

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.  
Дата поступления: 10.12.2024

### **НА ЗАМЕТКУ**

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

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

Ю. П. Мартынова<sup>1</sup>, Е. В. Боровицкая<sup>2,3</sup>, С. С. Лебедева<sup>1,4</sup>, Е. Р. Ефимова<sup>1</sup>, О. Е. Филиппова<sup>1</sup>,  
К. М. Черныш<sup>1</sup>, А. П. Смаглюк<sup>1</sup>, Л. И. Напсо<sup>1</sup>, Н. В. Новоспасская<sup>1</sup>, Л. В. Кучерявых<sup>1</sup>,  
Т. В. Читанова<sup>1</sup>

#### **Аффилиации**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства Здравоохранения Краснодарского края, ул. Димитрова, д.146 д. 2, Краснодар, Российская Федерация, 350040

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер» Министерства Здравоохранения Ставропольского края, пр-т. Калинина, 31, Пятигорск, Российская Федерация, 357502

<sup>3</sup>Центр эффективной гинекологии «Женская линия», ул. Нежнова, д. 52 к. 1, оф. 6, Пятигорск, Российская Федерация, 357502

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Российская Федерация, 350063

#### **РЕФЕРАТ**

**Актуальность.** Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное новообразование кроветворных стволовых клеток, характеризующееся избыточной продукцией провоспалительных и профиброгенных цитокинов, обеспечивающих 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 том числе за счет жизнеугрожающих тромботических осложнений в системе портальной вены, синдрома Бадда-Киари [1]. Руксолитиниб – первое патогенетическое лекарственное средство таргетного действия, блокирующее активность JAK2-киназы при ПМФ [2]. Препарат обеспечивает устойчивое сокращение размеров селезенки и уменьшение интенсивности

конституциональных симптомов. Однако, роль руксолитиниба в снижении риска тромбозов у данной категории пациентов признается мало изученной [3].

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность руксолитиниба у пациентов с первичным миелофиброзом, осложненным абдоминальными тромбозами.

**Результаты.** В настоящей работе представлен успешный опыт применения руксолитиниба у 4 пациентов с ПМФ. В дебюте заболевания имели место тромбозы в системе портальной вены, потребовавшие в 2 из 4-х клинических наблюдений трансплантации печени. Модификация дозы руксолитиниба, а также контроль побочных эффектов при одновременном применении его с другими иммуносупрессивными препаратами, способствует стабилизации соматического состояния пациентов, уменьшению размеров селезенки, улучшению конституциональных симптомов.

**Заключение.** Применение руксолитиниба у больных ПМФ, осложненного 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

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

## Effectiveness of Ruxolitinib therapy in patients` with primary myelofibrosis and abdominal thrombosis

Y. P. Martynova<sup>1</sup>, E. V. Borovitskaya<sup>2,3</sup>, S. S. Lebedeva<sup>1,4</sup>, E. R. Efimova<sup>1</sup>, O. E. Filippova<sup>1</sup>, K. M. Chernysh<sup>1</sup>, A. P. Smaglyuk<sup>1</sup>, L. I. Napso<sup>1</sup>, N. V. Novospasskaya<sup>1</sup>, L. V. Kucheryavykh<sup>1</sup>, T. V. Chitanava<sup>1</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup>State Budgetary Healthcare Organisation "Clinical Oncology Dispensary No.1" under the Ministry of Healthcare of Krasnodar region, 146, Dimitrova Str., Krasnodar, Russian Federation, 350040

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Organisation of the Stavropol Region "Pyatigorsk Interdistrict Oncology Dispensary," under the Ministry of Healthcare of the Stavropol Region, 31, Kalinina Pr-t., Pyatigorsk, Russian Federation, 357502

<sup>3</sup>Center for Effective Gynecology "Women's Line," 52, Nezhnova St., office 6, Pyatigorsk, Russian Federation, 357502

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University," under the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063

