

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ Ph-
НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСТИННАЯ
ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ
МИЕЛОФИБРОЗ) (РЕДАКЦИЯ 2018г)**

Рабочая группа:

Меликян Анаит Леоновна (Melikyan A. L.),
д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, anoblood@mail.ru;

Ковригина Алла Михайловна (Kovrigina A.M.),
д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ А.М.Ковригина, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, kovrigina.alla@gmail.com;

Эксперты:

Туркина Анна Григорьевна (Turkina A. G.),
д.м.н., профессор, заведующая научно – консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, turkianna@yandex.ru;

Суборцева Ирина Николаевна (Subortseva I.N.),
к.м.н., старший научный сотрудник отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, soubortseva@yandex.ru;

Судариков Андрей Борисович (Sudarikov A. B.),
д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, dusha@blood.ru;

Соколова Манана Александровна (Sokolova M.A.),
к.м.н., старший научный сотрудник научно – клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, s_manana@mail.ru;

Зарицкий Андрей Юрьевич (Zaritskey A. U.),
д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, zaritskey@gmail.com;

Ломаиа Ельза Галактионовна (Lomaia E. G.),
к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, lomelza@gmail.com;

Шуваев Василий Анатольевич (Shuvaev V. A.),

к.м.н., ст.научный сотрудник «ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», shuvaev77@mail.ru;

Грицаев Сергей Васильевич (Gritsaev S. V.),

д.м.н. главный научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга «ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, gritsaevsv@mail.ru;

Мартынкевич Ирина Степановна (Martynkevich I. S.),

д.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», mis2907@mail.ru;

Афанасьев Борис Владимирович (Afanasyev B. V.),

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первого Санкт-Петербургского государственного университета им.акад.И.П.Павлова, Минздрава России, bmt-director@spmu.rssi.ru;

Морозова Елена Владиславовна (Morozova E. V.),

доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им.акад.И.П.Павлова, dr_morozova@mail.ru;

Байков Вадим Валентинович (Baikov V. V.),

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, baikov02@mail.ru;

Голенков Анатолий Константинович (Golenkov A. K.),

д. м. н., профессор, заслуженный врач России, руководитель клиники клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского, moniki@monikiweb.ru;

Иванова Валентина Леонидовна (Ivanova V. L.),

заведующая городским гематологическим центром при ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, gemcentr-botkina@yandex.ru;

Капланов Камилль Даниялович (Kaplanov K. D.),

к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, kamilos@mail.ru;

Поспелова Татьяна Ивановна (Pospelova T. I.),

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, postatgem@mail.ru;

Агеева Татьяна Августовна (Ageeva T. A.),

д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ageta@mail.ru;

Шатохин Юрий Васильевич (Shatokhin U. V.),

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, shatokhin-yv@yandex.ru;

Резюме. По инициативе Российского Национального гематологического общества (председатель -- главный гематолог-трансфузиолог Минздрава России, акад. РАН, генеральный директор ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, д.м.н., проф. В.Г. Савченко), исследовательской группы по изучению миелопролиферативных заболеваний разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, миелопролиферативное заболевание, неклассифицированное, постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз). Целью рекомендаций является стандартизация диагностических и лечебных подходов в России.

Используемые методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины, в их основе лежат рекомендации российского совета экспертов (ведущие специалисты 10 гематологических центров РФ) по диагностике и лечению больных классическими Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями, российский опыт ведения больных, рекомендации европейской организации по изучению и лечению лейкозов (European Leukemia Net, ELN), Национальной онкологической сети (NCCN) США, международной рабочей группы по исследованию и терапии миелопролиферативных заболеваний (International working group-myeloproliferative neoplasm research and treatment, IWG-MRT). Представлен новый дополненный и доработанный вариант национальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания; истинная полицитемия; эссенциальная тромбоцитемия; первичный миелофиброз; *JAK2V617F*; *CALR*; *MPL*; прогноз; гидроксимочевина; интерферон α ; руксолитиниб; анагрелид.

Конфликт интересов.

