Клиническая онкогематология. 2025;18(3):250–6

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-250-256

Эффективность и безопасность руксолитиниба у пациентов с первичным миелофиброзом, осложненным абдоминальными тромбозами (серия клинических наблюдений)

Ю.П. Мартынова[1], Е.В. Боровицкая[2,3], С.С. Лебедева[1,4], Е.Р. Ефимова[1], О.Е. Филиппова[1], К.М. Черныш[1], А.П. Смаглюк[1], Л.И. Напсо[1], Н.В. Новоспасская[1], Л.В. Кучерявых[1], Т.В. Читанава[1]

[1] ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

[2] ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер» Минздрава Ставропольского края, пр-т Калинина, д. 31, Пятигорск, Российская Федерация, 357502

[3] Центр эффективной гинекологии «Женская линия», ул. Нежнова, д. 52, корп. 1, Пятигорск, Российская Федерация, 357502

[4] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, Российская Федерация, 350063

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное новообразование кроветворных стволовых клеток, характеризующееся избыточной продукцией провоспалительных и профиброгенных цитокинов, которые обеспечивают неконтролируемую пролиферацию и накопление зрелых клеток крови, с развитием ретикулинового/коллагенового фиброза костного мозга. Показатели долгосрочной выживаемости у пациентов с ПМФ значимо уступают популяционной, в т. ч. из-за угрожающих жизни тромботических осложнений в системе портальной вены, синдрома Бадда—Киари. Руксолитиниб — первое патогенетическое лекарственное средство таргетного действия, блокирующее активность JAK2-киназ при ПМФ. Препарат обеспечивает устойчивое сокращение размеров селезенки и уменьшение интенсивности конституциональных симптомов. Однако роль руксолитиниба в снижении риска тромбозов у данной категории пациентов признается малоизученной.

Clinical oncohematology. 2025;18(3):250–6

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-250-256

Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Primary Myelofibrosis Patients with Abdominal Thrombotic Complications: A Case Series

Yu.P. Martinova[1], E.V. Borovitskaya[2,3], S.S. Lebedeva[1,4], E.R. Efimova[1], O.E. Filippova[1], K.M. Chernysh[1], A.P. Smaglyuk[1], L.I. Napso[1], N.V. Novospasskaya[1], L.V. Kucheryavykh[1], T.V. Chitanava[1]

[1] Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova ul., Krasnodar, Russian Federation, 350040

[2] Pyatigorsk Interdistrict Oncology Dispensary, 31 Kalinina pr-t, Pyatigorsk, Russian Federation, 357502

[3] Zhenskaya liniya, Center for Effective Gynecology, 52 korp. 1 Nezhnova ul., Pyatigorsk, Russian Federation, 357502

[4] Kuban State Medical University, 4 Mitrofana Sedina ul., Krasnodar, Russian Federation, 350063

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary myelofibrosis (PMF) is a clonal myeloproliferative neoplasm of hematopoietic stem cells characterized by excessive production of proinflammatory profibrogenic cytokines providing runaway proliferation and accumulation of mature blood cells along with developing reticulin/collagen bone marrow fibrosis. Long-term survival rates shown by PMF patients are considerably lower than population-based survival rates, not least because of life-threatening portal vein thrombotic complications and Budd-Chiari syndrome. Ruxolitinib is the first pathogenic targeted drug blocking the JAK2 kinase activity in PMF. This drug persistently reduces the spleen size and the intensity of constitutional symptoms. However, for this category of patients the role of ruxolitinib in thrombosis risk reduction has until now remained underresearched.

AIM. To assess the efficacy and safety of ruxolitinib in PMF patients with abdominal thrombosis.

© «Практическая медицина» 2025. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность руксолитиниба у пациентов с ПМФ, осложненным абдоминальными тромбозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Описание 4 клинических наблюдений у больных ПМФ, получавших руксолитиниб. В дебюте заболевания имели место тромбозы в системе портальной вены, потребовавшие трансплантации печени у 2 из 4 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящей работе представлен успешный опыт применения руксолитиниба у 4 пациентов с ПМФ. Модификация дозы руксолитиниба, а также контроль побочных эффектов при одновременном применении его с другими иммуносупрессивными препаратами способствуют стабилизации соматического состояния пациентов, уменьшению размеров селезенки, улучшению конституциональных симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение руксолитиниба у больных ПМФ, осложненным тромбозами в системе портальной и печеночных вен, способствует улучшению качества жизни и снижению риска повторных тромботических осложнений. После трансплантации печени у пациентов с ПМФ необходима дальнейшая оптимизация режимов дозирования противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии с более тщательным мониторингом нежелательных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный миелофиброз, тромбоз печеночных вен, тромбоз портальной вены, синдром Бадда—Киари, трансплантация печени, руксолитиниб.

