

Получена: 14 января 2020 / Принята: 02 февраля 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI: 10.34689/SH.2020.22.1.002

УДК 616.155.392.8-006:575.153(048)

## **КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Серик А. Байдурун<sup>1</sup>, Фарид К. Бекенова<sup>1</sup>, Маржан Е. Аяпова<sup>2</sup>,  
Татьяна Ф. Бараник<sup>2</sup>, Балтенге К. Абдуллина<sup>1</sup>, Перизат А. Дахиева<sup>1</sup>,  
Анастасия А. Афанасьева<sup>1</sup>, Алтынай Т. Нақыш<sup>1</sup>, Клара Б. Курмангалиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра внутренних болезней №3,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Городская больница №1», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Введение:** Первичный миелофиброз (ПМФ) – опухоль из группы Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). В патогенезе МПЗ в результате сложных генетических перестроек повреждается геном стволовой кроветворной клетки и происходит её злокачественная трансформация.

**Цель:** Обзор литературы, посвященный диагностике первичного миелофиброза, стратификации больных ПМФ для проведения специальной адаптированной терапии в зависимости от групп риска, а также определению факторов прогноза их выживаемости.

**Материал и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф, Медицина, Science Direct. Глубина поиска с 2013 по 2019 годы. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы (9) и систематические обзоры (5); статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2013 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Из 114 литературных источников 33 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты:** В обзоре особое внимание уделено диагностическим критериям, принципам лечения больных ПМФ и необходимостью проведения стратификации для выбора тактики ведения, а также определения факторов прогноза их выживаемости.

**Выводы:** Молекулярно-генетическая верификация первичного миелофиброза и стратификация пациентов с использованием международных унифицированных систем способствует выбору алгоритма терапевтической тактики и прогнозу выживаемости больных с ПМФ.

**Ключевые слова:** *первичный миелофиброз, критерии диагностики, стратификация, тактика лечения, прогностические факторы.*

### **Abstract**

## **CLINICAL AND GENETIC FEATURES AND PROGNOSIS FACTORS FOR PREDICTING THE SURVIVAL OF PRIMARY MYELOFIBROSIS LITERATURE REVIEW.**

**Serik A. Baidurin<sup>1</sup>, Farida K. Bekenova<sup>1</sup>, Marzhan Ye. Ayapova<sup>2</sup>,  
Tatyana F. Baranik<sup>2</sup>, Baltenge K. Abdullina<sup>1</sup>, Perizat A. Dakhiyeva<sup>1</sup>,  
Anastasiya A. Afanasyeva<sup>1</sup>, Altynay T. Nakysh<sup>1</sup>, Klara B. Kurmangaliyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of Internal Medicine No.3,  
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> SCE on the RM "City hospital No.1", Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Primary myelofibrosis (PMF) is a common tumor from the group of Ph-negative myeloproliferative diseases (MPD). In the pathogenesis of MPD as a result of complex genetic rearrangements, the gene of the hematopoietic cell is damaged and its malignant transformation occurs. The review highlights recent data on the pathogenesis, clinical, morphological, and genetic characteristics of PMF. Particular attention is paid to diagnostic criteria, the principles of treating patients with the need for stratification to select management tactics, as well as determining the prognosis factors for their survival.

**Purpose:** A review of the literature on the diagnosis of primary myelofibrosis, stratification of patients for special adapted therapy depending on risk groups, as well as the determination of prognosis factors for survival in PMF.

**Material and methods:** Sources were searched in PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Paragraph Medicine, Science Direct. Depth of search from 2013 to

2019. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted in large populations; meta-analyzes (9) and systematic reviews (5); Articles in English and Russian. Exclusion criteria: articles describing isolated cases and series of cases; materials published before 2013, materials that do not have evidence, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. Of 114 literary sources, 33 articles were selected as analytical material for this article.

**Results:** The review focuses on diagnostic criteria, the principles of treatment of patients with PMF and the need for stratification to select management tactics, as well as determining prognosis factors for their survival.

**Conclusions:** Molecular genetic verification of primary myelofibrosis and stratification of patients using international unified systems contributes to the choice of therapeutic tactics algorithm and prediction of survival of patients with PMF.

**Key words:** primary myelofibrosis, diagnostic criteria, stratification, treatment tactics, prognostic factors.

Түйіндеме

## **БІРІНШІЛІКТІ МИЕЛОФИБРОЗДЫҢ ӨМІР СҮРУ ҰЗАҚТЫҒЫНЫҢ БОЛЖАМ ФАКТОРЛАРЫ МЕН КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.**

**Серік А. Байдурын<sup>1</sup>, Фарид К. Бекенова<sup>1</sup>, Маржан Е. Аяпова<sup>2</sup>,  
Татьяна Ф. Бараник<sup>2</sup>, Балтенге К. Абдуллина<sup>1</sup>, Перизат А. Дахиева<sup>1</sup>,  
Анастасия А. Афанасьева<sup>1</sup>, Алтынай Т. Нақыш<sup>1</sup>, Клара Б. Курмангалиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Астана медициналық университеті» КЕАҚ, № 3 ішкі аурулар кафедрасы,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ МКК «№1 қалалық аурухана», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Біріншілікті миелофиброз (БМФ) - Ph-теріс миелопролиферативті ісіктер тобының жиі кездесетін ауруы (МПА). Күрделі генетикалық қайта құру нәтижесінде МПА патогенезінде гемопэтикалық клетканың гені бұзылып, оның қатерлі өзгеруі орын алады. Шолуда БМФ патогенезі, клиникалық, морфологиялық және генетикалық сипаттамалары туралы соңғы мәліметтер келтірілген. Біріншілікті миелофиброзы бар науқастардың өмір сүру ұзақтығы болжамының диагностикалық критерийлері мен факторларына, сондай-ақ науқастарды жүргізу тактикасын таңдау үшін қауіп топтарын анықтай отырып стратификациялауға ерекше көңіл бөлінген.

