

Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве

О.Ю. Виноградова^{1,2,3}, М.М. Панкрашкина¹, Д.И. Шихбабаева¹, М.В. Черников¹, А.Л. Неверова¹, В.Л. Иванова¹, Е.А. Никитин¹, Е.В. Усикова¹, В.В. Птушкин^{1,2,3}

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ольга Юрьевна Виноградова olgavinz@mail.ru

Введение. На протяжении многих лет основными целями лечения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований являлись сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. Как правило, это не приводило к существенному увеличению продолжительности жизни при первичном миелофиброзе и снижению риска развития фиброза у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. К настоящему времени создан новый класс таргетных препаратов – ингибиторы JAK2, обладающие патогенетическим действием. Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность первого зарегистрированного препарата данного класса руксолитиниба: быстрое снижение симптомов опухолевой интоксикации, симптомов, связанных с развитием спленомегалии, увеличение показателей общей выживаемости. Известно, что данные, полученные в ходе клинических исследований лекарственных средств, могут отличаться от результатов в рамках обычной клинической практики. В реальной практике препараты используются у значительно более широкой разнородной популяции больных, менее ограниченной, прежде всего, по возрастным и коморбидным характеристикам, возможен анализ когорт с включением большого числа клинических случаев при длительном периоде наблюдения. В связи с этим большой интерес представляет реальный клинический опыт длительного применения руксолитиниба у пациентов, набор которых сужен лишь клиническими противопоказаниями к назначению препарата.

Цель исследования – представить собственный опыт таргетной терапии миелофиброза и сопоставить полученные результаты с данными клинических исследований.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы данные 141 пациента (67 (47,5 %) мужчин и 74 (52,5 %) женщин) с миелофиброзом в хронической фазе, получавших руксолитиниб. Из них у 109 (69 %) пациентов диагностирован первичный миелофиброз, у 26 (16 %) – постполицитемический, у 6 (4 %) – посттромбоцитемический. Медиана возраста к моменту начала терапии – 62 (18–84) года. Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба – 79 (1–401) мес. В соответствии с критериями Динамической международной шкалы оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) 13 % пациентов отнесены к группе низкого риска, 38 % – промежуточного-1, 36 % – промежуточного-2, 13 % – высокого риска. У большинства пациентов (52 %) имел место фиброз костного мозга III степени.

Результаты. Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 18 (1–115) мес. Купирование симптомов интоксикации наблюдали у 74 (81 %) из 91 больного, уменьшение размера селезенки – у 81 % (у 25 % пациентов размер селезенки нормализовался). Прирост медианы уровня гемоглобина составил 15 %. Доля гемотрансфузионных больных сократилась в 4 раза (с 39 до 9 %). У большинства пациентов с исходными высоким и низким уровнями тромбоцитов их средний уровень нормализовался. Полный клинико-гематологический ответ был достигнут в 16 % ($n = 23$) случаев, частичный ответ – в 26 % ($n = 37$), клиническое улучшение – в 21 % ($n = 30$), стабилизация заболевания – в 33 % ($n = 46$). Не был получен ответ у 1 (1 %) больного, в 3 (3 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания. На момент проведения анализа 81 (57 %) из 141 пациента продолжал лечение руксолитинибом. У 33 (22 %) пациентов летальный исход связан с сопутствующими заболеваниями, из них 20 (14 %) больных погибли от доказанной инфекции COVID-19. Общая выживаемость составила: 1-летняя – 81 %, 2-летняя – 73 %, 5-летняя – 50 %. Общая выживаемость без учета смертей из-за COVID-19: 1-летняя – 92 %, 2-летняя – 85 %, 5-летняя – 70 %. Неблагоприятными предикторами плохого прогноза общей выживаемости явились массивная спленомегалия и высокая степень фиброза.

Заключение. В рутинной гематологической практике таргетная терапия ингибитором янус-киназ руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом показала высокую эффективность. Самым быстрым эффектом руксолитиниба можно признать значительное уменьшение выраженности общих симптомов и степени спленомегалии. Прием препарата переносится в целом удовлетворительно. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

при лечении миелофиброза руксолитинибом в рутинной клинической практике соответствуют результатам международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, постполицитемический миелофиброз, посттромбоцитемический миелофиброз, JAK2V617F, руксолитиниб, клиническая практика, таргетная терапия

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Шихбабаева Д.И. и др. Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве. Онкогематология 2022;17(4):94–105. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105

Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience

O.Yu. Vinogradova^{1,2,3}, M.M. Pankrashkina¹, D.I. Shikhabaeva¹, M.V. Chernikov¹, A.L. Neverova¹, V.L. Ivanova¹, E.A. Nikitin¹, E.V. Usikova¹, V.V. Ptushkin^{1,2,3}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

³Department of Hematology, Oncology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Olga Yur'evna Vinogradova olgavinz@mail.ru

Background. For many years the primary aim of treatment strategy for Ph-negative myeloproliferative neoplasms has been to restrain disease progression, with lasting relief and management of symptoms to improve patients' quality of life. Generally, this did not lead to a significant increase in life expectancy with primary myelofibrosis and didn't decrease the risk of fibrosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. To date a new class of targeted drugs has been developed, it is JAK2 inhibitors with pathogenetic effects. The results of clinical trials showed the high efficacy of the first registered drug of this kind – ruxolitinib – that includes a faster reduction in the symptoms of tumor intoxication and in symptoms associated with the development of splenomegaly and increase in the overall survival rates. It is known that the data obtained during clinical trials of medicines may differ from the results obtained in routine clinical practice. In actual practice drugs are used in a much wider heterogeneous population of patients, less limited first of all by age and comorbid characteristics. It is possible to analyze cohorts of patients including a larger number of clinical cases with a longer follow-up period. In this regard of great interest is the actual clinical experience of long-term use of ruxolitinib in patients whose set is limited only by clinical contraindications for prescribing the drug.

Aim. To present our own actual experience of targeted therapy of myelofibrosis and compare the results obtained with the data of clinical trials.

Materials and methods. Our analysis includes data from 141 patients (67 (47.5 %) men and 74 (52.5 %) women) in a chronic phase myelofibrosis. All patients received ruxolitinib. Of these, 109 (69 %) patients had primary myelofibrosis, 26 (16 %) – postpolycythemia myelofibrosis, 6 (4 %) – postessential thrombocythemia myelofibrosis. The median age at the start of therapy was 62 (18–84) years. The median disease duration before ruxolitinib was prescribed – 79 (1–401) months. According to the DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) criteria, 13 % of patients were assigned to the low risk group, 38 % – to the intermediate-1, 36 % – to the intermediate-2, 13 % – to the high risk group. Most patients (52 %) had grade 3 bone marrow fibrosis.

