

Новые подходы к терапии классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований: опыт раннего применения цепагинтерферона альфа-2b

А.С. Поляков, Я.А. Носков, В.В. Тыренко, А.С. Лапшова, А.В. Ковалев

Кафедра факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6а

Контакты: Поляков Алексей Сергеевич doctorpolyakov@gmail.com

Введение. Даже спустя 100 лет после первых попыток внедрения в практику химиотерапевтических подходов (1918 г.) и несмотря на окончательно сформировавшиеся представления о миелопролиферативных заболеваниях как о группе злокачественных новообразований, в отношении большинства пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) допускается, по сути, симптоматический подход к терапии — воздействие на показатели периферической крови и неспецифическая тромбопрофилактика. Ограничения классической циторедукции и современной таргетной терапии, а также убежденность большинства специалистов в невозможности адекватного сдерживания прогрессирования заболевания остаются основными факторами, удерживающими врачей от раннего назначения патогенетической терапии.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности цепагинтерферона альфа-2b (цеПЭГ-ИФН α-2b) в ранней (не риск-адаптированной) терапии классических Rh-негативных МПН при инициальном назначении и при переходе с терапии другими пегилированными интерферонами.

Материалы и методы. Пациентам (n = 27) с истинной полицитемией или эссенциальной тромбоцитемией без учета риска назначен цеПЭГ-ИФН α-2b: инициально или после 6 либо 12 мес терапии другими пегилированными интерферонами в дозе 200 мкг в неделю со снижением до 100 мкг в неделю при развитии гематологической токсичности II степени. Оценивали гематологический и молекулярный ответ. Время наблюдения — от 20 до 46 мес.

Результаты. Во всех группах достигнут сопоставимый по глубине и динамике гематологический ответ со стойкой нормализацией показателей, а также молекулярный ответ в виде устойчивого снижения уровня аллельной нагрузки JAK2V617F. Влияние на результаты фактора переключения на терапию цеПЭГ-ИФН α-2b отсутствовало. ЦеПЭГ-ИФН α-2b показал меньшую дозолимитирующую токсичность по нейтропении и лучшую фармакоэкономическую целесообразность.

Обсуждение. Новые данные о механизмах антипролиферативного действия препаратов интерферона α позволяют говорить о фармакологических преимуществах цеПЭГ-ИФН α-2b по фармакокинетическим показателям; отмечены наличие одного позиционного изомера, чистота лекарственной субстанции, удобство самостоятельного применения.

Заключение. Раннее назначение эффективной патогенетической терапии является самостоятельной превентивной мерой в профилактике развития осложнений МПН. Внедрение цеПЭГ-ИФН α-2b может способствовать совершенствованию помощи пациентам с МПН.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз, пегилированный интерферон α, цепагинтерферон альфа-2b

Для цитирования: Поляков А.С., Носков Я.А., Тыренко В.В. и др. Новые подходы к терапии классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований: опыт раннего применения цепагинтерферона альфа-2b. Онкогематология 2018;13(1):29–44.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-29-44

New approaches to therapy of classical Ph-negative myeloproliferative diseases: the experience of early therapy with cepeginterferon alpha-2b

A.S. Polyakov, Y.A. Noskov, V.V. Tyrenko, A.S. Lapshova, A.V. Kovalev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; Department of Faculty Therapy; 6a Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Background. Even 100 years after the first attempts to introduce the chemotherapeutic approaches (in 1918) and despite the completely formed notions of myeloproliferative diseases as a group of malignant neoplasms, in the majority of patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN), a symptomatic, in fact, therapy approach — the impact on peripheral blood indices and nonspecific thromboprophylaxis — is allowed. The limitations of classical cytoreduction and current targeted therapy, as well as the conviction of most specialists in the impossibility of adequately containment of disease progression, continue to be the main factors that keep physicians from the early start of pathogenetic therapy.

Objective: to study the efficacy and safety of cepeginterferon alpha-2b (cePEG-IFN alpha-2b) in early (non-risk-adjusted) therapy of classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms in initial use and after therapy with other pegylated interferons (PEG-IFN).

Materials and methods. Twenty seven patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia, without considering risk, received cePEG-IFN alpha-2b: initially, or after 6 or 12 months of other pegylated interferon therapy, in a dosage of 200 µg per week, with a decrease to 100 µg per week if 2 degree hematological toxicity developed. Hematological and molecular responses were assessed. Follow-up — from 20 to 46 months.

Results. In all groups, a hematologic response comparable in depth and dynamics, as well as a molecular response as a steady decrease in the JAK2V617F allelic load, was achieved. There was no effect on the results of change to therapy with cePEG-IFN alpha-2b. CePEG-IFN alpha-2b showed less dose-limiting toxicity for neutropenia and better pharmacoeconomic feasibility.

Discussion. New data about mechanisms of antiproliferative effects of interferon alfa preparations are given. The pharmacological advantages of cePEG-IFN alpha-2b are discussed: superiority in pharmacokinetic parameters, the presence of one position isomer purity of the drug substance, the convenience of self-application.

Conclusion. Early administration of an effective pathogenic therapy is an independent preventive measure to prevent the MPN progression and complications development. The use of cePEG-IFN alpha-2b may help to improve the care of MPN patients.

Key words: myeloproliferative neoplasms, MPN, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myelofibrosis, pegylated interferon alpha, cepeginterferon alpha-2b

For citation: Polyakov A.S., Noskov Y.A., Tyrenko V.V. et al. New approaches to therapy of classical Ph-negative myeloproliferative diseases: the experience of early therapy with cepeginterferon alpha-2b. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):29–44.

Введение

Еще в 1951 г. Уильям Дамешек объединил в особую группу ряд заболеваний со сходными морфологическими изменениями в костном мозге и склонностью к прогрессированию в миелофиброз (МФ). К хроническим миелопролиферативным заболеваниям (МПЗ) он отнес истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный МФ, хронический миелолейкоз и острый эритролейкоз [1]. Наиболее значимое событие в борьбе с МПЗ последовало ровно через 50 лет, в 2001 г., когда разработка антирозинкиназной терапии позволила на несколько порядков снизить значимость наиболее прогностически неблагоприятной формы МПЗ — хронического миелоидного лейкоза [2].

В настоящее время наибольшей среди МПЗ значимостью по распространенности, частоте и тяжести осложнений, склонности к прогрессированию и трансформации в острый миелоидный лейкоз, а также ограниченным возможностям специфической терапии обладает группа так называемых классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН), или неоплазий, включающая 3 нозологии: ИП, ЭТ и первичный МФ [3, 4].

Идентификация ряда соматических мутаций при МПН (в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* и др.) позволила доказать клональную природу этих заболеваний [5–14] и объяснить наличие свойственных и другим злокачественным новообразованиям черт: неконтролируемую пролиферацию, нестабильность генома, клональную экспансию и эволюцию, резистентность к терапии, склонность к своеобразному «метастазированию» с развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, печени, легких и в других органах [15, 16], повышенный риск тромбгеморрагических осложнений и развития других опухолей [17]. Позже были описаны дополнительные эпигенетические или болезньюмодифицирующие мутации [7], появление новых

хромосомных aberrаций при прогрессировании заболевания [13], а также прогностическое значение уровня аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* в отношении прогрессирования в МФ [4, 18, 19]. Основную роль в прогрессировании МФ и клональной эволюции заболевания играют выделение различных цитокинов, поддержание хронического воспаления и оксидативный стресс [20–32]. При экзотном секвенировании показана зависимость трансформации в острый миелоидный лейкоз от динамики накопления соматических и эпигенетических мутаций [33]. Увеличение числа генетических и фенотипических изменений в миелоидных клетках и микроокружении объясняет непрерывную эволюцию заболевания. Полученные за последние 2 десятилетия данные позволили сформулировать концепцию биологического континуума от ранних стадий заболевания (ИП, ЭТ, дофибротическая стадия первичного МФ) к продвинутым формам: вторичному МФ, фибротической стадии первичного МФ и острому миелоидному лейкозу) [4, 34–36].

Уже 100 лет минуло с момента первых попыток «циторедуктивного» лечения ИП рентгеновским облучением в 1917 г. и ацетилфенилгидразином в 1918 г. [37]. За эти годы определенную эффективность при различных МПН показали: арсенит калия (1933), радиоактивный фосфор (³²P) (1942), ацетат свинца (1942), пирит (1950), триэтиленгликольдиметакрилат меламина (1952), пиреметамин (1954), бусульфан (1958), 6-меркаптопурин (1962), пипоброман (1962), хлорамбуцил (1965), дапсон (1966), гидроксимочевина (1967) и многие другие миелотоксичные агенты [37, 38].

Упоминание в начале статьи У. Дамешека не случайно. Сформировавшееся в 1951 г. принципиально новое понимание природы МПН уже давно должно было кардинально изменить наши представления о подходах к терапии. Но, несмотря на понимание злокачественной природы МПН, а также расширение возможностей диагностического и прогностического

инструментария, подходы к терапии Ph-негативных МПН остаются практически неизменными. Врачебное сообщество, международные согласительные документы (LeukemiaNet, NCCN), национальные руководства, даже лидеры мнений в данной области и на современном этапе находят оправданным, по сути, симптоматический подход к терапии — назначение лечения только по конкретным показаниям [39–42].