**Мақсаты:** Біріншілікті миелофиброздың диагностикасы, қауіп топтарына байланысты арнайы бейімделген терапия жүргізу үшін науқастардың стратификациясы, сонымен қатар өмір сүру ұзақтығы болжам факторларын анықтау туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

**Материалдар мен әдістер:** Ғылыми жарияланымдарды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф, Медицина, Science Direct мәліметтер базасы мен веб-ресурстарында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2013 жылдан 2019 жылға дейін. Қосу критерийлері: үлкен популяцияда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер; мета-анализдер (9) және жүйелі шолулар (5); Ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Шығару критерийлері: оқшауланған жағдайларды және істер сериясын сипаттайтын мақалалар; 2013 жылға дейін жарияланған материалдар, дәлелдемелері жоқ материалдар, баяндамалардың қысқаша мазмұны, рефераттар мен газет мақалалары. 114 әдеби дереккөзден 33-і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

**Нәтижелер:** Шолуда диагностикалық критерийлерге, БМФ-бен ауыратын науқастарды емдеу принциптеріне және басқару тактикасын таңдау үшін стратификация қажеттілігіне, сондай-ақ олардың өмір сүруінің болжамды факторларын анықтауға арналған.

**Қорытындылар:** Біріншілікті миелофиброзды молекулярлы-генетикалық тексеру мен халықаралық біртұтас жүйелерді қолдана отырып пациенттерді стратификациялау, терапевтік тактика алгоритмін таңдауға және БМФ-бен ауыратын науқастардың өмірін болжауға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** біріншілікті миелофиброз, диагностикалық критерийлер, стратификация, емдеу тактикасы, болжам факторлар.

### **Библиографическая ссылка:**

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. Клинико-генетические особенности и факторы прогноза выживаемости первичного миелофиброза (Обзор литературы) // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.17-26. doi:10.34689/SH.2020.22.1.002

Baidurin S.A., Bekenova F.K., Ayapova M.Ye., Baranik T.F., Abdullina B.K., Dakhiyeva P.A., Afanasyeva A.A., Nakysh A.T., Kurmangaliyeva K.B. Clinical and genetic features and prognosis factors for predicting the survival of primary myelofibrosis. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 17-26. doi:10.34689/SH.2020.22.1.002

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. Біріншілікті миелофиброздың өмір сүру ұзақтығының болжам факторлары мен клиникалық және генетикалық ерекшеліктері. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 17-26. doi: 10.34689/SH.2020.22.1.002

### Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ) – опухоль из группы хронических Ph-негативных миелолифолиферативных новообразований, этиология которых до настоящего времени не установлена. Основной гипотезой в патогенезе миелолифолиферативных заболеваний (МПЗ) считается возможная предрасположенность к развитию этих заболеваний в результате влияния определённых внешних и/или внутренних факторов, которые повреждают геном нормальной кроветворной клетки и приводят к её злокачественной трансформации [3,13]. В результате аномальной экспрессии цитокинов возникает повышенная продукция миелоидных и стромальных клеток с возникновением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2, 4-7, 22,25]. В работах Меликян А.Л. и соавт. (2014), К.М.Абдулкадырова и соавт. (2015), Tefferi A. et al (2018) и др. показано, что у большинства больных ПМФ выявляется либо точечная мутация в гене янускиназы (JAK), т.е. перестройка JAK2V617F рецептора эритропоэтина или CALR (кальретинулин), либо более редкие мутации генов MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH1/IDH2, LNK, EZH2, IKZF1 [15, 32, 26]. Так, Tefferi A. (2018) предполагает воздействие продукции таких цитокинов как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовый фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, способствующие мутациям определенных генов [27].

Анализ данных литературы позволяет считать, что ключевым механизмом развития ПМФ может быть возникновение мутации в генах JAK – STAT сигнального пути и рецептора MPL что стимулирует пролиферацию гемопоэтических клеток [3,31,32].

Известно, что медиана выживаемости при ПМФ составляет менее 6 лет и причинами смерти являются лейкоэмическая трансформация, прогрессирующая кахексия, сосудистые поражения и инфекции [3,4,29]. Так, по данным Vanucchi A.M. с соавторами (2013) показано, что мутации ASXL1, SRSF2, EZH2 и IDH1 прогнозируют лучшую выживаемость и в то же время мутации SRSF2 и IDH1 могут предсказывать лейкоэмическую трансформацию [32].

После открытия патогенетической роли мутации в генах JAK2, CALR или MPL пересмотрены диагностические критерии ПМФ и для изучения вероятной продолжительности жизни больных предложены международные прогностические системы. Так, применяются шкалы оценки прогноза IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS для определения выживаемости больных ПМФ и выбора терапевтической тактики [1,17,18,30,33].

