

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## CLINICAL TRIALS

### Подходы к лечению больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного проспективного клинического исследования

### Approaches to the Treatment of Patients with Myelofibrosis and Polycythemia Vera with Constitutional Symptoms in Real-World Clinical Practice in the Russian Federation: Intermediate Results of a Multi-Center Observational Prospective Clinical Study

А.Л. Меликян<sup>1</sup>, И.Н. Суборцева<sup>1</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, Ю.А. Чабаяева<sup>1</sup>, Е.А. Гилязитдинова<sup>1</sup>, К.П. Новоселов<sup>2</sup>, Е.А. Князева<sup>2</sup>, А.С. Егорова<sup>2</sup>, И.С. Степочкин<sup>2</sup>, Е.В. Королева<sup>3</sup>, Т.М. Сычева<sup>4</sup>, В.П. Бельгесова<sup>4</sup>, А.Ю. Путинцева<sup>5</sup>, О.М. Сендерова<sup>6</sup>, И.В. Васильева<sup>7</sup>, Е.Ю. Комарцева<sup>8</sup>, А.А. Каплина<sup>8</sup>, В.И. Бахтина<sup>9</sup>, М.А. Михалев<sup>9</sup>, Ю.Б. Черных<sup>10</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>

AL Melikyan<sup>1</sup>, IN Subortseva<sup>1</sup>, SM Kulikov<sup>1</sup>, YuA Chabaeva<sup>1</sup>, EA Gilyazitdinova<sup>1</sup>, KP Novoselov<sup>2</sup>, EA Knyazeva<sup>2</sup>, AS Egorova<sup>2</sup>, IS Stepochkin<sup>2</sup>, EV Koroleva<sup>3</sup>, TM Sycheva<sup>4</sup>, VP Belgesova<sup>4</sup>, AYU Putintseva<sup>5</sup>, OM Senderova<sup>6</sup>, IV Vasil'eva<sup>7</sup>, EYu Komartseva<sup>8</sup>, AA Kaplina<sup>8</sup>, VI Bakhtina<sup>9</sup>, MA Mikhalev<sup>9</sup>, YuB Chernykh<sup>10</sup>, EN Parovichnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup> ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ул. Павла Левитта, д. 14, Великий Новгород, Российская Федерация, 173008

<sup>2</sup> Novgorod Regional Clinical Hospital, 14 Pavla Levitta ul., Velikiy Novgorod, Russian Federation, 173008

<sup>3</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Петербургское ш., д. 105, Тверь, Российская Федерация, 170036

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital, 105 Peterburgskoe sh., Tver, Russian Federation, 170036

<sup>4</sup> ГБУЗ «Астраханская областная Александро-Мариинская клиническая больница», ул. Татищева, д. 2, Астрахань, Российская Федерация, 414056

<sup>4</sup> Aleksandro-Mariinskaya Astrakhan Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva ul., Astrakhan, Russian Federation, 414056

<sup>5</sup> БУЗ ОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», ул. Перелета, д. 7, Омск, Российская Федерация, 644112

<sup>5</sup> AN Kabanov Municipal Clinical Hospital No. 1, 7 Pereleta ul., Omsk, Russian Federation, 644112

<sup>6</sup> ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

<sup>6</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Yubileinyi mikroraion, Irkutsk, Russian Federation, 664049

<sup>7</sup> МБУ «Центральная городская больница № 7», ул. Вилонова, д. 33, Екатеринбург, Российская Федерация, 620137

<sup>7</sup> Central Municipal Hospital No. 7, 33 Vilonova ul., Ekaterinburg, Russian Federation, 620137

<sup>8</sup> ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344015

<sup>8</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Zapadnyi zhiloi massiv, 170 Blagodatnaya ul., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344015

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

<sup>9</sup> VF Voyno-Yasenevskii Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

<sup>10</sup> ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

<sup>10</sup> MF Vladimirkii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

**Цель.** Описать методы лекарственной терапии, применяемые для контроля заболевания у пациентов с истинной полицитемией (ИП) и миелофиброзом (МФ), а также подвергнуть анализу проявления и тяжесть симптомов заболевания в условиях рутинной клинической практики.

**Aim.** To describe the methods of drug therapy implemented for the disease control in patients with polycythemia vera (PV) and myelofibrosis (MF) as well as to analyze manifestations and severity of the disease symptoms in real-world clinical practice.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 1229 пациентов. Диагноз ИП установлен у 629 (51,18 %) пациентов, МФ — у 521 (42,39 %). Не заполнена информация о диагнозе у 79 (6,43 %) больных. Ранняя стадия первичного МФ (ПМФ) определена у 182 (34,93 %) пациентов, фиброзная стадия ПМФ — у 251 (48,18 %), постполицитемический МФ — у 61 (11,71 %), посттромбоцитемический МФ — у 13 (2,5 %). Вариант МФ не указан у 14 (2,69 %) пациентов. Медиана возраста ко времени постановки диагноза у больных ИП составила 56 лет (диапазон 17–86 лет), МФ — 55 лет (диапазон 16–83 года) ( $p = 0,022$ ). Доля женщин в группе ИП составила 57 %, в группе МФ — 65 % ( $p = 0,0065$ ).