Получено: 10 января 2025 г.
Принято в печать: 2 июня 2025 г.

Для переписки: Тамара Вангельевна Читанава,
ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040;
e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

Для цитирования: Мартынова Ю.П., Боровицкая Е.В., Лебедева С.С. и др. Эффективность и безопасность руксолитиниба у пациентов с первичным миелофиброзом, осложненным абдоминальными тромбозами (серия клинических наблюдений). Клиническая онкогематология. 2025;18(3):250–6. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-250-256.

MATERIALS & METHODS. Case reports of 4 PMF patients treated with ruxolitinib. At disease onset, portal vein thromboses were detected, that required liver transplantation in 2 out of 4 cases.

RESULTS. The present paper reports success with ruxolitinib in 4 PMF patients. Ruxolitinib dose modification as well as side effect control, when administered concurrently with other immunosuppressive drugs, facilitates health status stabilization, spleen reduction, and improvement of constitutional symptoms.

CONCLUSION. Ruxolitinib therapy in PMF patients with portal and hepatic vein thrombosis promotes better quality of life and reduces the risk of repeated thrombotic complications. After liver transplantation, PMF patients need further optimization of dosing schedule of chemotherapy and immunosuppressive therapy with most careful monitoring of adverse events.

KEYWORDS: primary myelofibrosis, hepatic vein thrombosis, portal vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, liver transplantation, ruxolitinib.

Received: January 10, 2025
Accepted: June 2, 2025

For correspondence: Tamara Vangelevna Chitanava,
146 Dimitrova ul., Krasnodar, Russian Federation, 350040;
e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

For citation: Martinova Yu.P., Borovitskaya E.V., Lebedeva S.S., et al. Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Primary Myelofibrosis Patients with Abdominal Thrombotic Complications: A Case Series. Clinical oncohematology. 2025;18(3):250–6. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-250-256.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное новообразование (МПН) кроветворных стволовых клеток, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением зрелых клеток крови [1]. В основе патогенеза заболевания лежит конститутивная активация JAK/STAT-сигнального пути (*JAK2, CALR* и *MPL*), приводящая к избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов, которые обеспечивают неконтролируемую пролиферацию клеток и развитие ретикулинового/коллагенового фиброза костного мозга. К клиническим проявлениям ПМФ относятся анемия, гепатоспленомегалия, экстрамедуллярное кроветворение, конституциональные симптомы. Дополнительными признаками заболевания являются артериальные, венозные тромбозы в системе портальной вены, мезентериальных сосудов, синдром Бадда—Киари [2]. Синдром Бадда—Киари — это обструкция (тромбоз) печеночных вен, которая приводит к нарушению оттока крови из печени, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и выраженный асцит [3–5]. Согласно результатам исследования А.Л. Меликян и соавт., частота тромбозов любой локализации у пациентов с ПМФ составляет 15,9 % [6]. По данным зарубежных авторов, при хронических МПН тромбозы в системе портальной вены определяются в 22 % случаев [7].

Применение первого селективного ингибитора JAK-киназ руксолитиниба позволило значимо снизить риск тромботических осложнений и уменьшить про-

явления конституциональных симптомов у больных МПН [8, 9]. Однако при дебюте заболевания с тромбозов в системе портальной вены диагностика МПН чаще всего проводится уже после хирургического лечения. Несмотря на расширение возможностей консервативного лечения и появление мини-инвазивных эндоваскулярных технологий, трансплантация печени остается единственным радикальным и высокоэффективным методом лечения этой категории пациентов [10]. Следует отметить, что руксолитиниб обладает мощным иммуносупрессивным свойством, а значит, может опосредованно способствовать высокому риску развития инфекционных осложнений после трансплантации печени [11]. Возможно, именно у данной категории пациентов стоит рассмотреть возможность снижения целевой дозы руксолитиниба.