**Цель:** Обзор литературы, посвященный диагностике первичного миелофиброза и стратификации больных для проведения специальной адаптированной терапии в зависимости от групп риска, а также определению факторов прогноза выживаемости при ПМФ.

**Материал и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The

Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф Медицина, Science Direct. Глубина поиска с 2013 по 2019 годы.

**Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы (9) и систематические обзоры (5); статьи на английском и русском языках. **Критерии исключения:** статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2013 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из 114 литературных источников 33 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

### Результаты

Первичный миелофиброз (ПМФ, сублейкемический миелоз, хронический идиопатический миелофиброз с миелоидной метаплазией, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) относят к Ph-негативным миелолифолиферативным заболеваниям [2,11].

Ph-негативные миелолифолиферативные заболевания (МПЗ) – это клональные опухоли, которые возникают на уровне стволовой гемопоэтической клетки и характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с сохранением признаков терминальной дифференцировки [3,31].

**Этиология** Ph-негативных МПЗ до настоящего времени не известна, хотя имеются высказывания о таких возможных причинах как радиация, химические агенты или вирусы.

### Патогенез

Ведущей гипотезой в патогенезе Ph-негативных миелолифолиферативных заболеваний признана многоэтапность в развитии патологического процесса со многими молекулярно-генетическими перестройками, при которых возможность возникновения МПЗ реализуется под воздействием определённых факторов, повреждающих геном нормальной кроветворной клетки, что в конечном итоге приводит к её злокачественной трансформации [1,2,19].

Tefferi A. (2018) предполагает воздействие aberrантной продукции таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовый фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, способствующие возникновению мутации определенных генов. [26,27]. Так, развитие ПМФ связано с трансформацией стволовой гемопоэтической клетки, обусловленной аномальной экспрессией цитокинов и проявляется повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2, 4-8,22,25]. В работе Vannucchi A. M. et al. (2013) показано, что мутация JAK2 V617F выявляется в 45-68% случаев при ПМФ. [32].

ПМФ характеризуется лейко- и эритробластом периферической крови, гепато- и спленомегалией и симптомами опухолевой интоксикации, а также кахексией.

Распространенность ПМФ в году составляет приблизительно 1:100 000 населения. Заболевание часто выявляется в возрасте 50-70 лет. В молодом возрасте и после 40 лет ПМФ чаще встречается у мужчин, а в возрасте старше 60 лет - у женщин [1,4]. Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции того же пола и возраста. Медиана выживаемости с момента диагностирования патологического процесса составляет менее 6 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше [19].

Причинами смерти являются лейкоемическая трансформация, прогрессирующая кахексия, сосудистые поражения и инфекции. Так, по данным когортного исследования, проведенного *Vanucchi A.M. с соавторами (2013)* показано, что мутации ASXL1, SRSF2 или EZH2 в группе европейских пациентов (n=483) и мутации ASXL1, SRSF2 и IDH1 или 2 в группе больных клиники Мауо (n=396) прогнозируют лучшую общую и свободную от лейкемии выживаемость. В то же время в группе больных клиники Мауо мутации SRSF2 и IDH1 предсказывают лейкоемическую трансформацию [32].

Помимо ПМФ, к МПЗ относят также истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и неклассифицируемое МПЗ, которые встречаются у более чем 98% пациентов [1-3].

В последнее десятилетие в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ достигнуты определенные успехи. Так, открытие мутации JAK2 V617F (2005г.) способствовало пересмотру критериев диагностики и определению тактики лечения больных с Ph-негативными миелопролиферативными опухолями [7,8].

У всех больных с МПЗ выявляется мутация JAK2 V617F. К примеру, при ИП мутация гена JAK2 V617F регистрируется в 96% наблюдений, а мутация гена JAK2 экзон 12 - в 2% случаев. Мутация JAK2 V617F определяется при ЭТ и ПМФ в 55% и 45-68% наблюдений соответственно, без присутствия мутации гена JAK2 экзон 12 [3,30]. Кроме мутаций JAK2 у больных МПЗ обнаруживаются соматические мутации и в других генах (например, VPL, TET2, ASXL, CBL, LDH1/LDH2, LNK, EZH2, IKZF1) – так называемые «пассажирские», но они не являются специфичными и имеют вторичный генез в цепи генетических событий [30,31]. Так, по данным *Меликян А.Л. с соавторами (2014)* возможным молекулярно-генетическим механизмом развития МПЗ может быть активация JAK2-киназы, мутация в гене рецептора тромбоцитина MPL или потеря функции гена LNK белка SH 2B3, ингибирующего активность JAK2 [3]. Мутации в генах TET2, ASX1 и EZH2 являются ответственными за регуляцию сигнальных путей.

Соматическая мутация в гене калретикулин (CALR) у больных ЭТ и ПМФ, а также ряд новых мутаций регистрируются с меньшей частотой (CHEK2, SCRIB, MIR662, BARD1, TCF12, FAT4, DAP3 и POLG). Мутации в генах TP53, TET2, SH2B3 И IDH1 наиболее часто

обнаруживаются при МПЗ, в случаях, когда наступает быстрая прогрессия с трансформацией в острый лейкоз. Довольно часто выявляются мутации гена MPL W515L/K в экзоне 10 [1,5,30]. Выявление всех этих мутаций свидетельствует о клональном характере МПЗ и помогает в проведении дифференциальной диагностики с другими миелоидными неоплазиями.

