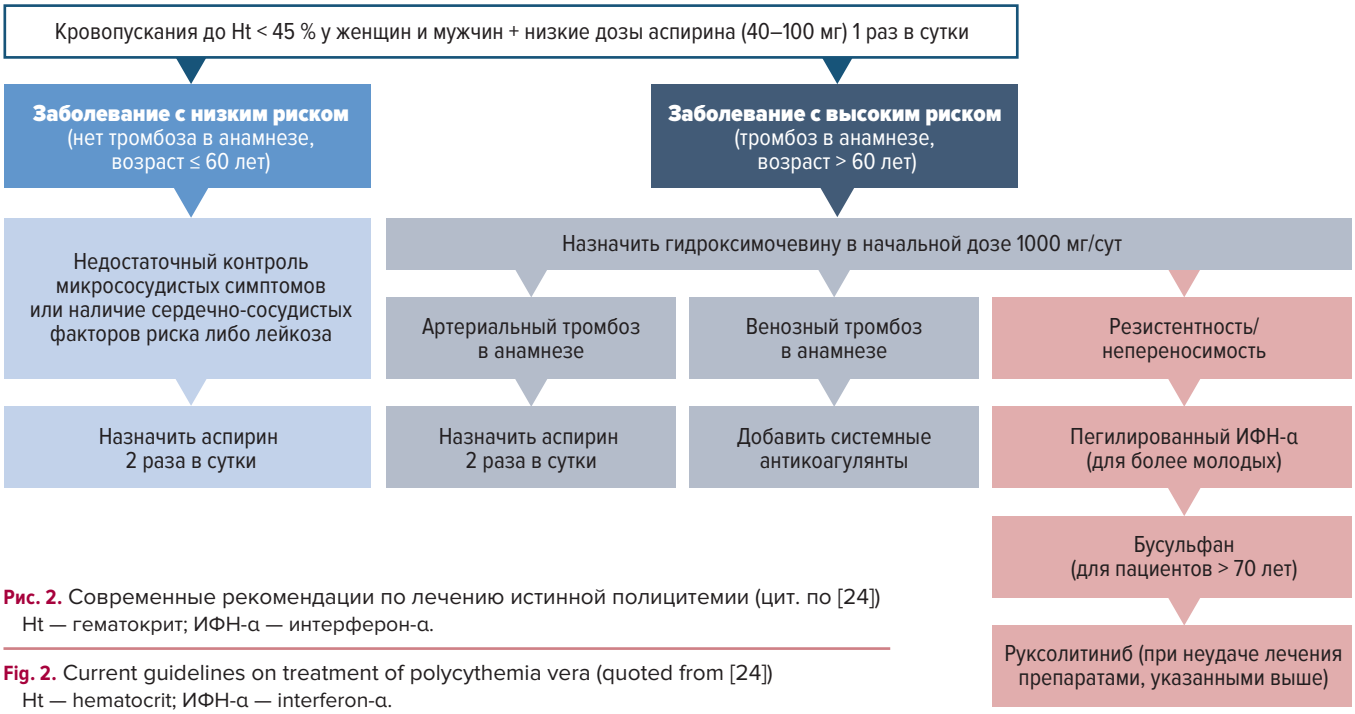

Рис. 2. Современные рекомендации по лечению истинной полицитемии (цит. по [24])
Ht — гематокрит; ИФН-α — интерферон-α.

Fig. 2. Current guidelines on treatment of polycythemia vera (quoted from [24])
Ht — hematocrit; ИФН-α — interferon-α.

- молекулярно-генетическое исследование мутации в гене *JAK2*V617F (Янус-киназа 2-го типа, замена 617-й аминокислоты с валина на фенилаланин) в крови (A27.05.012);
- молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR-ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на хромосоме 22 и гена тирозинкиназы Абельсона на хромосоме 9) (A27.05.017);
- молекулярно-генетическое исследование маркеров Ph-негативных МПН (мутации в генах *JAK2*, *MPL, CALR*) (A27.05.021) и ряд других.

Без оплаты данных методов исследования по ОМС решить проблему полноценной и достоверной диагностики Ph-негативных МПН (а значит, и подбора адекватной терапии, увеличения продолжительности и качества жизни этих пациентов) не удастся.