Results. The median duration of treatment was 18 (range from 1 to 115) months. Symptoms of intoxication were relieved 74 (81 %) of 91 patients, the spleen size decreased in 81 % of patients (the spleen size returned to normal in 25 % of patients). The increase in the median hemoglobin level was 15 %. The proportion of patients requiring blood transfusion decreased by 4 times (from 39 to 9 %). Mean platelet levels normalized in most patients with baseline high and low platelet levels. A complete clinical and hematological response was achieved in 16 % ($n = 23$) of cases, a partial response – in 26 % ($n = 37$) of cases, clinical improvement – in 21 % ($n = 30$), disease stabilization – in 33 % ($n = 46$) of cases. No response was received in 1 (1 %) patient and in 3 (3 %) cases there was progression of the disease. At the time of analysis, 81 (57 %) of 141 patients were continuing the ruxolitinib treatment. The fatal outcome in 33 (22 %) patients was associated with concomitant diseases, among which 20 (14 %) died from proven COVID-19 infection. Overall survival: 1-year 81 %, 2-year 73 %, 5-year 50 %. Overall survival excluding deaths due to COVID-19: 1-year 92 %, 2-year 85 %, 5-year 70 %. Massive splenomegaly and a high degree of fibrosis were unfavorable predictors of prognosis of overall survival.

Conclusion. Target therapy with Janus kinase inhibitor ruxolitinib has demonstrated high efficacy in patients with myelofibrosis in routine clinical practice. The most rapid effect ruxolitinib had on the spleen size and the symptoms of intoxication. Tolerability of ruxolitinib therapy was generally satisfactory. The overall and progression-free survival rates in patients with myelofibrosis, receiving ruxolitinib in the clinical setting was consistent with the results of international multicenter clinical trials.

Keywords: primary myelofibrosis, postpolycythemic myelofibrosis, postthrombocytopenic myelofibrosis, JAK2V617F, ruxolitinib, clinical practice, target therapy

For citation: Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Shikhbabaeva D.I. et al. Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):94–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105

Введение

На протяжении многих лет основным лекарственным методом терапии классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза (МФ)) в хронической фазе являлось циторедуктивное воздействие цитостатиков (наиболее часто использовалась гидроксимочевина) и препаратов группы интерферонов α , а также средств, обладающих антиагрегантным/антикоагулирующим эффектом. Основными целями такой стратегии лечения были сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. Как правило, это не приводило к существенному увеличению продолжительности жизни при первичном МФ и снижению риска развития фиброза у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией.

К настоящему времени во многом расшифрованы молекулярно-генетические механизмы развития миелопролиферативных новообразований, создан новый класс таргетных препаратов — ингибиторы JAK2, обладающие патогенетическим действием. Так, первый зарегистрированный препарат данного класса руксолитиниб оказывает влияние и на активированную вследствие мутации V617F янус-киназу JAK2, и на «дикий» тип белков семейства JAK. В связи с этим препарат может быть эффективным при лечении больных МФ, как JAK2V617F-положительных, так и имеющих JAK2-отрицательный статус.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность руксолитиниба. Уже в первые месяцы наблюдения за пациентами препарат приводил к быстрому снижению симптомов опухолевой интоксикации и симптомов, связанных с развитием спленомегалии [1]. Руксолитиниб вызывает редукцию опухолевого клона, что ведет к уменьшению проявлений заболевания, а также имеет удовлетворительную переносимость и приемлемую токсичность. Наиболее значимым результатом его применения явилось увеличение показателей общей выживаемости (более чем в 3 раза) по сравнению с плацебо или традиционной терапией. Впервые у больных с первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим МФ удалось уменьшить риск смерти [2].

Известно, что данные клинических исследований лекарственных препаратов могут отличаться от результатов, полученных в рамках обычной клинической практики. Как правило, это связано с ограничением отбора больных в клинические исследования в строгом

соответствии с критериями включения и исключения и числом больных, прописанным в условиях протоколов. Наблюдение за пациентами в рамках клинических исследований часто непродолжительно по времени. В реальной практике препараты используются у значительно более широкой разнородной популяции больных, менее ограниченной, прежде всего, по возрастным и коморбидным характеристикам, возможен анализ когорт с включением большого количества клинических случаев при длительном периоде наблюдения. Поэтому результаты исследований в реальной клинической практике, с одной стороны, могут служить подтверждением данных клинических исследований, с другой — отражают неоднородность всех получающих лечение пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями, пожилого возраста и др. Кроме этого, могут быть получены сведения о проводимых фактически режимах терапии, включая дозу, продолжительность, использование ресурсов [3].

В связи с этим большой интерес представляет реальный клинический опыт применения руксолитиниба у пациентов, набор которых сужен лишь клиническими противопоказаниями к назначению препарата. Ранее в России были опубликованы многоцентровые данные, полученные на начальных этапах наблюдения за сравнительно небольшими когортами больных с миелопролиферативными новообразованиями, принимающих руксолитиниб [4, 5]. К настоящему времени получен больший опыт использования таргетной терапии данной патологии у пациентов Московского городского гематологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ.

Цель исследования — представить собственный опыт таргетной терапии МФ и сопоставить полученные результаты с данными клинических исследований.

Материалы и методы

В рамках проспективного исследования, оценивающего клинические исходы у пациентов МФ в условиях реальной клинической практики, проанализированы данные 141 пациента (67 (47,5 %) мужчин и 74 (52,5 %) женщин) с МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб. Из них у 109 (69 %) пациентов диагностирован первичный МФ, у 26 (16 %) — постполицитемический, у 6 (4 %) — посттромбоцитемический.

Верификацию диагноза первичного МФ проводили на основании критериев Всемирной организации здравоохранения относительно диагностики и терапии миелопролиферативных новообразований (2016) [6],

диагноза постполицитемического, посттромбоцитического МФ — на основании критериев А. Tefferi и соавт. (2007) [7].

Обязательным для установления диагноза МФ (первичного, постполицитемического, посттромбоцитического) являлось его гистологическое подтверждение.

Медиана возраста пациентов к моменту начала терапии руксолитинибом составила 62 (18–84) года. Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 79 (1–401) мес.