Созерцательный подход к ведению пациентов без существенных отклонений показателей периферической крови отчасти объясняется ограниченным набором доступных терапевтических опций. До сих пор наиболее используемыми циторедуктивными агентами остаются гидроксимочевина, меркаптопурин, цитарабин, бусульфан, анагрелид и даже ^{32}P [39, 43]. Возложенные на внедрение таргетных ингибиторов JAK1/JAK2- и JAK2/FLT3-киназ надежды (по аналогии с успехами терапии ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе) не оправдались, и в настоящее время рукусолитиниб и перспективные препараты занимают лишь узкую терапевтическую нишу и недостаточно распространены [3, 44, 45].

Убежденность большинства специалистов в невозможности адекватного сдерживания прогрессирования заболевания продолжает оставаться основным фактором, определяющим незыблемость общепринятых показаний к инициации терапии: клинически значимые отклонения показателей крови, обуславливающие симптоматику и высокий риск тромбгеморрагических осложнений, а также запоздалая вторичная профилактика сосудистых катастроф [39, 42]. При этом невмешательство и стороннее наблюдение за неуклонно прогрессирующим и эволюционирующим заболеванием, временный или даже в ряде случаев отрицательный эффект гемоэкспузий или афереза (перераспределение депонированных клеток, стимулирование пролиферации, дисбаланс гемостаза, вторичный железодефицит), низкая эффективность неспецифической тромбопрофилактики, собственно, и замыкают патологический круг, способствуя развитию жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений задолго до определения общепринятых показаний к инициации специфической терапии [3, 46, 47].

По нашему мнению, на современном этапе накоплено уже достаточное количество данных для обоснования возможно более раннего назначения специфической терапии при злокачественных по своей сути МПН [3, 48–50]. Для принятия этого тезиса необходимо наличие терапевтического агента, мишенью которого был бы преимущественно злокачественный клон, а целью терапии — предотвращение прогрессирования и клональной эволюции заболевания задолго до того, как оно приобретет гетерогенный характер и произойдут неизбежные изменения в костномозговом окружении [3, 51]. Такая терапия должна способствовать эффективному предотвращению осложнений, приводящих к нарушению функций органов и систем орга-

низма и инвалидизации, а также служить превентивной мерой в развитии ассоциированных с наличием хронического воспаления состояний, таких как ускоренный атеросклероз, вторичная артериальная гипертензия, сердечные и мозговые сосудистые катастрофы, инфекции, аутоиммунные заболевания, новые опухоли и т. д. [52–54].

Препараты рекомбинантного интерферона альфа (ИФН- α) были опробованы и показали высокую эффективность при МПН еще в конце 1980-х гг. [55]. При этом их широкому внедрению препятствовали неудобство применения и худшая переносимость пациентами, эмпирический подход к терапии, обусловленный недостаточным пониманием механизмов противоопухолевого и иммуномодулирующего воздействия, и, следовательно, рассмотрение интерферонотерапии только с позиций одного из направлений классической циторедукции. Кроме того, сдерживающими факторами популяризации интерферонотерапии оказались: относительная дороговизна биологических препаратов в сравнении с синтетическими лекарственными субстанциями, а также неопределенная для производителей рентабельность разработки, совершенствования и регистрационных исследований препаратов для лечения редких заболеваний, определяющая необходимость назначения гематологами лечения off-label, т. е. препаратами, разработанными и разрешенными для применения при совершенно иных показаниях (вирусные инфекции). Все эти факторы привели к формированию суррогатных принципов интерферонотерапии МПН, таких как терапия «только для молодых пациентов» или даже терапия «не для всех».

Накопленный несколькими поколениями гематологов кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии опыт применения препаратов рекомбинантного ИФН- α при разнообразной онкогематологической патологии и в различных возрастных группах, в том числе уникальный опыт применения высоких доз ИФН (до 36–39 млн МЕ в неделю) при МПН, иногда с достижением многолетних гематологических ремиссий, а также опыт ранней инициации терапии (до развития выраженных гематологических изменений и анамнеза осложнений), предопределил наш интерес к возможности внедрения в гематологическую практику новых лекарственных форм.

Создание в 1990-х гг. методики пегилирования, т. е. внедрения белковых лекарственных субстанций в «клубок» полиэтиленгликоля (ПЭГ), не осталось без внимания производителей рекомбинантного ИФН и уже к началу 2000-х гг. привело к выходу на рынок (только в качестве противовирусных агентов) 2 препаратов пегилированного ИФН (ПЭГ-ИФН) альфа — ПЭГ-ИФН α -2a и ПЭГ-ИФН α -2b. Эффективность и безопасность этих препаратов при МПН изучена только в нескольких локальных исследованиях. Согласно их результатам пегилированные формы обладали рядом преимуществ: удобством применения (от 1 подкожной

инъекции в 5–10 дней), лучшей субъективной переносимостью пациентами, быстрым достижением гематологического ответа [56–62]. Именно при изучении эффективности ПЭГ-ИФН впервые была показана возможность редукции опухолевого клона и достижения молекулярной ремиссии заболевания (по признаку снижения уровня аллельной нагрузки мутации JAK2V617F) [58–62].

Принципиальным отличием наших собственных исследований новых форм ИФН, стартовавших еще в 2013 г., стало расширение показаний к началу специфической терапии. У большинства пациентов терапию назначали сразу по факту подтверждения диагноза МПН (преимущественно ИП и ЭТ) вне зависимости от выраженности клинико-лабораторных изменений и стратификации риска. Такой подход оказался оправданным: ни у одного из пациентов с ответом на терапию не зафиксировано тромбгеморрагических осложнений, включая лиц с отягощенным тромбоэмболическим анамнезом уже к моменту диагностики (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, периферические артериальные, периферические и висцеральные венозные тромбозы и др.), а динамика достижения гематологического и молекулярного ответа, а также профиль безопасности терапии в целом соответствовали мировому опыту применения при развернутых стадиях МПН. Кроме того, нами было показано преимущество ПЭГ-ИФН по скорости достижения гематологического ответа в сравнении с получавшими терапию обычными рекомбинантными ИФН α -2a и α -2b [3, 48, 49].

Появление в 2013 г. на фармацевтическом рынке нового оригинального препарата ПЭГ-ИФН — цепэг-интерферона α -2b (цеПЭГ-ИФН α -2b) российского производства и первый опыт его применения у ограниченного числа пациентов клиники (в 2014 г.), показавший сравнимую переносимость и эффективность при переходе с других форм ПЭГ-ИФН, стало стимулом к продолжению исследований [3, 50].

Цели исследования: 1) изучение эффективности и безопасности цеПЭГ-ИФН α -2b в ранней (не рискадаптивной) терапии классических Ph-негативных МПН; 2) оценка эффективности и безопасности цеПЭГ-ИФН α -2b при переходе с других видов интерферонотерапии.

Материалы и методы

Характеристика пациентов и групп исследования

Исследование выполнено на базе гематологического отделения клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина ВМА им. С.М. Кирова в рамках одобренной локальным этическим комитетом инициативной научно-исследовательской работы с ноября 2015 г. по октябрь 2017 г. Подписываемое пациентами информированное добровольное согласие содержало полную информацию о целях и прогнозируемых осложнениях проводимой терапии.

Были включены 27 пациентов обоих полов с критерияльно обоснованным (ВОЗ, 2016) диагнозом ИП или ЭТ, вне зависимости от наличия мутации V617F в гене JAK2, а также факта и вида проводимой ранее симптоматической или патогенетической терапии (табл. 1).

При статистической обработке были учтены данные 25 пациентов, так как 2 из них прекратили терапию в течение 1 мес по причине негематологической токсичности (см. результаты).

Для достижения 2-й цели работы при обработке результатов пациенты были подразделены на группы в зависимости от наличия и сроков предшествующей интерферонотерапии (табл. 2).

Проводимое лечение

ЦеПЭГ-ИФН α -2b во всех группах назначали в унифицированной начальной дозе 200 мкг 1 раз в неделю подкожно. При переходе с другого ПЭГ-ИФН (2-я и 3-я группы) отмывание не проводили, цеПЭГ-ИФН α -2b вводили через 1 нед после последней инъекции отмененного препарата.

В дальнейшем титрование дозировки проводили индивидуально, по результатам оценки показателей гемограмм (1-й месяц терапии — еженедельно, далее — ежемесячно). Показанием к снижению еженедельной дозы препарата считалась гематологическая токсичность II степени по шкале NCI CTC (лейкоциты $<3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<75 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $<100 \text{ г/л}$). В этом случае дозу препарата снижали до $\approx 100 \text{ мкг}$ (1/2 шприца 200 мкг) 1 раз в неделю, а при повторном развитии токсичности — до $\approx 66,7 \text{ мкг}$ (1/3 шприца 200 мкг). Временная отмена терапии не предусматривалась.

Продолжалась назначенная ранее по имеющимся показаниям антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) и антикоагулянтная (варфарин или ривароксабан) терапия. Всем пациентам без предшествующей антитромботической терапии был назначен препарат ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут.

Коррекция другой плановой терапии по поводу конкурирующей и сопутствующей патологии не проводилась.