**Результаты.** При оценке риска тромботических осложнений ИП оказалось, что 51,01 % ( $n = 302$ ) пациентов относятся к группе низкого риска, 39,86 % ( $n = 236$ ) — к группе промежуточного риска и только 9,12 % ( $n = 54$ ) — к группе высокого риска. Распределение по группам риска при МФ демонстрирует, что большинство пациентов имеют благоприятный прогноз. В группу низкого и промежуточного-1 риска отнесены 56,43 % ( $n = 294$ ) больных согласно прогностической шкале IPSS и 68,52 % ( $n = 357$ ) — согласно шкале DIPSS. В подавляющем большинстве случаев пациенты получали терапию гидроксикарбамидом: 81,81 % ( $n = 832$ ) во всей когорте, 83,33 % ( $n = 465$ ) в группе ИП и 79,96 % ( $n = 367$ ) в группе МФ. Лечение интерфероном- $\alpha$  проводилось у 19,71 % ( $n = 110$ ) пациентов с ИП, у 29,85 % ( $n = 137$ ) — с МФ. Руксолитиниб был назначен 3,14 % ( $n = 19$ ) больным ИП и 21,35 % ( $n = 98$ ) — МФ.

**Заключение.** Регулярный мониторинг течения ИП и МФ, эффективности лечения позволит сформулировать рекомендации по адекватной смене схем терапии при неудаче предшествующих. Следует отметить, что своевременное переключение при ИП и МФ на вторую линию терапии приводит к снижению инвалидизации и смертности пациентов с миелопролиферативными новообразованиями.

**Ключевые слова:** истинная полицитемия, миелофиброз, гидроксикарбамид, интерферон- $\alpha$ , руксолитиниб.

**Получено:** 7 ноября 2022 г.

**Принято в печать:** 9 марта 2023 г.

*Для переписки:* Анаит Левоновна Меликян, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: anoblood@mail.ru

*Для цитирования:* Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М. и др. Подходы к лечению больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):146–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-146-153

**Materials & Methods.** The analysis focused on the data of 1229 patients. In 629 (51.18 %) patients, PV was diagnosed, MF was identified in 521 (42.39 %) patients. The diagnosis of 79 (6.43 %) patients was not reported. Early stage of primary MF (PMF) was detected in 182 (34.93 %) patients, PMF fibrosis stage was identified in 251 (48.18 %) patients, post-polycythemic MF was registered in 61 (11.71 %) patients, and 13 (2.5 %) patients showed post-thrombocytopenic MF. In 14 (2.69 %) patients, MF type was not reported. By the time of diagnosis, the median age of PV patients was 56 years (range 17–86 years), and that of MF patients was 55 years (range 16–83 years) ( $p = 0.022$ ). The proportion of women among PV patients was 57 %, among MF patients it was 65 % ( $p = 0.0065$ ).

**Results.** The assessment of thrombotic complication risk in PV showed that 51.01 % ( $n = 302$ ) of patients belong to the low-risk, 39.86 % ( $n = 236$ ) belong to the intermediate-risk, and only 9.12 % ( $n = 54$ ) of patients belong to the high-risk groups. Distribution of MF patients between risk groups demonstrates favorable prognosis for most patients. The group of low and intermediate-1 risks includes 56.43 % ( $n = 294$ ) patients according to the prognostic scoring system IPSS and 68.52 % ( $n = 357$ ) according to the prognostic scoring system DIPSS. In the vast majority of cases, patients received hydroxycarbamide therapy: 81.81 % ( $n = 832$ ) in the total cohort, 83.33 % ( $n = 465$ ) in the PV group, and 79.96 % ( $n = 367$ ) in the MF group. Interferon- $\alpha$  was administered to 19.71 % ( $n = 110$ ) of PV patients and 29.85 % ( $n = 137$ ) of MF patients. Ruxolitinib was assigned to 3.14 % ( $n = 19$ ) of PV patients and 21.35 % ( $n = 98$ ) of MF patients.

**Conclusion.** Regular monitoring of the PV and MF course and treatment efficacy can provide recommendations for adequate change of therapy in case of the failure of previous treatment. It should be emphasized that the timely switch to the second-line therapy results in reduced disability and mortality among PV and MF patients with myeloproliferative neoplasms.

**Keywords:** polycythemia vera, myelofibrosis, hydroxycarbamide, interferon- $\alpha$ , ruxolitinib.

**Received:** November 7, 2022

**Accepted:** March 9, 2023

*For correspondence:* Anait Levonovna Melikyan, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: anoblood@mail.ru

*For citation:* Melikyan AL, Subortseva IN, Kulikov SM, et al. Approaches to the Treatment of Patients with Myelofibrosis and Polycythemia Vera with Constitutional Symptoms in Real-World Clinical Practice in the Russian Federation: Intermediate Results of a Multi-Center Observational Prospective Clinical Study. Clinical oncohematology. 2023;16(2):146–53. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-146-153

## ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) — клональное миело-пролиферативное новообразование (МПН), которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гра-

нулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миело-поэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением гематокрита и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нор-

мальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F в гене *JAK2* или другой функционально сходной мутации [1–3].

