



НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

NATIONAL CLINICAL GUIDELINES

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.)

National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph- Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020)

*А.Л. Меликян¹, А.М. Ковригина¹, И.Н. Суборцева¹,
В.А. Шуваев², Е.В. Морозова³, Е.Г. Ломаиа⁴,
Б.В. Афанасьев³, Т.А. Агеева⁵, В.В. Байков³,
О.Ю. Виноградова⁶, С.В. Грицаев², А.Ю. Зарицкий⁴,
Т.И. Ионова⁷, К.Д. Капланов⁶, И.С. Мартынкевич²,
Т.А. Митина⁸, Е.С. Полушкина⁹, Т.И. Пospelова⁵,
М.А. Соколова¹, А.Б. Судариков¹, А.Г. Туркина¹,
Ю.В. Шатохин¹⁰, Р.Г. Шмаков⁹, В.Г. Савченко¹*

*AL Melikyan¹, AM Kovrigina¹, IN Subortseva¹,
VA Shuvaev², EV Morozova³, EG Lomaia⁴,
BV Afanasyev³, TA Ageeva⁵, VV Baikov³,
OYu Vinogradova⁶, SV Gritsaev², AYU Zaritskey⁴,
TI Ionova⁷, KD Kaplanov⁶, IS Martynkevich², TA Mitina⁸,
ES Polushkina⁹, TI Pospelova⁵, MA Sokolova¹,
AB Sudarikov¹, AG Turkina¹, YuV Shatokhin¹⁰,
RG Shmakov⁹, VG Savchenko¹*

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

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratova, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁵ ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

⁶ Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁷ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁸ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

⁹ ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Нахичеванский пер., д. 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

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

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³ RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁴ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁵ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

⁶ Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁷ NI Pirogov Clinic for High Medical Technology, Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁸ NF Vladimirovskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110

⁹ VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997

¹⁰ Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskii per., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

РЕФЕРАТ

Разработка Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний продиктована необходимостью стандартизации подхода к диагностике и лечению. Наличие клинических рекомендаций способствует облегчению выбора адекватной тактики лечения практикующими врачами, обеспечивает их полной и современной информацией о преимуществах и ограничениях различных методов лечения, а также позволяет организаторам здравоохранения лучше оценивать возможные объемы требуемого больным лечения. В 2013 г. была создана рабочая группа по разработке и оформлению клинических рекомендаций по лечению пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Впервые рекомендации были опубликованы в 2014 г., в дальнейшем они модифицировались и переиздавались. Динамичное развитие современной гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в клиническую практику. В этой связи клинические рекомендации — это динамический документ, постоянно совершенствующийся, развивающийся и обновляющийся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, которые непосредственно занимаются лечением этой категории больных. Настоящая редакция представляет собой обновленный вариант клинических рекомендаций, в котором актуализирована информация об унификации оценки конституциональных симптомов с использованием опросника MPN-SAF TSS (MPN10), о применении прогностических шкал при первичном миелофиброзе, оценке эффективности терапии миелопролиферативных заболеваний, пересмотре показаний к назначению, коррекции дозировки и отмене таргетных препаратов (руксолитиниб). Рекомендации предназначены для онкологов, гематологов, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, JAK2V617F, CALR, MPL, прогноз, гидроксикарбамид, интерферон- α , руксолитиниб, анагрелид.

Получено: 12 ноября 2020 г.

Принято в печать: 23 февраля 2021 г.

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

Для цитирования: Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных 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

ABSTRACT

The development of National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms comes in response to the need to standardize the approach to diagnosis and treatment. The availability of clinical guidelines can facilitate the choice of adequate treatment strategy, provides practicing physicians with exhaustive and up-to-date information on advantages and shortcomings of different treatment methods as well as lets health professionals better assess expected extents of treatment required by patients. In 2013 a working group was formed to develop and formulate clinical guidelines on the treatment of myeloproliferative neoplasms. These guidelines were first published in 2014, afterwards they were revised and republished. The dynamic development of current hematology presupposes constant updating of knowledge and implementation of new diagnosis and treatment methods in clinical practice. In this context clinical guidelines present a dynamic document to be continuously amended, expanded, and updated in accordance with scientific findings and new requirements of specialists who deal directly with this category of patients. The present edition is an upgraded version of clinical guidelines with updated information on the unification of constitutional symptoms assessment using MPN-SAF TSS questionnaire (MPN10), on applying prognostic scales in primary myelofibrosis, assessing therapy efficacy in myeloproliferative neoplasms, revising indications for prescription, on dose correction, and discontinuation of targeted drugs (ruxolitinib). The guidelines are intended for oncologists, hematologists, healthcare executives, and medical students.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, JAK2V617F, CALR, MPL, prognosis, hydroxyurea, interferon- α , ruxolitinib, anagrelide.

Received: November 12, 2020

Accepted: February 23, 2021

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

For citation: Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). Clinical oncohematology. 2021;14(2):262–98. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298

СОДЕРЖАНИЕ

АВТОРЫ.....	265
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	266
МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	267
ВВЕДЕНИЕ.....	267
1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ Rh-НЕГАТИВНЫХ МПЗ.....	268
2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	269
3. КЛАССИФИКАЦИЯ.....	269
4. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ.....	269
4.1. Клиническая картина.....	269
4.2. План обследования при диагностике ИП.....	269
4.3. Диагностические критерии ИП.....	270
4.4. Прогноз.....	270
4.5. Стратификация риска тромботических осложнений при ИП.....	270
4.6. Лечение ИП.....	271
4.7. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП.....	274
5. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ.....	275
5.1. Клиническая картина.....	275
5.2. План обследования при диагностике ЭТ.....	275
5.3. Диагностические критерии ЭТ.....	276
5.4. Прогноз.....	276
5.5. Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ.....	276
5.6. Лечение ЭТ.....	276
5.7. Мониторинг ответа при лечении ЭТ.....	278
6. ТРАНСФОРМАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В МИЕЛОФИБРОЗ.....	279
7. ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ.....	279
7.1. Фазы ПМФ.....	279
7.2. Стадии ПМФ.....	279
7.3. Клиническая картина.....	280
7.4. План обследования при диагностике ПМФ.....	280
7.5. Диагностические критерии ПМФ.....	282
7.6. Прогноз.....	282
7.7. Лечение ПМФ.....	282
7.8. Осложнения при ПМФ и тактика их лечения.....	286
7.9. Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ.....	289
8. ЛЕЧЕНИЕ В БЛАСТНОЙ ФАЗЕ ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ МПЗ.....	290
9. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МПЗ.....	290
10. ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ МПЗ.....	290
11. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МПЗ.....	291
12. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	291
12.1. Планирование беременности у пациенток с МПЗ.....	291
12.2. Беременность при МПЗ.....	292
12.3. Алгоритм обследования больных МПЗ во время беременности.....	292
12.4. Лечение больных МПЗ во время беременности.....	293
13. ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МПЗ.....	295
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	295
ЛИТЕРАТУРА.....	296

АВТОРЫ

Рабочая группа:

- *Анаит Леоновна Меликян* — д-р мед. наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: anoblood@mail.ru
- *Алла Михайловна Ковригина* — д-р биол. наук, профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
- *Ирина Николаевна Суборцева* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: soubortseva@yandex.ru
- *Василий Анатольевич Шуваев* — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», руководитель гематологического центра ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ; e-mail: shuvaev77@mail.ru
- *Елена Владиславовна Морозова* — канд. мед. наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: dr_morozova@mail.ru
- *Елза Галактионовна Ломаиа* — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИО клинической онкологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: lomelza@gmail.com
- *Вадим Валентинович Байков* — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: baikov02@mail.ru
- *Ольга Юрьевна Виноградова* — д-р мед. наук, заведующая Московским гематологическим центром ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: olgavinz@mail.ru
- *Сергей Васильевич Грицаев* — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург; e-mail: gritsaevsv@mail.ru
- *Андрей Юрьевич Зарицкий* — д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: zaritskey@gmail.com
- *Татьяна Ивановна Ионова* — д-р биол. наук, профессор, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: tation16@gmail.com
- *Камиль Даниялович Капланов* — канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением № 11 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ; e-mail: kamilos@mail.ru
- *Ирина Степановна Мартынкевич* — д-р биол. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; e-mail: mis2907@mail.ru

Эксперты:

- Борис Владимирович Афанасьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: bmt-director@spmu.rssi.ru
- *Татьяна Августовна Агеева* — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ageta@mail.ru
- *Татьяна Алексеевна Митина* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; e-mail: mi_69@inbox.ru
- *Евгения Сергеевна Полушкина* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; e-mail: epolushkina@mail.ru
- *Татьяна Ивановна Поспелова* — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: postatgem@mail.ru

- *Манана Александровна Соколова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: s_manana@mail.ru
- *Андрей Борисович Сударииков* — д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: dusha@blood.ru
- *Анна Григорьевна Туркина* — д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: turkianna@yandex.ru
- *Юрий Васильевич Шатохин* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru
- *Роман Георгиевич Шмаков* — д-р мед. наук, профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; e-mail: mdshmakov@mail.ru
- *Валерий Григорьевич Савченко* — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: director@blood.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	— аденозиндифосфат	ЭТ	— эссенциальная тромбоцитемия
АллоТГСК	— трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	ЭхоКГ	— эхокардиография
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	DIPSS	(Dynamic International Prognostic Scoring System) — Международная динамическая прогностическая шкала
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ECOG	(Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная объединенная группа онкологов
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ELN	(European Leukemia Net) — Европейская сеть по изучению и лечению лейкозов
БФ	— бластная фаза	FISH	(Fluorescence In Situ Hybridization) — флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	IPSET-THROMBOSIS	(The International Prognostic Score for ET) — Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения	IPSS	(International Prognostic Scoring System) — Международная прогностическая шкала
ИП	— истинная полицитемия	IWG-MRT	(The International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) — Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний
ИФН-α	— интерферон-α	MIPSS	(Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System) — Международная мутационная прогностическая шкала
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	TGF-β	(Transforming Growth Factor β) — трансформирующий фактор роста β
МДС	— миелодиспластический синдром	VEGF	(Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов
МНО	— международное нормализованное отношение		
МПЗ	— миелопролиферативное заболевание		
НМГ	— низкомолекулярный гепарин		
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства		
ОМЛ	— острый миелоидный лейкоз		
ПМФ	— первичный миелофиброз		
ПОСТ-ИП МФ	— постполицитемический миелофиброз		
ПОСТ-ЭТ МФ	— посттромбоцитемический миелофиброз		
ПЦР	— полимеразная цепная реакция		
ПЭГ	— полиэтиленгликоль		
СЭ	— спленэктомия		
УДД	— уровень достоверности доказательств		
УУР	— уровень убедительности рекомендаций		
ФЭГДС	— фиброэзофагогастродуоденоскопия		
ХМЛ	— хронический миелоидный лейкоз		

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Описание
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Описание
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования типа «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Описание
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
B	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества): все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

При разработке клинических рекомендаций по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний использовались шкалы для оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР) (табл. 1–3).

Препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для медицинского применения, отмечены в тексте звездочкой (*).

ВВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1–3].

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ (ИП; устар.: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F гена *JAK2* или другой функционально сходной мутации.

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ЭТ; устар.: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) — клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризуется повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в крови ($> 450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ (ПМФ; устар.: хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, которое характеризуется лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови

эритробластов), прогрессированием с исходом в острый лейкоз, невысокой выживаемостью.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЕ. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. [4], данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Ph-негативных МПЗ. Чаще всего эту категорию используют на ранних стадиях заболевания (манифестация) при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными; при бластной фазе заболевания без предшествующего анамнеза и установленного ранее варианта МПЗ; при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы. МПЗ неклассифицированное не диагностируется при объеме трепанобиоптата костного мозга, недостаточном для адекватного анализа, отсутствии предоставленных врачами клинических и лабораторных данных, проведении предшествующей терапии цитостатическими препаратами или колониестимулирующими факторами, наличии реаранжировок генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR-ABL1* [4].

1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ Ph-НЕГАТИВНЫХ МПЗ

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [5].

Обнаружение мутации V617F гена *JAK2* в 2005 г. стало значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных истинной полицитемией (ИП) выявляется мутация гена *JAK2*: в 96 % случаев мутация *JAK2V617F* (экзон 14), в 2 % — мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [6]. При эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) мутация *JAK2V617F* присутствует у 55 % пациентов и примерно в 45–68 % случаев обнаруживается при первичном миелофиброзе (ПМФ). Мутация в экзоне 12 гена *JAK2* при ЭТ и ПМФ практически не встречается [7, 8].

Помимо мутаций гена *JAK2* у больных МПЗ выявляют мутации и других генов. Мутации гена *MPL* встречаются в 4 % случаев при ЭТ, в 8 % — при ПМФ и редко при ИП. При этом чаще всего обнаруживаются мутации *MPLW515L/K* в экзоне 10 [8, 9]. Мутация *MPLS505N* выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [10]. Данные мутации

не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [11, 12]. Выявлено более 36 разных видов мутаций этого гена, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутантный ген, обладали способностью цитокиннезависимого роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией белков сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription). У больных без мутаций генов *JAK2* и *MPL* мутации гена *CALR* были выявлены в 67 % случаев при ЭТ и в 88 % — при ПМФ. Другие авторы также обнаружили высокую частоту мутаций гена *CALR* у больных МПЗ (70–84 % случаев при отсутствии мутации гена *JAK2*). При этом мутации *CALR* присутствовали у 8 % пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и в единичных случаях при других заболеваниях миелоидной природы. Важно, что ни в одном случае заболеваний немиелоидной природы мутации в данном гене не выявлены [11, 12].

Мутации генов *JAK2*, *MPL*, *CALR* имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других заболеваний миелоидной природы, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучается значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, пока не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностического значения аллельной нагрузки *JAK2V617F* при ИП, ЭТ и ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз также требует изучения [13].