В настоящей работе представлены 4 клинических наблюдения, в которых манифестация МПН начиналась с тромбоза в системе портальной вены, синдрома Бадда—Киари, с последующей трансплантацией печени у 2 пациентов.

Цель настоящего исследования — изучить эффективность и безопасность применения руксолитиниба у пациентов с ПМФ и тромботическими осложнениями. Эффективность лечения руксолитинибом оценивалась по шкалам Европейской сети по изучению лейкозов IWG-MRT/ELN 2013 г. [12]. Оценка ответа в отношении анемии проводилась по предложенным в 2024 г. критериям IWG-MRT/ELN для трансфузионно-зависимых и трансфузионно-независимых пациентов [13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка И.Е.В., 42 года, наблюдалась у гепатологов с синдромом Бадда—Киари, II тип (обструкция крупных печеночных вен), подострое течение. Дебют заболевания с января 2018 г., когда в клинической картине доминировал асцит, тромбоз сегментарных ветвей печеночной вены. Проводимая консервативная симптоматическая терапия не имела эффекта. В феврале того же года состояние больной резко ухудшилось, появилась печеночная энцефалопатия, увеличился асцит, нарастала гепатоцеллюлярная недостаточность. Пациентка была включена в лист ожидания ортотопической трансплантации печени, которая выполнена 02.03.2018 г.

В посттрансплантационный период больная регулярно наблюдалась у гастроэнтеролога, с апреля 2018 г. получала иммуносупрессивную (такролимус 4 мг в сутки, микофенолата мофетил 360 мг в сутки), антиагрегантную и антикоагулянтную терапию (ривароксабан 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг). В сентябре 2018 г. по результатам обследования были исключены наследственная и приобретенная формы тромбофилии. В это же время проводилось молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR, MPL,* в результате которого была обнаружена мутация V617F в гене *JAK2* в 75,4 % тестов. В общем анализе крови клинически значимых отклонений не отмечено: гемоглобин — 120 г/л, тромбоциты — 243 × 10^9/л, лейкоциты — 3,4 × 10^9/л. В биохимическом анализе крови увеличение билирубина I степени (критерии CTCAE 5.0). При гистологическом исследовании костного мозга выявлены морфологические признаки хронического МПН: ПМФ, хроническая фаза, префиброзная стадия (MF-0–1 по Европейской системе градации). По данным УЗИ органов брюшной полости в декабре 2018 г. определялись признаки диффузных изменений паренхимы печени (правая доля 154 мм, левая доля 56 × 62 мм), выраженная спленомегалия (202 × 111 × 158 мм). Согласно двум Международным прогностическим системам для ПМФ (IPSS, DIPSS), пациентка была стратифицирована в группу низкого риска.

Самочувствие больной оставалось стабильным без отрицательной динамики. С февраля 2019 г. регулярно проводились анализы крови, выполнялось УЗИ органов брюшной полости. К 2023 г. при очередном обследовании выявлено значимое увеличение селезенки с 192 × 92 × 120 до 230 × 85 × 165 мм. В связи с прогрессированием основного заболевания в апреле 2024 г. инициирована терапия руксолитинибом по 15 мг 2 раза в сутки. Согласно опроснику для пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН-10), где каждый вопрос оценивает степень тяжести симптомов по 10-балльной системе, у больной было суммарно 48 баллов. Однако уже через 2 нед. после начала противоопухолевой терапии была зарегистрирована гематологическая токсичность в виде персистирующей тромбоцитопении III–IV степени, а также негематологические нежелательные явления в виде головокружений I–II степени. Концентрация такролимуса на фоне терапии руксолитинибом по 15 мг 2 раза в сутки была несколько снижена (≤ 3,9 мкг/мл).

Учитывая персистенцию тромбоцитопении в течение месяца, было принято решение снизить суточную дозу руксолитиниба до 10 мг 2 раза в сутки. Дальнейшая переносимость лечения оказалась удовлетворительной. Концентрация такролимуса на фоне терапии руксолитинибом в сниженной дозе была в норме (≤ 5,1 мкг/мл) и не требовала модификации дозы такролимуса.