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат;

Алло-ТГСК -- трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;

Ауто-ТГСК -- трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспаратаминотрансфераза;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

БФ -- бластная фаза;

ВОЗ -- Всемирная организация здравоохранения;

ГКС – глюкокортикостероидные средства;

ИНФа -- интерферон-альфа;

ИП -- истинная полицитемия;

КТ -- компьютерная томография;

ЛДГ -- лактатдегидрогеназа;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ЛПНП -- липопротеиды низкой плотности;

ЛПОНП -- липопротеиды очень низкой плотности;

МДС -- миелодиспластический синдром;

МНО – международное нормализованное отношение;

МПЗ -- миелопролиферативное заболевание;

МПЗн -- миелопролиферативное заболевание неклассифицированное;

МРТ -- магнитно-резонансная томография;

МФ -- миелофиброз;

НМГ -- низкомолекулярный гепарин;

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

ОВ -- общая выживаемость;

ОМЛ -- острый миелоидный лейкоз;

ПМФ -- первичный миелофиброз;

Пост-ИП МФ -- постполицитемический миелофиброз;

Пост-ЭТ МФ -- посттромбоцитемический миелофиброз;

ПЦР -- полимеразная цепная реакция;

СЭ -- спленэктомия;

УЗИ -- ультразвуковое исследование;

ХМЛ -- хронический миелоидный лейкоз;

ХФ -- хроническая фаза;

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;

ЭКГ -- электрокардиограмма;

ЭПО -- эритропоэтин;

ЭТ -- эссенциальная тромбоцитемия;

ЭЦФ -- эритроцитаферез;

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) -- динамическая международная шкала оценки прогноза;

ELN (European Leukemia Net) -- Европейская организация по изучению и лечению лейкозов;

EORTC -- Европейская организация по исследованиям в области лечения рака;

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) -- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;

IPSET-thrombosis (The International Prognostic Score for ET) -- международный прогностический индекс (МПИ) рисков тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии;

IPSS (International Prognostic Scoring System) -- международная шкала оценки прогноза;

IWG-MRT (The international working group for myeloproliferative neoplasms research and treatment) -- Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний;

NSSN (National Comprehensive Cancer Network®) -- Национальная Онкологическая Сеть США;

PVSG (Polycythemia Vera Study Group) -- группа по изучению истинной полицитемии;

PUVA (psoralen + UVA treatment) -- ПУВА-терапия (ультрафиолетовая фототерапия в комбинации с псораленом);

* -- препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;

Поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

1.2. Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций

При отборе публикаций, как источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировали на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивали независимо, как минимум два независимых члена авторского коллектива. Различия в оценке обсуждали на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл. 2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (см. табл. 2).

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points -- GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внутренняя экспертная оценка;
- внешняя экспертная оценка.

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, 2].

Истинная полицитемия -- ИП (*син.*: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) -- клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации *JAK2V617F* или другой функционально сходной мутации.

Эссенциальная тромбоцитемия -- ЭТ (*син.*: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) -- клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным количеством крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (более $450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

Первичный миелофиброз (ПМФ) (*син.*: 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 как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкемической прогрессией, невысокой выживаемостью.

Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое (МПЗн). Согласно рекомендациям ВОЗ (2008 г.), 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 при ранних стадиях заболевания (манifestация) -- при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными, позволяющими верифицировать ту или иную нозологическую форму МПЗ; 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. МПЗн не диагностируется: при объеме трепанобиоптата костного мозга недостаточном для адекватного анализа; при отсутствии предоставленных клиницистами клинических и лабораторных данных; при наличии предшествующей терапии цитостатиками или колониестимулирующими факторами; при наличии реаранжировки генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR-ABL1* [2].

Этиология и патогенез Ph-негативных МПЗ

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни 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 [3].

Открытие мутации V617F в гене *JAK2* в 2005 г. явилось значительным шагом в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных ИП выявляется мутация гена *JAK2*: в 96% случаев мутация *JAK2V617F* (14-й экзон), в 2% наблюдений мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [4]. Мутация *JAK2V617F* выявляется при ЭТ в 55% наблюдений и присутствует примерно в 45--68% случаев при ПМФ. Тогда как мутация в 12-м экзоне гена *JAK2* практически не встречается при ЭТ и ПМФ [5, 6].