До назначения руксолитиниба 69 (49 %) больных получали гидроксимочевину, 7 (4,9 %) — препараты интерферона α , 65 (46 %) — оба препарата. Во всех случаях была зарегистрирована резистентность или непереносимость ранее проведенного лечения.

К моменту начала терапии руксолитинибом 52 (37 %) из 141 пациента нуждались в гемотрансфузиях, у 110 (78 %) имелись симптомы опухолевой интоксикации. Увеличение размера селезенки (нижний край выступает из-под реберной дуги) выявлено в 127 (90 %) случаях. Массивная спленомегалия (нижний край селезенки выступает из-под реберной дуги более чем на 10 см) отмечалась у 89 (63 %) пациентов.

Оценку рисков проводили по Динамической международной шкале оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) и Мутационной международной прогностической шкале (Mutation International Prognostic Scoring System, MIPSS) [8–11]. По шкале DIPSS основная часть пациентов были отнесены к группам промежуточного-1 (38 %) и промежуточного-2 (36 %) риска. В соответствии с критериями MIPSS большинство больных (50 %) соответствовали группе промежуточного-2 риска. У большинства пациентов (52 %) имел место фиброз костного мозга III степени. Распределение пациентов с МФ по группам риска и степени фиброза приведено в табл. 1, 2.

Таблица 1. Распределение больных по шкалам DIPSS и MIPSS, %

Table 1. Distribution of patients according to DIPSS and MIPSS scales, %

Риск Risk	DIPSS (n = 141)	MIPSS (n = 62)
Низкий Low	13	11
Промежуточный-1 Intermediate-1	38	28
Промежуточный-2 Intermediate-2	36	50
Высокий High	13	11

Примечание. DIPSS — Динамическая международная шкала оценки прогноза; MIPSS — Мутационная международная прогностическая шкала.

Note. DIPSS — Dynamic International Prognostic Scoring System; MIPSS — Mutation International Prognostic Scoring System.

У 117 (75 %) из 141 пациента выявлена мутация JAK2V617F, у 28 (18 %) — в гене *CALR*, у 3 (2 %) — в гене *MPL*. У 3 (2 %) пациентов имел место тройной отрицательный статус.

Обследование на наличие мутаций в генах эпигенетических регуляторов проведено 62 пациентам. Эпигенетические мутации выявлены у 17 (27 %) больных, в том числе мутации в гене *ASXL1* — у 15 (24 %), в гене *IDH1* — у 1 (2 %), в гене *EZH2* — у 1 (2 %), в гене *TET2* — у 1 (2 %).

Стандартное цитогенетическое исследование (G-band) выполнено 79 пациентам. В 39 (49 %) случаях выявлен нормальный кариотип. В остальных случаях имели место качественные и/или количественные изменения кариотипа. Цитогенетические характеристики пациентов с МФ представлены в табл. 3.

Таблица 2. Распределение больных по степени фиброза

Table 2. Distribution of patients according to fibrosis degree

Степень фиброза Fibrosis degree	%
I	9
II	39
III	52

Стартовую дозу руксолитиниба определяли с учетом уровня тромбоцитов: при числе тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ руксолитиниб применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки, $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ — 15 мг 2 раза в сутки, более $200 \times 10^9/\text{л}$ — 20 мг 2 раза в сутки [12].

Коррекция дозы руксолитиниба допускалась в зависимости от возникновения нежелательных явлений и ответа на лечение.

Оценку эффективности терапии проводили в соответствии с критериями ответа IWG-MRT и ELN [13]. Для выполнения анализа была создана база данных в табличном процессоре Excel 2016.

Результаты

Медиана продолжительности терапии составила 18 (1–115) мес.

Результаты исследования продемонстрировали клинически значимое и стойкое уменьшение симптоматики уже через 1 мес после начала лечения.

При анализе динамики клинических проявлений к 12 мес терапии руксолитинибом наблюдалось купирование симптомов интоксикации (немотивированное повышение температуры тела, снижение массы тела, профузная ночная потливость) у 74 (81 %) из 91 больного, имеющего симптомы на момент начала терапии и достигшего срока лечения 12 мес. Остальные пациенты отмечали значительное снижение выраженности опухолевой интоксикации. Эта динамика сохранялась и после года терапии.

Таблица 3. Цитогенетические характеристики пациентов с миелофиброзом

Table 3. Cytogenetic characteristics of myelofibrosis patients

Цитогенетическая характеристика Cytogenetic characteristic	n	%
Нормальный кариотип Normal karyotype	39	49
Нет митозов No mitoses	17	22
Делеция 13q 13q deletion	3	4
Трисомия 8 Trisomy 8	2	2
Трисомия 9 Trisomy 9	2	2
46,XY,del(20)(q12)	1	1
46,XX,+1,del(1;15)(q10;q10)	1	1
46,XX,+1,del(1;13)	1	1
del20,t(6;15)	1	1
t(10;12)	1	1
t(1;7)	1	1
t(1;5)	1	1
Инсерция 7, трисомия 21 Insertion 7, trisomy 21	1	1
Моносомия 1, моносомия 14 Monosomy 1, monosomy 14	1	1
Делеция 11q 11q deletion	1	1
Комплексный кариотип Complex karyotype	1	1
Трисомия 1 Trisomy 1	1	1
Патология хромосом 1, 9 Chromosomes 1, 9 abnormalities	1	1
Структурные нарушения хромосомы 18 Chromosome 18 structural abnormalities	1	1

Снижение выраженности симптомов сопровождалось улучшением общего самочувствия, повышением аппетита, уменьшением кахексии и трофологической недостаточности. Усредненный прирост массы тела пациентов за 12 мес терапии составил 6,4 кг (на 9 %), достигнув максимума к 30 мес терапии – 10,9 кг (на 16 %). В дальнейшем отмечалась стабилизация показателя. Динамика массы тела в течение года терапии руксолитинибом представлена на рис. 1.

Наиболее быстро и отчетливо действие руксолитиниба проявлялось при оценке степени спленомегалии в динамике. Уже через 1 мес терапии руксолитинибом достоверное уменьшение размера селезенки отмечено у 65 % больных, через 12 мес – у 81 %. При этом у 25 % пациентов к 12 мес терапии размер селезенки нормализовался. Медиана ее размера к этому сроку уменьшилась на 34 %.