При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются мутации и других генов: *TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. [5]. Ни одна из них неспецифична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется.

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых считается появление патологического клона. Моноциты и мегакарициты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов: трансформирующий фактор роста β (TGF- β) миелоидных предшественников, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ANG1, OPG, BMP4, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов — одна из причин развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [14].

Клональная пролиферация миелоидных клеток при Ph-негативных МПЗ может также сопровождаться

вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитие миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены TGF- β , тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и VEGF [15]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может играть роль в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, что приводит к выходу миелоидных предшественников CD34+ и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [16].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при ИП составляет 0,4–2,8 случая на 100 000 населения, при ЭТ — 0,38–1,7 случая на 100 000 населения, при ПМФ — 0,1–1 случай на 100 000 населения [17]. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России отсутствуют. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость при ИП составляет 0,5–1,15 (среднее 0,83) случая на 100 000 населения, при ЭТ — 0,6–2,1 (среднее 1,3) случая на 100 000 населения, для ПМФ — 0,72–1,56 (среднее 1,06) случая на 100 000 населения [18].

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с классификацией ВОЗ 2017 г. группа хронических МПЗ объединяет семь нозологических форм:

- 1) хронический миелоидный лейкоз BCR-ABL1+;
- 2) хронический нейтрофильный лейкоз;
- 3) истинная полицитемия;
- 4) эссенциальная тромбоцитемия;
- 5) первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия);
- 6) хронический эозинофильный лейкоз неклассифицированный;
- 7) МПЗ неклассифицированное [4].

Кодирование по МКБ-10:

- D47.4 — остеомиелофиброз;
- D45 — истинная полицитемия;
- D47.3 — эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия.

4. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

4.1. Клиническая картина

ПЛЕТОРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (плетора — полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головную боль, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с красно-синюшным оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения — тромбозы любой локализации,

приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется кожным зудом, потливостью, слабостью, повышенной температурой тела, болью в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением обмена уратов, что проявляется мочекислым диатезом, образованием камней в почках, подагрой, подагрической полиартралгией. Спленомегалия (редко — гепатомегалия) может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки. Характерен панцитоз в крови [1].

4.2. План обследования при диагностике ИП

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, включая оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания) [1, 2, 19, 20];
- физикальный осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, с осмотром кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморагии), пальпацией печени и селезенки, оценкой состояния легких, сердца, ЖКТ, почек [1, 2, 19, 20];
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора (гематокрит, количество ретикулоцитов, тромбоцитов; средние значения эритроцитарных индексов: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [21];
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон [1, 2, 4];
- определение уровня эритропоэтина в сыворотке [22];
- молекулярно-генетическое исследование крови посредством качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при отсутствии данной мутации — выявление мутации гена *JAK2* в экзоне 12 [21];
- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки; УЗИ почек [1, 2, 19].

Расширенная диагностика при подтвержденной ИП:

- определение полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (при наличии тромбозов);
- коагулограмма: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение

ние (МНО), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбина III, протеина С, протеина S, D-димера, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), агрегация тромбоцитов с ристомидином, уровень гомоцистеина (у больных с высоким риском тромботических осложнений);

- биохимический анализ крови: уровень общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, карбамида, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов (у больных с высоким риском тромботических осложнений, у пожилых пациентов, при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);
- исследование обмена железа: концентрация ферритина сыворотки, железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом (при содержании гемоглобина ниже референсных значений);
- фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с оценкой состояния вен пищевода (исключить наличие варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- колоноскопия;
- УЗИ с доплерографией или КТ в сосудистом режиме органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек для исключения тромбозов крупных сосудов и ишемических повреждений внутренних органов;
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
- исследование функции внешнего дыхания;
- определение парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2);
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа);
- оценка сердечно-легочного статуса: ЭКГ, ЭхоКГ;
- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний и тесты для исключения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (у молодых пациентов в случае терапии интерфероном- α [ИФН- α]);
- общий анализ мочи (при заболеваниях мочеполовой системы).

4.3. Диагностические критерии ИП

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей [4] (УУР — С; УДД — 5). Диагноз ИП возможен

Таблица 4. Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2017)

Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Концентрация гемоглобина > 165 г/л у мужчин, > 160 г/л у женщин или гематокрит > 49 % у мужчин, > 48 % у женщин 2. При биопсии костного мозга трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза 3. Мутация гена <i>JAK2V617F</i> или в экзоне 12
Малый критерий	Концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений

Для диагностики ИП необходимо наличие всех 3 больших критериев или первых 2 больших и малого критерия.

При концентрации гемоглобина > 185 г/л, гематокрите 55,5 % у мужчин и концентрации гемоглобина > 165 г/л, гематокрите > 49,5 % у женщин допускается отказ от трепанобиопсии костного мозга. Вместе с тем оценка ретикулинового фиброза стромы при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга имеет прогностическое значение — повышенный риск трансформации в постполицитемический миелофиброз (около 20 % пациентов).

при концентрации гемоглобина и показателе гематокрита ниже диагностического порога. Это может быть у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальная или даже сниженная концентрация гемоглобина при высоком числе эритроцитов) и/или после острых кровотечений (уменьшение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП необходима у пациентов с имеющимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в крови. Существует также особая форма ИП — замаскированная/латентная ИП. В таких случаях обнаруживают мутации гена *JAK2* и снижение уровня эритропоэтина, но увеличение концентрации гемоглобина не наблюдается [23, 24]. В 2017 г. ВОЗ были предложены пересмотренные и дополненные критерии диагностики МПЗ, в которых морфологическое и гистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга служат большим диагностическим критерием (табл. 4) [4, 25].

4.4. Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромботических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП МФ) или прогрессирования заболевания с исходом в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75 %. Риск трансформации в ОМЛ равен 5 %, риск развития миелофиброза составляет менее 10 % [4, 26, 27]. Причиной смерти больных ИП бывают тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых существенно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [26].

4.5. Стратификация риска тромботических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена для оценки вероятности тромбо-

Таблица 5. Стратификация риска тромботических осложнений при истинной полицитемии

Категория риска	Возраст > 60 лет и/или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска
Низкий	–	–
Промежуточный	–	+
Высокий	+	+/-

тических осложнений, вносящих наибольший вклад в смертность и частоту инвалидизации, обусловленную заболеванием. По данным когортных исследований, наиболее устойчивыми факторами риска тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [28, 29]. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (табл. 5) (УУР — С; УДД — 5).

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения больных ИП к группам низкого (0 факторов риска), промежуточного (1 фактор риска — сердечно-сосудистые факторы риска) или высокого риска (1–2 фактора риска — возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска) [28, 29].

Гипертромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [30].

Для оценки общей выживаемости больных ИП в 2013 г. была предложена прогностическая система, в которой неблагоприятные прогностические факторы оценивали в баллах:

- возраст ≥ 67 лет (5 баллов);
- возраст 57–66 лет (2 балла);
- количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ (1 балл);
- венозные тромбозы (1 балл).

По сумме баллов выделяют три группы пациентов: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1–2 балла), высокий риск (≥ 3 баллов). Между группами выявлены различия в выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 27,8 года для больных из группы низкого риска, 18,9 года — из группы промежуточного и 10,7 года — из группы высокого риска [31, 32].

4.6. Лечение ИП

Определение тактики терапии при ИП

Цели терапии ИП (УУР — С; УДД — 5):

- предотвращение и лечение тромботических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);
- сведение к минимуму рисков трансформации в острый лейкоз и пост-ИП МФ;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 2, 26, 33].

Методы терапевтического воздействия при ИП [1, 2, 26, 33]

- Профилактика тромботических осложнений:
 - антиагреганты: ацетилсалициловая кислота* (40–325 мг/сут), клопидогрел* (75 мг/сут), тикагрелор (90 мг/сут).
- Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов:
 - гемоэксфузии (кровопускания);
 - эритроцитаферез (ручной или аппаратный).
- Циторедуктивная терапия:
 - гидроксикарбамид* (10–30 мг/кг/сут);
 - ИФН- α^* (1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю);
 - пегилированный ИФН- α (пэгинтерферон α -2а, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*) (45–160 мкг 1 раз в неделю);
 - руксолитиниб*;
 - бусульфан*.
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбозмболии).
- Профилактика (контроль факторов риска) и лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммированные рекомендации по лечению ИП

1. Для всех больных.
 - Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40–45 %.
 - Препараты ацетилсалициловой кислоты* (40–325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел* (75 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор (90 мг/сут).
 - Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация АД, концентрации холестерина и глюкозы, массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
 - При гиперурикемии (в т. ч. при отсутствии симптоматики) применяют аллопуринол* в дозе 100–300 мг/сут; препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в крови.
 - Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты*. В качестве симптоматического лечения применяют H_1 - или H_2 -антагонисты гистамина, противосудорожные препараты (прегабалин*), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид*, препараты ИФН- α^* , пегилированного ИФН- α [пэгинтерферон α -2а, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*] или руксолитиниб*).
 - Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов. При необходимости неотложных хирургических операций пред-

варительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

2. Для больных из группы низкого риска тромботических осложнений.
 - Циторедуктивная терапия показана в случаях:
 - плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
 - при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэкспузий чаще 1 раза в 3 мес.);
 - симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари и другие причины портальной гипертензии);
 - признаках прогрессирования заболевания (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).
3. Для больных из групп промежуточного и высокого риска тромботических осложнений.
 - Циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного.

Переход на другую линию терапии показан в случае неэффективности проводимой терапии или ее непереносимости. В 2009 г. Европейская сеть по изучению и лечению лейкозов (ELN) предложила критерии непереносимости гидроксикарбамида* и резистентности к нему [34]. Данные критерии рекомендованы для использования в рамках клинических исследований, но представляется целесообразным их применение и в клинической практике.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида у больных ИП [33]:*

- необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита до 45 % после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут;

или

- неконтролируемая миелопролиферация (число тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$)

и

- число лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$ после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут;

или

- невозможность редуцировать массивную спленомегалию (селезенка выступает > 10 см из-под нижнего края реберной дуги);

или

- невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией, после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут;

или

- абсолютное число нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$, или число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, или концентрация гемоглобина < 100 г/л при минимальной дозе гидроксикарбамида*, необходимой для достижения полного либо частичного ответа;

или

- язвы на голенях или другие токсические проявления, опосредованные гидроксикарбамидом* (изменения кожи и слизистых, симптомы со стороны ЖКТ, пневмонит, лихорадка) при любой дозе препарата.

В настоящее время нет четких критериев эффективности (целевые показатели ответа и сроки их достижения) ИФН- α^* , бусульфана* и руксолитиниба*. Разработаны критерии гематологического, молекулярно-генетического и морфологического ответов, но их использование рекомендовано в рамках клинических исследований для унификации интерпретации полученных результатов. Критерии резистентности к ИФН- α , пегилированному ИФН- α (цепэгинтерферон α -2b*) и руксолитинибу*: отсутствие полного гематологического ответа при максимально переносимой дозе препарата через 6 мес. лечения [1, 2] (УУР — С; УДД — 5).

Кровопускания

Кровопускание можно осуществлять методом венепункции или венесекции. Его проводят в стерильных условиях, обычно в процедурном кабинете. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением АД, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов, особенно у пожилых пациентов, перенесенные ишемические инфаркты внутренних органов. Объем гемоэкспузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250–500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида либо с предварительной внутривенной капельной инфузией объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания. Для уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэкспузии можно также внутривенно вводить 5000 ЕД гепарина натрия*. Кровопускания проводятся через день, пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией — 2 раза в неделю (либо уменьшают объем крови, удаляемой во время процедуры). Основной целью лечения является поддержание гематокрита в пределах 40–45 %. При принятии решения о сеансах кровопусканий концентрацию гемоглобина не учитывают [28].

Альтернативой кровопусканием является проведение аппаратного эритроцитафереза. Больным, перенесшим инфаркты внутренних органов, можно проводить только эритроцитаферез и целесообразно воздержаться от гемоэкспузий.

*Препараты ацетилсалициловой кислоты**

Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты* составляет 40–325 мг/сут.

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты* являются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, «аспириновая триада» (полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость нестероидных противовоспалительных средств [НПВС]), наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты и НПВС, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма

аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Рейе (острая печеночная недостаточность и энцефалопатия), детский возраст (до 15 лет — риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией вследствие вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим салицилатам. Относительное противопоказание — тромбоцитоз (тромбоциты $> 1500 \times 10^9/\text{л}$) по причине повышенного риска кровотечений.

В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [27]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты*, установленное по результатам лабораторных тестов.

В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность пациентов к приему препарата, лекарственные взаимодействия, слишком низкие дозы препарата, снижение его биодоступности, нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбоксана, ускоренное обновление тромбоцитов. Истинная устойчивость к ацетилсалициловой кислоте может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеидов GPIIb/IIIa, GPIIb, GPVI, рецепторов АДФ (P2Y1, P2Y12).

Одной из причин ложной резистентности к ацетилсалициловой кислоте является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм. При использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда больных.

При назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты* необходимо учитывать, что высокий цитоз в крови часто приводит к тромбозам мелких сосудов слизистой желудка — острым язвам и эрозиям с высоким риском кровотечений. В таких случаях целесообразно назначать профилактически ингибиторы протонной помпы до нормализации показателей гематокрита.

При непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к приему препаратов ацетилсалициловой кислоты* назначают клопидогрел* (75 мг/сут), а в случае неэффективности клопидогрела — тикагрелор [27].

*Гидроксикарбамид**

Гидроксикарбамид* может быть рекомендован в качестве терапии первой линии у больных ИП любого возраста. Однако из-за наличия данных о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых пациентов, а также у беременных применение гидроксикарбамида* в первой линии терапии ограничено [1, 2, 20, 26].