Помимо мутаций гена *JAK2* у больных МПЗ выявляют мутации и в других генах. Мутации гена *MPL* встречаются в 4% наблюдений при ЭТ, в 8% наблюдений при ПМФ, и редко при ИП. Причем наиболее частые мутации *MPLW515L/K* в экзоне 10 [6, 7]. Мутация *MPLS505N* выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [8]. 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 9-м экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [9, 10]. Выявлены более 36 разных видов мутаций в этом гене, которые приводят к образованию

дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутированный 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 в генах *JAK2* и *MPL* мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ. Другие авторы также выявили крайне высокую частоту мутаций гена *CALR* у больных МПЗ (в 70--84% случаев при отсутствии мутации гена *JAK2*). При этом мутации *CALR* были обнаружены в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме (МДС) и в единичных наблюдениях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний не миелоидной природы, мутации в данном гене не были выявлены [9, 10].

Мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучают значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностической значимости аллельной нагрузки *JAK2V617F* при ИП, ЭТ, ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз также требует изучения [11].

При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются и другие мутации: *TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. [3]. Ни одна из них не специфична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется.

Молекулярно-генетические нарушения при Rh-негативных МПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Известно, что моноциты и мегакариоциты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов (TGF- β , FGF, 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 возникновения симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [12].

Клональная пролиферация миелоидных клеток при Rh-негативных МПЗ также может сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитии миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) миелоидных предшественников, ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [13]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34⁺ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [14].

Эпидемиология

Первичная заболеваемость по данным зарубежных регистров составляет: ИП 0,4--2,8 случаев на 100 тыс. населения, ЭТ 0,38--1,7 случаев на 100 тыс. населения; ПМФ 0,1--1 случаев на 100 тыс. населения [15]. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России отсутствуют. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость составляет: ИП 0,5—1,15 (среднее – 0,83) случаев на 100 тыс. населения; ЭТ 0,6--2,1 (среднее -- 1,3) случаев на 100 тыс. населения; 0,72--1,56 (среднее --1,06) случаев на 100 тыс. населения [16].

Кодирование по МКБ-10

D47.4 -- первичный миелофиброз;

D45 -- истинная полицитемия;

D47.3 -- эссенциальная тромбоцитемия;

Классификация

В соответствии с классификацией ВОЗ (2008 г. и редакцией 2016 г.) группа хронических МПЗ объединяет восемь нозологических форм:

- хронический миелоидный лейкоз *BCR-ABL1*⁺;
- хронический нейтрофильный лейкоз;
- истинная полицитемия;
- эссенциальная тромбоцитемия;
- первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия);

- хронический нейтрофильный лейкоз неспецифицированный;
- хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный;
- миелопролиферативная неоплазия неклассифицированная;
- мастоцитоз [2, 17].

Фазы ПМФ

В клиническом течении ПМФ выделяют две фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ) и терминальную фазу бластной трансформации или бластную фазу (БФ).

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

БФ является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БФ ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20% бластных клеток.

Стадии ПМФ

В редакции классификации ВОЗ 2016 г. выделяют пре-фиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных.

Пре-фиброзная/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]. Пре-фиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышенные показатели лейкоцитов или повышение концентрации сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) должно насторожить клинициста и заставить пересмотреть диагноз.

Морфологически фиброзная стадия характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоза. На этапе фиброзной стадии клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

Истинная полицитемия

Клиническая картина

Плеторический синдром («плетора» -- полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с 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 в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекишечного диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки [1].

План обследования больного 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, 19, 20];
- физикальный осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, осмотром кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки, оценкой состояния легких, сердца желудочно-кишечного тракта, почек [1, 19, 20];
- клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора (гематокрит, подсчет количества ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений 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; СОЭ [21].

- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон [1, 17];
- определение эритропоэтина (ЭПО) сыворотки крови [22];
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная полимеразная цепная реакция -- ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при отсутствии данной мутации -- определение мутации гена *JAK2* в 12-м экзоне) [21];
- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки; УЗИ почек [1, 19].