### ABSTRACT

Myelofibrosis (MF) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by bone marrow fibrosis, anemia, extramedullary hematopoiesis, and splenomegaly. The overall survival of patients with myelofibrosis is significantly lower than that of the general population, partly due to constitutional symptoms that considerably impair the quality of life of patients, in particular, life-threatening thrombosis in the portal vein system and Budd-Chiari syndrome [1]. In phase III clinical trials, ruxolitinib provided rapid and sustained reduction in splenomegaly and improvement in constitutional symptoms [2]. Despite this, the role of ruxolitinib therapy in

reducing the risk of thrombosis in this patient category remains unknown [3]. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of ruxolitinib therapy in patients with primary myelofibrosis and Budd-Chiari syndrome, portal vein thrombosis. The article describes our own successful experience in using this drug in patients with thrombosis in the portal vein system, hepatic veins, and those with transplanted livers. Monitoring of side effects when using ruxolitinib and immunosuppressive drugs, dose modification leads to rapid stabilization of patients' somatic conditions, reduction in spleen size, alleviation of constitutional symptoms, and control of graft-versus-host disease (GVHD).

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

**For correspondence:** Tamara Vangelevna Chitanava, State Budgetary Healthcare Organisation “Clinical Oncology Dispensary No.1” under the Ministry of Healthcare of Krasnodar region 146, Dimitrova str, Krasnodar, Russian Federation, 350040 e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

## ***ВВЕДЕНИЕ***

*Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное новообразование кроветворных стволовых клеток, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением зрелых клеток крови. В основе патогенеза заболевания лежит конститутивная активация JAK/STAT-сигнального пути (JAK2, CALR и MPL), приводящая к избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов, обеспечивающих неконтролируемую пролиферацию клеток и развитие ретикулинового/колагенового фиброза костного мозга. К клиническим проявлениям ПМФ относятся анемия, гепатоспленомегалия, экстрамедулярное кроветворение, конституциональные симптомы. Дополнительными признаками заболевания являются артериальные, венозные тромбозы в системе портальной вены, мезентериальных сосудов, синдром Бадда-Киари [4]. Синдром Бадда-Киари – это обструкция (тромбоз) печеночных вен, которая приводит к нарушению оттока крови из печени, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и выраженный асцит [7, 8, 9]. Согласно результатам исследования Меликян А.Л. с соавторами, частота тромбозов любой локализации у пациентов с ПМФ составляет 15,9 % [5]. По данным зарубежных авторов, при хронических миелопролиферативных новообразованиях тромбозы в системе портальной вены определяются в 22% случаев [6]. Применение первого селективного ингибитора JAK-киназы, руксолитиниба, позволило значительно снизить риск тромботических осложнений и уменьшить проявления конституциональных симптомов у больных МПН. Однако, в случае дебюта заболевания с тромбозов в системе портальной вены, диагностика МПН чаще всего производится уже после хирургического лечения. Несмотря на расширение возможностей консервативного лечения и появление мини-инвазивных эндоваскулярных технологий, трансплантация печени является единственным радикальным и высокоэффективным методом лечения этой категории пациентов [10]. Следует отметить, что руксолитиниб обладает мощным иммуносупрессивным действием, 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 наблюдений, в которых манифестация миелопролиферативного заболевания начиналась с тромбоза в системе портальной вены, синдрома Бадда-Киари, с последующей трансплантацией печени у 2 пациентов. Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения руксолитинибом у пациентов с первичным миелофиброзом и тромботическими осложнениями. Эффективность лечения руксолитинибом оценивалась по шкалам европейской ассоциации лейкозов IWG-MRT/ELN 2013 [12]. Оценка ответа по анемии проводилась по предложенным критериям IWG-MRT/ELN 2024 для трансфузионно-зависимых и трансфузионно-независимых пациентов (таблица 1) [13].*