*Интерферон-α**

Препараты ИФН-α* являются эффективным средством терапии ИП, у части больных может быть получен молекулярный ответ. Однако широкое применение ИФН-α* ограничено его плохой переносимостью [35, 36].

Пегилированный интерферон-α

В литературе есть много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного ИФН-α (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b*) [37–39].

Лечение рекомбинантным интерфероном имеет ряд преимуществ в сравнении с химиотерапией. Одно из главных преимуществ состоит в том, что данный подход позволяет воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, о чем свидетельствует снижение аллельной нагрузки JAK2 [37–39].

В ходе проводимого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ клинического исследования показано, что терапия цепэгинтерфероном α-2b позволила получить полный клинико-гематологический ответ у 55 % пациентов ($n = 6$). Во всех случаях проводимая терапия привела к отсутствию необходимости в кровопусканиях. Снижение аллельной нагрузки JAK2V617F было зарегистрировано при терапии как цепэгинтерфероном α-2b, так и гидроксикарбамидом и препаратами рекомбинантного ИФН-α.

Определена и обоснована терапевтическая доза цепэгинтерферона α-2b* у больных МПЗ. Цепэгинтерферон α-2b в качестве пегилирующей основы имеет полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа. Благодаря меньшему размеру молекулы цепэгинтерферон α-2b лучше проникает в организм и поэтому обладает большим объемом распределения. Целесообразен индивидуальный подбор дозы препарата в зависимости от массы тела [40, 41].

Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости. По безопасности, переносимости, эффективности он сопоставим с традиционными режимами терапии. Полученные нами данные позволяют рекомендовать цепэгинтерферон α-2b* в качестве терапии первой линии у больных ИП и ЭТ моложе 65 лет при отсутствии противопоказаний. Наиболее значимые из них включают депрессию, аутоиммунные заболевания и периферическую нейропатию в анамнезе [40, 41].

Однако препараты пегилированного ИФН-α не зарегистрированы для лечения МПЗ.

*Руксолитиниб**

Руксолитиниб* показан для лечения больных ИП с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом* или при непереносимости препарата. В клиническом исследовании III фазы руксолитиниб*, ингибитор JAK1/2, показал преимущество в сравнении с гидроксикарбамидом* у больных ИП с непереносимостью или резистентностью к гидроксикарбамиду*. Снижение гематокрита менее 45 % достигнуто у 60 % больных, получавших терапию руксолитинибом*, и только у 20 % пациентов при терапии гидроксикарбамидом*. Контроль размеров селезенки и конституциональных

Таблица 6. Снижение дозы руксолитиниба у пациентов с истинной полицитемией

Показатель	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л	Коррекции дозы не требуется
Концентрация гемоглобина 100–< 120 г/л и количество тромбоцитов 75–< 100×10^9 /л	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении
Концентрация гемоглобина 80–< 100 г/л или количество тромбоцитов 50–< 75×10^9 /л	Снижение дозы на 5 мг 2 раза в сутки У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в сутки, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в сутки
Концентрация гемоглобина < 80 г/л или количество тромбоцитов < 50×10^9 /л	Приостановление применения

Таблица 7. Частота обследования пациентов с истинной полицитемией

Исследование	Периодичность
Общий анализ крови с определением гематокрита и подсчетом лейкоцитарной формулы	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. или чаще в зависимости от количества тромбоцитов
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. при циторедуктивной терапии
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген	На момент постановки диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1–3 мес.
УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, оценкой портального кровотока	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в год
Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	На момент постановки диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение уровня ЛДГ в сыворотке, обнаружение спленомегалии)
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза	

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбластиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение.

симптомов был лучше при использовании руксолитиниба* [33].

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в сутки. Коррекция дозировки проводится в зависимости от концентрации гемоглобина в сыворотке (табл. 6) [42].

Лечение руксолитинибом* продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект [33].

Таблица 8. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии

Критерий	Описание
Полный ответ (присутствуют все критерии)	
A	Длительное ^a разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
B	Длительная ^a нормализация показателей крови, определяемая как гематокрит < 45 % без потребности в кровопусканиях, количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9$ /л, количество лейкоцитов < 10×10^9 /л
C	Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
D	Гистологическая ремиссия, определяемая как нормоклеточный костный мозг, отсутствие ретикулинового фиброза > I степени
Частичный ответ (присутствуют критерии A, B, C)	
A	Длительное ^a разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
B	Длительная ^a нормализация показателей крови, определяемая как гематокрит < 45 % без потребности в кровопусканиях, количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9$ /л, количество лейкоцитов < 10×10^9 /л
C	Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
D	Гистологическая ремиссия, определяемая как нормоклеточный костный мозг, отсутствие ретикулинового фиброза > I степени
Отсутствие ответа	
Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии	
Прогрессирование	
Трансформация заболевания в постполицитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз	

^a Продолжительность ответа ≥ 12 нед.

Бусульфан*

Бусульфан* является цитостатическим препаратом алкилирующего действия и позволяет эффективно контролировать заболевание. Однако его длительный прием повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный ОМЛ [1, 19, 26]. Бусульфан* следует назначать больным старше 70 лет, которые не переносят гидроксикарбамид*, ИФН- α^* . Препарат назначают по 2–4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг (УУР — C; УДД — 5).

Возмещение дефицита железа

В случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/эритроцитаферезом или анемией, развившейся вследствие кровотечений, при выраженном сидеропеническом синдроме возможна терапия препаратами железа. Данное лечение следует проводить при постоянном мониторинге показателей крови, включая феррокинетику [1–3].

4.7. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП

Для оценки эффективности терапии обязательным является мониторинг клинико-гематологических показателей (динамика системных прояв-

Таблица 9. Оценка молекулярного ответа при лечении истинной полицитемии

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и др.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ (может применяться только у больных с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании)	Снижение ≥ 50 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании либо снижение ≥ 25 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

лений заболевания, показатели крови, пальпаторная оценка размеров селезенки и печени). Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 7. При необходимости (наличие осложнений и др.) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Ответ на терапию определяется согласно критериям, предложенным ELN, как полный, частичный или отсутствие ответа (табл. 8) [43]. У части больных при лечении препаратами ИФН- α^* или ингибиторами *JAK2* (руксолитиниб*) может быть достигнут и молекулярный ответ (табл. 9). Однако прогностическое значение молекулярных ответов неизвестно. При длительной (≥ 2 лет) гематологической и молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии.

В настоящее время нет отработанных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводят 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, наличия признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

5. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

5.1. Клиническая картина

У больных ЭТ могут наблюдаться симптомы общего характера: утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головную боль, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрень. Тромбоэмболия — наиболее распространенное и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности крупных сосудов брюшной полости (воротной вены и ее ветвей,

селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Геморрагические осложнения — кровотечения. Во время беременности отмечается повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующими нарушением роста и гибелью плода [1, 2, 4, 19].

5.2. План обследования при диагностике ЭТ

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза (стойкий тромбоцитоз в крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и у лиц молодого возраста) и жалоб (жалобы на жжение, парестезии и боль в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающаяся хромота, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов), оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр — оценка окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек;
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора и с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов) и определением CO_2 ;
- молекулярно-генетическое исследование крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии — определение мутаций генов *CALR*, *MPL*);
- молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1* у больных Ph-негативными МПЗ при отсутствии мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR* для верификации диагноза;
- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Расширенная диагностика при подтвержденной ЭТ:

- определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B_{12} , эритропоэтина;
- качественное ПЦР-исследование на наличие химерного гена *BCR-ABL1* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое

исследование мазка костного мозга (миелограмма);

- коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена — при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- оценка агрегационной функции тромбоцитов (прежде всего, индуцированная ристоцетином или ристомидином);
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистемии при наличии предшествующих тромбозов и тромбоемболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- консультация сосудистого хирурга;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа) [44, 45];
- оценка сердечно-легочного статуса (ЭКГ, ЭхоКГ) в случае терапии анагрелидом;
- ФЭГДС с оценкой состояния вен пищевода, колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- серологические тесты для диагностики системных заболеваний соединительной ткани (у молодых больных в случае терапии препаратами ИФН- α^*).

5.3. Диагностические критерии ЭТ

Диагноз ЭТ должен быть поставлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (табл. 10) [4] (УУР — С; УДД — 5).

5.4. Прогноз

Общая выживаемость при ЭТ ниже по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 мес. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни при ЭТ, является склонность к тромбозам и тромбоемболиям. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5 % при продолжительности заболевания 5 лет и 14 % — при продолжительности 10 лет [1–4]. При анализе выборки больных ЭТ в Санкт-Петербурге расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 мес.). В этой группе больных при анализе данных за 10 лет частота развития тромботических осложнений составила 31 % [19].

При длительном течении заболевания возможен переход во вторичный посттромботический миелофиброз (пост-ЭТ МФ) у 3–10 % больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6–30 % — при продолжительности заболевания более 10 лет. Прогрессирование заболевания с исходом в бластную фазу наблюдается в 1–2,5 % случаев в течение первых 10 лет и в 5–8 % — при длительности заболевания более 10 лет [3, 19, 20].

5.5. Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ

Стратификация риска у больных ЭТ, как и у больных ИП, предназначена для оценки вероятности

Таблица 10. Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии (ВОЗ, 2017)

Критерии	Описание
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ 2. Морфологические особенности трепанобиоптата костного мозга: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с повышением числа увеличенных зрелых мегакариоцитов с гиперглобулированными ядрами. Нет лейкоцитоза или левого сдвига в гранулопоэзе, нет омоложения эритроидного роста, очень редко незначительное (степень I) увеличение ретикулиновых волокон 3. Нет критериев ВОЗ для BCR-ABL1-позитивного хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, миелодиспластических синдромов или других миелоидных новообразований 4. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>
Малый критерий	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза

Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 больших критериев или первых 3 больших критериев и малого критерия.

Таблица 11. Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis) (ВОЗ, 2012)

Фактор риска	Отношение рисков	Баллы
Возраст > 60 лет	1,50	1
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	1,56	1
Тромбозы в анамнезе	1,93	2
Мутация <i>JAK2V617F</i>	2,04	2

Суммарное количество баллов: 0–1 балл — низкий риск; 2 балла — промежуточный риск; ≥ 3 баллов — высокий риск.

тромботических осложнений. На основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при ЭТ (IPSET-thrombosis) [46] (УУР — С; УДД — 5). Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в табл. 11.

5.6. Лечение ЭТ

Определение тактики терапии при ЭТ

Цели терапии ЭТ:

- предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;
- минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или ОМЛ;
- контролировать симптомы интоксикации;
- предупредить осложнения в случае беременности, хирургических манипуляций.

Целевое число тромбоцитов составляет $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2, 26].

Методы терапевтического воздействия при ЭТ

- Профилактика тромботических осложнений:
 - профилактика артериальных тромбозов: ацетилсалициловая кислота* (40–325 мг/сут), клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500–750 мг/сут);

- профилактика венозных тромбозов: низкомолекулярные гепарины (НМГ).
- Циторедуктивная терапия:
 - цитостатические препараты: гидроксикарбамид* (10–30 мг/кг/сут);
 - ИФН- α^* (1,5–5,0 млн МЕ 3 раза в неделю);
 - пегилированный ИФН- α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*) (45–160 мкг 1 раз в неделю);
 - анагрелид (2–10 мг/сут).
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Суммированные рекомендации по лечению ЭТ

1. Для всех больных.
 - Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска).
 - Препараты ацетилсалициловой кислоты* (40–325 мг/сут), при резистентности к ним и/или их непереносимости показано назначение других дезагрегантов: клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500–750 мг/сут).
 - Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.
2. Для больных из группы низкого риска — наблюдение.
 - Циторедуктивная терапия показана в следующих случаях:
 - тромбоцитоз (тромбоциты $> 1500 \times 10^9/\text{л}$);
 - перед плановыми хирургическими вмешательствами;
 - прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов $> 300 \times 10^9/\text{л}$ за 3 мес., появление спленомегалии, симптомов общего характера);
 - осложнения (тромбоз или кровотечение).
3. Для больных из группы промежуточного риска (выбор препарата определяется возрастом больного).
 - Возраст ≤ 60 лет: первая линия терапии — наблюдение, ИФН- α^* и/или анагрелид; вторая линия терапии — гидроксикарбамид* и/или анагрелид.
 - Возраст > 60 лет: первая линия терапии — гидроксикарбамид*; вторая линия терапии — анагрелид и/или ИФН- α^* .
4. Для больных из группы высокого риска:
 - Возраст ≤ 40 лет: первая линия терапии — ИФН- α^* и/или анагрелид; вторая линия терапии — гидроксикарбамид*.
 - Возраст > 40 лет: первая линия терапии — гидроксикарбамид*; вторая линия терапии — анагрелид и/или ИФН- α^* .

Одним из факторов, лимитирующих назначение лечебной дозы препаратов, является развитие нежелательных явлений (в первую очередь, со стороны системы

крови). Комбинированная терапия (гидроксикарбамид* + анагрелид, гидроксикарбамид* + ИФН- α^*) может быть альтернативой при появлении гематологической токсичности. Назначение комбинаций препаратов позволит снизить дозировки и тем самым купировать или предотвратить нежелательные явления.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использование препаратов ацетилсалициловой кислоты* оказалось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [47]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты* эффективны как средство профилактики микроциркуляторных нарушений (головная боль, головокружение, преходящие неврологические нарушения, шум в ушах, атипичная боль за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [48].

Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты* совместно с анагрелидом требует осторожности из-за повышенного риска кровотечений и не может быть рекомендовано пациентам с кровотечениями в анамнезе.