Следует отметить, что у пациентов с одной соматической мутацией JAK2, CALR или MPL прогноз более благоприятный, чем при наличии мутаций генов TP53 и TET2. Так, по данным *Tefferi A. et.al (2018)* мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом и женским полом, а также с низким содержанием гемоглобина и тромбоцитопенией [24-26]. Мутации гена CALR более благоприятны по прогнозу по сравнению с теми больными ПМФ, которые имеют мутации JAK2 V617F или MPL W515L/K. Кроме того, мутации в любом из генов ASXL1, EZH2, LDH1/LDH2 и SRF2 при ПМФ относятся к категории высокого молекулярного риска с худшей выживаемостью больных [9,32].

В развитии ПМФ предусмотрены определенные генетические события, важным из которых является появление патологического клона. По данным *Tefferi A. (2014)* ключевым молекулярно-генетическим механизмом в возникновении болезни могут быть активация JAK2 киназы и мутации в генах CALR или MPL, что приводит к активной пролиферации клеток [18]. У большинства (90%) больных ПМФ выявляется точечная мутация в гене янускиназы (JAK) – перестройка JAK2 V617F рецептора эритропоэтина или в генах CALR и MPL - так называемые «водительские» мутации [20-23]. Известно, что лейкоемические моноциты и мегакарициты активно выделяют такие цитокины как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Одной из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации и миелофиброза является массивный выброс цитокинов. Кроме того, нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстремодулярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени [20].

#### **Клиника и критерии диагноза**

Клинические проявления ПМФ тесно связаны с его патогенезом и отличаются многообразием симптомов и синдромов, обусловленных постепенным и неуклонным нарастанием опухолевой массы. Следует отметить, что начало заболевания у большинства пациентов может быть бессимптомным в течение ряда лет. Чаще всего признаки заболевания выявляют случайно при исследовании периферической крови на профилактическом осмотре или по поводу обследования при сопутствующей патологии. В начале заболевания основными клиническими проявлениями могут быть эпизоды развития тромбозов и тромбозоболей на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. При длительном течении и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы опухолевой пролиферации

и интоксикации, ассоциированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь с появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке, развитие кахексии [21,24,30,31].

*В клинической картине ПМФ выделяют следующие синдромы:*

1. синдром опухолевой интоксикации, характеризующийся появлением общей слабости, потливости, снижением аппетита, похудением, оссалгиями и другими симптомами;

2. синдром опухолевой пролиферации: боли и тяжесть в левом и правом подреберьях, обусловленных гепато- и спленомегалией и появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в других органах;

3. анемический синдром: одышка, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, гипотония, тахикардия;

4. синдром тромботических и инфекционных осложнений: тромбозы и тромбоземболии сосудов различных органов и тканей, симптомы портальной гипертензии, тромбозов, нарушения мозгового и коронарного кровообращения (инсульты и инфаркты миокарда), появление оппортунистических и других инфекций.

После открытия патогенетической роли мутаций в генах JAK2 и CALR критериями диагностики ПМФ являются три больших и три малых критерия [22].

*Большие критерии:*

1. пролиферация мегакариоцитов с признаками атипичности в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза);

2. несоответствие критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других МПЗ;

3. обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL.

*Малые критерии:*

1. наличие клональных маркеров (например, аберрантного кариотипа) или отсутствие признаков реактивного фиброза костного мозга;

2. наличие анемии или пальпируемой спленомегалии;

3. наличие лейкоэритробластоза периферической крови или повышение уровня лактатдегидрогеназы крови.

Для верификации диагноза «первичный миелофиброз» требуется наличие 3 больших критериев или 1-го и 2-го больших критериев и всех трех малых критериев [18].

Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации.

Данный процесс завершается бластной трансформацией с развитием терминальной стадии заболевания - бластной фазы (БФ), которая наблюдается у 1-2,5% больных в течение первых 10 лет ПМФ и у 5-8% больных при большей длительности заболевания [30-32].

Выделяют две фазы ПМФ, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ) и терминальную фазу - «бластная трансформация».

Наиболее характерными признаками ХФ являются изменения в гемограмме (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные поты). БФ наряду с опухолевой пролиферацией и интоксикацией характеризуется наличием в периферической крови или в костном мозге 20% и более бластных клеток [10,14].

В зависимости от степени выраженности фиброза костного мозга по данным трепанобиоптата различают префиброзную и фиброзную стадии заболевания [14]. Трансформация префиброзной стадии в фиброзную наблюдается у 65% больных в течение 4,2 лет, трансформация в острый лейкоз отмечается в 5-30% случаев [10,30].

### **Стратификация и вопросы терапии пациентов с ПМФ**

Для определения вероятной продолжительности жизни больных ПМФ существует Международная шкала оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS (2009 г.), которая включает факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных [31]. Это такие факторы как возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. Для точной оценки индивидуального прогноза больного каждому из вышеуказанных признаков присваивается по одному баллу. Оценка прогноза IPSS позволяет определить вероятную общую выживаемость (ОВ) в момент установления диагноза и четыре группы риска: низкий, промежуточный-1, промежуточный-2 и высокий.

В последующем система IPSS была модифицирована с присвоением двух баллов вместо одного фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л и изменением классификации по группам риска соответственно баллам: 0 баллов – низкий риск; 1 или 2 балла – промежуточный-1; 3 или 4 – промежуточный-2; 5 или 6 баллов – высокий риск. Она была названа Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), которая позволяет прогнозировать риск бластной трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [17,21,30,31].