Оценка эффективности проводимой терапии

Ответ на проводимую терапию оценивали по результатам оценки в динамике показателей гемограмм (еженедельно в течение 1-го месяца, далее — через 2 мес после начала терапии, в дальнейшем — каждые 3 мес) и уровня аллельной нагрузки мутации JAK2V617F (перед началом терапии, затем каждые 3 мес). В качестве критериев гематологического ответа была установлена нормализация уровня лейкоцитов ($<10 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($<400 \times 10^9/\text{л}$), а также уровня эритроцитов ($<5,5 \times 10^{12}/\text{л}$) при отсутствии гемоэксфузионной терапии. В качестве критерия молекулярного ответа расценивалась устойчивая тенденция к снижению уровня аллельной нагрузки JAK2V617F.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Пол (число) Gender (number)	Возраст Age	Медиана Median	Среднее Mean
Мужчины (n = 16) Male	27–78	59	56,2
Женщины (n = 11) Female	27–80	60	57,2
Характеристики по нозологическим формам <i>Characteristics by nosology</i>			
Нозологические формы Nosology	Истинная полицитемия Polycythemia vera (n = 12)	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia (n = 15)	
Тромбогеморрагические осложнения в анамнезе History of thrombohemorrhagic complications	3	2	
Предшествующая терапия: Prior therapy:	11	7	
антиагреганты antiplatelet agents	9	13	
антикоагулянты anticoagulants	2	1	
гемоэксфузии/аферез hemofusion/apheresis	6	1	
гидроксимочевина hydroxyurea	3	3	
анагредид anagrelide	—	1	
пегилированный интерферон pegylated interferon	9	7	
Получали исследуемую терапию менее 3 мес Received experimental therapy less than 3 months	1	1	

Таблица 2. Характеристика групп

Table 2. Characteristics of groups

Терапия Therapy	1-я группа (n = 9) 1 st group	2-я группа (n = 8) 2 nd group	3-я группа (n = 8) 3 rd group
Время начала терапии цеПЭГ-ИФН α-2b The time of start therapy with cePEG-IFN alpha-2b	Инициально Initially	С 6-го по 11-й месяц From 6 th to 11 th months	С 12-го месяца и далее From 12 th month and after
Предшествующая терапия ПЭГ-ИФН Prior therapy with PEG-IFN	Не проводилась No	0–11 мес 0–11 months	От 12-го месяца More 12 months

Характеристика групп пациентов по оцениваемым параметрам на момент начала исследования представлена в табл. 3.

Оценка безопасности проводимой терапии

Регистрировали и оценивали все симптомы и нежелательные явления. Критерием непереносимости терапии было установлено развитие любой токсичности III–IV-й степени по шкале NCI CTC.

Фармакоэкономический анализ

Экономическую целесообразность оценивали по методике модельного фармакоэкономического анализа в сравнении с зарегистрированными в Российской Федерации импортными препаратами ПЭГ-ИФН. Были оценены стоимость терапии в неделю в максимальной начальной эквивалентной (200 мкг для ПЭГ-ИФН α-2b и 180 мкг для ПЭГ-ИФН α-2a) дозе и стоимость терапии в год исходя из расчетной средней дозы

Таблица 3. Характеристика групп на момент включения

Table 3. Characteristic of groups at the time of enrollment

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 25) All patients	1-я группа (n = 9) 1 st group	2-я группа (n = 8) 2 nd group	3-я группа (n = 8) 3 rd group	p*
Эритроциты, ×10 ¹² /л Erythrocytes					
Медиана Median	5,34	5,27	4,905	5,38	0,523
Н. квартиль L. quartile	4,67	4,22	4,63	5,20	
В. квартиль U. quartile	5,5	5,99	5,47	5,49	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes					
Медиана Median	7,70	9,00	5,50	8,35	0,1875*
Н. квартиль L. quartile	5,30	5,30	2,60	7,40	
В. квартиль U. quartile	10,60	11,03	7,50	10,60	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets					
Медиана Median	545,00	673,00	499,00	500,00	0,2813*
Н. квартиль L. quartile	343,00	343,00	144,00	428,00	
В. квартиль U. quartile	677,00	747,00	607,00	615,00	
Аллельная нагрузка JAK2, % JAK2 allele burden					
Медиана Median	42,00	42,00	30,15	43,93	0,5499*
Н. квартиль L. quartile	12,88	0,00	10,12	37,30	
В. квартиль U. quartile	59,97	64,20	45,17	54,20	

*Значение p — сравнение показателей в 3 группах терапии, критерий Краскелла—Уоллиса.

*p value — comparison between three treatment groups, Kruskal—Wallis test.

препарата за первые 12 мес терапии (для оценки потребности в препаратах сравнения были использованы собственные ретроспективные данные). Стоимость препарата оценивали исходя из данных Государственного реестра предельных отпускных цен [63].

Результаты

Оценка гематологического ответа и гематологическая токсичность

Динамика уровня эритроцитов. Согласно результатам наблюдения, у всех пациентов с ИП была достигнута стойкая нормализация уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в периферической крови.

При этом за весь период терапии у больных и с ИП и с ЭТ не было зарегистрировано анемии даже I степени. Во всех группах (менее выражено от 1-й к 3-й) при наличии эритроцитоза наблюдалось постепенное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина с последующей стабилизацией в нормальном диапазоне значений (рис. 1).

При сравнении медиан исходного уровня эритроцитов со значениями через 6, 12 и 24 мес терапии в общей популяции и по группам значимые различия получены в общей популяции, а также в 1-й и 3-й группах, что свидетельствовало не только о достоверном снижении уровня эритроцитов во всех контрольных

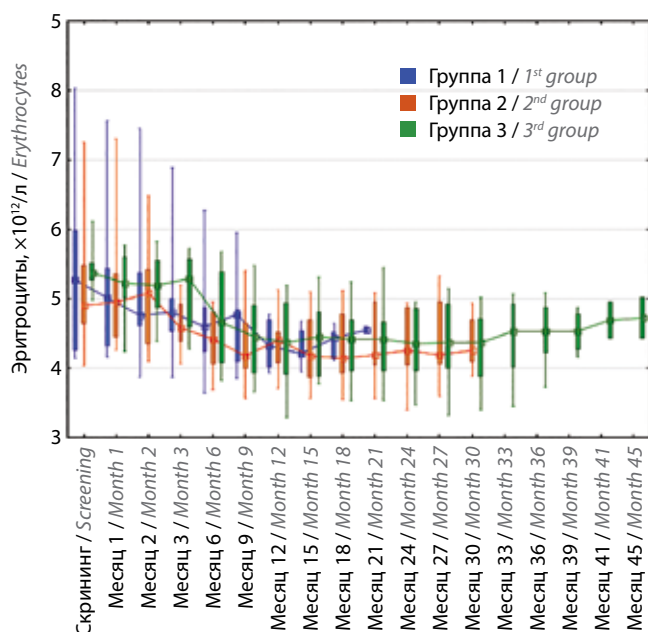


Рис. 1. Динамика уровня эритроцитов по группам
Fig. 1. Erythrocytes dynamics by groups

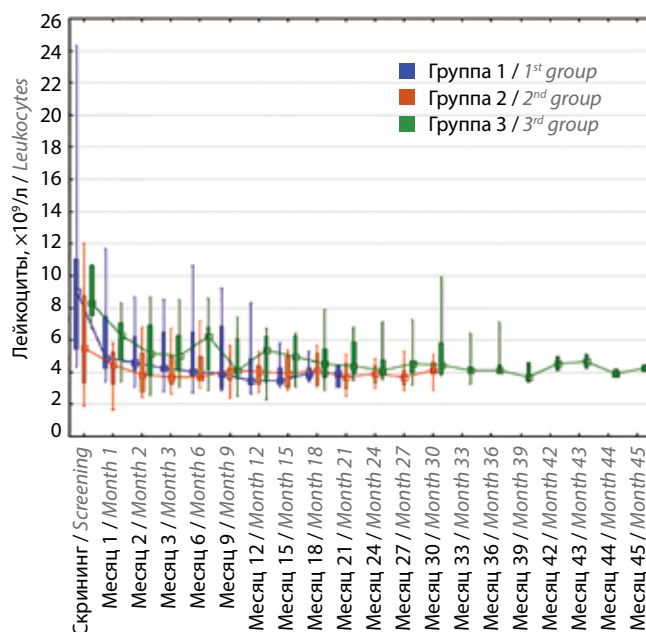


Рис. 2. Динамика уровня лейкоцитов по группам
Fig. 2. Leukocytes dynamics by groups

Таблица 4. Динамика эритроцитов: значение p в контрольных точках*
Table 4. Erythrocytes dynamics: p value at control points*

Выборка Sample	6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Все пациенты All patients	0,0004	0,0002	0,0013
Группа 1 1 st group	0,0234	0,0312	—
Группа 2 2 nd group	0,1094	0,1094	0,1094
Группа 3 3 rd group	0,0234	0,0078	0,0078

*Значение p — непараметрический парный тест Вилкоксона.
* p value — nonparametric paired Wilcoxon test.

Таблица 5. Динамика лейкоцитов: значение p в контрольных точках*
Table 5. Leukocytes dynamics: p value at control points*

Выборка Sample	6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Все пациенты All patients	0,0002	0	0,0008
1-я группа 1 st group	0,0156	0,0156	—
2-я группа 2 2 nd group	0,08	0,1094	0,1094
3-я группа 3 3 rd group	0,0078	0,0078	0,0078

*Значение p — непараметрический парный тест Вилкоксона.
* p value — nonparametric paired Wilcoxon test.

точках, но и об отсутствии влияния на динамику показателя фактора переключения на терапию цеПЭГ-ИФН α -2b в процессе лечения (табл. 4).

Динамика уровня лейкоцитов во всех группах в целом оказалась сопоставимой (рис. 2).

Как и в отношении эритроцитов, статистически значимыми оказались различия в общей популяции, в 1-й и 2-й группах (табл. 5).