Следует отметить, что даже включение перечисленных выше диагностических исследований в тарификацию ОМС не позволит полностью решить проблему диагностики этих заболеваний. С одной стороны, существующие рекомендации в своей содержательной части ограничены утвержденной Министерством здравоохранения в 2017 г. номенклатурой медицинских услуг и потому не могут содержать важные диагностические исследования, не имеющие до сих пор в России регистрационного удостоверения и не включенные в данную номенклатуру (например, выявление мутаций *ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1,* необходимых для диагностики МПН). С другой стороны, принимаемые территориальными программами ОМС тарифы не всегда покрывают стоимость исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МПН

Основными целями терапии Ph-негативных МПН являются предотвращение тромбоэмболических осложнений, контроль миелопролиферации, устранение или облегчение симптомов, связанных с МПН, а также предотвращение прогрессирования миелофиброза или развития острого лейкоза.

Выбор тактики ведения пациентов с ИП определяется риском развития тромбогеморрагических осложнений, анамнезом, а также ответом на проводимую терапию (рис. 2). Основные методы лечения ИП включают кровопускания, профилактику тромботических осложнений ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом и сопутствующую сопроводительную терапию с целью профилактики развития осложнений (сердечно-сосудистых, тромботических, кожных и др.) [23, 24, 27–29]. Всем пациентам с ИП высокого и промежуточного риска тромбогеморрагических осложнений рекомендуется проведение циторедуктивной терапии. Пациентам с ИП низкого риска циторедуктивная терапия показана при плохой переносимости или недостаточном ответе на кровопускания (необходимость процедуры чаще 1 раза в 3 мес.), проявлениях прогрессирования заболевания (наличие конституциональных симптомов, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза) либо выраженной и/или симптомной спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари). С этой целью применяется гидроксимочевина или (у молодых пациентов и беременных) интерферон-α. У пациентов с непереносимостью этих препаратов или резистентностью к ним высокую эффективность показал ингибитор JAK-киназы руксолитиниб [30–32]. К настоящему времени руксолитиниб уже включен в американские, европейские и российские рекомендации [23, 24, 27–29] как препарат выбора во второй линии терапии.

Пациентам с ЭТ низкого риска незамедлительная циторедуктивная терапия не показана. На первом этапе лечение может быть ограничено профилактикой тромботических осложнений. Показаниями к назначению циторедуктивной терапии в этой группе пациентов служат тромбоцитоз (> 1500 × 10^9/л), пла-

нируемая хирургическая операция, прогрессирование болезни, развитие осложнений. Кроме того, циторедуктивная терапия рекомендуется всем пациентам из групп промежуточного и высокого риска тромботических осложнений. Так же как и при ИП, при ЭТ для циторедукции применяется гидроксимочевина и интерферон-α [23, 27–29].

Арсенал лечебных методов при ПМФ в настоящее время включает гидроксимочевину, руксолитиниб, спленэктомию и трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [23, 27–29]. У части больных допускается выжидательная тактика. Перед определением стратегии лечения пациент с ПМФ должен быть отнесен к одной из групп риска согласно одной из существующих прогностических шкал: IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS или GIPSS (для использования последних трех шкал необходима информация о мутационном статусе или кариотипе). Выбор метода терапии ПМФ зависит от группы риска в соответствии с одной из прогностических шкал, наличия сопутствующих заболеваний, совместимых по системе HLA доноров и возможности выполнения аллоТГСК.

Применение агрессивных методов лечения у пациентов с низким и промежуточным-1 риском сопряжено с бóльшим числом побочных эффектов, чем риска прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение. При развитии симптомов назначается симптоматическая терапия. Быстро прогрессирующая симптомная спленомегалия (с угрозой разрыва селезенки), наличие конституциональных симптомов (лихорадки, ночной потливости, потери массы тела), неэффективность проводимой симптоматической терапии служат показаниями для проведения циторедуктивной терапии гидроксимочевиной или интерфероном-α. Патогенетическое лечение руксолитинибом назначается в случае прогрессирующей и/или симптомной спленомегалии при отсутствии эффекта от циторедуктивной терапии.

Пациентам с промежуточным-2 и высоким риском проводится циторедуктивная и симптоматическая терапия. Преимущественно используется лекарственная терапия с выбором препаратов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как с целью улучшить качество жизни, так и увеличить ее продолжительность. Назначение руксолитиниба показано в первой линии терапии при наличии симптомной спленомегалии и/или конституциональных симптомов в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других альтернативных лекарственных средств для быстрого сокращения размеров селезенки и улучшения качества жизни.