На рис. 2 представлена динамика числа пациентов со спленомегалией и размера селезенки в процессе приема руксолитиниба за весь период наблюдения.

Показатели клинического анализа крови при терапии в целом были стабильными. Медиана уровня гемоглобина перед началом лечения составила 96 (44–199) г/л и постепенно увеличивалась, достигнув 111 (62–148) г/л через 12 мес применения таргетного препарата; прирост составил 15 % (рис. 3). У подавляющего большинства пациентов достигнутый уровень гемоглобина 111 (73–151) г/л был стабильным на протяжении всего срока наблюдения.

В связи с этим значительно уменьшилась зависимость пациентов от трансфузий эритроцитсодержащих сред. Доля гемотрансфузионных больных к 12 мес терапии сократилась в 4 раза. Так, перед началом лечения трансфузии эритроцитов получали 39 % больных, через 12 мес терапии – 9 %. После года лечения положительная динамика сохранялась, через 36 мес терапии руксолитинибом доля таких пациентов сократилась до 3 % (рис. 4).

При анализе динамики уровня тромбоцитов с учетом возможного риска усугубления тромбоцитопении на фоне лечения руксолитинибом, а также необходимости коррекции дозы в зависимости от уровня тромбоцитов были выделены подгруппы больных с различным количеством тромбоцитов на момент начала терапии: $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 52$), $100\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 68$)



Рис. 1. Динамика прироста медианы массы тела больных миелофиброзом к исходному состоянию при лечении руксолитинибом
Fig. 1. Dynamics of the median body weight increase in myelofibrosis patients during ruxolitinib treatment

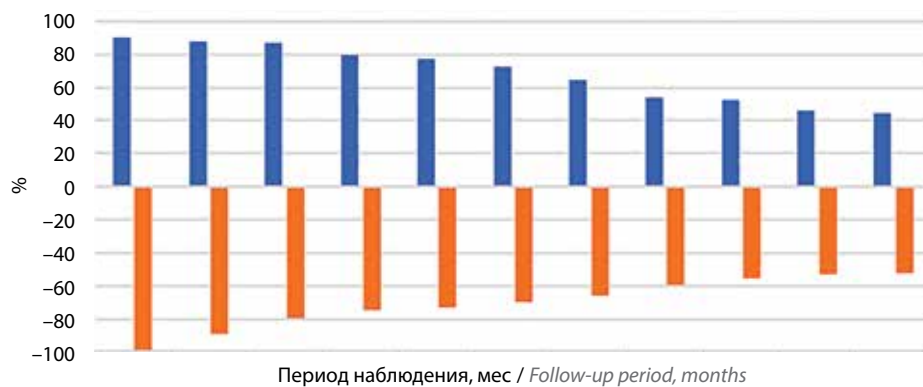


Рис. 2. Динамика числа пациентов со спленомегалией и размера селезенки при лечении руксолитинибом за период наблюдения
Fig. 2. Dynamics of patients with splenomegaly number and spleen size during follow-up period in ruxolitinib treatment



Рис. 3. Динамика медианы уровня гемоглобина при лечении руксолитинибом
Fig. 3. Dynamics of the median hemoglobin level during ruxolitinib treatment

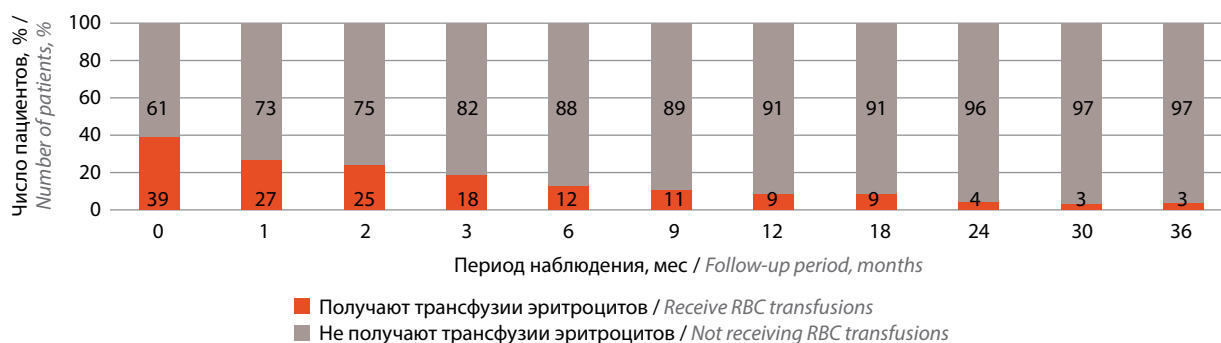


Рис. 4. Динамика трансфузионной зависимости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом
Fig. 4. Dynamics of transfusion dependence in myelofibrosis patients during ruxolitinib treatment

и $>450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 24$). Динамика уровня тромбоцитов в данных группах представлена на рис. 5. У большинства пациентов с исходными высоким и низким уровнями тромбоцитов их средний уровень нормализовался уже к 3-му месяцу лечения, положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

В подавляющем большинстве случаев увеличение положительного общего ответа на терапию наблюдалось на протяжении всего срока лечения руксолити-

нибом. Уже через 1 мес лечения полный или частичный клиничко-гематологический ответ наблюдался у 6 % пациентов, в 25 % случаев имело место клиническое улучшение, в 59 % — стабилизация состояния. К 3 мес лечения клиничко-гематологический ответ различного уровня отмечен у половины больных (полный — у 3 %, частичный — у 6 %, клиническое улучшение — у 29 %), еще в 42 % случаев он соответствовал критериям стабилизации заболевания.

К 12 мес терапии руксолитинибом полный клинико-гематологический ответ был достигнут в 16 % ($n = 23$) случаев, частичный ответ – в 26 % ($n = 37$), клиническое улучшение – в 21 % ($n = 30$), стабилизация заболевания – в 33 % ($n = 46$). Не был получен ответ у 1 (1 %) больного, в 3 (3 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания.

Распределение больных в соответствии с достигнутым ответом в разные сроки терапии представлено на рис. 6.

При оценке молекулярно-генетического ответа на терапию руксолитинибом у JAK2V617F-положительных больных выявлены незначительные колебания медианы аллельной нагрузки (рис. 7). К началу терапии ее уровень составлял 57 (2–100) %, через 6 мес – 50 (11–76) %, через 12 мес – 46 (14–83) %.

Значимой гематологической токсичности руксолитиниба, препятствующей проведению лечения, не отмечено. Переносимость терапии в целом была удовлетворительной.