Гидроксикарбамид*

Терапевтический эффект гидроксикарбамида* заключается в снижении тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. В исследовании РТ-1 показана более высокая эффективность гидроксикарбамида* в сравнении с анагрелидом при профилактике артериальных тромбозов [49]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксикарбамид* в первой линии терапии следует назначать с осторожностью молодым больным с ожидаемой высокой продолжительностью жизни.

Гидроксикарбамид* рекомендуется как препарат выбора при терапии первой линии у больных ЭТ старше 60 лет с промежуточным риском развития тромбозов и у больных ЭТ старше 40 лет с высоким риском развития тромбозов (УУР — С; УДД — 5).

Гидроксикарбамид* не следует применять в I–II триместре беременности или в случае планирования беременности.

Критерии резистентности к гидроксикарбамиду и его непереносимости у больных ЭТ определены ELN в 2009 г. [34]:*

- количество тромбоцитов $> 600 \times 10^9/\text{л}$ после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут (2500 мг/сут у больных с массой тела > 80 кг);

или

- количество тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ при любой дозе гидроксикарбамида*;

или

- количество тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина < 100 г/л при любой дозе гидроксикарбамида*;

или

- язвы на голенях или другие токсические проявления, обусловленные гидроксикарбамидом*, при любой дозе;

- лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида*.

Препараты ИФН-α*

ИФН-α* рекомендуется как препарат выбора при терапии первой линии у больных ЭТ в возрасте до 60 лет с промежуточным риском тромбозов и у больных в возрасте до 40 лет с высоким риском тромбозов. ИФН-α* является предпочтительным препаратом первой линии у молодых пациентов. Его можно применять и у больных старше 60 лет при резистентности к гидроксикарбамиду* и/или в качестве терапии второй линии (УУР — С; УДД — 5).

Пегилированный ИФН-α

В литературе имеется много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного ИФН-α (пэгинтерферон α-2а, пэгинтерферон α-2б, цепэгинтерферон α-2б*) [37–41].

Анагрелид

Анагрелид ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу 3-го типа с последующими увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата, реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает падение числа тромбоцитов [50]. Препарат следует назначать только после кардиологического обследования. У пациентов с ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки соотношения пользы и возможного риска. Препарат не следует принимать вместе с кофе.

Рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 1 или 0,5 мг 2 раза в сутки; ее увеличивают каждые 5–7 дней на 0,5 мг до тех пор, пока число тромбоцитов не снизится. Средняя суточная доза составляет 2 мг. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества тромбоцитов ниже $600 \times 10^9/\text{л}$, а в идеале — на уровне нормальных показателей.

Большинство побочных эффектов анагрелида дозозависимое, слабовыраженное, преходящее и не требует проведения лечебных мероприятий для их устранения. Чаще всего отмечается головная боль, тахикардия, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмия. Частота и выраженность побочных реакций снижаются при продолжении терапии [50].

Показания к назначению анагрелида: терапия первой линии у больных ЭТ в возрасте до 60 лет с промежуточным риском тромбозов и у больных в возрасте до 40 лет с высоким риском тромбозов; терапия второй линии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском тромбозов [1, 2, 19, 26] (УУР — С; УДД — 5).

5.7. Мониторинг ответа при лечении ЭТ

Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить достоверные данные о результатах разных методов лечения и систематизировать тактику те-

Таблица 12. Частота обследования пациентов с эссенциальной тромбоцитемией

Исследование	Периодичность
Общий анализ крови, развернутый	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. или чаще в зависимости от количества тромбоцитов
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. при циторедуктивной терапии
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген	На момент постановки диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1–3 мес.
УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в год
Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	На момент постановки диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение сыровоточного уровня ЛДГ, обнаружение спленомегалии)
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза	

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 13. Критерии клиничко-гематологического ответа при лечении эссенциальной тромбоцитемией

Критерии	
Полный ответ (присутствуют все критерии)	
A	Длительное ^a разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
B	Длительная ^a нормализация показателей крови, определяемая как количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза
C	Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
D	Гистологическая ремиссия, определяемая как отсутствие атипичии мегакариоцитов, ретикулиновый фиброз < 1 степени
Частичный ответ (критерии A, B, C)	
A	Длительное ^a разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
B	Нормализация показателей крови, определяемая как количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза
C	Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
D	Гистологическая ремиссия, определяемая как отсутствие атипичии мегакариоцитов, ретикулиновый фиброз < 1 степени
Отсутствие ответа	
Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии	
Прогрессирование	
Трансформация заболевания в посттромбоцитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз	

^a Продолжительность ответа ≥ 12 нед.

рапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 12. При необходимости (наличие осложнений и другие факторы) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. Критерии для определения ответа предложены ELN (табл. 13). У части больных при лечении препаратами ИФН- α^* может быть достигнут и молекулярный ответ. Однако прогностическое значение молекулярных ответов неизвестно. При длительных (вероятно, ≥ 2 лет) гематологической и молекулярной ремиссиях допускается пробное снижение дозы или отмена циторедуктивной терапии. В настоящее время нет отработанных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, выявления признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

6. ТРАНСФОРМАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В МИЕЛОФИБРОЗ

Клинически трансформация в миелофиброз проявляется снижением числа клеточных элементов крови (часто наблюдается анемия), появлением левого сдвига гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено появлением экстрамедуллярного миелопоэза.

Морфологически имеется сходство между пост-ИП МФ и ПМФ. К отличительным признакам пост-ИП МФ следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гипобулярными ядрами (с незрелой морфологией) немногочисленны.

При наличии в гемограмме или миелограмме более 20 % клеток с бластной морфологией диагностируется бластная фаза, при наличии в гемограмме более 10 %, но менее 20 % бластных клеток — фаза акселерации [3, 4].

К прогрессированию/трансформации ИП следует относить:

- появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в МДС);
- появление нейтрофилеза (по типу хронического нейтрофильного лейкоза);
- появление выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу хронического миеломоноцитарного лейкоза) [4].

Международной рабочей группой по изучению и лечению МПЗ (IWG-MRT) разработаны критерии для

установления пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ [3, 4].

Обязательные критерии:

1. Первично диагностированная ЭТ или ИП согласно критериям ВОЗ.
2. Фиброз костного мозга MF-2–3 по Европейской системе градации.

Дополнительные критерии:

1. Анемия или снижение концентрации гемоглобина ≥ 20 г/л от исходной.
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.
3. Увеличение размеров селезенки (селезенка выступает > 5 см из-под нижнего края реберной дуги).
4. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке.
5. Появление конституциональных симптомов.

Для постановки диагноза пост-ИП МФ или пост-ЭТ МФ необходимо наличие двух обязательных и как минимум двух дополнительных критериев.

При выявлении трансформации в пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ тактика ведения пациента такая же, как при ПМФ.

7. ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ

7.1. Фазы ПМФ

В клиническом течении ПМФ выделяют фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, терминальная фаза бластной трансформации, или бластный криз.

Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (> 90 %) впервые выявленных пациентов. Наиболее характерными признаками являются изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном рядах до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты).

Фаза акселерации диагностируется при наличии 10–19 % бластных клеток в костном мозге или периферической крови [51].

Бластный криз является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием бластного криза при ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20 % бластных клеток [51].

7.2. Стадии ПМФ

В классификации ВОЗ 2017 г. выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных.

Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и

структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации) [18]. Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышение числа лейкоцитов или концентрации ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз.

Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоэза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

7.3. Клиническая картина

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов [1, 2, 19]:

- синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боль в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации — боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах и тканях (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения — тромбозы и тромбоземболии сосудов разных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;
- синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или

более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;

- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные либо синячковые кровоизлияния. Причиной кровоточивости может быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;
- клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинуоидальный тромботический блок, синусоидальная обструкция, постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда—Киари).

7.4. План обследования при диагностике ПМФ

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр — оценка окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек;
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определение СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии — выявление мутаций генов *CALR*, *MPL*);
- молекулярно-генетическое исследование крови на исследование мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B* у больных Ph-негативными МПЗ при отсутствии мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR* для верификации диагноза, при решении вопроса о проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллОТГСК) при ПМФ;
- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Расширенная диагностика при подтвержденном ПМФ:

- молекулярно-генетическое исследование крови: определение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2*V617F и гена *JAK2* дикого типа посредством ПЦР в режиме реального времени;
- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂, эритропоэтина;

Таблица 14. Диагностические критерии префиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2017)

Критерии	Описание
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипичности¹ без ретикулинового фиброза > I степени (MF-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, которая не соответствует возрасту, гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропоэзом 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других МПЗ² 3. Обнаружение мутаций в гене <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (<i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>IDH1/2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации)³
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями 2. Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$) 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно 4. Повышение ЛДГ выше нормы

Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях.

ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелолифолиферативное заболевание; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

¹ От малых до крупных мегакариоцитов с незрелой морфологией — нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, атипичными гиперхромными гиполобулярными/уродливыми ядрами, с формированием рыхлых и плотных кластеров.

² Исключение ИП основано на показателях гемоглобина и гематокрита. Определение массы циркулирующих эритроцитов не требуется. Нет BCR-ABL1. Нет дизэритропоэза и дисгранулопоэза.

³ Пациенты с заболеваниями, приводящими к реактивному миелофиброзу.

- качественное ПЦР-исследование на наличие гена *BCR-ABL* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
- биохимический анализ крови (сывороточная концентрация общего билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевой кислоты, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы);
- коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин;
- консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнару-

Таблица 15. Диагностические критерии фиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2017)

Критерии	Описание
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипичности в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом II или III степени (MF-2 или MF-3) 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ЭТ, ИП, ХМЛ, МДС или других МПЗ 3. Обнаружение мутаций в гене <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (<i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>IDH1/2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации)
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями 2. Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$) 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно 4. Повышение ЛДГ выше нормы 5. Лейкоэритробластоз

Для верификации фиброзной стадии ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и по меньшей мере 1 малого критерия, подтвержденного в 2 последовательных определениях.

ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелолифолиферативное заболевание; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Таблица 16. Определение риска по системе стратификации IPSS

Показатель	Риск по шкале IPSS, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	1
Количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный-1 риск; 2 балла — промежуточный-2 риск; ≥ 3 баллов — высокий риск.

- жить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа);
- анализ на маркеры гепатита В (поверхностный антиген вируса гепатита В, HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, реакция Вассермана;
- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
- МРТ органов брюшной полости с определением объема селезенки: при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен;
- ФЭГДС с оценкой вен пищевода; колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).

7.5. Диагностические критерии ПМФ

Согласно классификации ВОЗ 2017 г., диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических и молекулярных характеристик. Критерии для установления префиброзной и фиброзной стадий ПМФ различаются (табл. 14 и 15) [4].

7.6. Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ снижена в сравнении со здоровыми лицами того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые больные могут жить дольше [52–54]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ медиана продолжительности жизни от момента постановки диагноза составила 7,6 года [19].

Для определения тактики терапии необходимо достоверно оценить индивидуальный прогноз больного. В 2009 г. F. Cervantes и соавт. [52] предложили Международную прогностическую шкалу (IPSS). Она служит для определения прогноза на момент постановки диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В данной прогностической системе используют балльную оценку, каждому из признаков присваивают 1 балл (табл. 16). Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по общей выживаемости.

В 2010 г. F. Passamonti и соавт. [53] модифицировали систему IPSS, присвоив концентрации гемоглобина менее 100 г/л 2 балла вместо 1 балла и оценив как 1 балл число тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, была изменена классификация по группам риска в зависимости от числа баллов (табл. 17). Новая Международная динамическая прогностическая шкала (DIPSS) позволяет предсказывать риск трансформации с исходом в острый лейкоз в любой момент, а не только при постановке диагноза.

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимыми прогностическими факторами являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных N. Gangat и соавт. [54] дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом и опробовали ее у 793 больных (табл. 18). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров (*JAK2*, *MPL*, *CALR*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *SRSF2*). Это послужило поводом для включения их в Международную мутационную прогностическую шкалу (MIPSS). Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет — 1,5 балла; наличие общих симптомов — 0,5 балла; уровень гемоглобина менее 100 г/л — 0,5 балла; число тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$ — 1 балл; тройное негативное МПЗ (отсутствие мутаций генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*) — 1,5 балла; наличие мутаций гена *JAK2* или *MPL* — 0,5 балла; мутация гена

Таблица 17. Определение риска по системе стратификации DIPSS

Показатель	Риск по шкале DIPSS, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	2
Количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Количество тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$	1

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

Таблица 18. Определение риска по системе стратификации DIPSS+

Показатель	Риск по шкале DIPSS+, баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	2
Количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Количество тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройка 11q23	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный-1 риск; 2–3 балла — промежуточный-2 риск; ≥ 4 баллов — высокий риск.

ASXL1 — 0,5 балла; мутация гена SRSF2 — 0,5 балла. В зависимости от суммы баллов выделены группы риска: низкий (0–0,5 балла), промежуточный-1 (1–1,5 балла), промежуточный-2 (2–3,5 балла), высокий (≥ 4 баллов). Данная система позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ.

7.7. Лечение ПМФ

Определение тактики терапии при ПМФ

Цели терапии ПМФ:

- контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации);
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 2, 20, 26].

После подтверждения диагноза и установления прогностической группы ПМФ определяют тактику специальной терапии. Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие:

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллотГСК.

Характеристика и принципы выбора метода лечения

Низкий и промежуточный-1 риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Как правило, это больные с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластных клеток в крови, умеренным фиброзом костного мозга. У пациентов этой группы вероятны длительная (7–15 лет) продолжительность жизни и низкий риск прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ. Применение агрессивных методов лечения у этой категории больных сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [1, 19, 20, 26, 55].

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от начала заболевания следует обсудить возможность проведения аллоТГСК.

Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (дарбопоэтин- α^* , эпоэтин- α^* , эпоэтин- β^*), андрогенами (даназол); купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами (преднизолон*). Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия с угрозой разрыва селезенки, наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии служат показаниями для проведения циторедуктивной терапии.

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2*. У больных из низкого риска ингибиторы JAK2* показаны в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида* и/или ИФН- α^* . У больных из группы промежуточного-1 риска ингибиторы JAK2* рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве второй и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамида*, ИФН- α^*) в течение 3–6 мес.

Промежуточный-2 и высокий риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда — с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со специфическими для ПМФ поломками кариотипа. У данной категории больных в ближайшие годы возможна бластная трансформация.

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения аллоТГСК.

При невозможности планирования аллоТГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как для улучшения качества жизни, так и для увеличения ее продолжительности.

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в группы

промежуточного-2 и высокого риска, является применение ингибиторов JAK2*.

Назначение ингибиторов JAK2* показано в рамках первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [1, 2, 55].

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

Несмотря на многообразие применяющихся в настоящее время для лечения ПМФ методов, все они могут быть разделены на несколько групп:

- аллоТГСК;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение (спленэктомия [СЭ], коррекция портальной гипертензии);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия.

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы методов лечения.

АллоТГСК

В настоящее время аллоТГСК является единственным методом лечения ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размера селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регрессию миелофиброза, достижение полных цитогенетической и молекулярной ремиссий.

После введения в клиническую практику прогностических шкал DIPSS и DIPSS+, которые позволяют оценивать риск на любом этапе лечения, появилась возможность более эффективно выявлять больных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Так, медиана общей выживаемости больных из групп промежуточного-2 и высокого риска составляет 35 и 16 мес. соответственно [52–54]. С учетом этого аллоТГСК представляется наиболее оправданным методом лечения у таких больных. Однако принимать решение о выполнении аллоТГСК у каждого больного следует индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам необходимо учитывать также другие неблагоприятные факторы: пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, поздняя стадия заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии.

Результаты аллоТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. 5-летняя общая выживаемость после аллоТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76 %, в группе промежуточного-1 риска — 48 %, промежуточного-2 и высокого риска — 38 %, а у больных с исходом в ОМЛ 2-летняя общая выживаемость составляет около 40 % [56]. Таким образом, решение вопроса о проведении аллоТГСК следует принимать своевременно и не откладывать, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически

оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит своевременно решить вопрос о смене тактики лечения.

Рекомендации:

- Кандидатами на аллоТГСК являются больные ПМФ с промежуточным-2 или высоким риском по шкалам DIPSS и DIPSS+, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора. С учетом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе больных могут рассматриваться также альтернативные источники донорских гемопоэтических стволовых клеток (гаплоидентичный или частично совместимый донор).
- Больные с низким и промежуточным-1 риском также являются возможными кандидатами на аллоТГСК. При первых признаках прогрессирования заболевания должен быть решен вопрос о возможности проведения аллоТГСК. У больных ПМФ из групп низкого и промежуточного-1 риска необходимо исследование мутаций высокого молекулярного риска.
- Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами на аллоТГСК после проведения индукционной терапии по программе лечения ОМЛ.
- Перед аллоТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами JAK2, а в некоторых случаях также СЭ. Влияние СЭ на исход аллоТГСК в настоящее время не вполне ясно и требует дополнительного изучения.
- Больным с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом перед аллоТГСК рекомендуется проведение хелаторной терапии.

Медикаментозная терапия

В настоящее время медикаментозное лечение является основным средством лечения ПМФ. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но при правильном подходе позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, поддерживать удовлетворительное качество жизни больных, а в случае применения руксолитиниба* появляется возможность увеличения продолжительности жизни. Традиционно для лечения ПМФ применяются следующие препараты.

- Цитостатические препараты. Целью применения цитостатических средств является сдерживание пролиферации опухолевого клона и контроль показателей крови для профилактики осложнений. Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Цитостатические препараты, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:
 - гидроксикарбамид* 10–30 мг/кг/сут внутрь;
 - меркаптопурин* 1–2 мг/кг/сут внутрь;

- цитарабин* 10–20 мг/м²/сут в/м или в/в курсом 10–14 дней каждый месяц;
- бусульфан* 0,5–4 мг/сут внутрь до суммарной дозы 200 мг.
- ИФН-α* может быть рекомендован как терапия первой линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии. При бластном кризе у больных с фиброзной стадией ПМФ и массивной спленомегалией эффективность терапии ИФН-α* не доказана. Оптимальная доза ИФН-α* не установлена; с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянного применения лечение проводят в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировку и режим введения также выбирают индивидуально с учетом переносимости: 1,5–3 млн МЕ подкожно через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатических препаратов с ИФН-α* может повышать эффективность лечения и позволяет снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости лечения (УУР — С; УДД — 5).
- Препараты, стимулирующие эритропоэз, используются для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях. Их применение более эффективно при показателях эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед. 3 раза в неделю. Дозу повышают до 20 000 ед. через 1 мес. в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При недостаточном ответе доза может быть повышена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3–4 мес. Вместе с тем с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтина составляет около 56 %, а эффект длится в среднем около 1 года [1, 2, 57] (УУР — С; УДД — 5).
- Глюкокортикостероиды (преднизолон*, дексаметазон*). Механизм их действия заключается в торможении межклеточной кооперации иммунной системы и снижении секреции цитокинов, они уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основной клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем они обладают значительными побочными реакциями, особенно при длительном применении, и требуют постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время глюкокортикостероиды при ПМФ применяют в составе комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапией в разных дозах и по различным схемам [58]. Относительным противопока-

Таблица 19. Выбор дозировки руксолитиниба при возобновлении терапии

Количество тромбоцитов	Доза препарата при возобновлении терапии
$\geq 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в сутки
$100 < 125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в сутки
$75 < 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. минимум; далее, при сохранении количества тромбоцитов, возможно увеличение до 15 мг 2 раза в сутки
$50 < 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. минимум; далее, при сохранении количества тромбоцитов, возможно увеличение до 10 мг 2 раза в сутки
$< 50 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагический синдром	Приостановление применения

занием к терапии глюкокортикостероидами является наличие сахарного диабета и остеопении (УУР — С; УДД — 5).

- Андрогены (анаболические стероиды) — препараты синтетических андрогенов с механизмом действия, близким к кортикостероидам. Их основное действие заключается в угнетении катаболизма, уменьшении симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоеза. Повышение концентрации гемоглобина наблюдается у 30–40 % больных, реже — при наличии массивной спленомегалии и цитогенетических аномалий. Лучший ответ наблюдается у больных с умеренной спленомегалией и нормальным кариотипом.

Терапию даназолом следует проводить больным ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией при наличии симптомов опухолевой интоксикации. Пациентам с массой тела менее 80 кг даназол назначают в дозе 600 мг/сут, у пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг/сут. Эффективность терапии оценивают через 6 мес. При достижении ответа прием даназола продолжают в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг/сут. Всем больным, получающим даназол, следует не реже 1 раза в месяц выполнять биохимический анализ крови, каждые 6–12 мес. — УЗИ печени. У всех мужчин необходимо исследовать уровень простатического специфического антигена перед началом лечения и периодически повторять измерение на протяжении всего периода лечения. Даназол и другие андрогены обычно хорошо пере-

носятся. Побочные эффекты препаратов: задержка жидкости, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухоли печени. Противопоказаниями к назначению андрогенов являются повышение уровня простатического специфического антигена и/или наличие в анамнезе рака простаты [59] (УУР — С; УДД — 5).

- Ингибиторы JAK2. Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб* (производитель «Новартис фарма АГ», Швейцария), первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназы, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на дикий тип JAK-киназы, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных ПМФ без мутации JAK2V617F. К настоящему времени накоплен достаточный опыт использования новых препаратов в рутинной практике врача-гематолога [60]. Начальная доза препарата зависит от количества тромбоцитов: по 15 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$; по 20 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составляет по 25 мг 2 раза в сутки. Начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ — по 5 мг 2 раза в сутки. В первые 4 нед. терапии дозировку не следует менять [42].

Коррекция дозы препарата проводится на основании безопасности и эффективности проводимого лечения. Лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и появлении геморрагического синдрома или при снижении абсолютного числа нейтрофилов до менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [55, 61].

После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов терапия может быть возобновлена в дозе по 5 мг 2 раза в сутки (табл. 19) [55, 61].

Рекомендуется коррекция дозы препарата при снижении числа тромбоцитов до менее $125 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 20) [55, 61].

Назначение руксолитиниба* показано больным из групп низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к гидроксикарбамиду*, другим цитостатическим препаратам или ИФН- α^* , а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска. Руксолитиниб* можно рассматривать как препарат выбора у пациентов, которые нуждаются в быстром

Таблица 20. Рекомендуемые дозы руксолитиниба при первичном миелофиброзе

Тромбоциты	Доза, применяемая до снижения числа тромбоцитов				
	25 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки
Коррекция дозы при снижении числа тромбоцитов					
$100 < 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	Без изменений		
$75 < 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	Без изменений	
$50 < 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза	Без изменений
$< 50 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагический синдром	Приостановление применения				

сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед аллоТГСК [1, 2, 61] (УУР — С; УДД — 5).

В случае отмены препарата развивается синдром «цитокриновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидов в низких дозах [62].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (СЭ, коррекция проявлений портальной гипертензии) — дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений. Показания к проведению СЭ: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная большой опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации [62, 63].

В предоперационный период необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая СЭ при ПМФ не рекомендуется из-за высокого риска кровотечений. После СЭ у 3 % больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9 %. Важно отметить, что примерно у 20 % больных наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине важна нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В период после СЭ необходима циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом*, в случае резистентности к ней — терапия кладрибином. В послеоперационный период в течение 1 нед. целесообразен тщательный мониторинг показателей тромбоцитов и коагулограммы. Кроме того, с целью профилактики в течение 1 мес. назначают гепарин натрия* или непрямые антикоагулянты (варфарин*). Через 1 нед. и 1 мес. после СЭ целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Отдаленные осложнения, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования заболевания. Бластная трансформация после СЭ наблюдается у 10–15 % больных ПМФ. Это связано с отбором больных, а не истинным изменением в биологии заболевания, поскольку нет никаких оснований полагать, что биологические основы заболевания, обусловленные патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевают изменения в результате СЭ [62, 63].

Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить оценку портального кровообращения в динамике.

Портальная гипертензия, связанная со спленомегалией, после СЭ разрешается в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования [64] (УУР — С; УДД — 5).

Лучевая терапия

Лучевую терапию при ПМФ проводят для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфатических узлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других органах. Симптомами появления очагов экстрамедуллярного гемопоэза могут быть легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, болевой синдром. Как правило, эффективны малые дозы облучения (0,1–0,5 Гр, разделенные на 5–10 сеансов). Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 мес.) эффект, сопряжена с риском усугубления цитопений и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ [65] (УУР — С; УДД — 5).

Гемокомпонентная терапия

Трансфузии компонентов крови применяют при наличии цитопении с риском опасных для жизни осложнений. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия.

Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяются степенью недостаточности кровообращения, а не уровнем гемоглобина. Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л.

Показанием к переливанию тромбоконцентрата служит число тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать число тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или кровотечения целевое количество тромбоцитов, поддерживаемое с помощью трансфузий, должно быть более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление антител к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз [1, 2, 19] (УУР — С; УДД — 5).

7.8. Осложнения при ПМФ и тактика их лечения

Наиболее частыми осложнениями ПМФ могут быть опухолевая интоксикация, спленомегалия, анемия,

инфекции, тромбоцитопения и геморрагический синдром, очаги экстрамедуллярного кроветворения, тромбозы, бластная трансформация, мочекишный диатез (вторичная подагра), вторичный гемосидероз. Ниже приведены рекомендации по профилактике и лечению осложнений.

Опухолевая интоксикация

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто бывают первыми проявлениями заболевания, беспокоящими больных, и становятся поводом для обращения к врачу значительной части пациентов. Терапия гидроксикарбамидом*, как правило, несколько снижает выраженность опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Более эффективны глюкокортикостероиды и иммуномодуляторы, а также их комбинации, которые у многих пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, влияющими на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы Янус-киназ [66] (*УУР — С; УДД — 5*).

Спленомегалия

Кроме таких симптомов, как увеличение и вздутие живота, раннее насыщение и боль в животе, спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммунизации усиливает выраженность цитопений.

Уменьшение размеров селезенки может быть достигнуто посредством циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, бусульфид*). Наиболее значительный эффект дают ингибиторы JAK2.

При неэффективности медикаментозной химиотерапии и наличии осложнений (рефрактерный гемолиз, массивные рецидивирующие инфаркты селезенки, симптоматическая портальная гипертензия, тяжелые гиперкатаболические симптомы) может быть проведена СЭ. Показанием к паллиативной лучевой терапии является массивная симптоматическая спленомегалия с количеством тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов, которым противопоказано хирургическое вмешательство [1, 2, 26, 66] (*УУР — С; УДД — 5*).

Анемия

При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и служить как признаком прогрессирования заболевания, так и следствием дефицита витаминов и микроэлементов, а также развиваться вследствие сопутствующей патологии. В связи с этим при обследовании помимо определения концентрации гемоглобина и количества эритроцитов необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определить показатели обмена железа (концентрации железа, трансферрина, ферритина в сыворотке, общей железосвязывающей способности сыворотки), концентрацию витамина B_{12} и фолиевой кислоты, эритропоэтина.

При дефиците железа преимущественно назначают препараты железа внутрь в дозе 4–5 мг/кг или не

менее 200 мг/сут. Общий анализ крови и контроль показателей обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности терапии является повышение концентрации гемоглобина до нормы или более чем на 15–20 г/л от исходных показателей за месяц лечения. После нормализации концентрации гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около 3 мес. В дальнейшем 1 раз в 3–6 мес. необходимо контролировать показатели обмена железа [1, 2, 19, 66].