Миелофиброз (МФ) — хроническое заболевание системы крови, которое характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатомегалией, спленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови эритробластов, прогрессированием с исходом в острый лейкоз, неудовлетворительной выживаемостью. МФ может развиваться *de novo* — первичный миелофиброз (ПМФ), а также возможен в исходе ИП или эссенциальной тромбоцитемии [1–3].

Диагноз МПН должен быть поставлен на основании критериев, предложенных ВОЗ в 2017 г., с учетом клинических (спленомегалия), лабораторных данных (панцитоз при ИП, лейкоцитоз, анемия при ПМФ, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке, низкий уровень эритропоэтина) и результатов молекулярных методов исследования (выявление мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*, а при их отсутствии наличие других маркеров, например *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*), гистологических и гистохимических особенностей болезни в трепанобиоптате костного мозга [1, 4].

МПН характеризуются длительным индолентным течением с возможным прогрессированием и исходом в бластный криз. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, больные страдают от симптомов, обусловленных заболеванием (конституциональных симптомов), которые могут быть выражены уже ко времени постановки диагноза или в дебюте заболевания [5].

Основные симптомы и проявления, которые могут наблюдаться у пациентов с ИП, — слабость, утомляемость, аквагенный кожный зуд, ночная потливость, боль в костях, повышение температуры тела, потеря массы тела, тяжесть в левом подреберье, чувство быстрого насыщения во время еды [5, 6]. Для ИП характерен высокий риск тромботических осложнений по сравнению с популяцией здоровых лиц аналогичного возраста, возможна трансформация в постполицистемический МФ, вторичный острый лейкоз [7–12].

ПМФ у большинства пациентов протекает бессимптомно. Однако у многих со временем появляются слабость, повышенная утомляемость, кожный зуд, ночная потливость, потеря массы тела, повышение температуры тела, частые инфекции, дискомфорт и боль в левом подреберье, чувство быстрого насыщения во время еды. К возможным осложнениям МФ относят кровотечения (возникающие спонтанно без явного триггерного фактора или после незначительных воздействий, оперативных вмешательств), портальную гипертензию, появление очагов экстрамедуллярного гемопоэза. Риск развития бластного криза составляет 10–20 % [1, 5].

У больных МПН с симптомами опухолевой интоксикации наблюдается нарушение не только физического, но и психологического состояния. Подавленное

эмоциональное состояние может отрицательно влиять на повседневную активность, сопровождаться снижением трудоспособности, существенным ухудшением качества жизни больных и их близких [5].

Одним из методов для оценки симптомов и проблем, влияющих на качество жизни у больных МПН, является опросник МПН-10, разработанный R.A. Mesa (клиника Мейо, США). Опросник является одним из наиболее простых и удобных в клинической практике инструментов для оценки специфических симптомов у больных МПН и мониторинга течения заболевания, эффективности лечения. Опросник позволяет оценить степень тяжести 10 симптомов, чаще всего встречающихся у больных МПН: слабости, быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела и непреднамеренного снижения массы тела. Симптомы оцениваются пациентом по 10-балльной шкале: 0 — нет симптома, 10 — максимальная степень тяжести симптома, которую можно себе представить. Максимальный уровень слабости оценивается за прошедшие 24 ч; максимальный уровень быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела — за прошедшую неделю; максимальный уровень непреднамеренного снижения массы тела — за последние 6 мес. [6].

Наличие конституциональных симптомов является неблагоприятным прогностическим фактором при определении ожидаемой общей выживаемости пациентов. Этот критерий включен в прогностические индексы по определению ожидаемой общей выживаемости больных МФ (IPSS, DIPSS, DIPSS+) [13–15].

Методы лечения МПН в основном направлены на профилактику развития угрожающих жизни осложнений, например тромбозов. Выбор лечебной тактики основан на оценке риска тромботических осложнений в случае ИП, определении ожидаемой продолжительности жизни в случае МФ [2, 3, 16, 17]. При выборе метода лечения необходимо учитывать не только прогноз, но и выраженность конституциональных симптомов, значение спленомегалии в течении заболевания, вероятность прогрессирования с исходом в бластный криз [18]. Одним из проявлений МПН, которое плохо поддается контролю, является наличие конституциональных симптомов. Мониторинг симптомов у больных ИП и МФ может служить инструментом для оценки эффективности проводимого лечения.

Влияние МПН на качество жизни пациентов часто недооценивается. Данное исследование поможет лучше выявлять неудовлетворенные потребности пациентов с МФ и ИП, определять тяжесть симптомов заболевания и тщательнее изучать эффективность лечения пациентов в рутинной клинической практике.

**Цель данного исследования** — описать методы лекарственной терапии, применяемые для контроля заболевания у пациентов с МФ и ИП, а также подвергнуть

анализу проявления и тяжесть симптомов заболевания в условиях рутинной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проекте принимали участие врачи из 72 центров РФ. Важно отметить, что 92 % ( $n = 1127$ ) пациентов включены в исследование 37 центрами. В каждом из 37 центров включено 10 пациентов и более. Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании; пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше; пациенты, которым в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. поставлен диагноз МФ (в т. ч. МФ, развившийся вследствие ИП или эссенциальной тромбоцитемии) или ИП, при которой требуется кровопускание для контроля гематокрита; пациенты, у которых общая оценка симптомов более 20 по опроснику МПН-10 или у которых оценка хотя бы одного отдельного симптома 5 баллов и более; пациенты без злокачественных новообразований и/или хронических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни и ее ожидаемую продолжительность. Запланированная продолжительность включения больных в исследование составляла 2 года.