Ко времени проведения анализа 81 (57 %) из 141 пациента продолжал лечение руксолитинибом. Более

года руксолитиниб получали 91 из 141 больного, более 2 лет – 61, более 3 лет – 43, 4 лет – 23, более 5 лет – 16. Отрицательная динамика (усиление клинической симптоматики, прогрессия до бластной трансформации) имела место в 23 случаях. К моменту анализа данных 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 84 %.

У 60 (43 %) пациентов терапия была прекращена. Причиной отмены препарата у 4 (3 %) пациентов явилось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с последующим достижением ремиссии, у 5 (4 %) – отсутствие эффекта от терапии, у 1 (<1 %) – серьезное нежелательное явление (гепатотоксичность – повышение уровня трансаминаз III–IV степеней), у 1 (<1 %) – отказ от терапии.

В основном прекращение терапии было связано с летальными исходами, однако лишь в 18 (12,7 %) случаях гибель больных произошла вследствие прогрессирования заболевания МФ. У 33 (22 %) пациентов летальный исход был связан с сопутствующими заболеваниями, из них 20 (14 %) больных погибли от

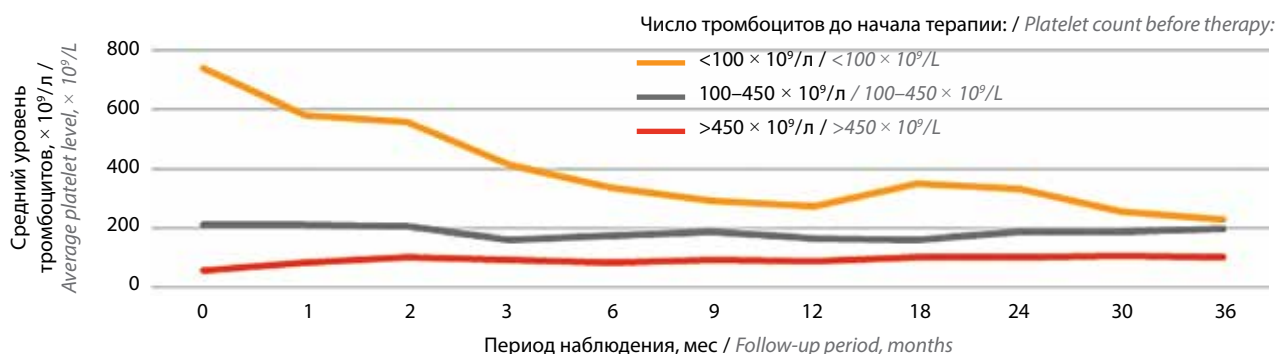


Рис. 5. Динамика медианы уровня тромбоцитов при лечении руксолитинибом
Fig. 5. Dynamics of the median platelet level during ruxolitinib treatment

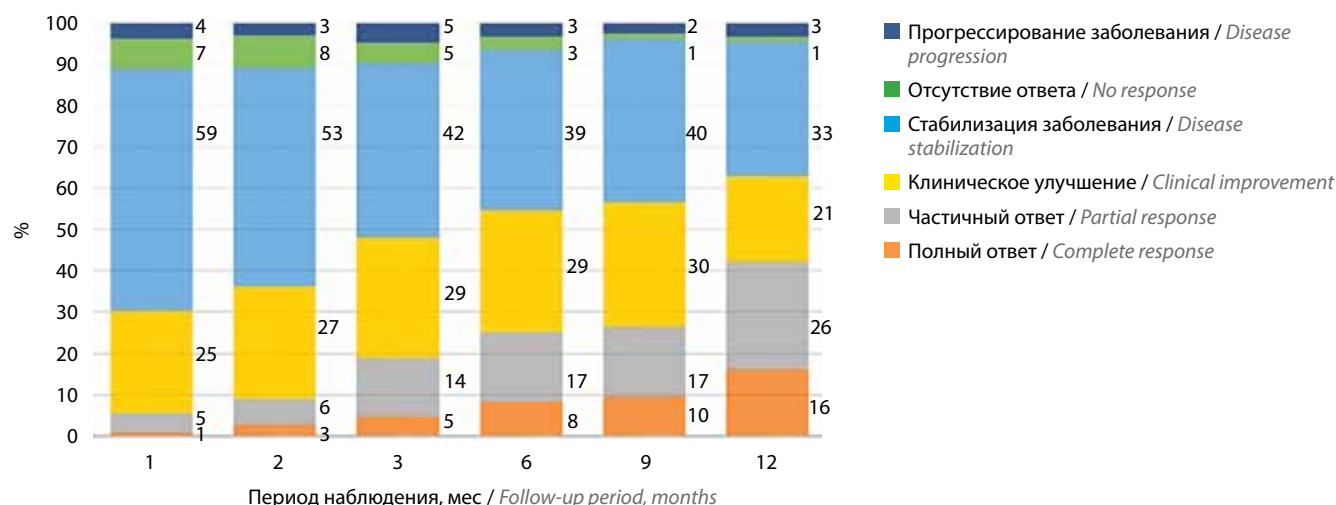


Рис. 6. Динамика ответа на лечение руксолитинибом
Fig. 6. Dynamics of response to ruxolitinib treatment

доказанной инфекции COVID-19. Следует отметить, что коронавирусная инфекция внесла существенный вклад в статистику смертности больных МФ, получающих руксолитиниб. Так, 30 (61 %) пациентов, умерших за весь многолетний период наблюдения, погибли в период 2020–2021 гг. В целом для пациентов с МФ в исследовании получены высокие показатели общей выживаемости. Однако при анализе общей выжива-

емости в динамике по годам наблюдения при сравнении данных на момент начала 2020 г. (период до пандемии COVID-19) и на ноябрь 2021 г. (период пандемии COVID-19) наблюдалось снижение 1-летней выживаемости с 92 до 81 %, 2-летней — с 85 до 73 % и 5-летней — с 70 до 50 %. Медиана общей выживаемости составила 55 мес и не была достигнута при подсчете этого показателя без учета пациентов, погибших в период пандемии COVID-19 (рис. 8).

Попытка выявления неблагоприятных предикторов показала, что массивная спленомегалия (нижний край селезенки выступает из-под реберной дуги более чем на 10 см) и высокая степень фиброза костного мозга ассоциируются с плохим прогнозом относительно общей выживаемости.