Согласно критериям IWG-MRT/ELN, общая эффективность лечения соответствовала клиническому улучшению. Ответ на терапию по динамике выраженности симптомов (МПН-10 в течение 3 мес. лечения) составил 28 баллов, что свидетельствует о редукции симптомов на 50 %. Отмечалось уменьшение размеров селезенки до 115 × 105 × 204 мм (пальпаторно с +10 до +7 см), что также соответствует критерию клинического улучшения IWG-MRT/ELN.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка С.И.В., 49 лет, наблюдалась у специалистов с 2014 г. с тромбозом воротной вены и внепеченочной формой портальной гипертензии. В ноябре 2019 г. отмечен первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения (рвота алой кровью), проводилось консервативное лечение, выполнено лигирование расширенных вен пищевода. В 2021 г. при комплексном обследовании выявлена выраженная спленомегалия (280 × 85 мм). Из анамнеза известно, что еще в 2012 г. в анализах

крови отмечалось повышение уровня тромбоцитов до 900 × 10^9/л, были проблемы с вынашиванием плода на ранних сроках беременности. Однако никаких обследований на тот момент не проводилось.

В ноябре 2021 г. больная впервые обратилась к гематологу: в анализах крови отмечено снижение концентрации гемоглобина (82 г/л), лейкоциты — 3,4 × 10^9/л, тромбоциты — 250 × 10^9/л. Обнаружена спленомегалия. Выполнено гистологическое исследование костного мозга: мегакариоциты атипичные, небольшого и обычного размера, с гиперсегментированными гиперхромными ядрами. При импрегнации серебром определялись толстые аргирофильные волокна, а также коллагеновые волокна (MF-3 по Европейской системе градации). По результатам молекулярно-генетического анализа выявлена мутация V617F в гене *JAK2* в 30 % случаев, мутации в генах *CALR* и *MPL* не обнаружены. Таким образом, был верифицирован диагноз ПМФ, фиброзная стадия.

При дальнейшем наблюдении отмечалась отрицательная динамика по показателям крови: гемоглобин — 58 г/л, тромбоциты — 44 × 10^9/л, лейкоциты — 2,77 × 10^9/л; бластные клетки не определялись. С июня 2022 г. инициирована терапия гидроксикарбамидом по 500 мг 2 раза в неделю. Несмотря на хорошую переносимость лечения, сохранялась потребность в гемотрансфузионной поддержке (5 единиц эритроцитной взвеси в месяц), размеры селезенки не уменьшались (287 × 108 мм). Результаты эластометрии печени в августе 2023 г.: 17,3 кПА (F4), 312 dbm (S3). При цитогенетическом исследовании крови выявлена del(20q), трисомия хромосомы 8. Согласно Международной динамической прогностической шкале ПМФ (DIPSS), пациентка относится к промежуточной-2 группе риска.

С конца декабря 2023 г. назначена терапия руксолитинибом по 15 мг 2 раза в сутки. Переносимость лечения удовлетворительная. К настоящему времени потребность в гемозаместительной терапии существенно уменьшилась (до 2 единиц эритроцитной взвеси в месяц), размеры селезенки сократились до 210 × 75 мм. Согласно критериям IWG-MRT/ELN, установлены малый ответ по анемии, уменьшение размеров селезенки на 35 %, т. е. общий ответ на лечение соответствовал клиническому улучшению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка Х.Ф.А., 49 лет, в анамнезе указан аутоиммунный гепатит умеренной степени активности с признаками формирования цирроза печени (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода I степени), асцит. В 2018 г. обратилась к специалистам с диагнозом цирроза печени в исходе синдрома Бадда—Киари, III тип, хроническое течение. Согласно классификации тяжести состояния пациента с циррозом печени по шкале Чайлда—Пью (Child-Pugh), соответствие классу C (10–15 баллов), по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease) — 16 баллов. В ноябре 2020 г. больной проведено хирургическое лечение: гепатэктомия, трансплантация правой доли печени от близкородственного донора, формирование гепатоэнтероанастомоза по типу конец в бок на отключенной по Ру петле. С ноября 2020 г. получает иммуносупрессивную (такролимус 7,5 мг в сутки) и антикоагулянтную (апиксабан 5 мг в сутки) терапию.