Помимо быстрого купирования лейкоцитоза (при наличии), снижение уровня лейкоцитов — наиболее частое проявление гематологической токсичности ПЭГ-ИФН. Снижение начальной дозы препаратов вследствие развития лейкопении потребовалось 12 пациентам (44 % из всей выборки), 6 из них — по поводу применения других ПЭГ-ИФН до назначения цеПЭГ-ИФН α -2b, 6 — уже в период исследуемой терапии (4 пациента 1-й группы, 2 пациента 2-й группы).

Следует отметить, что снижение дозы цеПЭГ-ИФН α -2b вследствие нейтропении требовалось в среднем (медиана) только через 9 (2–18) мес, тогда как дозопонирующая токсичность других ПЭГ-ИФН регистрировалась уже через 2 (2–12) мес терапии. Косвенным подтверждением меньшей токсичности цеПЭГ-ИФН α -2b в отношении гранулопоза может быть то, что доля пациентов без лейкоцитоза ($<10 \times 10^9$ /л в 1-й группе к 6-му и 12-му месяцам терапии увеличилась только с 66,67 до 77,78 %, тогда как во 2-й группе (исходно 75,0 %) и 3-й (исходно 62,5 %) достигла 100 %.

Динамика уровня тромбоцитов ожидаемо оказалась самым показательным эффектом проводимой терапии во всех группах пациентов, что в первую очередь было связано с преобладанием больных ЭТ (рис. 3).

При этом ни у одного из 3 (10,5 %) пациентов (1 — цеПЭГ-ИФН α -2b, 2 — другие ПЭГ-ИФН) с тром-

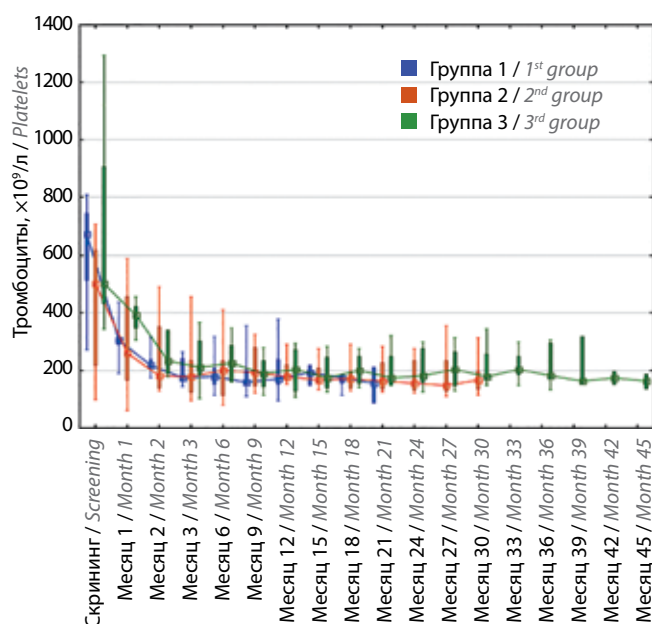


Рис. 3. Динамика уровня тромбоцитов по группам

Fig. 3. Platelets dynamics by groups

Таблица 6. Динамика тромбоцитов: значение *p* в контрольных точках*Table 6. Platelets dynamics: *p* value at control points*

Выборка Sample	6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Все пациенты All patients	0	0	0,0002
1-я группа 1 st group	0,0078	0,0156	—
2-я группа 2 nd group	0,0078	0,0391	0,0391
3-я группа 3 rd group	0,0078	0,0078	0,0078

*Значение *p* — непараметрический парный тест Вилкоксона.**p* value — nonparametric paired Wilcoxon test.

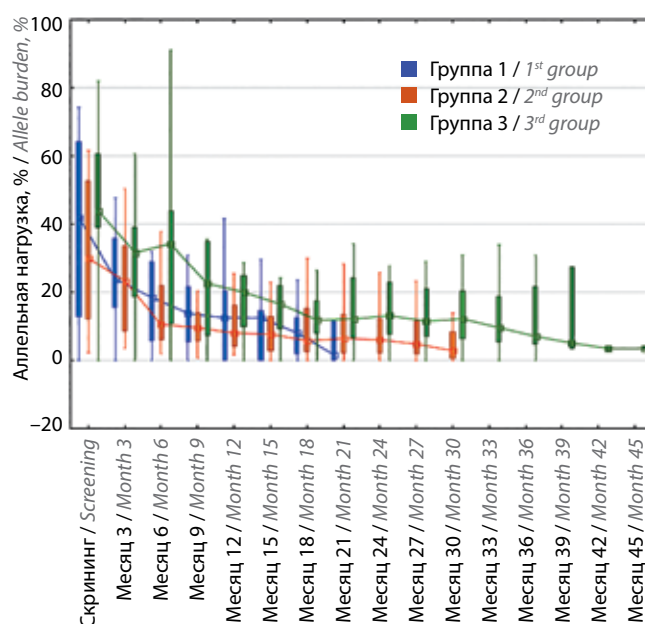
боцитопенией I степени снижение дозы не было обусловлено одновременно зарегистрированной лейкопенией II степени. Статистически значимые различия наблюдались в общей популяции и при анализе во всех группах. Значения *p* представлены в табл. 6.

Оценка молекулярного ответа

Уровень аллельной нагрузки *JAK2* во всех группах на фоне проводимой терапии демонстрировал устойчивое снижение (рис. 4).

Однако достоверное снижение медиан исходного уровня аллельной нагрузки со значениями через 6, 12 и 24 мес терапии было показано только для 2-й и 3-й групп, а также для всей популяции (табл. 7).

Отсутствие достоверного снижения уровня *JAK2V617F* в 1-й группе, вероятно, было обусловлено наименьшим

Рис. 4. Динамика уровня аллельной нагрузки *JAK2* по группамFig. 4. *JAK2* allele burden dynamics by groupsТаблица 7. Динамика уровня *JAK2V617F*: значение *p* в контрольных точках*Table 7. *JAK2V617F* level dynamics: *p* value at control points*

Выборка Sample	6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Все пациенты All patients	0,0003	0,0001	0,0007
1-я группа 1 st group	0,0591	0,0591	—
2-я группа 2 nd group	0,0078	0,0078	0,0078
3-я группа 3 rd group	0,0759	0,0225	0,0225

*Значение *p* — непараметрический парный тест Вилкоксона.**p* value — nonparametric paired Wilcoxon test.

сроком наблюдения, а также наличием в ней сразу 2 пациентов, отрицательных по данной мутации. При этом в других группах смена терапии достоверно не повлияла на динамику снижения аллельной нагрузки.

Негематологическая токсичность

В целом проявления негематологической токсичности были сопоставимы с описанными в наших предыдущих работах [3, 48–50].

Частота прогнозируемого гриппоподобного синдрома (порядка 80 %) в течение 1 мес после инициации терапии всеми ПЭГ-ИФН достоверно не различалась. Двое пациентов из 1-й группы отказались от дальнейшего участия уже после 2-й инъекции препарата именно по причине плохой переносимости этого нежелательного явления. При этом необходимо отметить,

что при переходе на цеПЭГ-ИФН α -2b (2-я и 3-я группы) оно развилось только у 2 (12,5 %) пациентов: у 1 (из 2-й группы) — только после 1-й инъекции, у 2-го (из 3-й группы) — после 1-й и 2-й инъекций и далее не возникало.

В отличие от других ПЭГ-ИФН при применении цеПЭГ-ИФН α -2b местно раздражающего действия не было отмечено ни в одном из случаев, а аллергическая реакция в виде преходящего ограниченного дерматита в области введения (живот) развилась только у 1 пациента 3-й группы (4 % среди всех получавших исследуемый препарат). Системных аллергических реакций не выявлено.

Обоснование экономической целесообразности

Немаловажным фактором выбора современной фармакотерапии является стоимость лечения. Длительное время наличие ограниченной возможности обеспечения гематологических больных препаратами рекомбинантных ИФН через медицинские учреждения или аптечную сеть вынуждало специалистов проводить своеобразный отбор пациентов по возрастным и социальным особенностям.

В 2018 г. стоимость еженедельной терапии в начальной эквивалентной дозе составляет: цеПЭГ-ИФН α -2b — 4400 руб., ПЭГ-ИФН α -2b — 4510 руб., ПЭГ-ИФН α -2a — 7508 руб. (включая НДС) [63]. При курсе терапии 1 раз в неделю в течение 48 нед при усредненной дозировке стоимость прямых медицинских затрат в первые 12 мес терапии в 2018 г. составляет: цеПЭГ-ИФН α -2b — 211 200 руб., ПЭГ-ИФН α -2b — 216 480 руб., ПЭГ-ИФН α -2a — 360 384 руб. Таким образом, при сравнимой эффективности и безопасности стоимость цеПЭГ-ИФН α -2b оказывается на 2 % ниже ПЭГ-ИФН α -2b и на 41 % ниже ПЭГ-ИФН α -2a.

Обсуждение

В конце 2013 г. — начале 2014 г., спустя всего несколько месяцев с момента регистрации и вывода на рынок новой формы ПЭГ-ИФН- α — цеПЭГ-ИФН α -2b, нам удалось апробировать его на нескольких пациентах с ИП и ЭТ в качестве альтернативы импортным лекарственным препаратам. Удовлетворительная переносимость и быстрая положительная динамика по тромбоцитам у этих пациентов послужили стимулом к его дальнейшему изучению.

В сравнении с ранее применявшимися нами препаратами ПЭГ-ИФН цеПЭГ-ИФН α -2b обладал рядом особенностей.