Исследование началось в декабре 2021 г. Обязательное расписание визитов пациентов в рамках данного исследования не предусматривалось. При первоначальном внесении сведений документировались демографические характеристики пациента, данные о фазе заболевания и прогностической группе риска, рассчитанные на основании результатов обследования ко времени постановки диагноза. При плановых визитах пациента к врачу регистрировались данные гематологического мониторинга, а также информация о клиническом статусе, наличии жалоб и терапии с указанием препаратов и их дозы. В рамках исследования предусматривался проспективный сбор данных о нежелательных явлениях (НЯ). Ретроспективного сбора данных по безопасности не запланировано. Вся информация регистрировалась в исследовательских центрах непосредственно врачами — участниками проекта. Данные вносились в электронную индивидуальную регистрационную карту в режиме онлайн. Конфиденциальность обеспечивалась присвоением каждому пациенту уникального идентификационного номера.

Ко времени составления промежуточного статистического отчета по состоянию на 07.06.2022 г. в базу данных исследования была внесена информация по 1229 пациентам с ИП и МФ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз ИП установлен у 629 (51,18 %) пациентов, МФ — у 521 (42,39 %). Не заполнена информация о диагнозе у 79 (6,43 %) больных. Распределение пациентов в соответствии с вариантом МФ было следующим: ранняя стадия ПМФ определена у 182 (34,93 %) пациентов, фиброзная стадия ПМФ — у 251 (48,18 %), постполицитемический МФ — у 61

(11,71 %) и посттромбоцитемический МФ — у 13 (2,5 %). Вариант МФ не указан у 14 (2,69 %) пациентов. Анализ клинических данных, демографических и антропометрических характеристик проводился на момент постановки диагноза у пациентов с известной нозологической формой заболевания.

Обнаружены статистически значимые отличия в распределении пациентов по возрасту в группах с различным диагнозом. Медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов с ИП составила 56 лет (диапазон 17–86 лет), МФ — 55 лет (диапазон 16–83 года) ( $p = 0,022$ ). Обнаружена разница в распределении по полу: в группе пациентов с ИП доля женщин составила 57 %, в группе МФ — 65 % ( $p = 0,0065$ ).

Одним из необходимых условий постановки диагноза является проведение молекулярно-генетического исследования. Во всей группе пациентов, включенных в исследование, молекулярно-генетический анализ выполнен у 1026 (89,22 %) больных, не проводился — у 62 (5,39 %), проводился, но информация не внесена — у 62 (5,39 %). При ИП мутация V617F в гене *JAK2* обнаружена у 532 (93,99 %) пациентов, не обнаружена — у 27 (4,77 %), информация не внесена — у 7 (1,24 %). При МФ мутация в V617F в гене *JAK2* выявлена у 345 (75 %) пациентов, не выявлена — у 106 (23,04 %), информация не внесена — у 9 (1,95 %). Молекулярно-генетическое исследование с определением мутаций в гене *CALR* проводилось у 159 пациентов с ИП и у 192 — с ПМФ. Мутации в гене *CALR* были определены у 2 (1,3 %) больных ИП и у 45 (23 %) — МФ (от всех проведенных исследований). Мутация в гене *MPL* выявлена в 1 случае при ИП и в 6 — при МФ.

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является обязательным для установления Ph-негативного МПН [1]. Однако при ИП трепанобиопсия выполнена лишь у 362 (57,6 %) больных, не выполнена — у 216 (34,3 %), данные о 31 (8,1 %) пациенте не внесены в регистр. При МФ исследование костного мозга проведено у 464 (89 %) пациентов, не проведено — у 25 (4,8 %), нет данных — у 17 (6,2).

Группы риска выделены в соответствии с принятыми прогностическими индексами. При ИП использовалась также прогностическая шкала, предложенная R. Marchioli и соавт. в 2005 г., согласно которой пациент может быть отнесен к группе низкого, промежуточного или высокого риска тромботических осложнений [19]. У больных МФ разработанные прогностические индексы необходимы для прогноза ожидаемой общей выживаемости. Распределение пациентов по группам риска представлено в табл. 1.

Согласно прогностической шкале R. Marchioli (2005), возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения больных ИП к группе низкого (0 факторов риска), промежуточного (1 фактор риска: сердечно-сосудистые факторы риска) или высокого риска (1–2 фактора риска: возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска) [19].