При дефиците витамина B_{12} показано парентеральное введение цианокобаламина* в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение 1-го месяца лечения ориентировочные дозировки следующие: 200 мкг/сут при анемии легкой степени, 400 мкг/сут при анемии средней степени, 600 мкг/сут при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианокобаламина* составляет 200–500 мкг ежемесячно [1, 2, 19].

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту*, ориентировочная доза (учитывая частое наличие сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания) составляет 5 мг/сут. После нормализации концентрации гемоглобина проводят поддерживающую терапию в дозе 1 мг/сут [1, 2, 19].

Специфическую стимуляцию эритропоэза можно проводить и с помощью эритропоэстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем 1 год [26].

Для воздействия на иммунные механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут применяться глюкокортикостероиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [1, 2, 19, 26].

При наличии спленомегалии и синдрома гиперспленизма умеренное повышение гемоглобина может наблюдаться после СЭ.

При наличии выраженного анемического синдрома проводят гемотрансфузии (*УУР — С; УДД — 5*).

Инфекционные осложнения

Лейкопения и нейтропения, иногда наблюдающиеся у больных ПМФ, способствуют увеличению частоты инфекционных осложнений. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза заболевания. Препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у больных ПМФ часто протекают атипично, т. к. повышение температуры тела, в т. ч. и фебрильное, может быть и симптомом опухолевой интоксикации.

Лечение бактериальной, грибковой, вирусной инфекций следует проводить в соответствии с рекомендациями и стандартами.

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении, возможно использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим*) в дозе 5 мкг/кг/сут, нормального человеческого иммуноглобулина* в дозе 0,2–0,5 г/кг курсом 3–5 дней, а также проведение плазмафереза с целью

дезинтоксикации и повышения чувствительности к лекарственным препаратам [1, 2, 19, 26] (УУР — С; УДД — 5).

Тромбоцитопения и геморрагический синдром

Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром, выражающийся в виде спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением выработки в печени факторов свертывания вследствие повреждения паренхимы печени очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии.

Причиной развития тромбоцитопении при ПМФ может быть сниженное образование тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального гемопоэза и развитием фиброза костного мозга. Количество тромбоцитов может уменьшаться из-за их повышенной деструкции в селезенке вследствие гиперспленизма при спленомегалии и образования аутоантител к тромбоцитам и мегакариоцитам.

Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома. Профилактика осложнений заключается в улучшении состояния сосудистой стенки, для чего назначают препараты аскорбиновой кислоты*, этамзилат* и исключают факторы риска. Для этого нормализуют венозное давление (уменьшение портальной гипертензии с помощью β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), проводят профилактику поражения слизистых оболочек (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоконцентрата дает кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений. К тому же при многократных трансфузиях может развиться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коррекции нарушений плазменного звена гемостаза проводят также переливания свежемороженой плазмы в адекватных дозах и вводят рекомбинантные факторы свертывания [1, 2, 19, 26, 66] (УУР — С; УДД — 5).

Очаги экстрамедуллярного кроветворения

Причиной возникновения очагов экстрамедуллярного кроветворения могут быть грубые нарушения стромального микроокружения, вызванные опухолью, и, как следствие, проникновение в периферический кровоток клеток-предшественниц, в т. ч. гемопоэтических стволовых клеток. Наличие местных симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, служит показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (разовая доза 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [67]. При скоплении жидкости в полостях можно проводить плевральные пункции и парацентез с выполнением плевродеза (УУР — С; УДД — 5).

Мочекислый диатез (вторичная подагра)

Для профилактики данного осложнения следует контролировать концентрацию мочевой кислоты при первичной диагностике и в ходе лечения до нормализации показателей лейкоцитов и размеров селезенки. Предупредить симптомы гиперурикемии может адекватная скорости лизиса опухоли гидратация с назначением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола* в дозе 300–600 мг/сут с ее коррекцией в зависимости от показателей мочевой кислоты в сыворотке.

При развитии подагрической атаки назначают НПВС внутрь и местно на область сустава в виде мазей и гелей. При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками. При бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения концентрации мочевой кислоты в крови можно добиться применением афферентных методов — ультрафильтрации крови с криоплазмасорбцией [66] (УУР — С; УДД — 5).

Вторичный гемосидероз

Длительное использование трансфузий при ПМФ из-за отсутствия в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени в случае трансфузии 20–25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Возможно проведение МРТ печени в T2-режиме.

Перегрузку железом можно скорректировать посредством хелаторной терапии [66]. Из хелаторов железа в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только деферазирокс*. Терапию препаратом рекомендуют начинать после трансфузии приблизительно 20 доз и более (около 100 мл/кг) эритроцитной массы или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке > 1000 мкг/л). Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса* составляет 20 мг/кг. У больных, получающих трансфузии эритроцитной массы в количестве более 14 мл/кг в месяц (приблизительно > 4 доз в месяц для взрослых), начальная суточная доза может быть выше — 30 мг/кг. У больных, получающих менее 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (приблизительно < 2 доз крови в месяц для взрослых), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости корректировать дозу деферазирокса* каждые 3–6 мес., основываясь на изменениях концентрации ферритина. Дозу следует корректировать с шагом

Таблица 21. Критерии клинико-гематологического ответа при первичном миелофиброзе (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов	—	Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров $\geq 50\%$ при ≤ 10 см ниже края реберной дуги или Уменьшение размеров $\geq 30\%$ при ≥ 10 см ниже края реберной дуги	Увеличение размеров $\geq 50\%$ при ≤ 10 см ниже края реберной дуги или Увеличение размеров $\geq 30\%$ при ≥ 10 см ниже края реберной дуги
Гемоглобин	≥ 120 г/л; для больных со стабильным уровнем гемоглобина > 110 г/л, не нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение ≥ 20 г/л, но до уровня ≤ 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или Снижение потребности в трансфузиях $\geq 50\%$	Снижение ≥ 20 г/л или Возникновение зависимости от трансфузий или Повышение потребности в трансфузиях $\geq 50\%$ для больных, нуждающихся в них
Лейкоциты	$4-10 \times 10^9/\text{л}$	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при лейкоцитозе ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) или Повышение $> 1 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при лейкопении ($< 4 \times 10^9/\text{л}$)	Рост до показателей выше нормы или Снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	$150-450 \times 10^9/\text{л}$	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при тромбоцитозе ($> 800 \times 10^9/\text{л}$) или Повышение $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)	Рост до показателей выше нормы или Снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией

ПМФ — первичный миелофиброз; пост-ИП МФ — постполицитемический миелофиброз; пост-ЭТ МФ — посттромбоцитемический миелофиброз.

Таблица 22. Частота обследования пациентов с первичным миелофиброзом

Исследование	Периодичность
Общий анализ крови	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. При проведении циторедуктивной терапии в 1-й месяц еженедельно, затем 1 раз в мес.
Биохимический анализ крови	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес.
Показатели обмена железа (сывороточный уровень железа, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки), уровень фолиевой кислоты, витамина В ₁₂	При развитии анемии
Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, уровень фибриногена, D-димера)	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес., при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в месяц
УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент постановки диагноза, затем не реже 1 раза в год

АЧТВ — активированное частичное тромбoplastинное время; МНО — международное нормализованное отношение.

5–10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки остается на уровне ≥ 2500 мкг/л) дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Дозы более 40 мг/кг не рекомендуются, поскольку опыт применения препарата

в этих дозах ограничен. При достижении целевой концентрации ферритина (обычно 500–1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (также с шагом 5–10 мг/кг) снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке в целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом* [66] (УУР — С; УДД — 5).

7.9. Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ

В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

Клинико-гематологический ответ оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [68, 69]. Критерии клинико-гематологического ответа разработаны ELN (табл. 21).

Цитогенетический ответ оценивают при цитогенетическом исследовании (при возможности его проведения) костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинного цитогенетического исследования, скрытые aberrации) проводят FISH-исследование [68, 69].

Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизированной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [68, 69].

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования в динамике целесообразно выполнять пациентам, которые являются потенциальными кандидатами на аллотГСК.

Однако нет отработанных рекомендаций о целесообразности гистологического мониторинга у больных ПМФ.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 22. При необходимости (наличие осложнений) клинический и лабораторный контроль может быть более частым.

8. ЛЕЧЕНИЕ В БЛАСТНОЙ ФАЗЕ ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ МПЗ

Бластная фаза (БФ) МПЗ является терминальной стадией заболевания. Прогноз неблагоприятный: средняя продолжительность жизни составляет 6 мес. [3, 4]. Медиана выживаемости большинства больных не превышает 1 года, при этом многие умирают в течение 6 мес., несмотря на проводимую терапию.

Срок от момента дебюта заболевания до развития БФ может существенно различаться — от 1–2 до десятков лет. Такая разница может быть связана с неточно установленным сроком начала заболевания. В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения заболевания оказывают системы стратификации IPSS, DIPSS, DIPSS+ [52–54].

Тактика терапии при БФ МПЗ определяется возрастом больного и сопутствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом рекомендовано проведение курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, что дает временный эффект у небольшой части больных. АллотГСК возможна у пациентов моложе 60–65 лет с отсутствием противопоказаний. Для них обязательны выполнение типирования и поиск донора. Проведение аллотГСК возможно только после достижения хронической фазы.

Пожилым больным со множеством сопутствующих заболеваний и осложнениями МПЗ целесообразно проводить сдерживающую паллиативную химиотерапию в монорежиме и назначать малые дозы глюкокортикостероидов. Эти меры направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и др.) с целью улучшить качество жизни больного [69].

Назначают:

- гидроксикарбамид* 1000–2000 мг/сут внутрь;
- меркаптопурин* 50–100 мг/сут внутрь;
- цитарабин* 20 мг п/к 2 раза в сутки в 1–14-й день через 30–45 дней;
- антрациклиновые антибиотики:
 - идарубицин* 10 мг в/в каждые 7 дней;
 - бусульфан* внутрь 2–4 мг в неделю;
 - азацитидин 75 мг/м² п/к курсом по 7 дней каждые 28 дней.

Химиотерапия проводится по программе «7+3» или «5+2».

Эффективность монотерапии руксолитинибом в фазе акселерации и бластного криза МПЗ не доказана.

9. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МПЗ

Большинство пациентов с МПЗ могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

Показания к плановой госпитализации:

- обследование пациентов с высоким риском геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций;
- подбор индивидуальных доз препаратов при таргетной лекарственной терапии;
- анемический синдром при тяжелой анемии (с целью гемозаместительной терапии);
- хирургическое лечение МПЗ (спленэктомия, портокавальное шунтирование, лигирование варикозно-расширенных вен пищевода);
- осложнения проводимой терапии;
- коррекция терапии при развитии осложнений заболевания (кровотечений, тромбозов, серозита);
- наличие отягощающих состояние пациента сопутствующих заболеваний;
- коррекция проводимой терапии (подбор доз как стандартных, так и таргетных препаратов), смена проводимого медикаментозного лечения;
- подготовка и проведение аллотГСК.

Показания к экстренной госпитализации:

- инфаркт селезенки;
- анемический синдром, неуточненный;
- гемолитическая анемия (гемолитический криз);
- геморрагический синдром III–IV степени;
- глубокая тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$) при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
- острый тромбоз;
- бластный криз.

Показания к выписке пациента из стационара:

- отсутствие необходимости терапии после постановки диагноза;
- определена схема лечения;
- купированы осложнения заболевания.

10. ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ МПЗ

У больных МПЗ существует высокий риск как тромбоза, так и кровотечений во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации показателей крови (числа тромбоцитов и лейкоцитов, концентрации гемоглобина, показателя гематокрита). Всем больным МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств отменяют

антиагреганты и циторедуктивные препараты за 5–7 дней до операции (в зависимости от фармакокинетики препаратов).

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что сокращает число послеоперационных осложнений. После операции обязательно проводят профилактику тромбообразования с ежедневным контролем количества тромбоцитов. Всем больным ЭТ в послеоперационный период рекомендуется профилактическое введение НМГ. Учитывая, что при тромбоцитозе выше риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, прием антиагрегантов и циторедуктивную терапию возобновляют как можно быстрее при условии устойчивого гемостаза и после заживления операционных ран [61].

11. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МПЗ

Тромбозы, тромбоэмболии и кровотечения являются наиболее типичными осложнениями МПЗ. Тромботические осложнения включают следующие:

- инсульт/транзиторные ишемические атаки;
- окклюзии артерии или вен сетчатки;
- нарушения проходимости коронарных артерий;
- эмболия легочной артерии;
- тромбоз печеночной или воротной вены;
- тромбоз глубоких вен;
- эритромелалгия.

Факторы риска (связанные с пациентом):

- возраст > 60 лет;
- тромбозы в анамнезе;
- число тромбоцитов $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$;
- повышенная масса тела;
- наличие сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия);
- наличие тромбофилических факторов риска (фактор V Лейден, антифосфолипидные антитела).

Наличие сердечно-сосудистых факторов риска увеличивает частоту артериальных тромбозов. Наиболее значимым фактором, особенно у женщин, оказалось курение [45].

Имеются также факторы риска, более специфичные для МПЗ: биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение числа лейкоцитов и их активация, наличие мутации *JAK2V617F* или другого маркера клональности. Кровотечения наблюдаются при любом числе тромбоцитов, но особенно часто при тромбоцитозе ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$). Прием НПВС, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты*, повышает риск кровотечений.