Общая выживаемость пациентов с МФ в зависимости от размера селезенки на момент начала терапии и степени фиброза представлена на рис. 9, 10.

Обсуждение

Внедрение таргетной терапии в практику лечения МФ изменило схемы управления заболеванием, значительно увеличив продолжительность жизни пациентов

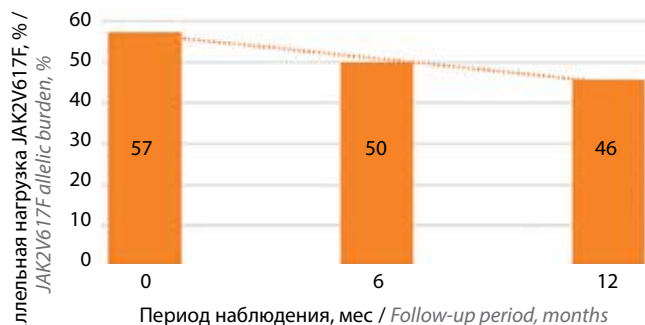


Рис. 7. Медиана аллельной нагрузки в группе больных с мутацией JAK2V617F при лечении руксолитинибом (n = 117)

Fig. 7. Median allelic load in the group of patients with JAK2V617F mutation treated with ruxolitinib (n = 117)

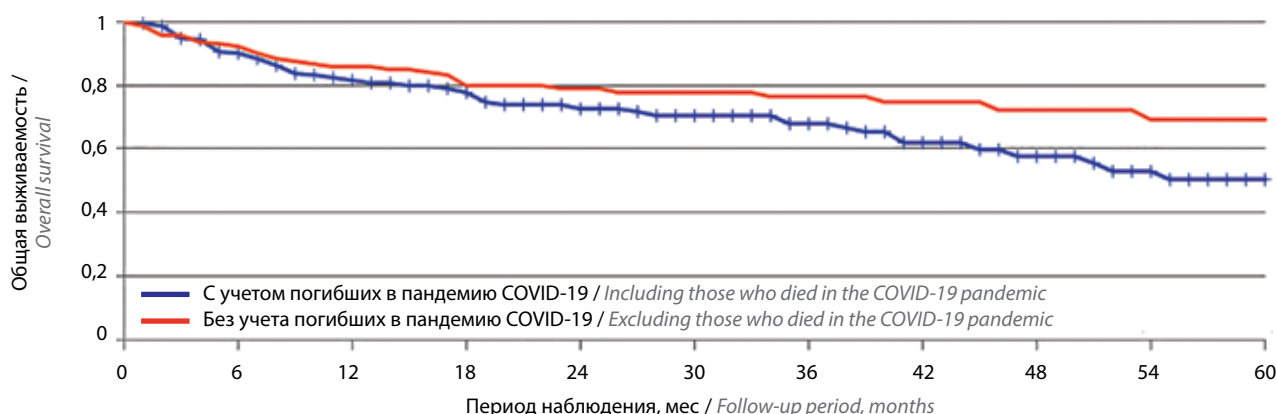


Рис. 8. Динамика общей выживаемости пациентов, получающих руксолитиниб, с учетом и без учета погибших в пандемию COVID-19

Fig. 8. Overall survival dynamics of patients receiving ruxolitinib, including and excluding those who died in the COVID-19 pandemic

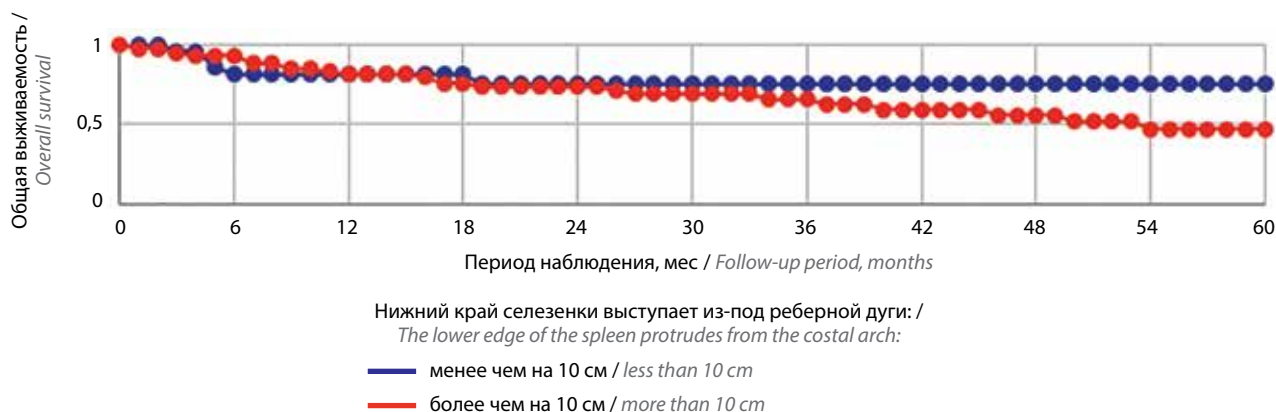


Рис. 9. Динамика общей выживаемости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом в зависимости от размера селезенки на момент начала терапии

Fig. 9. Overall survival dynamics of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on the spleen size at the time of therapy initiation

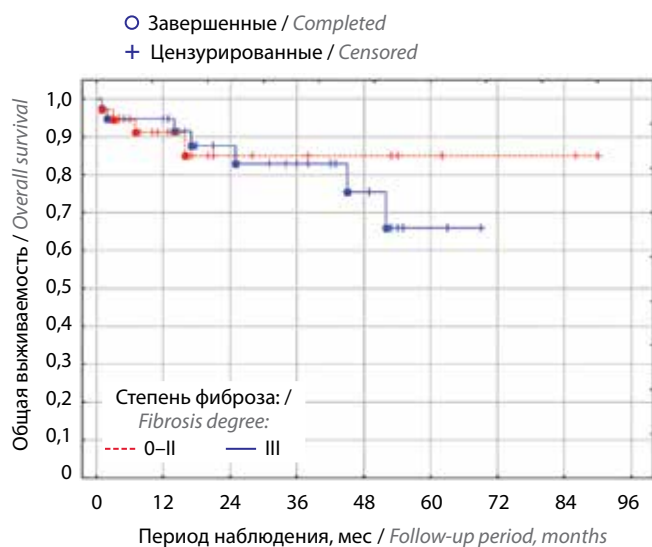


Рис. 10. Динамика общей выживаемости больных миелофиброзом при лечении руксолитинибом в зависимости от степени фиброза
Fig. 10. Overall survival dynamics of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on the fibrosis degree