**Таблица 1.** Распределение пациентов с ИП и МФ по группам риска

Прогностическая шкала/индекс	Группа риска	ИП, <i>n</i> (%)	МФ, <i>n</i> (%)
R. Marchioli	Низкий	302 (51,01)	НП
	Промежуточный	236 (39,86)	НП
	Высокий	54 (9,12)	НП
	Нет данных	37 (5,88)	НП
IPSS	Низкий	НП	166 (31,86)
	Промежуточный-1	НП	128 (24,57)
	Промежуточный-2	НП	126 (24,18)
	Высокий	НП	73 (14,01)
	Нет данных	НП	28 (5,37)
DIPSS	Низкий	НП	233 (44,72)
	Промежуточный-1	НП	124 (23,80)
	Промежуточный-2	НП	115 (27,07)
	Высокий	НП	21 (4,03)
	Нет данных	НП	28 (5,37)
DIPSS+	Низкий	НП	27 (5,18)
	Промежуточный-1	НП	24 (4,61)
	Промежуточный-2	НП	18 (3,45)
	Высокий	НП	13 (2,56)
	Нет данных	НП	439 (84,26)

DIPSS — Международная динамическая прогностическая шкала; IPSS — Международная прогностическая система; ИП — истинная полицитемия; МФ — миелофиброз; НП — неприменимо.

Для изучения вероятной продолжительности жизни больных ПМФ в 2008 г. предложена Международная прогностическая система (IPSS), включающая в себя факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, число бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В прогностической системе используется балльная оценка, когда каждому из признаков присваивается 1 балл. IPSS позволяет предсказывать вероятную общую выживаемость в момент постановки диагноза [13].

В 2009 г. система IPSS была модифицирована F. Passamonti и соавт. Они присвоили 2 балла фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л вместо 1 балла. Была также изменена классификация по группам риска в соответствии с оценкой [20]:

- 0 баллов — низкий риск;
- 1–2 балла — промежуточный-1 риск;
- 3–4 балла — промежуточный-2 риск;
- 5–6 баллов — высокий риск.

Независимыми прогностическими факторами выживаемости больных ПМФ также служат зависимость от гемотрансфузий, тромбоцитопения (тромбоциты  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) и цитогенетические нарушения (изолированные или 2 нарушения из +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p либо перестройка 11q23, комплексный кариотип). С учетом этих данных N. Gangat и соавт. дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа, уровнем тромбоцитов и трансфузионным статусом. Система апробирована у 793 пациентов. Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+ (Международная динамическая прогностическая шкала), позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации. Классифи-

кация по степени риска в соответствии с оценкой по системе DIPSS+ [15]:

- 0 баллов — низкий риск;
- 1 балл — промежуточный-1 риск;
- 2–3 балла — промежуточный-2 риск;
- $\geq 4$  баллов — высокий риск.

Наибольшее число пациентов, включенных в исследование, в качестве одной из линий терапии получали гидроксикарбамид. Так, во всей группе пациентов терапия данным препаратом проводилась у 832 (81,81 %) больных, в группе ИП — у 465 (83,33 %), в группе МФ — у 367 (79,96 %). Статистически значимых отличий в частоте использования гидроксикарбамида при ИП и МФ не обнаружено ( $p = 0,1648$ ).

У 224 пациентов прием гидроксикарбамида был завершен до момента включения в исследование (81 законченный случай применения при ИП и 143 — при МФ). У пациентов с ИП медиана длительности терапии гидроксикарбамидом составила 20,48 мес. (диапазон 0,56–239,51 мес.), у больных МФ — 37,87 мес. (диапазон 0,33–275,41 мес.) ( $p = 0,051$ ). Причины отмены препарата были следующие: НЯ (14 случаев при ИП, 23 — при МФ), отказ пациента (2 случая при ИП, 5 — при МФ). Однако в большинстве случаев причина прекращения приема гидроксикарбамида не указана. У 26 пациентов терапия гидроксикарбамидом впоследствии была возобновлена. В 638 случаях лечение продолжалось на момент включения в регистр (397 — при ИП и 241 — при МФ). Длительность терапии (оцененная по выборке пациентов, у которых она указана) на момент включения в исследование составила: при ИП — медиана 31,41 мес. (диапазон 0,03–314,59 мес.), при МФ — медиана 26,52 мес. (диапазон 0,03–526,7 мес.) ( $p = 0,93$ ).

Интерферон- $\alpha$  в качестве одной из линий терапии получали 110 (19,71 %) пациентов с ИП и 137 (29,85 %) — с МФ. Интерферон- $\alpha$  статистически значимо чаще использовался при МФ (правило одного определения [ПОО] 1,73; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,29–2,31;  $p = 0,0002$ ). У 118 пациентов терапия интерфероном- $\alpha$  была завершена до включения в исследование (47 законченных случаев применения при ИП и 71 — при МФ). Медиана длительности терапии интерфероном- $\alpha$  составила 9,48 мес. (диапазон 0,56–227,54 мес.). Этот показатель при ИП составил 9,56 мес. (диапазон 0,92–105,05 мес.), а при ПМФ — 12,44 мес. (диапазон 0,56–227,54 мес.). Причиной отмены препарата служили: НЯ — 33 случая (11 — с ИП, 22 — с МФ), отказ пациента от наблюдения — 9 случаев (5 — с ИП, 4 — с МФ), отсутствие препарата — 4 пациента с ИП; причина не указана в 41 случае (19 — с ИП, 22 — с МФ), другие причины — 31 наблюдение. Следует отметить, что у 7 пациентов терапия интерфероном- $\alpha$  впоследствии была возобновлена.