Приобретенный синдром Виллебранда — нечастое осложнение МПЗ. Характерны выраженный тромбоцитоз, нормальное или удлиненное время кровотечения, нормальная концентрация фактора VIII и фактора Виллебранда при сниженной ристоцетин-кофакторной активности, снижение способности тромбоцитов к связыванию с коллагеном. Кроме

того, в крови уменьшается количество высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда вплоть до их исчезновения, что можно ошибочно принять за II тип болезни Виллебранда. Дефицит высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда — основная причина кровоточивости, причем чем выше концентрация тромбоцитов, тем меньше в крови высокомолекулярных олигомеров и тем выше риск кровотечений [30].

Предполагается, что терапия и снижение числа тромбоцитов уменьшают риск тромбозов при МПЗ. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты*) показана всем больным МПЗ [21, 26]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов Янус-киназ, в частности руксолитиниба*. В 2 проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значительно снижал число лейкоцитов и тромбоцитов с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAK2V617F* [42].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания [70] (УУР — С; УДД — 5).

12. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

12.1. Планирование беременности у пациенток с МПЗ

Учитывая высокий риск прерывания беременности и ее осложнений, беременность у пациенток с МПЗ по возможности должна быть запланирована и разрешена гематологом. Женщины с МПЗ, которые планируют беременность, должны наблюдаться совместно гематологом, имеющим опыт ведения пациенток во время беременности, и акушером-гинекологом для оценки рисков осложнений при беременности и согласованного назначения наиболее оптимального лечения. В зависимости от риска сосудистых осложнений у матери и патологии при беременности существуют различные возможности лечения — от назначения антиагрегантной терапии, НМГ до циторедуктивной терапии (ИФН- α^*). Планирование беременности рекомендуется при достижении клинко-гематологической компенсации заболевания. У женщин с портальной гипертензией вопрос о возможности беременности необходимо решать совместно с акушером-гинекологом, профильным хирургом, гепатологом и гематологом после комплексного обследования больной, включающего проведение ФЭГДС и УЗИ сосудов портальной системы.

При планировании беременности всем пациенткам с МПЗ рекомендуется контроль исходного уровня тромбоцитов (желательно $\leq 400\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$) и гематокрита ($\leq 45\%$). Необходимо также проводить исследование основных параметров системы гемостаза, диагностику антифосфолипидного синдрома и определение мутаций генов, сопряженных с наслед-

ственными тромбофилиями высокого риска. Если пациентка принимает циторедуктивные препараты (гидроксикарбамид*, бусульфид*, анагредид, др.), то для исключения тератогенных эффектов указанные выше препараты следует отменить за 3 мес. до зачатия, то же касается и отцов. Для поддержания числа тромбоцитов не более $400 \times 10^9/\text{л}$ за 3 мес. до беременности показано назначить циторедуктивную терапию препаратами ИФН- α^* . Всем женщинам рекомендуется начать антиагрегантную терапию малыми дозами ацетилсалициловой кислоты* (50–100 мг в сутки) за 3 мес. до планируемой беременности. При наличии дополнительных факторов тромбофилии и тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПЗ, рекомендуется провести антикоагулянтную терапию НМГ в профилактических или лечебных дозах. Всех женщин с МПЗ следует отнести к группе высокого акушерского риска [71].

12.2. Беременность при МПЗ

Беременные и женщины, которые хотят иметь детей, образуют особую группу среди пациентов с Rh-негативными МПЗ, поскольку выраженная гиперкоагуляция, обусловленная МПЗ на фоне беременности, связана с развитием не только венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но и с репродуктивными потерями на ранних сроках.

В зависимости от времени постановки диагноза возможны следующие варианты беременности при МПЗ:

- 1) беременность при ранее установленном МПЗ;
- 2) впервые диагностированное МПЗ во время беременности.

Группы риска по развитию осложнений

Женщин с МПЗ во время беременности можно разделить на группы высокого и низкого риска развития осложнений.

К группе *высокого риска* относятся беременные, если присутствует один из перечисленных ниже факторов.

1. Предшествующие тромботические осложнения (венозный или артериальный тромбоз, кровотечения по причине основного заболевания [ИП/ЭТ]) и наличие портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка II–III степени.
2. Микроциркуляторные нарушения (эритромелалгия, головная боль, головокружения, снижение слуха, нарушение зрения) или наличие двух и более наследственных полиморфизмов генов тромбофилии, среди которых мутация Лейден (резистентность к протеину С), мутация FII (G20210A), мутация гена *MTHFR* (наследственная гипергомоцистеинемия); дефицит антитромбина III, дефицит протеина С и/или приобретенных форм тромбофилии (чаще антифосфолипидный синдром).
3. Осложненное течение беременности, которое могло быть вызвано основным заболеванием:
 - прерывание беременности на ранних сроках (≥ 3);
 - антенатальная гибель плода;

- задержка развития плода;
 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
 - тяжелая преэклампсия;
 - ранние и очень ранние преждевременные роды;
 - послеродовое кровотечение;
 - кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка.
4. Женщины, имеющие на момент настоящей беременности уровень тромбоцитов в крови $> 1500 \times 10^9/\text{л}$. К группе *низкого риска* относятся женщины, у которых нет ни одного из перечисленных выше факторов.

12.3. Алгоритм обследования больных МПЗ во время беременности

Алгоритм обследования больных МПЗ предполагает следующие исследования во время беременности.

1. Динамический контроль показателей крови с оценкой количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гемоглобина и гематокрита, состояния плазменного звена гемостаза. Исследование уровня маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2–3 нед. и на 3-й день после родов с целью оценить динамику гематологических показателей и для контроля проводимого циторедуктивного лечения.
2. Для оценки риска тромботических и геморрагических осложнений необходимы исследование и контроль параметров системы гемостаза (растворимых фибрин-мономерных комплексов, фибриногена, АЧТВ, протромбинового индекса) каждые 2–3 нед. во время беременности и на 3, 14 и 40-й день после родов.
3. Дополнительно для оценки риска тромботических осложнений при постановке на учет необходимо однократно исследовать уровень естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) и сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (определение агрегационной функции тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомицином).
4. С целью выявить риск тромботических осложнений проводится диагностика наследственной и приобретенной тромбофилии, если заболевание впервые диагностировано во время беременности либо она не была проведена до наступления беременности, которая включает:
 - диагностику антифосфолипидного синдрома — определение волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител (IgG, IgM), антител к $\beta 2$ -гликопротеиду (IgG, IgM);
 - исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией высокого риска: мутации генов фактора V (Лейден) 1691GA, FII (протромбина) G20210A;
 - определение уровня гомоцистеина плазмы.
5. Если манифестация заболевания произошла во время беременности, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование — определение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, что позволяет диагностировать наличие МПЗ у пациентки.

6. УЗИ плода дважды в каждом триместре.
7. Допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода каждые 4 нед., начиная с 22-й недели каждые 4 нед. до 33 нед., далее — по показаниям.
8. Кардиотокография плода с 33-й недели каждые 2–3 нед., после 37-й недели — 1 раз в 1–2 нед. для оценки состояния плода.
9. Для оценки состояния органов брюшной полости проводится УЗИ с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены в I–II триместре беременности.
10. МРТ позволяет более четко определять просветы шунтов и оценивать портальный кровоток, а также идентифицировать степень паренхиматозного поражения печени и изменения в селезенке (при наличии показаний).
11. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с обязательным экранированием живота свинцовым фартуком позволяет определить протяженность варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).
12. ФЭГДС проводится по показаниям. Это визуальный метод, который позволяет лучше других определить наличие варикозно-расширенных вен в пищеводе и желудке, степень их выраженности, а также портальную гипертензионную васкуло- и гастропатию, является методом дифференциально-диагностического выбора в случаях возникшего либо остановившегося желудочно-кишечного кровотечения.

12.4. Лечение больных МПЗ во время беременности

Лечение больных МПЗ во время беременности должно быть направлено на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В настоящее время применение не проникающих через плацентарный барьер и не обладающих тератогенным свойством лекарственных средств позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствовало сохранению беременности и снижению частоты осложнений у пациенток.

Терапевтические возможности при МПЗ во время беременности включают антитромботическое лечение, антикоагулянтную терапию, кровопускания при ИП, циторедуктивную терапию и витамины группы В (пиридоксин*, цианокобаламин*, фолиевая кислота*).

Рекомендуется поддерживать показатели гематокрита в пределах нормы, соответствующей беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и числа тромбоцитов во II триместре, после чего эти показатели вновь повышаются в послеродовой период, создавая повышенный риск тромбоза в первые 6 нед. после родов. В этот период важен пристальный мониторинг показателей крови.

С целью уменьшить количество тромбоцитов при беременности в циторедукции будут нуждаться

женщины из группы высокого риска развития сосудистых осложнений. При необходимости проведения циторедукции, направленной на снижение числа тромбоцитов, применяется рекомбинантный ИФН- α^* , который является наиболее безопасным вариантом лечения. Многочисленные исследования подтверждают отсутствие эмбриотоксического и тератогенного воздействия ИФН- α^* на плод.

Алгоритм назначения препаратов ИФН- α^* :

- при тромбоцитозе (тромбоциты $> 400 \times 10^9/\text{л}$ и $< 600 \times 10^9/\text{л}$) введение ИФН- α^* продолжить, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромботический риск;
- при тромбоцитозе (тромбоциты $> 600 \times 10^9/\text{л}$) ИФН- α^* вводится в дозе 3 млн МЕ в сутки (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов $\leq 450 \times 10^9/\text{л}$.

Назначение пегилированных форм ИФН- α^* с введением 1 раз в неделю (либо каждые 2 нед.) рекомендовано пациенткам с выраженной токсичностью ИФН- α^* .

Ацетилсалициловая кислота* применяется в дозе 50–100 мг/сут у всех женщин с МПЗ на протяжении всей беременности. С учетом патогенеза МПЗ, а также изменений системы гемостаза во время беременности ацетилсалициловая кислота не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей.

Прием клопидогрела* рекомендован в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты или развития резистентности при дозе 75 мг/сут.

В качестве антикоагулянтной терапии рекомендованы НМГ в профилактических или лечебных дозах согласно клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО.

Показания к проведению антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией):

- тромбофилия высокого риска и/или антифосфолипидный синдром;
- тромбоз крупных сосудов в анамнезе;
- репродуктивные потери (3 самопроизвольных выкидыша на сроке < 12 нед., ≥ 1 выкидышей на сроке > 12 нед., антенатальная гибель плода);
- тяжелые осложнения в предыдущих беременностях (задержка развития плода, преэклампсия или другие признаки плацентарных нарушений).

При отсутствии достаточного эффекта от проводимой терапии в особых случаях применяются экстракорпоральные методы воздействия: плазмаферез и эритроцитаферез.

Показания к проведению плазмафереза у женщин с МПЗ во время беременности:

- наличие антифосфолипидного синдрома, не поддающегося коррекции медикаментозными средствами, наряду с МПЗ;
- выраженная гиперкоагуляция при наличии дополнительных факторов тромбофилии, не поддающаяся коррекции медикаментозными средствами.

Плазмаферез проводится в объеме 300–400 мл через 1–2 дня, всего 2–7 сеансов. Плазмозамещение проводится коллоидными и кристаллоидными растворами. Отношение объема удаляемой плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет во время беременности 1:1,2; альбумин используется в виде 10 или 20% раствора в количестве 100 или 50 мл соответственно.

В связи с тем, что ИФН- α^* оказывает циторедуктивное действие в основном на тромбоциты и лишь опосредованно на эритроциты, при эритроцитозе во время беременности возможно применение эритроцитафереза, в настоящее время заменяющего кровопускание.

Показания к применению эритроцитафереза у женщин с МПЗ во время беременности: эритроцитоз (эритроциты $> 5,5 \times 10^{12}/л$) и гематокрит более 45 % при впервые выявленной во время беременности ИП.

На протяжении всей беременности и послеродового периода женщинам с МПЗ рекомендован комплекс витаминов группы В: В₆ (пиридоксин*), В₉ (фолиевая кислота*), В₁₂ (цианокобаламин*). Фолиевая кислота в комплексе с витаминами В₆ и В₁₂ снижает концентрацию гомоцистеина и риск ВТЭО.

Перед родоразрешением всем беременным с МПЗ проводят **профилактику тромботических осложнений:**

- ношение медицинского компрессионного трикотажа во время родоразрешения;
- прекращение приема препаратов ацетилсалициловой кислоты* за 2 нед. до родоразрешения;
- проведение регионарной анальгезии (в родах по желанию женщины) или анестезии (во время кесарева сечения) не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ;
- при плановом кесаревом сечении введение НМГ в профилактических дозах прекращают за 24 ч до него и возобновляют через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Послеродовой период является наиболее опасным по развитию ВТЭО. Характерные для беременности изменения системы гемостаза сохраняются в течение 6 нед. после родов. Тактика **ведения послеродового периода** состоит в профилактике ВТЭО и заключается в следующем [1, 2, 4]:

- продолжить введение ИФН- α^* , если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск, с целью поддержать нормальный уровень тромбоцитов и снизить риск ВТЭО;
- продолжить прием ацетилсалициловой кислоты* в дозе 50–100 мг/сут всем пациенткам с МПЗ в течение 6 нед. послеродового периода. Не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей;
- НМГ в профилактических дозах в течение 6 нед. послеродового периода при наличии дополнительных факторов тромбофилии, при

Таблица 23. Опросник MPN10

Заполните бланк ниже, чтобы оценить тяжесть симптомов вашего заболевания по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие, 10 — максимальная степень тяжести симптома, которую вы можете себе представить.	
Симптом	Оценка, баллы
Оцените слабость (усталость, утомляемость), обведя одно число, которое наиболее соответствует максимальному уровню слабости за последние 24 ч.	
Слабость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Обведите одно число, которое соответствует тому, насколько сильно вас беспокоил каждый из перечисленных ниже симптомов за прошедшую неделю.	
Ощущение быстрого наполнения желудка во время еды (раннее насыщение)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Неприятные ощущения (дискомфорт) в животе	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Вялость, снижение активности	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Проблемы с концентрацией внимания по сравнению с состоянием до постановки диагноза	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ночная потливость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Кожный зуд	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Боль в костях (не в суставах, не в мышцах, без четкой локализации)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Повышение температуры тела ($> 37,8^\circ\text{C}$)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (постоянно, каждый день)
Непреднамеренное снижение массы тела за последние 6 мес.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Чтобы получить четкую общую картину своего самочувствия, вы можете сложить все баллы и рассчитать общий результат. Всего: _____	

тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПЗ, а также при других факторах риска ВТЭО;

- подавление лактации по общепринятым схемам при необходимости проведения терапии ИФН- α^* в связи с тем, что при лечении препаратами ИФН- α^* во время грудного вскармливания у новорожденных развивается тромбоцитопения, т. к. препарат проникает в грудное молоко;
- назначение комплекса витаминов группы В всем пациенткам на протяжении послеродового периода;
- в течение 6 нед. после родов необходимо носить компрессионный трикотаж.