В мае 2021 г. пациентке выполнена трепанобиопсия костного мозга: морфологическая картина соответствовала МПН, больше данных в пользу ранней стадии ПМФ (MF-1 по Европейской системе градации). При молекулярно-генетическом анализе выявлена мутация V617F в гене *JAK2*. В анализе крови (октябрь 2021 г.): гемоглобин — 134 г/л, лейкоциты — 4,1 × 10^9/л, тромбоциты — 93 × 10^9/л; бластных клеток нет. При УЗИ органов брюшной полости определялась спленомегалия (182 × 64 мм). В соответствии с критериями IPSS пациентка отнесена к группе низкого риска.

В качестве первой линии терапии был назначен гидроксикарбамид в дозе 500 мг в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, отмечалась только гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении II–III степени. Однако с августа 2024 г. регистрируется нарастание лейкоцитоза до 32 × 10^9/л, появление анемии (I степени) и тромбоцитопении (I степени). Размеры селезенки пальпаторно не увеличились (+7 см), но появилась слабость. Согласно индивидуальному опроснику качества жизни МПН-10, суммарный балл составил 40. Учитывая признаки прогрессирования заболевания, пациентке назначена терапия руксолитинибом по 15 мг 2 раза в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, но сохранялась тромбоцитопения I степени. Концентрация такролимуса на фоне терапии руксолитинибом по 15 мг 2 раза в сутки оставалась в норме (≤ 10 мкг/мл). При повторной оценке качества жизни в октябре 2024 г. отмечено улучшение общего состояния (25 баллов), размеры селезенки не изменились. Таким образом, оценка ответа по критериям IWG-MRT/ELN соответствовала общему клиническому улучшению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

Пациентка М.Р.О., 44 года, наблюдается с диагнозом синдром Бадда—Киари, III тип, хроническое течение. Дебют заболевания с боли в животе, гепатоспленомегалии. Консультирована сосудистым хирургом в ГВКГ им И.Н. Бурденко, констатирован абдоминальный тромбоз портальной вены (ноябрь 2020 г.), назначена антикоагулянтная терапия.

При дальнейшем обследовании в 2022 г. был верифицирован диагноз ПМФ. При гистологическом исследовании костного мозга выявлено значительное увеличение количества мегакариоцитов, расположенных неравномерно, межпаратрабекулярно, разрозненно и в виде рыхлых и единичных плотных кластеров; степень ретикулинового фиброза стромы MF-1, с участками MF-2 до 30 %. Морфологическая картина костного мозга соответствовала МПН, больше данных в пользу ранней стадии ПМФ. Драйверные мутации в генах *JAK2, CALR* и *MPL* не определялись. Таким образом, у пациентки дебют МПН осложнился абдоминальным тромбозом и развитием синдрома

Таблица 1. Эффективность терапии руксолитинибом у пациентов с абдоминальными тромбозами, согласно пересмотренным критериям Европейской сети по изучению лейкозов (IWG-MRT/ELN 2013 и 2024 гг.)

Клиническое наблюдение №	Длительность терапии руксолитинибом	Эффективность терапии руксолитинибом по IWG-MRT/ELN, 2013	Эритроидный ответ по IWG-MRT/ELN, 2024
1	8 мес.	Клиническое улучшение	Большой ответ
2	12 мес.	Клиническое улучшение	Малый ответ
3	3 мес.	Клиническое улучшение	Малый ответ
4	32 мес.	Частичный ответ. Редукция симптомов на > 50 %. Уменьшение размеров селезенки до +2 см пальпаторно	Большой ответ

Бадда—Киари. По данным УЗИ органов брюшной полости отмечалась спленомегалия (179 × 132 мм, пальпаторно +5 см). В общем анализе крови клинически значимых отклонений нет. Выполнено секвенирование нового поколения (NGS): мутации в генах *IDH1, IDH2, ASXL* не определялись, кариотип нормальный, 46,XX. В соответствии с критериями IPSS, DIPSS пациентка относится к группе низкого риска.

Первая линия терапии гидроксикарбамидом 500 мг в сутки проводилась с декабря 2020 г. по март 2022 г. Отмечалась гиперпирексия после каждого приема препарата. Учитывая плохую переносимость гидроксикарбамида, а также прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров селезенки (пальпаторно +7 см), усугубления конституциональных симптомов (53 балла по МПН-10), пациентке с марта 2022 г. назначили руксолитиниб по 15 мг 2 раза в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, необходимости в гемозаместительной терапии нет. Большой ответ по анемическому синдрому достигнут в августе 2024 г. Отмечено уменьшение размеров селезенки на более 50 %, улучшилось общее состояние (20 баллов по МПН-10). Суммарная оценка эффективности лечения соответствовала критерию частичного ответа.