1. Уникальная структура молекулы. В состав молекулы цеПЭГ-ИФН α -2b входит ПЭГ с молекулярной массой 20 кДа, имеющий устойчивую пептидную связь с молекулой ИФН, что обуславливает более длительную циркуляцию в крови цеПЭГ-ИФН α -2b по сравнению с ПЭГ-ИФН α -2b, имеющим в составе молекулы ПЭГ с массой 12 кДа и нестабильную пептидную связь

ПЭГ с молекулой ИФН- α . Исследования фармакокинетики показали, что достижение пика концентрации цеПЭГ-ИФН α -2b в плазме (C_{\max}) сдвигается во времени и эффективная концентрация ИФН поддерживается в крови дольше по сравнению с ПЭГ-ИФН α -2b. Период полувыведения цеПЭГ-ИФН α -2b составляет $57,8 \pm 8,4$ ч, что больше, чем период полувыведения ПЭГ-ИФН α -2b — 30,7 (27–33) ч. Кроме того, наличие устойчивой пептидной связи между молекулой ПЭГ и ИФН определяет стабильность цеПЭГ-ИФН α -2b в водных растворах и отсутствие необходимости разведения перед инъекцией, в то время как ПЭГ-ИФН α -2b выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора непосредственно перед введением. Благодаря этому в нашем исследовании даже у пациентов преклонного возраста не возникало проблем с приверженностью терапии. Первое введение препарата выполнял медицинский персонал. Вторая инъекция проводилась самим пациентом в присутствии инструктирующего врача, а 3-я и последующие — самостоятельно.

2. Наличие 1 позиционного изомера. цеПЭГ-ИФН α -2b содержит 1 позиционный изомер, тогда как ПЭГ-ИФН α -2b представляет собой смесь из 13 изомеров, ПЭГ-ИФН α -2a — смесь из 6 изомеров. При этом известно, что каждый из изомеров в составе препарата имеет различную удельную противовирусную активность (важно, что все регистрационные клинические исследования ПЭГ-ИФН проводили только у испытуемых с вирусными гепатитами), и потенциально и различную противоопухолевую активность, а также переносимость и иммуногенность. Иначе говоря, цеПЭГ-ИФН α -2b благодаря отсутствию гетерогенности биологических свойств множества изомеров, вероятно, обладает более прогнозируемыми фармакологическими свойствами.

3. Чистота лекарственной субстанции цеПЭГ-ИФН α -2 составляет 95–97 %. В процессе синтеза молекулы цеПЭГ-ИФН α -2b пегилирование ИФН- α происходит по аминокислоте N-концевого метионина, и в препарате отсутствуют молекулы белка, содержащие T-концевой метионин, что соответствует международным требованиям.

4. Потенциально более низкая стоимость терапии препаратом отечественного производства.

Результаты проведенного исследования полностью оправдали наши ожидания в плане эффективности и переносимости цеПЭГ-ИФН α -2b у пациентов с МПН, как минимум сопоставимые с другими препаратами ПЭГ-ИФН [3, 48–50, 56–62]. При этом была подтверждена возможность не только достижения гематологического и молекулярного ответа на терапию при инициальном назначении, но и сохранения положительных тенденций при смене терапии другими ПЭГ-ИФН на цеПЭГ-ИФН α -2b.

Конечно, терапия ИФН не лишена недостатков и, по мнению многих специалистов, нередко приводит к прекращению лечения из-за плохой переносимости

[58, 64–66], хотя разнообразие и тяжесть неблагоприятных явлений при этом сопоставимы с таковыми и при других подходах к лечению [67–71], характеристики которых достаточно подробно рассмотрены в наших предыдущих работах [3, 48, 49].

Несмотря на более чем 30-летнюю историю применения препаратов ИФН- α , до сих пор не сформировано единое понимание всех молекулярно-генетических механизмов, вовлеченных в реализацию эффектов различных видов ИФН на клетку. И именно это остается основным аргументом для рассмотрения данной группы препаратов лишь как одного из направлений классической циторедуктивной терапии [42]. При этом отмечается, что даже такой результат, как молекулярный ответ на терапию в виде снижения аллельной нагрузки JAK2V617F, может быть временно достигнут и при применении руксолитиниба, и при применении классической циторедукции, например бусульфана. Все это обуславливает необходимость дальнейшего изучения как патогенетических особенностей МПН, так и различных видов болезнь-специфичной терапии [42].

Известно значение эффекторного пути JAK-STAT в передаче сигнала от поверхностных интерфероновых рецепторов к генам [72], однако данных, объясняющих различия в реализации сигнала от ИФН I и III типа, а также активацию различных генов при передаче сигнала от рецепторов ИФН- α и ИФН- γ , пока нет. Предполагаются наличие различных дополнительных путей проведения сигнала и их взаимодействие, однако на данный момент эти механизмы не изучены. Также требует дальнейшего изучения роль генов огромного семейства IFS (interferon-stimulated genes) [73].

В связи с отсутствием на данный момент единой теоретической модели молекулярно-генетического воздействия ИФН на клетку особый интерес представляют практические исследования, освещающие некоторые эффекты ИФН- α на отдельные клеточные популяции. Так, недавно была уточнена роль ИФН- α в регуляции мегакариопоэза и тромбоцитопоэза [74]. *In vitro*, а также *in vivo* (на модели с использованием химерных мышей) было показано, что ИФН α -2b, не уменьшая количество мегакариоцитов *in vitro*, значительно снижает количество тромбоцитов. Это объясняется подавлением поздних этапов дифференцировки мегакариоцитов, а не увеличением потребления или депонирования тромбоцитов. В одном из исследований разъяснены молекулярные механизмы, объясняющие замедление созревания мегакариоцитов: ИФН α -2b подавляет экспрессию гена *GATA-1*, а также угнетает образование белков p45NF-E2 и MafG [74]. Считается, что ген *GATA-1* принимает непосредственное участие в дифференцировке мегакариоцитов [74, 75], а белки p45NF-E2 и MafG связаны с формированием гранул и процессом отшнуровывания тромбоцитов [76, 77]. Описанные механизмы согласуются с результатами наблюдений за динамикой уровня

тромбоцитов при применении ИФН- α у пациентов с МПН [48–50, 56, 60, 62, 78–80].

A. Duke и соавт. в исследовании на нокаутных мышцах определили роль гена *Stat1* в регуляции эритропоэза. Было показано, что утрата гена *Stat1* приводит к потенцированию активированного мутацией JAK2V617F эритропоэза, а также вызывает перераспределение эритропоэза из костного мозга в селезенку [81]. N. Au-Yeung и соавт. показали, что рецепторы к ИФН- α активируют тирозинкиназы JAK1 и TYK2, которые, в свою очередь, фосфорилируют транскрипционные факторы *Stat1* и *Stat2* [82]. Был выявлен и другой механизм угнетения эритропоэза ИФН- α : подавление размножения миелоидных и эритроидных предшественников в костном мозге при фосфорилировании адаптивного белка Crk [83]. Эти исследования частично объясняют влияние ИФН на эритропоэз, когда его подавление является одной из целей терапии (например, при ИП) [48–50, 56, 60, 78, 79, 84].

Регуляторный фактор ИФН 8 (IRF8) и кодируемый им белок Icsbp играют ключевую роль в регуляции гранулопоэза. Уровень экспрессии Icsbp в гемопоэтических стволовых клетках коррелирует с активностью грануло- и монопоэза [85]. Гены-мишени Icsbp кодируют белки, вовлеченные в эффекторные функции гранулоцитов и моноцитов, такие как Toll-рецепторы, белки лизосом гранулоцитов и белки главного комплекса гистосовместимости 1-го класса [85–89]. При исследовании на нокаутных мышцах было показано, что потеря гена IRF8 приводит к экспансии клеток-предшественников грануломонопоэза, нарушает дифференцировку и способность к активации гранулоцитов и моноцитов, а также способность моноцитов к дифференцировке в антигенпрезентирующие клетки [88, 90–92]. В другой модели была показана способность Icsbp прерывать гранулоцитопоэз при реализации реакций врожденного иммунитета [93].

Приведенные новые данные лишь частично приближают нас к пониманию механизмов антимиело-пролиферативной активности препаратов ИФН- α и их способности индуцировать гематологическую ремиссию. Большинство работ, появившиеся после внедрения в терапию ПЭГ-ИФН, продемонстрировали их значительно большую активность в достижении клинико-лабораторного и молекулярного ответа. При этом следует отметить, что в эпоху терапии быстрорастворимыми рекомбинантными ИФН, т. е. фактически до открытия роли мутации в гене *JAK2* и внедрения методик ее качественного (после 2006–2008 гг.) и количественного (после 2012 г.) определения, самого понятия молекулярного ответа не существовало. При введении ПЭГ-ИФН равномерное высвобождение ИФН из комплекса с сополимером позволяет в течение нескольких (4–10) дней поддерживать терапевтическую концентрацию в периферической крови, что обуславливает увеличение эффективности терапии и снижение числа и выраженности неблагоприятных явлений.

В последние годы одним из общепринятых прогностических показателей, а также стандартов контроля эффективности терапии ИФН стал считаться уровень аллельной нагрузки JAKV617F. Так, при ИП уровень аллельной нагрузки JAKV617F, превышающий 50 % [94] или 75 % [95] коррелирует с 3,56-кратным повышением риска гемодинамически значимых тромбозов или тромбоэмболических кардиоваскулярных событий, а прогрессия по уровню JAKV617F демонстрирует взаимосвязь не только с выраженностью гематологических отклонений и спленомегалии, но и со степенью МФ [94, 96]. При ЭТ превышение только 25 % порога аллельной нагрузки уже сопряжено с нарастанием клинических признаков нарушений микроциркуляции и с 3-кратным увеличением риска артериальных тромбозов [97]. При этом в большинстве работ были подтверждены активность ПЭГ-ИФН в отношении контроля уровня аллельной нагрузки JAK2, а также наличие потенциальной возможности достижения молекулярного ответа, по сути достижения минимальной остаточной болезни у пациентов с МПН [48–50, 61, 62, 64–66, 78, 98].