Расширенная диагностика при подтвержденной ИП:

- определение полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (при наличии тромбозов);
- коагулограмма: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение -- МНО, фибриноген, активированное частичное тромбопластное время -- АЧТВ, тромбиновое время, антитромбин III, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом -- АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомицином, гомоцистеин (у больных группы высокого риска тромбогеморрагических осложнений);
- биохимический анализ крови: общий билирубин, аспартатаминотрансфераза -- АСТ, аланинаминотрансфераза -- АЛТ, лактатдегидрогеназа -- ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин, липопротеиды низкой плотности -- ЛПНП, липопротеиды

высокой плотности -- ЛПВП, липопротеиды очень низкой плотности -- ЛПОНП, триглицериды (у больных группы высокого риска тромботических осложнений, у пожилых пациентов, при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);

- исследование обмена железа: ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом (при содержании гемоглобина ниже референсных значений);
- фиброэзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода (для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии);
- колоноскопия;
- УЗИ с доплерографией или КТ в сосудистом режиме органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек;
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- стеральная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- исследование функции внешнего дыхания;
- определение артериального pO_2 , pCO_2 ;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима–медиа);
- оценка кардиопульмонального статуса (ЭКГ, ЭхоКГ);
- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний (молодые пациенты в случае терапии препаратами интерферона-альфа -- ИНФа);

- общий анализ мочи (при заболеваниях мочеполовой системы).

Диагностические критерии ИП

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) [2]. Диагноз ИП возможен при концентрации гемоглобина и гематокрита ниже диагностического порога. Это возможно у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальный или даже сниженный гемоглобин при высокой концентрации эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение концентрации гемоглобина, эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с состоявшимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови. Существует также специфическая форма ИП, которая представляет собой замаскированную/латентную ИП. В таких случаях обнаруживают мутации гена *JAK2* и снижение ЭПО, но повышение концентрации гемоглобина не наблюдается [23, 24]. В 2016 г. ВОЗ предложены пересмотренные дополненные критерии диагностики МПЗ, где морфологическое и гистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга является большим диагностическим критерием (**табл. 3**) [17, 25].

Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбгеморрагических осложнений, времени до трансформации в пост-ИП МФ или прогрессирования в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития

миелофиброза -- менее 10% [2, 15]. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значительно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [15].

Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, вносящих наибольший вклад в структуру смертности и инвалидизации, обусловленную заболеванием. По результатам когортных исследований наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [26, 27]. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска для сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (**табл. 4**) (*уровень доказательности В*).

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения больных ИП в группы 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) [26, 27].

Гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [28].

Для оценки общей выживаемости больных ИП в 2013 г. была предложена прогностическая система, где неблагоприятным прогностическим факторам присваивали балл [29, 30]:

- возраст старше 67 лет (5 баллов);
- возраст от 57 до 66 лет (2 балла);
- лейкоциты не менее $15 \times 10^9/\text{л}$ (1 балл);
- венозные тромбозы (1 балл).

По сумме баллов все пациенты разделены в 3 группы: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1 или 2 балла), высокий риск (3 балла и более). Между группами выявлены различия в выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 27,8 года для больных низкой, 18,9 года -- промежуточной, 10,7 года для больных из группы высокого риска [29, 30].

Определение тактики терапии при ИП

Цели терапии ИП (уровень доказательности D):

- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);
- сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и пост-ИП МФ;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 15, 31].

Методы терапевтического воздействия при ИП [1, 15, 31]

- Профилактика тромботических осложнений:

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

Суммированные рекомендации по лечению ИП (уровень доказательности С).

1. Для всех больных:

- кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40--45%;
- препараты ацетилсалициловой кислоты* (40--325 мг/сут), при непереносимости или противопоказаниях -- клопидогрел* (75 мг/сут) при непереносимости или противопоказаниях клопидогреля -- тикагрелор (90 мг/сут);

- купирование сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликоземии, нормализация массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
- при гиперурикемии (в том числе при отсутствии клинической симптоматики) применяют аллопуринол* в дозе 100--300 мг/сутки; назначение препарата под контролем показателей мочевой кислоты в крови;
- патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты*. В качестве симптоматического лечения применяют H₁- или H₂-антагонисты гистамина, противосудорожные препараты (прегабалин*), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии -- миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид*, препараты ИНФ α *, пегилированного ИНФ α (пэгинтерферон α -2a, 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 выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с

фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

2. Для больных группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений.