У 135 больных терапия продолжалась на момент включения в регистр (65 — с ИП и 70 — с ПМФ). У пациентов с ИП медиана терапии составила 20,46 мес. (диапазон 0,03–237,18 мес.), у пациентов с МФ — 22,07 мес. (диапазон 0,13–180,98 мес.) ( $p = 0,55$ ).

Терапия руксолитинибом проводилась у 19 (3,14 %) больных ИП и у 98 (21,35 %) — МФ. В 7 случаях прием препарата был завершен до момента вклю-

чения в исследование. Причиной отмены препарата служили: НЯ у 2 пациентов с МФ, отказ 1 больного МФ, беременность у 1 пациентки с МФ; причина не указана в 3 случаях. У 1 пациента терапия руксолитинибом впоследствии была возобновлена.

У 111 больных лечение руксолитинибом продолжалось на момент включения в регистр. Медиана длительности терапии на момент включения составила 28,57 мес. (диапазон 1,38–59,25 мес.) у пациентов с ИП, 25,77 мес. (диапазон 0,07–106,52 мес.) — с МФ ( $p = 0,99$ ). Другие методы лечения (симптоматическая терапия/наблюдение, преднизолон, анагредид, дексаметазон совместно с винкристином, гидроксикарбамид в комбинации с анагредидом или интерфероном- $\alpha$ , пакритиниб, 6-меркаптопурин) использовались при МФ в 42 (9,15 %) случаях, при ИП — в 33 (5,91 %). При этом они статистически значимо чаще применялись в группе МФ (ПОО 1,73; 95% ДИ 1,0–2,57;  $p < 0,0494$ ).

Кроме того, имели место единичные случаи применения бусульфана (6 пациентов с ИП и 4 — с МФ), цитарабина (1 пациент с ИП, 5 — с МФ), пегилированного интерферона  $\alpha$ -2b (7 пациентов с ИП, 6 — с МФ), пегилированного интерферона  $\alpha$ -2a (4 пациента с ИП, 7 — с МФ).

Последовательное назначение 2 и более препаратов требовалось статистически значимо чаще при МФ (ПОО 3,44; 95% ДИ 2,50–4,73;  $p < 0,001$ ). В табл. 2 представлено распределение пациентов по числу препаратов, используемых при МФ и ИП.

С целью оценить изменения качества жизни во время лечения проанализирована индивидуальная динамика изменения суммарного балла по опроснику МПН-10 с учетом повторных измерений и усредненная регрессионная зависимость уровня баллов от момента включения пациентов в регистр. Следует отметить, что за время наблюдения от визита к визиту балл по шкале МПН-10 хотя и незначительно, но значимо снижается как у пациентов с ИП, так и в группе МФ в среднем на 0,6 пункта шкалы ( $p = 0,0009$ ). При этом средний начальный уровень в группах с различным диагнозом отличается (30 при МФ vs 26 при ИП;  $p = 0,0001$ ) (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование позволило собрать информацию о 1229 больных ИП и МФ, изучить качество жизни пациентов с использованием опросника МПН-10, охарактеризовать подходы к лечению в условиях рутинной клинической практики в России.

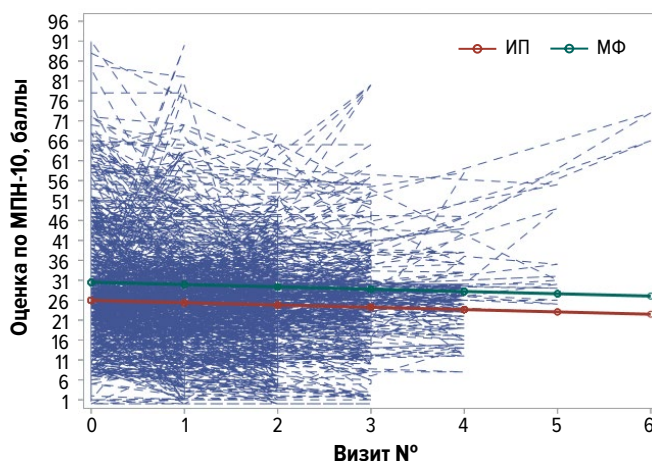
По возрасту большинство больных относятся к социально активной части населения. Медиана возраста больных ИП составила 56 лет, МФ — 55 лет.

При оценке риска тромботических осложнений ИП оказалось, что 51,01 % ( $n = 302$ ) пациентов составляют группу низкого риска, 39,86 % — промежуточного риска и только 9,12 % — высокого риска. Распределение больных МФ по группам риска демонстрирует, что большая их доля имеет благоприятный прогноз. К группе низкого и промежуточного-1 риска отнесены 294 (56,43 %) пациента согласно IPSS и 357 (68,52 %) — согласно DIPSS. Оценка индивидуального прогноза

**Таблица 2.** Препараты, используемые последовательно для терапии ИП и МФ

Количество препаратов	ИП ( $n = 558$ ), $n$ (%)	МФ ( $n = 459$ ), $n$ (%)	Всего, $n$
1	489 (87,63)	309 (67,32)	798
2–3	62 (11,11)	132 (28,76)	194
$\geq 4$	7 (1,25)	18 (3,92)	25

ИП — истинная полицитемия; МФ — миелофиброз.