## **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1**

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

В посттрансплантационном периоде больная регулярно наблюдалась у гастроэнтеролога, с 04.2018 года принимала иммуносупрессивную (такролимус 4 мг в сутки, микофенолат мофетил 360 мг в сутки), антиагрегантную и антикоагулянтную терапию (ривароксабан 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг). В сентябре 2018 года по результатам обследования были исключены наследственная и приобретенная формы тромбофилий. В это же время проводилось молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие мутации генов JAK2, CALR, MPL, в результате которой была обнаружена мутация V617F гена JAK2 в 75,4% случаев. В общем анализе крови клинически значимых отклонений не отмечено: гемоглобин 120 г/л, тромбоциты  $243 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $3,4 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе было увеличение билирубина 1 ст (СТСАЕ 5,0). При гистологическом исследовании костного мозга выявлены морфологические признаки хронического миелопролиферативного заболевания: первичный миелофиброз, хроническая фаза, префиброзная стадия (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации). По результатам ультразвукового обследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) от декабря 2018 года определяются признаки диффузных изменений паренхимы печени (размеры ПД 154 мм, ЛД 56x62 мм), выраженная спленомегалия (202x111x158 мм). Согласно двум международным прогностическим системам для первичного миелофиброза (IPSS, DIPSS) пациентка была стратифицирована в группу низкого риска.

Самочувствие больной оставалось стабильным без отрицательной динамики, с февраля 2019 года регулярно проводился мониторинг анализов периферической крови, выполнялось УЗИ ОБП. К 2023 году при очередном обследовании выявлено значимое увеличение размеров селезенки от 192x92x120 мм до 230x85x165 мм. В связи с прогрессированием основного заболевания в апреле 2024 года инициирована терапия руксолитинибом 15 мг x 2 раза в сутки. Согласно опроснику для пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН-10), где каждый вопрос оценивает степень тяжести симптомов по 10-ти бальной системе, больная набрала суммарно 48 баллов. Однако, уже через 2 недели после начала противоопухолевой терапии, была зарегистрирована гематологическая токсичность в виде персистирующей тромбоцитопении 3-4 ст, а также негематологическая токсичность в виде головокружений 1-2 ст. Концентрация такролимуса на фоне проводимой терапии руксолитинибом 15 мг x 2 раза в сутки была несколько снижена до 3,9 мкг/мл.

Учитывая персистенцию тромбоцитопении в течение месяца, было принято решение снизить суточную дозу руксолитиниба до 10 мг x 2 раза в сутки. Дальнейшая переносимость лечения оказалась удовлетворительной. Концентрация такролимуса на фоне терапии руксолитинибом в сниженной дозе была в норме (до 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-х месяцев терапии) составил 28 баллов, что соответствует 50% редукции симптомов. Отмечалось уменьшение размеров селезенки до 115x105x204 мм (пальпаторно с +10 до +7 см), что также соответствует критерию клинического улучшения IWG-MRT/ELN.

## **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2**

Пациентка 49 лет наблюдалась у специалистов с 2014 года с тромбозом воротной вены и внепеченочной формой портальной гипертензии. В ноябре 2019 года состоялся первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения (рвота алой кровью), проводилось консервативное лечение, выполнено лигирование расширенных вен пищевода. В 2021 году при комплексном обследовании выявлена выраженная спленомегалия (280x85 мм). Из анамнеза стало известно, что еще в 2012 году в анализах крови отмечалось повышение уровня тромбоцитов до  $900 \times 10^9/\text{л}$ , были проблемы с вынашиванием плода на ранних сроках беременности. Однако, никаких обследований на тот момент не проводилось. В ноябре 2021 года больная впервые обратилась к гематологу: в анализах крови отмечено снижение гемоглобина (82 г/л), лейкоциты  $3,4 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $250 \times 10^9/\text{л}$ , обнаружена спленомегалия. Выполнено гистологическое исследование костного мозга: мегакариоциты атипичны, небольших и обычных размеров с гиперсегментированными гиперхромными ядрами, при импрегнации серебром визуализируются толстые аргирофильные волокна, а также коллагеновые волокна (MF-3 по Европейской системе градации). По результатам молекулярно-генетического анализа выявлена мутация JAK2 V617F в 30%, мутаций генов CALR и MPL не обнаружены. Таким образом, был верифицирован диагноз первичного миелофиброза, фиброзная стадия. При дальнейшем наблюдении отмечена отрицательная динамика по показателям крови: гемоглобин 58 г/л, тромбоциты  $44 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $2,77 \times 10^9/\text{л}$ , бластные клетки не определялись. С июня 2022 года инициирована терапия гидроксикарбамидом 500 мг x 2 раза в неделю. Несмотря на хорошую переносимость лечения, сохранялась такая же потребность в гемотрансфузионной поддержке (5 единиц эритроцитной взвеси в месяц), размеры селезенки не уменьшались (287x108мм). По результатам эластометрии печени от августа 2023 года 17,3 кПА (F4), 312 dbm (S3). При цитогенетическом исследовании периферической крови выявлена del20q, трисомия 8 хромосомы. Согласно динамической международной прогностической системе первичного миелофиброза (DIPSS) пациентка входила в промежуточная-2 группу риска.