У всех пациентов моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии, относящихся к группе промежуточного-2 или высокого риска, следует рассмотреть возможность выполнения аллоТГСК и провести поиск совместимых по системе HLA доноров. Возможность проведения аллоТГСК и поиск совместимых доноров должны обсуждаться и у пациентов с промежуточным-1 риском при наличии неблагоприятных факторов прогноза (трансфузионно-зависимая анемия, количество бластных клеток в периферической крови более 2 %, неблагоприятный кариотип и/или мутации высокого риска).

Обеспечение руксолитинибом в России в настоящее время возможно в условиях стационара в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Инициацию терапии руксолитинибом, а также подбор дозы рекомендуется проводить в условиях дневного или круглосуточного стационара. Однако продолжение терапии с применением таблетированных форм в условиях стационара сопряжено с необходимостью ежедневного посещения клиники, что становится затруднительным для пациентов, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Кроме того, длительный (многолетний) режим приема препарата делает стационарный механизм обеспечения экономически нецелесообразным.

Помимо организационных сложностей существуют также проблемы, связанные с финансированием лечения руксолитинибом. Данный препарат относится к подгруппе ингибиторов протеинкиназ (АТХ L01XE), зарегистрирован в России по показаниям «миелофиброз» и «истинная полицитемия». Высокая эффективность и доказанная необходимость назначения руксолитиниба пациентам с ИП и ПМФ позволили включить его в:

- перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов [33];
- перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т. ч. назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций [33];
- перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецепту врача бесплатно.

Этот факт дает основание для федерального и регионального льготного лекарственного обеспечения разных категорий граждан. Тем не менее, несмотря на нормативно-правовые основания для возмещения финансовых затрат, во многих субъектах Российской Федерации существуют препятствия к доступности терапии руксолитинибом в амбулаторных условиях, обусловленные дефицитом финансирования. Все Ph-негативные МПН относятся к клинико-статистической группе (КСГ) st05.004 «Другие болезни крови и кроветворных органов», уровень финансирования которой не позволяет закупать данный препарат. Проблема может быть решена, если эти заболевания будут отнесены к существующей и специально выделенной для пациентов, которым показаны ингибиторы тирозинкиназ, группе st19.061 «Лекарственная терапия злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей с применением моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназы».

ВЫВОДЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ ПРОБЛЕМ

Ph-негативные МПН — группа онкогематологических заболеваний, характеризующихся индолентным

течением, с хорошо изученным патогенезом и детально разработанными принципами диагностики и лечения. Строгое соблюдение этих принципов может позволить большинству пациентов сохранять удовлетворительное качество жизни и трудоспособность на протяжении длительного времени.

К сожалению, до настоящего времени в России нет единого популяционного регистра пациентов с Ph-негативными МПН, который позволил бы достоверно оценить распространенность, смертность и инвалидизацию от этих заболеваний в России. Тем не менее на основании мировых данных эти заболевания должны быть включены в «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» для гарантии обеспечения их региональной орфанной льготой [34].

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных МПН полностью отражают накопленные в мире знания и достигнутый прогресс в этой области, а также соответствуют всем современным мировым стандартам и рекомендациям. Однако реальное внедрение данных рекомендаций в повседневную практику пока еще не везде возможно.

Одна из основных причин трудностей эпидемиологического анализа, диагностики и лечения этой группы заболеваний в России заключается в том, что в рамках МКБ-10 они классифицируются не как злокачественные новообразования (C00–C97), а как новообразования неопределенного или неизвестного характера (D37–D48). Это приводит, во-первых, к тому, что они не учитываются в онкологической статистике, а во-вторых — к значительно более низкому финансированию в рамках программы ОМС по сравнению с группой злокачественных опухолей.

Другая проблема заключается в том, что принятые тарифы не учитывают многих аспектов клинических рекомендаций. Не финансируются за счет бюджета ОМС многие диагностические исследования, в регионах нет достаточного финансирования для снабжения современными лекарственными средствами, затруднено амбулаторное обеспечение пациентов дорогостоящими таблетированными лекарственными препаратами.

Для решения существующих проблем, по-видимому, необходимо создание гематологического регистра, включение онкогематологических заболеваний, кодируемых в МКБ-10 буквой «D», в Национальную онкологическую программу, а также в перечень угрожающих жизни и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Требуется пересчет действующих тарифов КСГ для данной группы пациентов, увеличение финансирования в рамках федерального и регионального льготного лекарственного обеспечения. Эти меры позволили бы обеспечить полноценную и бесперебойную медицинскую помощь, а следовательно, сохранить удовлетворительное качество жизни пациентов с Ph-негативными МПН на продолжительное время.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.О. Иванова, Б.В. Афанасьев.
Сбор и обработка данных: М.О. Иванова.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: М.О. Иванова, Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.
Подготовка рукописи: М.О. Иванова, Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.
Окончательное одобрение рукописи: Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2006;355(23):2452–66. doi: 10.1056/NEJMra063728.