**Рис. 1.** Динамика изменений суммарного балла по опроснику МПН-10 для оценки конституциональных симптомов с учетом повторных измерений от даты включения пациентов с ИП и МФ в регистр

ИП — истинная полицитемия; МФ — миелофиброз.

**Fig. 1.** Dynamics of changes in the total MPN-10 score for assessment of constitutional symptoms taking into account repeated measurements from the date of PV and MF patient registration in the registry

ИП — polycythemia vera; МФ — myelofibrosis.

больных МФ согласно шкале DIPSS+ проводилась только у 15,74 % ( $n = 194$ ) пациентов. В соответствии с DIPSS+ неблагоприятным прогностическим критерием служит наличие цитогенетических aberrаций. Проведение стандартного цитогенетического исследования не всегда доступно.

По результатам анализа используемых лечебных опций можно заключить, что в подавляющем большинстве случаев пациенты получали гидроксикарбамид: 81,81 % ( $n = 832$ ) во всей когорте, 83,33 % ( $n = 465$ ) в группе ИП и 79,96 % ( $n = 367$ ) в группе МФ. Лечение интерфероном- $\alpha$  проводилось у 19,71 % ( $n = 110$ ) больных ИП, у 29,85 % ( $n = 137$ ) — МФ. Руксолитиниб был назначен 3,14 % ( $n = 19$ ) пациентам с ИП и 21,35 % ( $n = 98$ ) — с МФ. Столь широкое назначение гидроксикарбамида можно объяснить его доступностью и низкой финансовой нагрузкой.

Целью лекарственной терапии МФ и ИП служит сдерживание прогрессирования заболеваний и купирование конституциональных симптомов. Таргетная терапия ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) обладает патогенетическим свойством и может оказывать модифицирующее воздействие на течение заболевания, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований. Анализ общей выживаемости больных МФ при лечении руксолитинибом в сравнении с плацебо и наилучшей доступной

терапией также был проведен на объединенной выборке больных из исследований COMFORT-I и COMFORT-II ( $n = 528$ ). Относительный риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо/наилучшей доступной терапией составил 0,65. Общая 3-летняя выживаемость при терапии руксолитинибом составила 78 % в сравнении с 31 % в контрольной выборке. Использование таргетной терапии приближает показатели выживаемости больных из группы высокого риска к таковым промежуточного-2 риска при использовании только наилучшей доступной терапии или плацебо [21–23].

Возвращаясь к данным собственного анализа, следует отметить, что только 11,11 % ( $n = 62$ ) больных ИП и 28,76 % ( $n = 132$ ) больных МФ получали последовательное лечение 2–3 препаратами. В настоящем исследовании лишь 1,25 % ( $n = 7$ ) пациентов с ИП и 3,92 % ( $n = 18$ ) — с МФ последовательно получали 4 препарата и более, что оказалось существенно ниже. При этом своевременная оценка эффективности и смена препарата в случае неуспешного лечения являются жизненно важными для пациентов с ИП и МФ, т. к. позволяют своевременно снизить риск тромботических осложнений и, как следствие, инвалидизацию и смертность пациентов с МПН.

Следует отметить, что проведен лишь промежуточный анализ данных, внесенных лечащим врачом в электронную индивидуальную регистрационную карту каждого конкретного пациента с МФ или ИП. На наш взгляд, на этом предварительном этапе работы делать окончательные выводы преждевременно. Мы исходим из допущения, что некоторая часть данных из первичной документации зарегистрирована не в полном объеме. Учитывая значительное количество отсутствующих для анализа данных, к настоящему времени не представляется возможным более детально проанализировать информацию, особенно в части достоверной оценки эффективности проводимой терапии.

Больные ИП и МФ способны сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность в течение многих лет. Однако наличие конституциональных симптомов, связанных с заболеванием, часто приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. В рамках исследования было отмечено, что за время наблюдения от визита к визиту суммарный балл по шкале МПН-10 снижался как у пациентов с ИП, так и в группе МФ. Причиной может служить не только проводимая терапия, но и психологические факторы, включая возможности оптимального контакта пациента с лечащим врачом-гематологом в рамках проводимого клинического исследования.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование по изучению подходов к лечению пациентов с МФ и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в России при поддержке фармацевтической компании «Новартис Фарма» позволило охарактеризовать 1229 взрослых больных.

Помимо изучения подходов к лечению пациентов с МФ и ИП особое значение придавалось оценке качества жизни с использованием опросника МПН-10, разработанного R.A. Mesa (клиника Мейо, США). Данный опросник является одним из наиболее простых и удобных в клинической практике инструментов для оценки специфических симптомов у больных МПН и мониторинга течения заболевания [24, 25]. Дизайн наблюдательной программы, сбор данных по схемам терапии и большой объем получаемой информации определяют значение настоящего исследования. Вместе с тем обнаружены некоторые административные проблемы сбора и внесения данных, касающиеся мониторинга эффективности терапии и оценки качества жизни. Это диктует необходимость улучшения работы в данном направлении. Можно сделать предварительное заключение о том, что регулярный мониторинг течения ИП и МФ позволит сформулировать рекомендации по своевременной смене схем лечения со строгим учетом результатов предшествующих. Следует отметить, что переключение на последующую линию терапии в нужное время жизненно важно, поскольку именно такой подход позволит снизить инвалидизацию и смертность пациентов с МПН.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке ООО «Новартис Фарма».