и улучшив ее качество. Назначение руксолитиниба приводит к быстрому купированию общих симптомов и качественному улучшению состояния больных, что имеет основополагающее значение в приверженности к лечению со стороны пациентов. Кроме этого, одними из важных характеристик препарата являются его высокая эффективность как при первичном, так и при постполициитемическом и посттромбоцитемическом МФ, а также универсальность действия независимо от наличия или отсутствия мутации V617F в гене *JAK2*. Руксолитиниб — препарат выбора для пациентов с МФ при наличии массивной спленомегалии и/или выраженной симптоматики. Практически всем пациентам с МФ в представленном исследовании руксолитиниб назначали при резистентности к нескольким линиям терапии при длительной медиане наблюдения. При этом актуальным остается вопрос: на каком этапе и каким пациентам его лучше назначать?

База данных исследований руксолитиниба постоянно увеличивается. За последние годы опубликованы результаты нескольких научных работ, которые дополнили наши знания о возможностях терапии МФ у разных когорт пациентов. Представляет интерес рассмотреть их, наряду с уже известными исследованиями.

Классические COMFORT-I и COMFORT-II были первыми исследованиями III фазы применения руксолитиниба при МФ. В рамках протокола COMFORT-I больных с промежуточным-2 или высоким риском МФ рандомизировали в равном соотношении в группы руксолитиниба и плацебо. Всего в исследование были включены 309 пациентов. По результатам 5-летнего наблюдения лечение руксолитинибом продолжали получать 27,7 % пациентов, а также 25,2 % больных, переключенных из группы плацебо на руксолитиниб. В группе плацебо не осталось ни одного больного.

Уменьшение объема селезенки более чем на 35 % было достигнуто у 59,4 % пациентов. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не достигнута, в группе плацебо она составила 200 нед. Вероятность летального исхода при лечении руксолитинибом была снижена и составляла 0,69 по отношению к риску смерти при использовании плацебо. Выживаемость в течение 1 и 2 лет при лечении руксолитинибом составила 98 и 89 % соответственно. Частота прогрессирования при лечении руксолитинибом — 1,9 % [14].

В исследование COMFORT-II были включены 219 больных с промежуточным-2 и высоким риском МФ. Рандомизация проводилась в группы лечения руксолитинибом и наилучшей доступной терапии в соотношении 2:1. После 5 лет руксолитиниб продолжали получать 26,7 % пациентов, в группе наилучшей доступной терапии не осталось ни одного больного, что было сходным с результатами предыдущего исследования. Уменьшение селезенки при терапии руксолитинибом было отмечено у 97,1 % больных, в том числе у 53,4 % пациентов достигнуто уменьшение объема селезенки на 35 %. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не была достигнута, в группе наилучшей доступной терапии она составила 4,1 года. Выживаемость 1- и 2-летняя при лечении руксолитинибом была 90 и 85 % соответственно. Риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с наилучшей доступной терапией был снижен на 33 % [15]. Анализ общей выживаемости больных при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо и наилучшей доступной терапией также был проведен на объединенной выборке больных из исследований COMFORT-I и COMFORT-II ($n = 528$). Относительный риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо/наилучшей доступной терапией составил 0,65. Общая 3-летняя выживаемость при терапии руксолитинибом составила 78 % по сравнению с 1 % в контрольной выборке [2].

Открытое клиническое исследование JUMP на сегодняшний день является самым масштабным исследованием применения руксолитиниба при МФ. В опубликованном в 2016 г. анализе в общую группу ($n = 1144$) впервые были включены больные не только с промежуточным-2 и высоким риском, но и с промежуточным-1 риском ($n = 163$). В соответствии с результатами предыдущих исследований у пациентов в JUMP наблюдался стойкий положительный эффект терапии. Уменьшение размера селезенки из-под края реберной дуги в 2 раза и более в течение года терапии было достигнуто у 69 % пациентов. При этом уменьшение селезенки отмечалось в короткие сроки (медиана 5,1 мес). Клинически значимое уменьшение выраженности общих симптомов наступало уже в течение первых 4 нед лечения. Расчетная вероятность общей выживаемости через 48 нед составила 94 % (95 % доверительный интервал 93–96 %), при этом выживаемость без прогрессирования — 91 % (95 % доверительный интервал

89–93 %) [16]. Поскольку на момент составления протокола JUMP использовалась только Международная прогностическая шкала (IPSS), в 2021 г. исследователи провели расширенный анализ безопасности и эффективности руксолитиниба для групп пациентов, стратифицированных в соответствии со шкалой DIPSS. Полученные данные позволили оценить влияние группы риска заболевания на результаты исследования и продемонстрировали, что раннее назначение руксолитиниба может обладать значимыми преимуществами [17]. Так, доля пациентов, достигших уменьшения размера селезенки ≥ 50 %, была наиболее выраженной в группах низкого (82,1 %) и промежуточного-1 (79,3 %) риска по сравнению с пациентами групп промежуточного-2 (67,1 %) и высокого (61,6 %) риска. У пациентов всех 4 групп, включая группу низкого риска, продемонстрировано клинически значимое и стойкое уменьшение симптоматики уже через 4 нед после начала лечения. Руксолитиниб в целом хорошо переносился пациентами во всех группах, а наблюдаемый профиль нежелательных явлений соответствовал ранее сообщавшимся. Интересным наблюдением стало то, что пациенты с более низким риском получали более высокие начальные дозы, но при этом имели менее выраженную частоту гематологических нежелательных явлений [17].

Еще один вторичный анализ исследования JUMP посвящен влиянию степени фиброза костного мозга на ответы и исходы лечения у пациентов с первичным МФ, получавших терапию руксолитинибом. Данные продемонстрировали, что достижение ответа со стороны размера селезенки чаще наблюдалось у пациентов с фиброзом легкой степени – 62,4 % (123/197), чем у пациентов с фиброзом тяжелой степени – 55,1 % (326/592), что было очевидным как на 24-й неделе, так и в любое время в ходе исследования. Скорость ответа в любое время не зависела от исходного размера селезенки. При этом ответ на 24-й неделе был более выражен у пациентов, начавших терапию руксолитинибом в течение ≤ 2 лет после постановки диагноза, независимо от степени тяжести фиброза [18].