2. Arber DA, 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.

3. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, et al. Polycythemia Vera: Stem-Cell and Probable Clonal Origin of the Disease. N Engl J Med. 1976;295(17):913–6. doi: 10.1056/NEJM197610212951702.

4. Titmarsh GJ, Duncombe AS, Mcmullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014;89(6):581–7. doi: 10.1002/ajh.23690.

5. Deadmond MA, Smith-Gagen JA. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973–2011. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(12):2131–8. doi: 10.1007/s00432-015-1983-5.

6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014;92(4):289–97. doi: 10.1111/ejh.12256.

7. Byun JM, Kim YJ, Youk T, et al. Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004–2013. Ann Hematol. 2017;96(3):373–81. doi: 10.1007/s00277-016-2902-9.

8. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014;55(3):595–600. doi: 10.3109/10428194.2013.813500.

9. Shuvaev V, Martynkevich I, Abdulkadyrova A, et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. Blood. 2014;124(21):5556. doi: 10.1182/blood.v124.21.5556.5556.

10. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N° 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [электронный документ]. Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g. Ссылка активна на 21.10.2020.

[Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of public health protection in the Russian Federation". [Internet] Available from: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g. (accessed 21.10.2020) (In Russ)]

11. Schischlik F, Kralovics R. Mutations in myeloproliferative neoplasms–their significance and clinical use. Expert Rev Hematol. 2017;10(11):961–73. doi: 10.1080/17474086.2017.1380515.

12. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779–90. doi: 10.1056/NEJMoa051113.

13. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid

metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387–97. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.

14. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005;365(9464):1054–61. doi: 10.1016/s0140-6736(05)71142-9.

15. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005;434(7037):1144–8. doi: 10.1038/nature03546.

16. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review. Am J Hematol. 2011;86(8):668–76. doi: 10.1002/ajh.22063.

17. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7):1140–51. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270.

18. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. Blood. 2006;108(10):3472–6. doi: 10.1182/blood-2006-04-018879.

19. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.

20. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.

21. Harrison CN, Vannucchi AM. Closing the gap: Genetic landscape of MPN. Blood. 2016;127(3):276–8. doi: 10.1182/blood-2015-10-674101.

22. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018;8(2):15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.

23. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Ph-негативные миелопролиферативные заболевания. Клинические рекомендации. 2018 г. [электронный документ]. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/96. Ссылка активна на 21.10.2020.

[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Clinical guidelines. 2018. [Internet] Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/96. (accessed 21.10.2020) (In Russ)]

24. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018;8(3):1–7. doi: 10.1038/s41408-017-0042-7.

25. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013;27(9):1861–9. doi: 10.1038/leu.2013.119.

26. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project. Blood. 2014;124(21):405. doi: 10.1182/blood.v124.21.405.405.

27. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet HHS Public Access. Leukemia. 2018;32(5):1057–69. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1.

28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. Version 2.2017. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf (accessed 16.11.2020).

29. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v85–v99. doi: 10.1093/annonc/mdv203.

30. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426–35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002.

31. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. Ann Hematol. 2018;97(9):1591–600. doi: 10.1007/s00277-018-3365-y.

32. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. Cancer. 2014;120(4):513–20. doi: 10.1002/cncr.28441.

33. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. N° 2406-р [электронный документ]. Доступно по: http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmvwTkw74iPOASarj7Kggl.pdf. Ссылка активна на 21.10.2020.

[Russian Federation government resolution of October 12, 2019 No. 2406-r. [Internet] Available from: http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmvwTkw74iPOASarj7Kggl.pdf. (accessed 21.10.2020) (In Russ)]

34. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N° 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (с изменениями и дополнениями) [электронный документ]. Доступно по: http://base.garant.ru/70168888/. Ссылка активна на 21.10.2020.

[Russian Federation government decree of April 26, 2012 No. 403 “On the rules for Federal Register of persons with life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to the reduction in life expectancy or disability, and its regional segment” (amended and revised.) [Internet] Available from: http://base.garant.ru/70168888/. (accessed 21.10.2020) (In Russ)]