Длительная терапия ИФН-α сопряжена не только с возможностью достижения гематологической и даже молекулярной ремиссии заболевания, но и вследствие незначительной в сравнении с другими циторедуктивными агентами миелотоксичности — со способностью снижения выраженности морфологических изменений в костном мозге и восстановлению относительно нормального гемопоэза, иногда сохраняющегося даже спустя несколько лет после прекращения лечения [62]. Положительная клиничко-лабораторная динамика ассоциирована с уменьшением степени МФ, снижением количества и морфологических изменений мегакариоцитов, регрессом спленомегалии [62, 99–102]. ИФН-α изменяет течение заболевания, обладая способностью подавления цитокиновых реакций, лежащих в основе механизмов прогрессирования [103]. Некоторые работы демонстрируют отсутствие появления новых мутаций на фоне терапии ИФН-α, т. е. остановку или, по крайней мере, задержку клональной эволюции МПН [62]. Данные эффекты реализуются за счет способности ИФН-α активировать естественные механизмы репарации ДНК и хромосом. Так, уже упоминавшийся регуляторный белок IRF8 активирует белки, участвующие в репарации ДНК — Fanconi C и F [104]. В другом исследовании было показано, что острый миелоидный лейкоз у нокаутных по гену *Icsbp* мышей развивался значительно чаще, чем у мышей с диким геномом [93]. Продemonстрирована также способность ИФН-α к активации белков, принимающих участие в процессе репарации ДНК, таких как ХРА, ХРВ, ХРС, ХРЕ, ХРД, ХРФ и ХРГ [105]. Эти процессы эволюционно обоснованы с позиций обеспечения защиты собственного генома от повреждений при наличии чужеродного генетического материала внутри клетки, инфицированной вирусом. Так, показано, что вирусное повре-

ждение ДНК способно запускать иммунный ответ, опосредованный интерферонами I типа [84].

Объяснение механизмов задержки клональной эволюции заболевания и участия в регуляции процессов репарации генетического материала может стать наиболее важным доказательством преимуществ интерферонотерапии перед терапией гидроксимочевой и другими синтетическими циторедуктивными агентами. Ведь до сих пор мы можем оперировать только результатами популяционных наблюдений, например доказательствами превосходства терапии ИФН над терапией гидроксимочевой в 5-летней беспрогрессивной выживаемости [106]. Однако благодаря уникальным свойствам современных препаратов ПЭГ-ИФН количество получающих их пациентов с МПН во всем мире неуклонно растет, даже несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний к применению. Накопление новых данных, прежде всего в плане увеличения длительности наблюдений, несомненно, будет способствовать появлению новых выводов об эффективности и безопасности этого направления терапии.

Как бы то ни было, на современном этапе препараты на основе ИФН-α остаются единственной фармакологической группой, способной изменить естественное течение заболевания и способствовать восстановлению нормального поликлонального кроветворения у пациентов с МПН. Это справедливо не только для ИП и ЭТ, клиничко-лабораторная картина которых на начальных этапах заболевания складывается преимущественно из неконтролируемой пролиферации различных звеньев миелопоэза, но и с учетом потенциальной возможности уменьшения степени костномозгового фиброза и частичного восстановления кроветворения в отношении даже фибротической стадии первичного МФ.

Приведенные факты мы считаем достаточным основанием для смены устоявшейся парадигмы длительного наблюдения за пациентами с МПН в ожидании возникновения общепринятых показаний к началу терапии в пользу возможно более ранней инициации специфического лечения для всех групп пациентов. Важной особенностью дизайна инициированного нами исследования было назначение терапии всем пациентам с подтвержденным диагнозом, вне зависимости от выраженности гематологических изменений, наличия симптомов и риска. Возможно, именно поэтому и при оценке результатов этого исследования, и при обобщении результатов нашего предыдущего опыта (всего обобщено более 50 случаев терапии ПЭГ-ИФН и более 40 — высокими дозами рекомбинантного ИФН при медиане возраста 62,5 года с соответствующим коморбидным фоном) у пациентов, достигших устойчивого гематологического и/или молекулярного ответа в период терапии ИФН, даже в условиях отмены обычно назначаемой неспецифической антитромботической профилактики не было зафиксировано повышенного риска тромбогеморрагических осложнений.

Заключение

Исходя из современного уровня знаний о патогенезе и течении классических Ph-негативных МПН, только раннее, не ориентированное на выраженность клинико-лабораторных изменений и стратификацию риска назначение эффективной патогенетической терапии может способствовать улучшению результатов лечения большинства пациентов с МПН, будучи при этом самостоятельной превентивной мерой профилактики прогрессирования и развития осложнений.

Сегодня лекарственные средства на основе ИФН- α остаются единственной потенциально доступной пациентам группой препаратов, которые могут изменить естественное течение заболевания и способствовать восстановлению нормального поликлонального кроветворения на всех этапах МПН. Как опубликованные другими авторами работы, так и наш собственный опыт

применения различных препаратов ИФН- α определяют необходимость внедрения в клиническую практику новых форм препаратов и разработки новых режимов их применения, прежде всего с позиций улучшения профиля безопасности терапии и удобства применения. Внедрение в практику нового отечественного препарата цеПЭГ-ИФН α -2b, обладающего рядом потенциальных преимуществ перед другими ПЭГ-ИФН, таких как превосходство по фармакокинетическим показателям, наличие 1 позиционного изомера, чистота лекарственной субстанции, более низкая стоимость, показавшего в нашем локальном исследовании как минимум сопоставимые с другими ПЭГ-ИФН эффективность и переносимость и при инициализации терапии, и при переходе с других видов интерферонотерапии, может стать новой вехой в совершенствовании помощи пациентам с МПЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6(4):372–5.
2. Goldman J.M. Chronic myeloid leukemia: reversing the chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28(3):363–5. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5587. PMID: 20008612.
3. Поляков А.С., Тыренко В.В., Носков Я.А. Клинико-лабораторные особенности различных видов интерферонотерапии классических Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий. *Гены и клетки* 2016;11(3):153–61. [Polyakov A.S., Tyrenko V.V., Noskov Y.A. Clinical and laboratory features of different types of interferon therapy classic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Geny i kletki* = Genes and cells 2016;11(3): 153–61 (In Russ.)].
4. Larsen T.S., Pallisgaard N., Møller M.B., Hasselbalch H.C. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007;79(6):508–15. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00960.x. PMID: 17961178.
5. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365(9464):1054–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9. PMID: 15781101.
6. Campbell P.J., Green A.R. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355(23):2452–66. DOI: 10.1056/NEJMra063728. PMID: 17151367.
7. Cazzola M., Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123(24):3714–9. DOI: 10.1182/blood-2014-03-530865. PMID: 24786775.
8. James C., Ugo V., Le Couédic J.P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144–8. DOI: 10.1038/nature03546. PMID: 15793561.
9. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347. PMID: 24325356.
10. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113. PMID: 15858187.
11. Levine R.L., Pardanan A., Tefferi A., Gilliland D.G. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):673–83. DOI: 10.1038/nrc2210. PMID: 17721432.
12. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7(4):387–97. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.023. PMID: 15837627.
13. Lundberg P., Karow A., Nienhold R. et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123(14):2220–8. DOI: 10.1182/blood-2013-11-537167. PMID: 24478400.
14. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542. PMID: 24325359.
15. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
16. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70. PMID: 10647931.
17. Frederiksen H., Farkas D.K., Christiansen C.F. et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood* 2011;118(25):6515–20. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348755. PMID: 22039256.
18. Singdong R., Siriboonpipittana T., Chareonsirisuthigul T. et al. Characterization and Prognosis Significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR Mutations in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(10):4647–53. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.10.4647. PMID: 27892678.
19. Passamonti F., Rumi E., Pietra D. et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*