В ранее проведенном исследовании в реальной клинической практике также отмечались более высокие показатели ответа у пациентов с промежуточным-1 риском по сравнению с пациентами с промежуточным-2 или высоким риском при значимо меньших показателях прогрессирования заболевания и смертности. Авторы пришли к выводу о том, что такие результаты могут быть связаны с более ранним назначе-

нием руксолитиниба, и отметили необходимость дальнейших проспективных исследований [19].

Согласно опубликованным недавно данным Европейского регистра миелопролиферативных заболеваний (проект ERNEST) зафиксировано увеличение общей выживаемости пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, в сравнении с гидроксикарбамидом. ERNEST – крупнейшее проспективное исследование, цель которого состоит в оценке клинических исходов у пациентов с МФ в условиях реальной клинической практики. Результаты демонстрируют, что медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба была значительно выше, чем в группе гидроксикарбамида, и составила 6,7 года против 5,1 года ($p = 0,001$). Медиана общей выживаемости после сопоставления (propensity score matching) была больше при использовании только руксолитиниба: 7,7 и 3,4 года соответственно ($p = 0,002$) [20, 21].

Цель представленной работы состояла в сопоставлении данных клинических исследований с участием пациентов, соответствующих заранее выверенным критериям включения, исключающим значимую сопутствующую патологию, с результатами лечения в обычной клинической практике без отбора больных. Полученные нами результаты подтвердили высокую эффективность руксолитиниба в рутинной гематологической практике. Уменьшение симптомов интоксикации и размера селезенки отмечено у 81 % пациентов. Доля гемотранфузионных больных сократилась в 4 раза. Значимой гематологической токсичности руксолитиниба, препятствующей проведению терапии, не отмечено. Переносимость терапии в целом была удовлетворительной. Ко времени анализа данных руксолитиниб продолжали принимать 57 % больных.

Заключение

Таргетная терапия ингибитором янус-киназ руксолитинибом демонстрирует высокую эффективность у пациентов с МФ в условиях рутинной гематологической практики. В рамках проведенного исследования было продемонстрировано значительное уменьшение выраженности общих симптомов и степени спленомегалии на фоне лечения руксолитинибом. Прием препарата переносится в целом удовлетворительно. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при терапии МФ руксолитинибом соответствуют результатам международных многоцентровых клинических исследований и данным крупных исследований в реальной клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib I. et al. A Double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(9):799–807. DOI: 10.1056/NEJMoa1110557
2. Vannucchi A.M., Kantarjian H.M., Kiladjan J.J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(9):1139–45. DOI: 10.3324/haematol.2014.119545
3. Sherman R.E., Anderson S.A., Dal Panet G.J. et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375(23):2293–7. DOI: 10.1056/NEJMs1609216
4. Виноградова О.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. Клиническая онкогематология 2017;10(4):471–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
Vinogradova O.Yu., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. et al. Targeted therapy of myelofibrosis. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):471–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478
5. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Седерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология 2020;13(3):335–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
Lomaia E.G., Siordiya N.T., Senderova O.M. Early response and long-term outcomes of ruxolitinib therapy in myelofibrosis: multicenter retrospective study in 10 centers of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(3):335–45. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345
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(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
7. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
8. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2009;2(3):315–34. DOI: 10.1586/ehm.09.17
9. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342(17):1255–65. DOI: 10.1056/NEJM200004273421706
10. Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22(5):905–14. DOI: 10.1038/leu.2008.72
11. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. Вестник гематологии 2013;9(3):44–78.
12. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
13. Gupta V., Hari P., Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012;120(7):1367–79. DOI: 10.1182/blood-2012-05-399048
14. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):55. DOI: 10.1186/s13045-017-0417-z
15. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J. et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30(8):1701–7. DOI: 10.1038/leu.2016.148
16. Al-Ali H.K., Griesshammer M., le Coutre P. et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* 2016;101(9):1065–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.143677
17. Passamonti F., Gupta V., Martino B. et al. Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. *Hematol Oncol* 2021;39(4):558–66. DOI: 10.1002/hon.2898
18. Palandri F. Presented at: EHA 2021. Poster EP1092.
19. Mazza P., Specchia G., Renzo Di N. et al. Ruxolitinib – better prognostic impact in low-intermediate 1 risk score: evaluation of the “rete ematologica pugliese” (REP) in primary and secondary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1):138–44. DOI: 10.1080/10428194.2016.1189547
20. Guglielmelli P. Presented at: EHA 2021. Abstract S158.
21. Guglielmelli P., Ghirardi A., Carobbio A. et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022;6(2):373–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006006

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;
М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
М.В. Черников: сбор и обработка данных;
А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
В.Л. Иванова, Е.В. Ускова: сбор и обработка данных, ведение больных;
Е.А. Никитин: ведение больных;
В.В. Пушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article, administrative support;
M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhbabaeva: data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing;
M.V. Chernikov: data collection;
A.L. Neverova: data collection, data analysis and interpretation;
V.L. Ivanova, E.V. Usikova: data collection, patient management;
E.A. Nikitin: patient management;
V.V. Ptushkin: final approval of the article, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>
Е.В. Усикова / E.V. Usikova: <https://orcid.org/0000-0003-3870-9886>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова: лекторские гонорары ООО «Новartis фарма», «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда; участие в клинических исследованиях ООО «Новartis фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда;
М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары ООО «Новartis фарма», «Аспект Фарма»; участие в клинических исследованиях ООО «Новartis фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС);
Д.И. Шихбабаева: лекторские гонорары ООО «Новartis фарма», «Пфайзер», «Аспект Фарма»; участие в клинических исследованиях ООО «Новartis фарма», Bristol-Myers Squibb (БМС);
Е.А. Никитин: лекторские гонорары Roche, «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», «АстраЗенека», гранты «Джонсон & Джонсон»; участие в клинических исследованиях «АстраЗенека»;
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новartis фарма», «Пфайзер», «Джонсон & Джонсон», Bristol-Myers Squibb (БМС), Такеда.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda;
M.M. Pankrashkina: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Aspectus Pharma LLC; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS);
D.I. Shikhbabaeva: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Aspectus Pharma LLC; participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb (BMS);
E.A. Nikitin: lecture fees from Roche, Pfizer, Johnson & Johnson, AstraZeneca, grants from Johnson & Johnson; participation in AstraZeneca clinical trials;
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC, Pfizer, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb (BMS), Takeda.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

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