Ряд многоцентровых исследований показал, что достоверными факторами также являются зависимость от гемотрансфузий, тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 [28]. Новая система стратификации, получившая название Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+) позволяет предсказывать не только общую выживаемость (ОВ), но и время наступления бластной трансформации [32]. Согласно системе DIPSS+ учитываются следующие признаки: тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , зависимость от гемотрансфузий и неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 [9,17,18]. Каждому признаку присваивается соответствующий балл и оценивается прогностический риск: низкий (0 баллов), промежуточный-1 (1 балл), промежуточный-2 (2 балла), высокий (3 балла) (таблица 1).

Таблица 1.

**Подсчет рисков по системам стратификации IPSS, DIPSS и DIPSS+ [2,33].**  
(Risk calculation for IPSS, DIPSS and DIPSS+ stratification systems).

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска		
	IPSS	DIPSS	DIPSS+
Возраст старше 65 лет	1	1	1
Уровень гемоглобина <100 г/л	1	2	2
Уровень лейкоцитов >25 x10 <sup>9</sup> /л.	1	1	1
Бласты в периферической крови равны или составляют более 1%.	1	1	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1	1	1
Зависимость от гемотрансфузий*	-	-	1
Уровень тромбоцитов <100 x10 <sup>9</sup> /л	-	-	1
Неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) или перестройка 11q23, комплексный кариотип)	-	-	1

\*- зависимость от гемотрансфузий определяется как наличие анемии, требующей трансфузии или переливания эритроцитосодержащих сред по поводу ПМФ в анамнезе.

В 2014 году была разработана Международная мутационная прогностическая шкала (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, MIPSS, Сан-Франциско), которая также применяется для определения как общей, так и быстро прогрессирующей выживаемости при ПМФ [33]. Данная шкала обладает

самой высокой степенью прогнозирования выживаемости по сравнению с предыдущими шкалами.

При обследовании больного для определения риска по шкале MIPSS достаточно сбора анамнеза и взятия общего анализа крови и пробы для молекулярно-генетического исследования (см. таблицы 2 и 3).

Таблица 2.

**Подсчет риска по системе стратификации MIPSS [33].**  
(Risk calculation for MIPSS stratification system).

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 60 лет	1,5
Симптомы опухолевой интоксикации (конституциональные)	0,5
Гемоглобин <100 г/л	0,5
Тромбоциты <200 x10 <sup>9</sup> /л.	1,0
Тройной негативный статус (отсутствие мутаций в генах JAK2, CALR, MPL)	1,5
Мутации в генах JAK2 или MPL	0,5
Мутации в генах ASXL1 или SRSF2	0,5

Таблица 3.

**Определение прогноза по системе стратификации MIPSS [33].**  
(Definition of the prognosis by the MIPSS stratification system).

Риск по системе стратификации MIPSS	Количество баллов	Медиана ОБ, годы	Относительный риск смерти по отношению к группе низкого риска
Низкий	0-0,5	26,4	1,0
Промежуточный-1	1,0-1,5	9,7	4,7
Промежуточный-2	2,0-3,5	6,4	9,9
Высокий	4,0 и более	1,9	36,5

Целью лечения больных ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При хронической фазе проводится либо циторедуктивная терапия с использованием гидроксимочевины, либо лечение с помощью интерферона в виде монотерапии или при комбинированном их использовании.

В фазе бластного криза ПМФ проводится терапия по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и сопутствующих заболеваний.

В период обследования больных ПМФ для снижения лейкоцитоза и тромбоцитоза, особенно при наличии спленомегалии, применяется гидроксимочевина

(Гидреа) в суточной дозе 10-40 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

С целью проведения алгоритма лечения при ПМФ необходимо определение групп риска больных по унифицированным системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS (Рис.1) [2, 31-33].

Так, по данным Tefferi A. (2018), при низком и промежуточном-1 рисках применение агрессивных методов лечения сопряжено появлением большого числа побочных эффектов [31]. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений оправдано только динамическое наблюдение и симптоматическое лечение в виде коррекции анемии и тромбоцитопении, купирования симптомов опухолевой интоксикации.