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева.

**Сбор и обработка данных:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева.

**Подготовка рукописи:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

---

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны следующим участникам исследования: С.Н. Меньшакова, Е.А. Андреевская, А.М. Саврилова, Д.Д. Гаврилей, Л.А. Крапивницкая, Т.Ю. Касимова, М.Б. Костылева, Т.И. Ольховик, Е.Б. Сырцева, С.В. Волошин, Е.В. Ефремова, В.С. Лагута, Т.Ю. Клиточенко, Ю.С. Прокопцева, И.С. Соколова, Т.В. Шелехова, Д.Г. Шерстнев, Ю.А. Шавель, О.В. Рыбина, О.В. Ивлева, М.В. Галайко, Л.С. Сафонова, Ж.Е. Чудинова, Т.С. Грачева, А.С. Максимова, Р.К. Ильясов, О.А. Дианова, Г.А. Мейке,

М.В. Фролова, Т.И. Бражкина, А.О. Олексива, Л.Н. Куликова, Е.Н. Рогачкова, Д.С. Суханова, М.Ф. Конорев, Н.В. Архипова, М.Г. Позина, В.С. Климов, И.П. Шеина, Г.П. Димов, И.В. Куртов, С.Н. Меньшакова.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
- Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1-5):25–60.  
[Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (2016 edition). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1-5):25–60. (In Russ)]
- Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.  
[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. (In Russ)]
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.  
[Melikyan AL, Subortseva IN, Shuvaev VA, et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137. (In Russ)]
- Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелолипролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. *Клиническая онкогематология*. 2021;15(2):176–97. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.  
[Ionova TI, Andreevskaya EA, Babich EN, et al. Current Quality-of-Life Aspects in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Russian Federation: Overview of the Outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020. *Clinical oncohematology*. 2022;15(2):176–97. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197. (In Russ)]
- Langlais BT, Mazza GL, Kosiorsek HE, et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207–11. doi: 10.14740/jh914.
- Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9.
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Ph-негативными миелолипролиферативными заболеваниями. *Кровь*. 2014;2:21–5.  
[Melikyan AL, Subortseva IN, Sukhanova GA. Thrombo-hemorrhagic complications in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Krov'*. 2014;2:21–5. (In Russ)]
- Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):146–50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.  
[Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(3):146–50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150. (In Russ)]
- Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Клинические особенности цереброваскулярной патологии при Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):54–7.  
[Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, Melikyan AL. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology in Ph-negative myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):54–7. (In Russ)]
- Sukhanova GA, Melikyan AL, Vakhrusheva MV, et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124(21):5098.
- Суханова Г.А., Вахрушева М.В., Колосова Л.Ю. и др. Опыт лечения порталных тромбозов препаратом «Антитромбин III» у пациентов с хроническими миелолипролиферативными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;2(58):44–52.  
[Sukhanova GA, Vakhrusheva MV, Kolosova LYU, et al. Experience of treating portal thromboses with Antithrombin III in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2014;2(58):44–52. (In Russ)]
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Галстян Г.М. Протокол дифференцированного посиндромного лечения больных первичным миелофиброзом. В кн.: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Под ред. А.В. Абрамовой, А.О. Абдуллаева и др. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 777–802.  
[Melikyan AL, Subortseva IN, Galstyan GM. Protocol of differentiated syndromic treatment of patients with primary myelofibrosis. In: Abramova AV, Abdullaev AO, et al., eds. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi*. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 777–802. (In Russ)]
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Протокол дифференцированной терапии молодых больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. В кн.: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Под ред. А.В. Абрамовой, А.О. Абдуллаева и др. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 825–44.  
[Melikyan AL, Subortseva IN. Protocol of differentiated therapy of young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: Abramova AV, Abdullaev AO, et al., eds. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi*. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 825–44. (In Russ)]
- Ломаи Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(3):335–45. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.  
[Lomaia EG, Siordiya NT, Senderova OM, et al. Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation. *Clinical oncohematology*. 2020;13(3):335–45. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345. (In Russ)]
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. doi: 10.1200/JCO.2005.07.062.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2009;115(9):1703–8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib I, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799–807. doi: 10.1056/NEJMoa1110557.
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan J-J, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139–45. doi: 10.3324/haematol.2014.119545.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):55. doi: 10.1186/s13045-017-0417.
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. doi: 10.1200/jco.2012.42.3863.
- Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Ефремова Е.В. и др. Разработка и результаты апробации русской версии опросника MPN10 для оценки симптомов у пациентов с миелолипролиферативными новообразованиями с учетом международных рекомендаций. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):176–84. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-176-184.  
[Ionova TI, Vinogradova OYu, Efremova EV, et al. Development and Validation Results of the Russian MPN10 Form for Symptom Assessment in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Compliance with International Recommendations. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):176–84. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-176-184. (In Russ)]