Эффективность терапии руксолитинибом в приведенных выше 4 клинических наблюдениях представлена в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым эффективным препаратом таргетного действия, блокирующим активность JAK2-киназ при ПМФ, является руксолитиниб. Наибольший интерес представляют данные об эффективности руксолитиниба у пациентов с различными тромботическими событиями, перенесших в дебюте заболевания тромбозы портальной и печеночных вен, с синдромом Бадда—Киари, трансплантацией печени. Тромботические осложнения могут быть единственным клиническим симптомом заболевания; кроме того, они могут послужить вторичной причиной спленомегалии, которая зачастую оказывается резистентной к терапии руксолитинибом. Другую проблему представляет возможность применения противоопухолевой терапии у пациентов после трансплантации печени. Согласно данным различных исследований, применение руксолитиниба у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, в частности печени, достаточно ограничено, нередко имеет место вынужденное изменение суточной дозы препарата на фоне иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что у данной категории пациентов терапия интерфероном может вызывать отторжение органа из-за активации экспрессии HLA-DR на донорских гепатоцитах. Существуют определенные ограничения и в назначении гидроксикарбамида, который увеличивает риск развития вторичных злокачественных новообразований у пациентов, получающих длительную иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов [14, 15]. Терапия руксолитинибом в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, такими как микофенолата мофетил, требует коррекции доз с целью снизить частоту инфекционных осложнений [16].

В литературе описано несколько случаев применения руксолитиниба у пациентов с трансплантацией печени, выполненной в Германии. Так, пациентка 49 лет с постполицитемическим миелофиброзом после ортотопической трансплантации печени была переведена на терапию руксолитинибом по 10 мг 2 раза в сутки в связи с ухудшением конституциональных симптомов. Переносимость данной дозировки была удовлетворительной, однако через 18 мес. лечения отмечен лейкоцитоз, потребовавший увеличение дозы препарата до 15 мг 2 раза в сутки. Несмотря на высокую эффективность лечения, авторы отметили значимое увеличение частоты инфекционных осложнений после повышения дозы руксолитиниба. Другая пациентка 19 лет с ПМФ после 3 трансплантаций печени получала руксолитиниб по 15 мг 2 раза в сутки. Авторы отметили развитие рецидивирующей панцитопении, которая потребовала снижения дозы препарата до 10 мг 2 раза в сутки [17].

Самое крупное исследование (n = 21) эффективности руксолитиниба у пациентов с хроническими МПН и абдоминальными тромбозами опубликовано итальянскими учеными в 2024 г. Было показано значимое улучшение конституциональных симптомов, согласно опроснику MPN SAFTSS, на 24-й неделе терапии у 47 % пациентов, уменьшение размеров селезенки — у 61,9 %. С целью оценить риск повторных тромбозов в системе селезеночной и печеночной вен и артерий был определен индекс сопротивления интрапаренхиматозной селезеночной, печеночной артерий и индекс пульсации брыжеечной артерии. Существенных негативных изменений в ходе противоопухолевой терапии не отмечено (p = 0,96) [18].

Как и в перечисленных выше клинических наблюдениях из литературы, исследование эффективности сниженной дозы руксолитиниба в нашем центре показало значимое разрешение общих симптомов заболевания, достижение длительного гематологического ответа, а также отсутствие существенных