С конца декабря 2023 года назначена терапия руксолитинибом 15 мг x 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 210x75 мм. Согласно критериям IWG-MRT/ELN оценка ответа по анемии - малый ответ, уменьшение размеров селезенки на 35%, то есть общий ответ на лечение соответствует клиническому улучшению (см. таблицу 1).

### **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №3**

Пациентка 49 лет в анамнезе указан аутоиммунный гепатит умеренной степени активности с признаками формирования цирроза печени (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 1 ст), асцит. В 2018 году обращается к специалистам с диагнозом цирроз печени в исходе синдрома Бадда-Киари, III тип, хроническое течение. Согласно классификации тяжести состояния пациента с циррозом печени по шкале Чайлд-Пью (Child-Pugh) имеет место соответствие классу C (10-15 баллов), по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease) – 16 баллов. В ноябре 2020 года больной выполнено хирургическое лечение в объеме гепатэктомия, трансплантация правой доли печени от близкородственного донора, формирование гепатикэнтероанастомоза по типу «конец в бок» на отключенной по Ру петле. С ноября 2020 года получает иммуносупрессивную (такролимус 7,5 мг в сутки) и антикоагулянтную (апиксабан 5 мг в сутки) терапию.

В мае 2021 года пациентке выполнена трепанобиопсия костного мозга: морфологическая картина соответствует миелопролиферативному новообразованию, больше данных в пользу ранней стадии первичного миелофиброза (MF-1 по Европейской системе градации). При молекулярно-генетическом анализе определяется мутация JAK2V617F. В анализе крови от октября 2021 года лейкоциты  $4,1 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 134 г/л, тромбоциты  $93 \times 10^9/\text{л}$ , бластных клеток нет. По результатам УЗИ ОБП определяется спленомегалия (182x64 мм). В соответствии с критериями IPSS пациентка входит в группу низкого риска. В качестве первой линии терапии был назначен гидроксикарбамид 500 мг в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, отмечена только гематологическая токсичность в виде

тромбоцитопении 2-3 ст. Однако с августа 2024 года отмечено нарастание лейкоцитоза до  $32 \times 10^9/\text{л}$ , появление анемии (1 ст) и тромбоцитопении (1 ст). Размеры селезенки пальпаторно не увеличились (+7 см), но появилась слабость. Согласно индивидуальному опроснику качества жизни МПН-10 суммарный бал составил 40. Учитывая признаки прогрессирования заболевания, пациентке назначена терапия руксолитинибом 15 мг х 2 раза в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, сохраняется тромбоцитопения 1 ст. Концентрация такролимуса на фоне проводимой терапии руксолитинибом 15 мг х 2 раза в сутки оставалась в норме (до 10 мкг/мл). При повторной оценке качества жизни от октября 2024 года отмечено улучшение общего состояния (25 баллов), размеры селезенки не изменились. Таким образом, оценка ответа по критериям IWG-MRT/ELN соответствует общему клиническому улучшению (см. таблицу 1).