• Циторедуктивная терапия показана в случаях:

-- плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;

-- частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэксфузий чаще, чем 1 раз в 3 месяца);

-- симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда--Киари);

-- признаках прогрессирования болезни (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

3. Для больных группы промежуточного и высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений:

• циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного (**табл. 5**).

Переход на другую линию показан в случае неэффективности или непереносимости к проводимой терапии. В настоящее время Европейской организацией по изучению и лечению лейкозов (ELN) в 2009 г. предложены критерии непереносимости и резистентности гидроксикарбамида* [32]. Данные критерии рекомендованы для использования в рамках клинических исследований, но представляется целесообразным их применение в клинической практике.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида* у больных ИП

[32]:

- необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита до 45% после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* 2000 мг/сут

ИЛИ

- неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты более $400 \times 10^9/\text{л}$

И

лейкоциты более $10 \times 10^9/\text{л}$) после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* 2000 мг/сут

ИЛИ

- невозможность редуцировать массивную спленомегалию (более 10 см ниже реберной дуги при пальпации)

ИЛИ

невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* 2000 мг/день

ИЛИ

- абсолютное число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или гемоглобин менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при минимальной дозе гидроксикарбамида*, необходимой для достижения полного или частичного ответа

ИЛИ

- язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом* (изменения на кожном покрове и слизистых оболочках, гастроинтестинальные симптомы, пневмонит, лихорадка) при любой дозе гидроксимочевины.

В настоящее время нет четких критериев эффективности (целевые показатели ответа и сроки их достижения) препаратов ИНФа*, бусульфана* и руксолитиниба. Разработаны критерии гематологического, молекулярно-генетического и морфологического ответов, но их использование рекомендовано в рамках клинических исследований для унифицирования интерпретации полученных результатов. Критерии резистентности ИНФа*, пегилированного ИНФа (цепэгинтерферон α -2b*) и руксолитиниба: недостижение полного гематологического ответа на максимально переносимой дозе препарата к 6 месяцам лечения (*уровень доказательности D*) [1].

Кровопускания

Кровопускание можно проводить методом венепункции или венесекции, т.е. разрезом вены. Проводят в стерильных условиях, обычно в процедурном кабинете. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением артериального давления, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов, особенно у пожилых людей. Объем гемоэкфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250--500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Либо предварительно проводят в/в капельную инфузию объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания, и затем осуществляют гемоэкфузию. С целью уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэкфузии также можно вводить внутривенно 5000 ЕД гепарина

натрия*. Кровопускания проводятся через день, пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией -- дважды 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 [26].

Алтернативой кровопусканиям является проведение аппаратного ЭЦФ.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты* 40--325 мг/сут.

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты* являются эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, «аспириновая триада», наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Рейе, детский возраст (до 15 лет -- риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим салицилатам. Относительное противопоказание -- тромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$ по причине повышенного риска кровотечений.

В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [33]. Под клинической резистентностью понимают

неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют, как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема препаратов 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, неадекватные дозы препарата, снижение биодоступности, нарушение регуляции альтернативных (не тромбоцитарных) путей продукции тромбоксана, ускоренное обновление тромбоцитов. Истинная устойчивость к ацетилсалициловой кислоте может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеинов GPIIb/IIIa, GPIIb, GPVI, рецепторов P2Y1, P2Y12 к аденозиндифосфату.

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

При непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к приему препаратов ацетилсалициловой кислоты* назначают клопидогрел* (75 мг/сут). А в случае неэффективности клопидогреля – тикагрелор [33].

Гидроксикарбамид*

Гидроксикарбамид* может быть рекомендован как терапия 1-й линии у больных ИП любого возраста. Однако из-за наличия данных о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата, у молодых пациентов, а также у беременных проведение терапии гидроксимочевинной в 1-й линии лимитировано [1, 15, 20].

Интерферон α *

Препараты ИФНа* являются эффективным средством терапии ИП, у части больных может быть получен молекулярный ответ. Однако широкое применение ИФНа* ограничено плохой переносимостью [34, 35].

Пегилированный интерферон α

В доступной литературе есть много сообщений о эффективности терапии МПЗ пегилированным интерфероном α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b) [36--38].