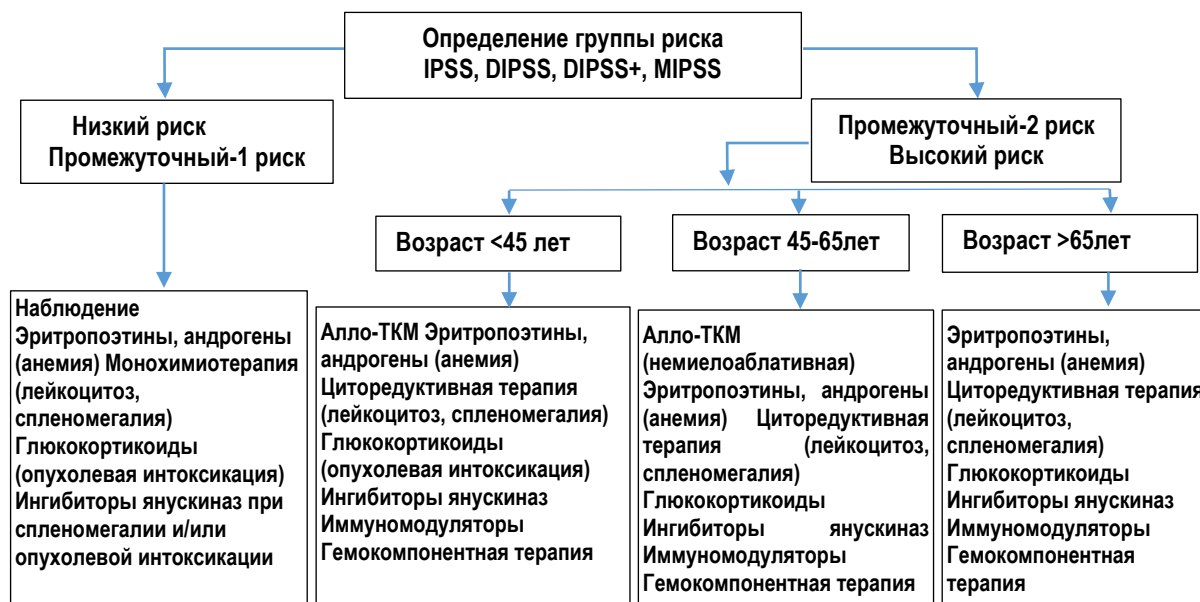


Рисунок 1. Алгоритм лечения больных ПМФ. [1,31].  
(Algorithm for the treatment of patients with PMF).

Пациентам моложе 65 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1-2 лет от начала заболевания может быть обсуждена возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При быстро прогрессирующей спленомегалии показана циторедуктивная терапия гидроксимочевинной или интерферонами; при неэффективности стандартной цитостатической терапии применяются ингибиторы JAK2 (руксолитиниб) в течение 3-6 месяцев. Больным с промежуточным-2 и высоким риском по шкале DIPSS и DIPSS+, медиана общей выживаемости которых составляет 35 и 16 месяцев, соответственно, наиболее оправдано проведение алло-ТГСК [17,29,31]. Результаты алло-ТГСК зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так, по данным Kennedy J.A. (2013), 5-летняя ОВ после ТГСК у больных в группе низкого риска составляет 76%, в группе промежуточного-1 - 48%, промежуточного-2 и высокого - 38%, а у больных с трансформацией в ОМЛ 2-летняя ОВ составляет около 40% [13].

В последние годы для стратификации больных ПМФ предложены новые прогностические шкалы: MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS, в которые включены такие компоненты, как мутации, кариотипы и уровни гемоглобина с учетом половой принадлежности [15, 27, 28, 31].

Таким образом, факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются:

- определение групп риска по унифицированным системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS;
- наличие и степень выраженности симптомов опухолевой интоксикации и пролиферации (особенно спленомегалии);
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров для возможного выполнения аллогенной трансплантации костного мозга.

Следует отметить, что алло-ТГСК является наиболее эффективным методом лечения ПМФ, которая позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии, а также получить цитогенетический и молекулярный ответы. Однако, с учетом возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний, этот метод лечения применяется лишь у ограниченного числа пациентов. Поэтому основным методом терапии больных ПМФ остается медикаментозное лечение, которое позволяет сдерживать прогрессирование заболевания. В хронической фазе ПМФ проводится циторедуктивная терапия гидроксимочевинной (Гидреа) и цитарабином (цитозар), назначаемые в качестве монотерапии в малых дозах. Так, гидреа применяется в дозе 10-40 мг/кг/сут, цитозар – 10-20 мг/м<sup>2</sup>/сут 10-14 дней каждого месяца. Интерфероны (интрон А, роферон и др.) применяются в режимах как монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками. С целью стимуляции эритропоэза и уменьшения необходимости в гемотранфузиях используются эритропоэзстимулирующие средства (рекормон, эритрохим и др.). Препараты применяются в стандартных дозах по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю или дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3-4 недели.

При возникновении лейкопении применяют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF (филграстим).

Среди средств сопроводительной терапии чаще всего проводится компонентная гемотерапия (трансфузии эритроцитов и тромбоцитов), андрогены (тестостерон, энантант), дезагреганты (дипиридамолом, пентоксифиллин и др.). При наличии уратового диатеза - аллопуринолом от 200 до 1000 мг/сут в зависимости от степени гиперурикемии.

В ходе лечения больных ПМФ применяются также глюкокортикоидные препараты (ГКП), которые снижают секрецию цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани,

что способствует уменьшению симптомов опухолевой интоксикации. ГКП являются средством выбора для лечения гемолитической анемии и тромбоцитопении как иммунной, так и гиперсеквестрационной. При этом преднизолон назначается по 30-40-50 мг/сут (при выраженном аутоиммунном гемолизе – 60-100 мг/сут). В других случаях преднизолон назначается в дозе 0,5 мг/кг/сут или 15-30 мг/сут с постепенным уменьшением до минимально эффективной [1,3]. Для лечения больных ПМФ применяют также иммуномодуляторы, которые регулируют иммунную систему путем торможения активности цитокиновых сигнальных путей и блокируют ангиогенез. К ним относятся талидомид, леналидомид и другие. Так, например, леналидомид (ревлидид) назначается в дозе 10-25 мг ежедневно в течение 21 дня 25-дневного цикла. Его комбинация с преднизолоном или дексаметазоном повышает эффективность лечения и снижает токсичность.

В последние годы применяется ингибитор янускиназ JAK2 руксолитиниб (Джакави) - препарат прицельного таргетного действия, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. Начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов 100-200 x 10<sup>9</sup>/л и 20 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов более 200 x 10<sup>9</sup>/л.