нежелательных явлений, в т. ч. инфекционных осложнений. Таким образом, применение руксолитиниба у пациентов с ПМФ и тромбозами в системе портальной и печеночных вен может способствовать улучшению качества жизни и снижению риска новых тромботических осложнений. Тем не менее, учитывая характер взаимодействия препаратов при трансплантации солидных органов, требуется дальнейшее изучение оптимальных схем сопутствующей иммуносупрессивной терапии и интервалов мониторинга нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия руксолитинибом у пациентов с дебютом ПМФ в виде абдоминальных тромбозов, а также у больных, перенесших трансплантацию печени, приводит к достаточно быстрому улучшению конституциональных симптомов, уменьшению размеров селезенки, снижению риска развития вторичных тромботических осложнений. С целью минимизировать инфекционные осложнения при использовании руксолитиниба на фоне иммуносупрессивной терапии необходимо тщательно титровать дозу препарата и увеличить кратность мониторинга побочных явлений.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Т.В. Читанава — гонорары за чтение лекций от ООО «Новартис Фарма», «АстраЗенека». Ю.П. Мартынова — гонорары за чтение лекций от ООО «Новартис Фарма», «АстраЗенека», AbbVie. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. T.V. Chitanava: honoraria for lectures from Novartis Pharma, AstraZeneca. Yu.P. Martinova: honoraria for lectures from Novartis Pharma, AstraZeneca, AbbVie. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Ю.П. Мартынова, Т.В. Читанава, Е.В. Боровицкая, С.С. Лебедева.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: Т.В. Читанава, Ю.П. Мартынова, Е.В. Боровицкая, С.С. Лебедева.
Анализ и интерпретация данных: Ю.П. Мартынова, Т.В. Читанава, Е.В. Боровицкая, С.С. Лебедева.
Подготовка рукописи: Т.В. Читанава, С.С. Лебедева.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: Yu.P. Martinova, T.V. Chitanava, E.V. Borovitskaya, S.S. Lebedeva.
Data collection and processing: all authors.
Research materials provision: T.V. Chitanava, Yu.P. Martinova, E.V. Borovitskaya, S.S. Lebedeva.
Data analysis and interpretation: Yu.P. Martinova, T.V. Chitanava, E.V. Borovitskaya, S.S. Lebedeva.
Manuscript writing: T.V. Chitanava, S.S. Lebedeva.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациенток получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Ю.П. Мартынова — https://orcid.org/0009-0006-2045-7026

С.С. Лебедева — https://orcid.org/0009-0000-1594-6219

Т.В. Читанава — https://orcid.org/0000-0002-9390-9154

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. J Hematol Oncol. 2023;16(1):82. doi: 10.1186/s13045-023-01471-z.

2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(5):801–21. doi: 10.1002/ajh.26857.

3. Chung RT, Iafrate AJ, Amrein PC, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-2006. A 46-year-old woman with sudden onset of abdominal distention. N Engl J Med. 2006;354(20):2166–75. doi: 10.1056/NEJMcpc069006.

4. Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:409–15. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.409.

5. Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;32(5–6):343–5. doi: 10.1159/000073595.

6. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Барышникова Д.В. и др. Тромботические и геморрагические осложнения у больных первичным миелофиброзом. Данные регистра Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. Гематология и трансфузиология. 2020;65(S1):38. [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Baryshnikova D.V., et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with primary myelofibrosis. Data from the Registry of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Gematologiya i transfuziologiya. 2020;65(S1):38. (In Russ)]

7. Frey HR, Suter B. Portal vein and hepatic vein thrombosis in occult myeloproliferative syndrome. Progression of thrombosis under heparin therapy. Schweiz Med Wochenschr. 1996;126(34):1437–41.

8. Arana YiC, Tam CS, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis. Future Oncol. 2015;11(5):719–33. doi: 10.2217/fon.14.272.

9. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, et al. 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.

10. Mentha G, Giostra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. J Hepatol. 2006;44(3):520–8. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.002.

11. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? Blood. 2013;122(23):3843–4. doi: 10.1182/blood-2013-10-531103.

12. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. Blood. 2013;122(8):1395–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.

13. Tefferi A, Barosi G, Passamonti F, et al. Proposals for revised International Working Group-European LeukemiaNet criteria for anemia response in myelofibrosis. Blood. 2024;144(17):1813–20. doi: 10.1182/blood.2024025802.

14. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. Liver Transpl Surg. 1995;1(1):10–5. doi: 10.1002/lt.500010104.

15. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2004;10(7):859–67. doi: 10.1002/lt.20157.

16. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):641–8. doi: 10.1038/s41409-019-0731-x.

17. Dold L, Lutz P, Heine A, et al. Ruxolitinib for treatment of polycythemia vera and myelofibrosis in patients after liver transplantation. Clin Case Rep. 2021;9(9):e04782. doi: 10.1002/ccr3.4782.

18. Pieri L, Paoli C, Arena U, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2017;92(2):187–95. doi: 10.1002/ajh.24614.