#### **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №4**

Пациентка 44 лет наблюдается с установленным диагнозом синдром Бадда-Киари, III тип, хроническое течение. Дебют заболевания начинается с болей в животе, гепатоспленомегалии. Консультирована сосудистым хирургом в ГВКГ им И.Н. Бурденко, констатирован абдоминальный тромбоз портальной вены от ноября 2020 года, назначена антикоагулянтная терапия.

При дальнейшем обследовании в 2022 году был верифицирован диагноз первичного миелофиброза. При гистологическом исследовании костного мозга определяется значительное увеличение числа 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 характеризует миелопролиферативное новообразование, больше данных в пользу ранней стадии первичного миелофиброза. Драйверные мутации генов JAK2, CALR и MPL не определяются. Таким образом, у пациентки дебют миелопролиферативного заболевания осложнился абдоминальным тромбозом и развитием синдрома Бадда-Киари. По данным УЗИ ОБП отмечается спленомегалия (179 х 132 мм, пальпаторно +5 см). В общем анализе крови клинически значимых отклонений нет. Выполнено секвенирование нового поколения (NGS) – мутации генов IDH1, IDH2, ASXL не определяются, кариотип нормальный, 46, XX [20]. В соответствии с критериями IPSS, DIPSS пациентка входит в группу низкого риска.

Первая линия терапии гидроксикарбамидом 500 мг в сутки проводилась с 12.2020 года по 03.2022 года. Отмечалась гиперпирексии после каждого приема препарата. Учитывая плохую переносимость гидроксикарбамидом, а также прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров селезенки (+7 см), усугубления конституциональных симптомов (МПН-10 53 балла), пациентке с марта 2022 года назначается руксолитиниб 15 мг х 2 раза в сутки. Переносимость лечения относительно удовлетворительная, необходимости в гемозаместительной терапии нет. Большой ответ по анемическому синдрому достигнут в августе 2024 года. Отмечено уменьшение размеров селезенки более чем на 50 %, улучшилось общее состояние пациента (МПН-10 20 баллов). Суммарная оценка эффективности лечения соответствует критерию частичного ответа (см. таблицу 1).

**Таблица 1.** Эффективность терапии руксолитинибом у пациентов с абдоминальными тромбозами согласно пересмотренным критериям европейской ассоциации лейкозов (IWG-MRT/ELN 2013 и 2024)

Клинический случай	Длительность терапии руксолитинибом	Пересмотренные критерии эффективности терапии руксолитинибом IWG-MRT/ELN MF, 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

### ОБСУЖДЕНИЕ

Первым эффективным препаратом таргетного действия, блокирующим активность JAK2-киназы при ПМФ, является руксолитиниб. Наибольший интерес представляют данные об эффективности руксолитиниба у пациентов с различными тромботическими событиями, перенесших в дебюте заболевания тромбозы печеночных вен, воротной вены, синдромом Бадда-Киари, трансплантацию печени. В первую очередь, тромботические осложнения могут быть единственным клиническим симптомом заболевания, к тому же, они могут послужить вторичной причиной спленомегалии, которая зачастую оказывается резистентной к проводимой терапии руксолитинибом. Другую проблему представляет возможность применения противоопухолевой терапии у пациентов после трансплантации печени. Согласно данным различных источников, 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 вызвать 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 снижения частоты инфекционных осложнений [16]. В литературе описано несколько случаев применения руксолитиниба у пациентов с трансплантацией печени, выполненной в Германии. В первом случае, пациентка 49 лет после ортотопической трансплантации печени, с постполицитемическим миелофиброзом, была переведена на терапию руксолитинибом 10 мг x 2 раза в сутки в связи с ухудшением конституциональных симптомов. Переносимость данной дозировки была удовлетворительная, однако, через 18 месяцев приема отмечен лейкоцитоз, потребовавший увеличение дозы препарата до 15 мг x 2 раза в сутки. Несмотря на высокую эффективность лечения, авторы отметили значимое увеличение частоты инфекционных осложнений после повышения дозы руксолитиниба. Во втором случае, пациентка 19 лет с ПМФ после 3-х трансплантаций печени получала руксолитиниб 15 мг x 2 раза в сутки. Авторы отметили развитие рецидивирующей панцитопении, которая потребовала снижение дозы до 10 мг x 2 раза в сутки [17].