Длительное увеличение размеров печени и селезенки с очагами экстрамедуллярного кроветворения нередко приводит к развитию портальной гипертензии, требующей хирургического вмешательства (наложение портальных анастомозов). При выраженной спленомегалии применяется также лучевая терапия [17,31].

#### Заключение

Первичный миелофиброз является одним из тяжелых опухолей с прогрессирующим течением, относящийся к группе Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. Ведущей гипотезой патогенеза ПМФ признана многоэтапность молекулярно-генетических перестроек, при которых повреждается геном нормальной гемопоэтической клетки и наступает злокачественная трансформация с увеличением опухолевой массы и очагами экстрамедуллярного кроветворения в различных органах и системах. Так, *Tefferi A. (2018)* предполагает воздействие аберрантной продукции определенных цитокинов TGF-beta, PDGFR, VEGF и другие, способствующие активации мутаций в генах JAK2, CALR или MPL [27].

Известно, что возникновение ПМФ связано с трансформацией стволовой гемопоэтической клетки, обусловленной аномальной экспрессией цитокинов и проявляется повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2,4-8].

В работе *Vannucchi A. M. et al. (2013)* показано, что мутация JAK2 V617F выявляется в 45-68% случаев при ПМФ [32].

В последние годы в расшифровке молекулярно-генетических механизмов МПЗ достигнуты определенные успехи. Следует отметить, что у пациентов с одной соматической мутацией JAK2, CALR или MPL прогноз более благоприятный, чем при

наличии мутаций генов TP53 и TET2. Так, по данным *Меликян А.Л. и соавт. (2014)* мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом и женским полом, а также с низким содержанием гемоглобина и тромбоцитопенией [3]. Мутации гена CALR более благоприятны по прогнозу по сравнению с теми больными ПМФ, которые имеют мутации JAK2 V617F или MPL W515L/K. Кроме того, мутации в любом из генов ASXL1, EZH2, LDH1/LDH2 и SRF2 при ПМФ относятся к категории высокого молекулярного риска с худшей выживаемостью больных [9,32].

Обнаружение мутаций в генах JAK2 (V617F), CALR или MPL способствовало пересмотру диагностических критериев и тактики лечения заболевания.

Создание международных унифицированных систем (IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS) позволило определить факторы прогноза и алгоритм терапевтической тактики ведения больных при ПМФ. Стратификация пациентов с определением групп низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска способствует наряду со стандартной циторедуктивной терапией внедрять инновационные средства таргетного лечения – иммуномодуляторы и ингибиторы янускиназ, которые могут быть использованы и в плане подготовки больных к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Такая специальная адаптированная терапия позволяет надеяться на улучшение выживаемости больных с ПМФ.

#### Литература:

1. *Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С.* Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза // Вестник гематологии. 2013. 9(3). С. 44-78.
2. *Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С.* Первичный миелофиброз: Собственный опыт и новое в диагностике и лечении // Онкогематология. 2015.10 (2). С. 26-36.
3. *Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. 2014. 9(4). С. 31-56.
4. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н.* Биология миелолипролиферативных заболеваний // Клиническая онкогематология. 2016. 9(3). С. 314-325.
5. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Сударинов А.Б. и т.д.* Клинические особенности эссенциальной тромбоцитопении и первичного миелофиброза в зависимости от молекулярных характеристик заболевания <http://doi.org/10.17116/terarkh20178974-9>.
6. *Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // Blood. 2016. 127. p. 2391-2405.
7. *Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al.* Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera // Am J Hematol. 2017. 92. p.417-419.
8. *Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for



myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion // *Blood Cancer J.* 2018. -8. -15. -p1-11

9. *Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G., et al.* The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients // *Leukemia* 2014. Prepublished on 2014/02/20 as doi 10.1038 / leu.2014.76.

10. *Guglielmelli P., Vannucchi A.M. et al.* The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis // *Am. J. Hematol.* 2016. 91. p. E454-E455.

11. *Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. et al.* Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and over primary myelofibrosis // *Blood.* 2017. 129. p.3227-3236.

12. *Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al.* MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis // *J Clin. Oncol.* 2018. 36. p. 310-318.

13. *Kennedy J.A.* Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms // *Blood.* 2013. 121(14). p. 2715-33. doi: 10.1182/blood-2012-10-464248.

14. *Mudireddy M., Shah S., Lasho T. et al.* Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. // *Br. J. Haematol.* <https://doi.org/10.1111/bjh.14838> (2017).

15. *Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 // *N. Engl. J. Med.* 2013. 69(25). p. 2391-405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.

16. *Samuelson-Bannow B.T., Salit R.B., Storer B.E. et al.* Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic International Prognostic Scoring System plus risk predicts posttransplant outcomes // *Biol. Blood. Marrow Transplant.* 2018. 24. p.386-392.

17. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am J Hematol.* 2013. 88(2). p. 141-50.

18. *Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T.* An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms // *Leukemia.* 2014. 28(7). p.1407-13.

19. *Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. et al.* Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis // *Blood,* 2014. 124(16). p. 2507-2513.

20. *Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. et al.* CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients // *Leukemia* 2014. DOI 10.1038 / leu.2014.57.

21. *Tefferi A.* CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am. J. Hematol.* 2014. 89(9). p. 915-925.