Эффективность лечения подтверждается сохранением клиничко-гематологической ремиссии заболевания, которая определяется данными объективного обследования, показателями крови, результатами УЗИ органов брюшной полости (размер печени и селезенки), гистологическим исследованием костного мозга.

При адекватно подобранном лечении возможно нормальное течение беременности и родов. Беременность не влияет на течение МПЗ. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПЗ не отличаются

от аналогичных показателей у женской популяции населения в целом [71].

13. ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МПЗ

При оценке лечения МПЗ одним из важных критериев эффективности наряду с клиническими показателями, количеством госпитализаций, частотой и тяжестью осложнений является оценка симптомов и качества жизни пациента. Мониторинг симптомов и качества жизни у больных МПЗ следует проводить с использованием стандартизованных опросников [72]. Опросник является одним из наиболее простых и удобных в клинической практике инструментов для оценки специфических симптомов у больных МПЗ и мониторинга течения заболевания. Опросник MPN10 позволяет оценить степень тяжести 10 симптомов, чаще всего встречающихся у больных МПЗ: слабости, быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела и непреднамеренного снижения массы тела.

Симптомы оцениваются пациентом по 10-балльной шкале: 0 — нет симптома, 10 — максимальная степень тяжести симптома, которую можно себе представить (табл. 23). Максимальный уровень слабости оценивается за прошедшие 24 ч; максимальный уровень быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела — за прошедшую неделю; максимальный уровень непреднамеренного снижения массы тела — за последние 6 мес. Обработка данных по опроснику MPN10 предполагает вместе с анализом информации о степени тяжести каждого из 10 симптомов по 10-балльной шкале расчет общего результата оценки симптомов в виде среднего балла выраженности всех симптомов, умноженного на 10 (при условии, что пациент ответил как минимум на 6 вопросов из 10). Диапазон значений общего результата оценки симптомов — от 0 до 100 баллов (чем выше балл, тем больше общая степень тяжести всех симптомов). Опросник должен использоваться для оценки клинического ответа на терапию [73].

Использование информации, полученной напрямую от пациента, при анализе симптомов заболевания и оценке динамики симптомов в процессе лечения способствует реализации пациент-ориентированного подхода при ведении больных МПЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения хронических МПЗ на протяжении длительной истории их изучения неоднократно подвергались

пересмотру. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза Rh-негативных МПЗ, в установлении роли сигнального пути JAK-STAT. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки результатов лечения.

При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с появлением признаков нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения числа форменных элементов крови на протяжении нескольких лет. Заболевание диагностируют при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после тромбозов и тромбоземболий.

При ПМФ, как и при пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, развитием симптомов опухолевой интоксикации, появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения в костном мозге (нарастание фиброза и остеосклероза) приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона способствует появлению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза.

Диагноз Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) ставят на основании клинической картины и данных лабораторных исследований (соответствующие изменения в крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, а также наличие мутации V617F гена *JAK2* или других признаков клональных изменений гемопоэза). При этом важно исключить другие заболевания как причину изменений крови.

Целью терапии ИП и ЭТ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьезно ухудшающих качество жизни пациента. Лечение больных с Rh-негативными МПЗ должно осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов. Терапия всех Rh-негативных МПЗ основана на применении риск-адаптированной стратегии. Для этой цели на основании анализа данных наблюдения за большим числом пациентов разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП и ЭТ, системы стратификации риска прогрессирования при ПМФ. Важным представляется оценка возраста и наличия у пациента сопутствующих заболеваний.

Основные методы терапии следующие: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатическими препаратами, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикостероидами; коррекция осложнений посредством лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемоконпонентов. Единственным радикальным методом лечения Rh-негативных МПЗ остается аллотГСК,

имеющая ограниченную область применения из-за риска смерти и серьезных осложнений.

В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии таргетными препаратами, обладающими способностью модифицировать течение заболевания. Первый препарат из этого класса руксолитиниб* зарегистрирован в России для лечения ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ и ИП, резистентной к терапии гидроксикарбамидом* или при его непереносимости. Внедрение этих препаратов в клиническую практику позволяет добиваться увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с Ph-негативными МПЗ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В.А. Шуваев — консультант компании «Новартис», получает гонорары. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа, Т.И. Ионова, И.С. Мартынкевич, Е.С. Полушкина, Т.И. Пospelова, М.А. Соколова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31–56. [Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]
2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):25–60. [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). Gematologiya i transfuziologiya. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных мие-

лопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.

[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Gematologiya i transfuziologiya. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. (In Russ)]

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

5. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.

[Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of Myeloproliferative Malignancies. Clinical oncology. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. (In Russ)]

6. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007;21(9):1960–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810.

7. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. Lancet. 2005;366(9501):1945–53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67785-9.

8. Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В. и др. Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитозией. Гематология и трансфузиология. 2016;60(1):74.

[Treglazova SA, Abdullaev AO, Makarik TV, et al. Study of mutations of JAK2V617F, MPL W515L/K and 9 exon of the CALR gene in patients with essential thrombocythemia. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;60(1):74. (In Russ)]

9. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. Blood. 2008;112(1):141–9. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664.

10. Ding J, Komatsu H, Wakita A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood. 2004;103(11):4198–200. doi: 10.1182/blood-2003-10-3471.

11. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.

12. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.

13. 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.

14. Varricchio L, Mancini A, Migliaccio AR. 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.

15. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005;23(33):8520–30.

16. Cho SY, Xu M, Roboz J, et al. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. Cancer Res. 2010;70(8):3402–10. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3977.

17. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):85–99. doi: 10.1093/annonc/mdv203.

18. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелолипролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. С. 2–298.

[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Myeloproliferativnye novoo- brazovaniya. (Myeloproliferative neoplasms.) Moscow: Litterra Publ.; 2016. pp. 2–298. (In Russ)]

19. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003. С. 9–15.

[Vorob'ev AI. Rukovodstvo po gematologii. (Guidelines on hematology.) Moscow: N'yudiamed Publ.; 2003. pp. 9–15. (In Russ)]

20. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. Indian J Med Paediatr Oncol. 2015;36(1):3–16. doi: 10.4103/0971-5851.151770.

21. Busque L, Porwit A, Day R, et al. Laboratory Investigation of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian Mpn Group. Am J Clin Pathol. 2016;146(4):408–22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131.

22. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. Haematologica. 2004;89(10):1194–8.

23. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, et al. Clinical features of latent/ masked polycythemia vera (single center experience). Haematologica. 2016;101:812.

24. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М. и др. Латентная истинная полицитемия. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1):72.

- [Subortseva IN, Melikyan AL, Kovrigina AM, et al. Latent polycythemia vera. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1):72. (In Russ)]
- 25.** Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). Клиническая онкогематология. 2015;8(2):201–32.
- [Melikyan AL, Subortseva IN. Materials of the 56th Congress of the American Hematology Society (December, 2014; San Francisco). *Clinical oncohematology*. 2015;8(2):201–32. (In Russ)]
- 26.** Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128–32.
- 27.** Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev*. 2003;2(1):15–28. doi: 10.1038/nrd985.
- 28.** Crisa E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691–9. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z.
- 29.** Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412.
- [Subortseva IN, Kolosheina TI, Pustovaya EI, et al. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412. (In Russ)]
- 30.** Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(6):589–604. doi: 10.1055/s-2006-949664.
- 31.** Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
- 32.** Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). Клиническая онкогематология. 2014;7(4):598–607.
- [Melikyan AL, Subortseva IN. Materials of the 19th Congress of the European Hematology Association (2014, Milan). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(4):598–607. (In Russ)]
- 33.** Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2015;15:27–33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013.
- 34.** Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.
- 35.** Kiladjan JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990–8. doi: 10.1038/leu.2008.280.
- 36.** Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 57-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2015 г., Орlando). Клиническая онкогематология. 2016;9(2):218–28.
- [Melikyan AL, Subortseva IN. Materials of the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (December, 2015; Orlando). *Clinical oncohematology*. 2016;9(2):218–28. (In Russ)]
- 37.** Kiladjan JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-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.
- 38.** Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Pegylated interferon alfa-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.
- 39.** Them NC, Bagienski K, Berg T, et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. *Am J Hematol*. 2015;90(4):288–94. doi: 10.1002/ajh.23928.
- 40.** Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И. и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном α-2b. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):582.
- [Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Kolosheina TI, et al. Preliminary results of a study evaluating the efficacy and safety of cepeginterferon α-2b therapy of patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):582. (In Russ)]
- 41.** Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А. и др. Цепэгинтерферон α-2b в лечении хронических миелолипролиферативных заболеваний. Терапевтический архив. 2018;90(7):23–9.
- [Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, et al. Cepeginterferon alfa-2b in the treatment of chronic myeloproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(7):23–9. (In Russ)]
- 42.** Руксолитиниб (инструкция по медицинскому применению). Доступно по: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm. Ссылка активна на 20.02.2021.
- [Ruxolitinib (package insert). Available from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm. Accessed 20.02.2021. (In Russ)]
- 43.** Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891.
- 44.** Кузнецова П.И., Танащян М.М., Меликян А.Л. и др. Цереброваскулярная патология при миелолипролиферативных заболеваниях. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2015;5(0):44–6.
- [Kuznetsova PI, Tanashyan MM, Melikyan AL, et al. Cerebrovascular pathology in myeloproliferative diseases. *Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015;5(0):44–6. (In Russ)]
- 45.** Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелолипролиферативные заболевания и ишемический инсульт. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8(2):41–5.
- [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Lagoda OV, et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2014;8(2):41–5. (In Russ)]
- 46.** Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128–33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067.
- 47.** Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):205–10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319.
- 48.** Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arterial inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466–71.
- 49.** Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33–45. doi: 10.1056/NEJMoa043800.
- 50.** Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863–6. doi: 10.1182/blood.v97.4.863.
- 51.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms. Version 1.2020-May 21,2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf (accessed 20.02.2021).
- 52.** Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.
- 53.** Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
- 54.** Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
- 55.** De Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(3):257–63. doi: 10.1016/j.bjh.2016.04.003.
- 56.** Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126–33. doi: 10.1038/leu.2015.233.
- 57.** Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004;127(4):399–403. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05229.x.
- 58.** Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, et al. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760–6. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548.
- 59.** Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*. 1982;49(2):308–13. doi: 10.1002/1097-0142(19820115)49:2<308::aid-cnrc2820490217>3.0.co;2-4.
- 60.** 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.
- [Vinoogradova OYu, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Targeted Therapy of Myelofibrosis. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):471–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478. (In Russ)]
- 61.** Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1262–71. doi: 10.1002/ajh.24592.
- 62.** Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Терапевтический архив. 2013;85(8):69–76.
- [Melikyan AL, Kolosova LYu, Sokolova MA, et al. The role of splenectomy in the treatment of patients with myelofibrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(8):69–76. (In Russ)]
- 63.** Melikyan AL, Kovrigina AM, Sokolova MA, et al. The Role Of Splenectomy In The Treatment Of Myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(21):4083. doi: 10.1182/blood.v122.21.4083.4083.
- 64.** Doki N, Irisawa H, Takada S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med*. 2007;46(4):187–90. doi: 10.2169/internalmedicine.46.1768.
- 65.** Harrison CN, Kiladjan J, Al-Ali HK, et al. Results of a randomized study of the JAK inhibitor INC424 compared with best available therapy (BAT) in primary

myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). *J Clin Oncol*. 2011;29(18_Suppl):LBA6501. doi: 10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba6501.

66. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/IJGM.S51800.

67. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol*. 2010;85(10):808–10. doi: 10.1002/ajh.21819.

68. Mascarenhas J, Heaney ML, Najfelda V. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. *Leuk Res*. 2012;36(12):1500–4. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013.

69. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.

70. Меликян А.Л., Суханова Г.А., Суборцева И.Н. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2013;3:63.

[Melikyan AL, Sukhanova GA, Subortseva IN. Thrombohemorrhagic complications and their treatment in patients with essential thrombocythemia. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2013;3:63. (In Russ)]

71. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. *Современная онкология*. 2008;10(3):68–9.

[Shmakov RG, Polushkina ES. Features of reproductive function in women with oncohematological diseases. *Sovremennaya onkologiya*. 2008;10(3):68–9. (In Russ)]

72. Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю. и др. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25.

[Ionova TI, Anchukova LV, Vinogradova OYu, et al. Quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis during therapy: data of clinical practice. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25. (In Russ)]

73. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Ефремова Е.В. и др. Разработка и результаты апробации русской версии опросника MPN10 для оценки симптомов у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями с учетом международных рекомендаций. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):176–84. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-176-184.

[Ionova TI, Vinogradova OYu, Efremova EV, et al. Development and Validation Results of the Russian MPN10 Form for Symptom Assessment in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Compliance with International Recommendations. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):176–84. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-176-184. (In Russ)]