Самое крупное исследование (n=21) эффективности руксолитиниба у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) и абдоминальными тромбозами опубликовано итальянскими учеными в 2024 году. Было показано значимое улучшение конституциональных симптомов на 24 неделе терапии в 47% случаев согласно

опроснику MPN SAFTSS, уменьшение размеров селезенки отмечено в 61,9%. С целью оценки риска повторных тромбозов в системе селезеночной и печеночной вен и артерий, был исследован индекс сопротивления интрапаренхиматозной селезеночной, печеночной артерии и индекс пульсации брыжеечной артерий. Существенных негативных изменений в ходе проводимой противоопухолевой терапии не отмечено ( $p=0,96$ ) [18].

Как и в вышеперечисленных в литературе клинических наблюдениях, исследование эффективности сниженной дозы руксолитиниба в нашем центре показало значимое разрешение общих симптомов заболевания, достижение длительного гематологического ответа, а также отсутствие значимых нежелательных явлений, в том числе 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 первичного миелофиброза 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 минимизирования инфекционных осложнений при использовании руксолитиниба на фоне иммуносупрессивной терапии, необходимо тщательно титровать дозу препарата и увеличить кратность мониторинга побочных явлений.

### ***КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ***

Т. В. Читанава – гонорары за чтение лекций ООО «Новартис Фарма», «АстраЗенека»  
Ю. П. Мартынова – гонорары за чтение лекций ООО «Новартис Фарма», «АстраЗенека», «Аббви»  
Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

***ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:*** Исследование не имело спонсорской поддержки

### ***ВКЛАД АВТОРОВ:***

***Концепция и дизайн:*** Т. В. Читанава, Ю. П. Мартынова, Е. В. Боровицкая  
С. С. Лебедева

***Сбор и обработка данных:*** Т. В. Читанава, Ю. П. Мартынова, Е. В. Боровицкая,  
С. С. Лебедева, Е. Р. Ефимова, О. Е. Филиппова, К. М. Черныш, А. П. Смаглюк, Л. И. Напсо,  
Н. В. Новоспасская, Л. В. Кучерявых

***Предоставление материалов исследования:*** Т. В. Читанава Ю. П. Мартынова,  
Е. В. Боровицкая, С. С. Лебедева

***Анализ и интерпретация данных:*** Т. В. Читанава, Ю. П. Мартынова, Е. В. Боровицкая,  
С. С. Лебедева

***Подготовка рукописи:*** Т. В. Читанава, С. С. Лебедева

***Окончательное одобрение рукописи:*** все авторы.

### ***СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ***

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. Published 2023 Jul 27. doi:10.1186/s13045-023-01471-z

2. Arana YiC, Tam CS, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis. *Future Oncol.* 2015;11(5):719-733. doi:10.2217/fon.14.272
3. 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):648-652. doi:10.1097/MBC.0000000000000446
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(5):801-821. doi:10.1002/ajh.26857
5. Меликян А.А., 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*, vol. 65, no. S1, 2020, pp. 38-38. [Melikyan AL, Subortseva IN, Baryshnikova DV et al. "Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with primary myelofibrosis. Data from the registry of Ph-negative myeloproliferative diseases." *Hematology and Transfusionology*]
6. Frey HR, Suter B. Pfortader- und Lebervenen-verschlüsse bei okkultem myeloproliferativem Syndrom. Thromboseprogression unter Heparin [Portal vein and hepatic vein thrombosis in occult myeloproliferative syndrome. Progression of thrombosis under heparin therapy]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(34):1437-1441.
7. 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):2166-2175. doi:10.1056/NEJMcpc069006
8. Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;409-415. doi:10.1182/asheducation-2005.1.409
9. Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):343-345. doi:10.1159/000073595
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):520-528. 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):3843-3844. 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):1813-1820. 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):10-15. 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):859-867. 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):641-648. 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. Published 2021 Sep 5. 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):187-195. doi:10.1002/ajh.24614