22. *Tefferi A., Pardanani A.* Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review // *JAMA Oncol.* 2015. 1. p.97-105.

23. *Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al.* Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis // *Blood Adv.* 2016. 1. p.105-111.

24. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol.* 2016. 91. p.1262-1271.

25. *Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M. et al.* Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients // *Am. J. Hematol.* 2018. 93. p. 348-355.

26. *Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M., et al.* Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients // *Leukemia.* 2018. 32. p.1189-1199.

27. *Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al.* MIPSS70 + version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis // *J Clin Oncol.* 2018. 36. p. 1769-1770.

28. *Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M., et al.* GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis // *Leukemia.* 2018. 32. p. 1631-1642.

29. *Tefferi A., Partan D.R., Palmer J.M. et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis // *Am. J. Hematol.* 2018. 93. p.649-654.

30. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am.J.Hematol.* 2018. 93. p.1551-1560.

31. *Tefferi A., Guglielmelli P., Pardanani A., Vannucchi A.M.* Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018 // *Blood Cancer Journal.* 2018. 8(72).p.1-7.

32. *Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P., et al.* Mutations and prognosis in primary myelofibrosis // *Leukemia.* 2013.27. p.1861-1869.

33. *Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al.* Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG- MRT project. 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6-9, 2014 // *Blood* 2014. 405 p.

#### References:

1. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Pervichnyi mielofibro: Sobstvennyi opyt i novoe v diagnostike i lechenii [Primary myelofibrosis: Our own experience and new in the diagnosis and treatment]. *Oncogematologiya* [Oncohematology]. 2015. 10 (2). pp.26-36. [in Russian]

2. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Kriterii diagnostiki i sovremennyye metody lecheniya pervichnogo mielofibroza [Diagnostic criteria and modern methods of treatment of primary myelofibrosis]. *Vestnik gematologii* [Bulletin of Hematology]. 2013. 9(3). pp. 44-78. [in Russian]

3. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii Ph-negativnykh mieloproliferativnykh zabolovaniy (istinnaya politsitemiya, essentsial'naya trombocitopeniya, pervichnyy mielofibro) [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocytopenia, primary myelofibrosis)]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. 2014. 59(4). pp.31-56. [in Russian]

4. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biologiya mieloproliferativnykh zabolovaniy [Biology of myeloproliferative diseases]. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical oncohematology]. 2016.-9 (3).- pp.314-325. [in Russian]

5. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Sudarikov A.B. et al. Klinicheskie osobennosti essentsial'noi trombocitopenii i pervichnogo mielofibroza v zavisimosti ot molekulyarnykh kharakteristik zabolevaniya [Clinical features of essential thrombocytopenia and primary myelofibrosis depending on the molecular characteristics of the disease]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. 2014. 59 (4). pp. 31-56. <http://doi.org/10.17116/terarkh20178974-9> [in Russian].
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. 127. p. 2391-2405.
7. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2017. 92. p.417-419.
8. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018. 8. 15. P.1-11
9. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G., et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients. *Leukemia* 2014. Prepublished on 2014/02/20 as doi 10.1038 / leu.2014.76.
10. Guglielmelli P., Vannucchi A.M. et al. The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. *Am. J. Hematol*. 2016. 91. p. E454-E455.
11. Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and over primary myelofibrosis. *Blood*. 2017. 129. p.3227-3236.
12. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin. Oncol*. 2018. 36. p. 310-318.
13. Kennedy J.A. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2013. 121(14). p. 2715-33.doi: 10.1182/blood-2012-10-464248.
14. Mudireddy M., Shah S., Lasho T. et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. *Br. J. Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.14838> (2017).
15. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med*. 2013. 69(25). p. 2391-405.doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
16. Samuelson-Bannow B.T., Salit R.B, Storer B.E. et al. Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic International Prognostic Scoring System plus risk predicts posttransplant outcomes. *Biol. Blood. Marrow Transplant*. 2018. 24. p.386-392.
17. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2013. 88(2). p. 141-50.
18. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014. 28(7). p.1407-13.
19. Tefferi A., Guglielmellis, Larson D.R. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*, 2014. 124(16). p. 2507-2513.
20. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. *Leukemia* 2014. as DOI 10.1038 / leu.2014.57.
21. Tefferi A. CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol*. 2014. 89(9). p. 915-925.
22. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncol*. 2015. 1. p.97-105.
23. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv*. 2016. 1. p.105-111.
24. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2016. 91. p.1262-1271.
25. Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M. et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. *Am. J. Hematol*. 2018. 93. p. 348-355.
26. Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M., et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia*. 2018. 32. p.1189-1199.
27. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al. MIPSS70 + version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018. 36. p. 1769-1770.
28. Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M., et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018. 32. p. 1631-1642.
29. Tefferi A., Partan D.R., Palmer J.M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. *Am. J. Hematol*. 2018. 93. p.649-654.
30. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am.J.Hematol*. 2018. 93. p.1551-1560.
31. Tefferi A., Guglielmelli P., Pardanani A., Vannucchi A.M. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018. 8(72).p.1-7.
32. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P., et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013.27. p.1861-1869.
33. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG- MRT project. 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6-9, 2014. *Blood*, 2014. 405 p.

**Контактная информация:**

**Байдурин Серик Амангельдинович** - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г.Нур-Султан, 010000, ул. Керей Жанибек хандар 14/2, кв. 5.

**E-mail:** baidurin\_s@inbox.ru

**Телефон:** +77015124220