- 2010;24(9):1574–9. DOI: 10.1038/leu.2010.148. PMID: 20631743.
20. Björn M.E., Hasselbalch H.C. The role of reactive oxygen species in myelofibrosis and related neoplasms. *Mediators Inflamm* 2015;2015:648090. DOI: 10.1155/2015/648090. PMID: 26538833.
21. Hasselbalch H.C., Björn M.E. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm* 2015;2015:102476. DOI: 10.1155/2015/102476. PMID: 26604428.
22. Hasselbalch H.C., Thomassen M., Riley C.H. et al. Whole blood transcriptional profiling reveals deregulation of oxidative and antioxidative defence genes in myelofibrosis and related neoplasms. Potential implications of downregulation of Nrf2 for genomic instability and disease progression. *PLoS One* 2014;9(11):e112786. DOI: 10.1371/journal.pone.0112786. PMID: 25397683.
23. Hasselbalch H.C. A role of NF-E2 in chronic inflammation and clonal evolution in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Leuk Res* 2014;38(2):263–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.07.002. PMID: 23932394.
25. Hasselbalch H.C. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development. *Leuk Res* 2013;37(2):214–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.10.020. PMID: 23174192.
26. Hasselbalch H.C. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer. *Blood* 2012;119(14):3219–25. DOI: 10.1182/blood-2011-11-394775. PMID: 22318201.
27. Hasselbalch H.C. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24(2):133–45. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.01.004. PMID: 23415024.
28. Hermouet S., Vilaine M. The JAK2 46/1 haplotype: a marker of inappropriate myelomonocytic response to cytokine stimulation, leading to increased risk of inflammation, myeloid neoplasm, and impaired defense against infection? *Haematologica* 2011;96(11):1575–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.055392. PMID: 22058280.
29. Kristinsson S.Y., Landgren O., Samuelsson J. et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95(7):1216–20. DOI: 10.3324/haematol.2009.020412. PMID: 20053870.
30. Marty C., Lacout C., Droin N. et al. A role for reactive oxygen species in JAK2 V617F myeloproliferative neoplasm progression. *Leukemia* 2013;27(11):2187–95. DOI: 10.1038/leu.2013.102. PMID: 23558526.
31. Skov V., Larsen T.S., Thomassen M. et al. Molecular profiling of peripheral blood cells from patients with polycythemia vera and related neoplasms: identification of deregulated genes of significance for inflammation and immune surveillance. *Leuk Res* 2012;36(11):1387–92. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.07.009. PMID: 22877729.
32. Skov V., Larsen T.S., Thomassen M. et al. Whole-blood transcriptional profiling of interferon-inducible genes identifies highly upregulated IFI27 in primary myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2011;87(1):54–60. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01618.x. PMID: 21447007.
33. Skov V., Thomassen M., Riley C.H. et al. Gene expression profiling with principal component analysis depicts the biological continuum from essential thrombocythemia over polycythemia vera to myelofibrosis. *Exp Hematol* 2012;40(9):771–80. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.05.011. PMID: 22659388.
34. Feenstra J.M., Rumi E., Pietra D. et al. Whole exome sequencing reveals clonal evolution of myeloproliferative neoplasms to acute myeloid leukemia. *ASH abstr. Blood* 2015;126(23):1626.
35. Barosi G., Rosti V., Bonetti E. et al. Evidence that prefibrotic myelofibrosis is aligned along a clinical and biological continuum featuring primary myelofibrosis. *PLoS One* 2012;7(4):e35631. DOI: 10.1371/journal.pone.0035631. PMID: 22536419.
36. Barosi G. Essential thrombocythemia vs. early/prefibrotic myelofibrosis: why does it matter. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27(2):129–40. DOI: 10.1016/j.beha.2014.07.004. PMID: 25189724.
37. Hasselbalch H.C. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: the advanced phase of an untreated disseminated hematological cancer. *Leuk Res* 2009;33(1):11–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.002. PMID: 18632152.
38. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008;22(1):3–13. DOI: 10.1038/sj.leu.2404946. PMID: 17882283.
39. Berlin N.I. Prologue: polycythemia vera. The closing of the Wasserman-Polycythemia Vera Study Group era. *Semin Hematol* 1997;34(1):1–5. PMID: 9025156.
40. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелолипролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 190 с. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, 2016, 190 p. (In Russ.)].
41. Barosi G., Tefferi A., Besses G. et al. Clinical end points for drug treatment trials in BCR-ABL1-negative classic myeloproliferative neoplasms: consensus statements from European LeukemiaNET (ELN) and International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT). *Leukemia* 2015;29(1):6–20. DOI: 10.1038/leu.2014.250. PMID: 25151955.
42. Carlson R.W. The NCCN 22nd Annual Conference: Discussing Treatment Disparities, the Doctor – Patient Relationship, the Latest NCCN Guidelines Updates, and More. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(5S):653–4. PMID: 28515239.
43. Tefferi A., Vannucchi A., Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8(1):3. DOI: 10.1038/s41408-017-0042-7. PMID: 29321547.
44. Mascarenhas J., Mesa R., Prchal J., Hoffman R. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. *Haematologica* 2014;99(6):945–9. DOI: 10.3324/haematol.2014.106013. PMID: 24881037.
45. Wolfe L. Ruxolitinib in Myelofibrosis and Polycythemia Vera. *J Adv Pract Oncol* 2016;7(4):436–44. PMID: 29226001.
46. Mesa R.A., Vannucchi A.M., Mead A. et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(5):225–36. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30027-3. PMID: 28336242.
47. Поляков А.С., Тыренко В.В., Носков Я.А. Нарушения гемостаза при миелолипролиферативных новообразованиях. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов 2017;15(2):46–47. [Polyakov A.S., Tyrenko V.V., Noskov Y.A. Hemostasis disorders in myeloproliferative neoplasms. Tromby, krvotochivost i bolezni sudov = Thrombi, bleeding and vascular disorders 2017;15(2):46–7. (In Russ.)].
48. Barbui T., De Stefano V. Management of venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2017;24(2):108–14. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000312. PMID: 27875375.

49. Тыренко В.В., Поляков А.С., Носков Я.А., Ковалев А.В. Совершенствование противоопухолевой иммунотерапии миелопролиферативных неоплазий у спортсменов-ветеранов старшего возраста. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта 2016;6(136):158–62. [Tyrenko V.V., Polyakov A.S., Noskov Y.A., Kovalev A.V. Improving the antitumor immunotherapy of myeloproliferative neoplasms among veteran athletes. Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta = Scientific notes of the P.F. Lesgaft University 2016;6(136):158–62 (In Russ.)].
50. Носков Я.А. Клинико-лабораторные особенности течения миелопролиферативных неоплазий на фоне различных видов интерферонотерапии: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. 136 с. [Noskov Y.A. Clinical and laboratory features of myeloproliferative disorders during different types of interferon therapy. Dissertation. St. Petersburg, 2016. (In Russ.)].
51. Поляков А.С., Носков Я.А., Петрова О.Р., Голубцов О.Ю. Перспективная интерферонотерапия Ph-негативных миелопролиферативных новообразований: цеpegинтерферон α -2b (Альгерон®). Боткинские чтения. Санкт-Петербург, 2017. С. 213–215. [Polyakov A.S., Noskov Y.A., Petrova O.R., Golubtsov O.Yu. Perspective interferon therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms: cepeginterferon α -2b (Algeron®). Botkinskie chteniya (conference), 2017, St. Petersburg. P. 213–215 (In Russ.)].
52. Le Bousse-Kerdilès M.C. Primary myelofibrosis and the “bad seeds in bad soil” concept. Fibrogenesis Tissue Repair 2012;5(Suppl 1):S20. DOI: 10.1186/1755-1536-5-S1-S20. PMID: 23259918.
53. Christensen A.S., Møller J.B., Hasselbalch H.C. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Leuk Res 2014;38(4):490–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.014. PMID: 24630365.
54. Farmer S., Horváth-Puhó E., Vestergaard H. et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and risk of osteoporotic fractures; a nationwide population-based cohort study. Br J Haematol 2013;163(5):603–10. DOI: 10.1111/bjh.12581. PMID: 24111669.
55. Hasselbalch H.C. Perspectives on the impact of JAK-inhibitor therapy upon inflammation-mediated comorbidities in myelofibrosis and related neoplasms. Expert Rev Hematol 2014;7(2):203–16. DOI: 10.1586/17474086.2013.876356. PMID: 24524202.
56. Silver R.T. A new treatment for polycythemia vera: recombinant interferon α . Blood 1990;76(4):664–5. PMID: 2383649.
57. Gisslinger H., Zagrijtschuk O., Buxhofer-Ausch V. et al. Ropeginterferon α -2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood 2015;126(15):1762–70. DOI: 10.1182/blood-2015-04-637280. PMID: 26261238.
58. Gowin K., Thapaliy P., Samuelson J. et al. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. Haematologica 2012;97(10):1570–3. DOI: 10.3324/haematol.2011.061390. PMID: 22419578.
59. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S. et al. Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 2008;112(8):3065–72. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143537. PMID: 18650451.
60. Quintás-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshouri T. et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. Blood 2013;122(6):893–901. DOI: 10.1182/blood-2012-07-442012. PMID: 23782935.
61. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. et al. Pegylated interferon α -2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol 2009;27(32):5418–24. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6075. PMID: 19826111.
62. Stauffer Larsen T., Iversen K.F., Hansen E. et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon α . Leuk Res 2013;37(9):1041–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.012. PMID: 23827351.
63. Utke Rank C., Weis Bjerrum O., Larsen T.S. et al. Minimal residual disease after long-term interferon- α 2 treatment: a report on hematological, molecular and histomorphological response patterns in 10 patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leuk Lymphoma 2015, Jun 18:1–7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3109/10428194.2015.1049171. PMID: 25956046.
64. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 01.02.2018). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. [The state register of the maximum selling prices for medications included in the list of vital and essential medicines(as of 01.02.2018). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (In Russ.)].
65. Hasselbalch H.C. A new era for IFN- α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Expert Rev Hematol 2011;4(6):637–55. DOI: 10.1586/EHM.11.63. PMID: 22077528.
66. Kiladjian J.J., Giraudier S., Cassinat B. Interferon- α for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. Leukemia 2016;30(4):776–81. DOI: 10.1038/leu.2015.326. PMID: 26601783.
67. Silver R.T., Kiladjian J.J., Hasselbalch H.C. Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. Expert Rev Hematol 2013;6(1):49–58. DOI: 10.1586/ehm.12.69. PMID: 23373780.
68. Birgegard G. Advances and challenges in the management of essential thrombocythemia. Ther Adv Hematol 2015;6(3):142–56. DOI: 10.1177/2040620715580068. PMID: 26137205.
69. Latagliata R., Spadea A., Cedrone M. et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. Cancer 2012;118(2):404–9. DOI: 10.1002/cncr.26194. PMID: 21692060.
70. Massa M., Campanelli R., Fois G. et al. Reduced frequency of CD4⁺CD25⁺+CD127^{low/-} FOXP3⁺ regulatory T-cells in patients with primary myelofibrosis. ASH abstract. Blood 2015;126(23):2809.
71. Parampalli Jaynaranayana S., Stübgen T., Cornez I. et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol 2015;169(6):824–33. DOI: 10.1111/bjh.13373. PMID: 25824483.
72. Spivak J.L., Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. Expert Rev Anticancer Ther 2011;11(3):403–14. DOI: 10.1586/era.11.10. PMID: 21417854.
73. Bailey A.D., Gray L.T., Pavelitz T. et al. The conserved Cockayne syndrome B-piggyBac fusion protein (CSB-PGBD3) affects DNA repair and induces both interferon-like and innate antiviral responses in CSB-null cells. DNA Repair(Amst) 2012;11(5):488–501. DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.02.004. PMID: 22483866.

74. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H. et al. Interferon- α 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood* 2008;112(3):542–50. DOI: 10.1182/blood-2007-12-125906. PMID: 18523149.
75. Shivdasani R.A., Fujiwara Y., McDevitt M.A., Orkin S.H. A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. *EMBO J* 1997;16(13):3965–74. DOI: 10.1093/emboj/16.13.3965. PMID: 9233806.
76. Muntean A.G., Pang L., Poncz M. et al. Cyclin D–Cdk4 is regulated by GATA-1 and required for megakaryocyte growth and polyploidization. *Blood* 2007;109(12):5199–207. DOI: 10.1182/blood-2006-11-059378. PMID: 17317855.
77. Igarashi K., Kataoka K., Itoh K. et al. Regulation of transcription by dimerization of erythroid factor NF-E2 p45 with small Maf proteins. *Nature* 1994;367(6463):568–72. DOI: 10.1038/367568a0. PMID: 8107826.
78. Shivdasani R.A., Rosenblatt M.F., Zucker-Franklin D. et al. Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development. *Cell* 1995;81(5):695–704. PMID: 7774011.
79. Hasselbalch H.C., Kiladjan J.J., Silver R.T. Interferon α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2011;29(18):e564–5. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6238. PMID: 21576637.
80. Them N.C., Bagienski K., Berg T. et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon α -2b. *Am J Hematol* 2015;90(4):288–94. DOI: 10.1002/ajh.23928. PMID: 25545244.
81. Verger E., Cassinat B., Dosquet C. et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood* 2015;126(24):2585–92. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659060. PMID: 26486786.
82. Duek A., Lundberg P., Shimizu T. et al. Loss of Stat1 decreases megakaryopoiesis and favors erythropoiesis in a JAK2–V617F-driven mouse model of MPNs. *Blood* 2014;123(25):3943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514208. PMID: 24820309.
83. Au-Yeung N., Mandhana R., Horvath C.M. Transcriptional regulation by STAT1 and STAT2 in the interferon JAK-STAT pathway. *JAKSTAT* 2013;2(3):e23931. DOI: 10.4161/jkst.23931. PMID: 24069549.
84. Platanias L.C., Uddin S., Bruno E. et al. CrkL and CrkII participate in the generation of the growth inhibitory effects of interferons on primary hematopoietic progenitors. *Exp Hematol* 1999;27(8):1315–21. PMID: 10428508.
85. Härtlova A., Erttmann S.F., Raffi F.A. et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity. *Immunity* 2015;42(2):332–43. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.012. PMID: 25692705.
86. Scheller M., Foerster J., Heyworth C.M. et al. Altered development and cytokine responses of myeloid progenitors in the absence of transcription factor, interferon consensus sequence binding protein. *Blood* 1999;94(11):3764–71. PMID: 10572090.
87. Eklund E.A., Kakar R. Recruitment of CBP by PU. 1, IRF1 and ICSBP is necessary for gp91phox and p67phox expression. *Immunol* 1999;163(11):6095–105. PMID: 10570299.
88. Eklund E.A., Jalava A., Kakar R. PU.1, interferon regulatory factor 1, and interferon consensus sequence binding protein cooperate to increase gp91phox expression. *J Biol* 1998;273(22):13957–65. PMID: 9593745.
89. Kurotaki D., Osato N., Nishiyama A. et al. Essential role of the IRF8–KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. *Blood* 2013;121(10):1839–49. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437863. PMID: 23319570.
90. Rehli M., Poltorak A., Schwarzfischer L. et al. PU.1 and interferon consensus sequence-binding protein regulate the myeloid expression of the human Toll-like receptor 4 gene. *J Biol Chem* 2000;275(13):9773–81. PMID: 10734131.
91. Huang W., Saberwal G., Horvath E. et al. Leukemia associated, constitutively active mutants of SHP2 protein tyrosine phosphatase inhibit NF1-transcriptional activation by the interferon consensus sequence binding protein. *Mol Cell Biol* 2006;26(17):6311–32. DOI: 10.1128/MCB.00036-06. PMID: 16914719.
92. Kakar R., Kautz B., Eklund E.A. JAK2 is necessary and sufficient for interferon-induced transcription of the gene encoding gp91PHOX. *J Leukoc Biol* 2005;77(1):120–7. DOI: 10.1189/jlb.0704429. PMID: 15496449.
93. Konieczna I., Horvath E., Wang H. et al. Constitutive activation of SHP2 cooperates with ICSBP-deficiency to accelerate progression to acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2008;118(3):853–67. DOI: 10.1172/JCI133742. PMID: 18246201.
94. Hu L., Huang W., Hjort E.E. et al. The Interferon Consensus Sequence Binding Protein(Icsbp/Irf8) Is Required for Termination of Emergency Granulopoiesis. *J Biol Chem* 2016;291(8):4107–20. DOI: 10.1074/jbc.M115.681361. PMID: 26683374.
95. Carobbio A., Finazzi G., Antonioli E. et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2009;37(9):1016–21. DOI: 10.1016/j.exphem.2009.06.006. PMID: 19559071.
96. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2 (V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21(9):1952–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404854. PMID: 17625606.
97. Silver R.T., Vandris K., Wang Y.L. et al. JAK2(V617F) allele burden in polycythemia vera correlates with grade of myelofibrosis, but is not substantially affected by therapy. *Leuk Res* 2011;35(2):177–82. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.06.017. PMID: 20650526.
98. Antonioli E., Guglielmelli P., Poli G. et al. Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2008;93(1):41–8. DOI: 10.3324/haematol.11653. PMID: 18166784.
99. Kiladjan J.J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011;117(18):4706–15. DOI: 10.1182/blood-2010-08-258772. PMID: 21389325.
100. Hasselbalch H.C., Larsen T.S., Riley C.H. et al. Interferon- α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Status and perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12(3):392–419. PMID: 21143149.
101. Hasselbalch H.C., Silver R.T. Interferon in polycythemia vera and related neoplasms. Can it become the treatment of choice without a randomized trial? *Expert Rev Hematol* 2015;8(4):439–45. DOI: 10.1586/17474086.2015.1045409. PMID: 25996953.
102. Pizzi M., Silver R.T., Barel A., Orazi A. Recombinant interferon- α in myelofibrosis reduces bone marrow fibrosis, improves its morphology and is associated with clinical response. *Mod Pathol* 2015;28(10):1315–23. DOI: 10.1038/modpathol.2015.93. PMID: 26271725.
103. Silver R.T., Vandris K., Goldman J.J. Recombinant interferon- α may retard

- progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood* 2011;117(24):6669–72. DOI: 10.1182/blood-2010-11-320069. PMID: 21518929.
104. Silver R.T. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- α . *Cancer* 2006;107(3):451–8. DOI: 10.1002/cncr.22026. PMID: 16804923.
105. Saberwal G., Horvath E., Hu L. et al. The interferon consensus sequence binding protein (ICSBP/IRF8) activates transcription of the FANCF gene during myeloid differentiation. *J Biol Chem* 2009;284(48):33242–54. DOI: 10.1074/jbc.M109.010231. PMID: 19801548.
106. Bailey A.D., Gray L.T., Pavelitz T. et al. The conserved Cockayne syndrome B-piggyBac fusion protein (CSB-PGBD3) affects DNA repair and induces both interferon-like and innate antiviral responses in CSB-null cells. *DNA Repair (Amst)* 2012;11(5):488–501. DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.02.004. PMID: 22483866.
107. Huang B.T., Zeng Q.C., Zhao W.H. et al. Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res* 2014;38(10):1177–83. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.06.019. PMID: 25069759.

Вклад авторов

А.С. Поляков: концепция, интерпретация данных, дизайн и написание статьи, сбор данных;
 Я.А. Носков: концепция, интерпретация данных, проведение статистического анализа, дизайн и написание статьи, сбор данных;
 В.В. Тыренко: концепция, окончательное одобрение рукописи;
 А.С. Лапшова: проведение статистического анализа, участие в написании статьи;
 А.В. Ковалев: проведение статистического анализа, участие в написании статьи

Authors' contributions

A.S. Polyakov: concept, interpretation of data, design and article writing, data collection;
 Y.A. Noskov: concept, interpretation of data, statistical analysis, design and article writing, data collection;
 V.V. Tyrenko: concept, final approval of the article;
 A.S. Lapshova: statistical analysis, article writing;
 A.V. Kovalev: statistical analysis, article writing

ORCID авторов

А.С. Поляков: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>

ORCID of authors

A.S. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.02.2018. **Принята к публикации:** 15.03.2018

Article received: 15.02.2018. **Accepted for publication:** 15.03.2018