Руксолитиниб

Руксолитиниб показан для лечения больных ИП, резистентных к терапии гидроксикарбамидом* или при их непереносимости. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в день. При снижении концентрации гемоглобина ниже 120 г/л следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. При снижении концентрации гемоглобина ниже 100 г/л рекомендовано уменьшение дозы. При снижении концентрации гемоглобина ниже 80 г/л лечение руксолитинибом должно быть приостановлено. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект [15, 31].

Бусульфан*

Бусульфан* является цитостатическим препаратом алкилирующего действия, применение которого позволяет эффективно контролировать заболевание. Однако длительный прием бусульфана* повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный ОМЛ [1, 15, 16]. Бусульфан* следует назначать больным старше 70 лет, которые не переносят гидроксимочевину, ИФН α *. Препарат назначают по 2--4 мг ежедневно до суммарной дозы 200 мг (*уровень доказательности D*).

Возмещение дефицита железа

В случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/ЭЦФ или анемии, развившейся вследствие кровотечений, в исключительных случаях можно рассматривать необходимость терапии препаратами железа. Данную терапию следует проводить при постоянном тщательном мониторинге показателей крови [1].

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП

Обязательными для мониторинга эффективности терапии являются клинико-гематологические показатели (динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, пальпаторная оценка размера селезенки и печени). Рекомендуемая периодичность обследования представлена в **табл. 6**. При необходимости (наличие осложнений и пр.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной [1]. Ответ на терапию определяется как полный, частичный и отсутствие ответа [39] (**табл. 7**). Следует отметить, что у части больных при лечении препаратами ИФН α * или ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) может быть достигнут и молекулярный ответ (**табл. 8**). Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (не менее 2 лет)

гематологической и молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии.

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

Эссенциальная тромбоцитемия

Клинические проявления ЭТ

У больных ЭТ могут наблюдаться симптомы общего состояния -- 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 проходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головные боли, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрени. 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 повышенный уровень спонтанных невынашиваний

беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [1, 16, 17].

План обследования больного при диагностике ЭТ

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза (стойкий тромбоцитоз в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и особенно у лиц молодого возраста) и жалоб (жалобы на жжение, парестезии и боли в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающуюся хромоту, приапизм, 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, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, пищеварительного тракта, почек;
- клинический 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); СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии определение мутаций генов *CALR*, *MPL*);

- УЗИ брюшной полости с определением размера печени и селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Расширенная диагностика при подтвержденной ЭТ:

- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, ЭПО;
- ПЦР-исследование (качественное) на ген *BCR-ABL1* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- стерильная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время (ТВ), МНО, фибриноген -- при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии, гомоцистеина при наличии предшествующих тромбозов и тромбоземболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- консультация сосудистого хирурга;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима--медиа) [40, 41];
- оценка кардиопульмонального статуса (ЭКГ, ЭхоКГ) в случае терапии анагрелидом;
- фиброэзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии);

- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний (у молодых больных в случае терапии препаратами ИНФа*).

Диагностические критерии ЭТ

Диагноз ЭТ должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (*уровень доказательности А*) (табл. 9) [2, 17].

Прогноз

Общая выживаемость при ЭТ ниже по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 месяцев. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни, при ЭТ является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5% при продолжительности заболевания 5 лет и 14% при продолжительности болезни 10 лет [1, 2, 20]. При анализе выборки больных ЭТ Санкт-Петербурга расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 месяц). В данной группе больных ЭТ при анализе 10-летних данных частота развития тромботических осложнений составила 31% [16].

При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный пост-ЭТ МФ у 3--10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6--30% больных при продолжительности заболевания свыше 10 лет. Прогрессирование заболевания с исходом в БФ наблюдается у 1--2,5% в течение первых 10 лет болезни и у 5--8% больных при длительности заболевания более 10 лет [2, 16, 20].

Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ

Стратификация риска у больных ЭТ, как и при ИП предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений. На основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при ЭТ (The International Prognostic Score for ET -- IPSET-thrombosis) (*уровень доказательности B*) [42]. Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в **табл. 10**.

Определение тактики терапии при ЭТ

Цели терапии ЭТ (уровень доказательности D):

- 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 от 150 до $400 \times 10^9/\text{л}$ [1, 15].

Методы терапевтического воздействия при ЭТ

- Профилактика тромботических осложнений:
 - ацетилсалициловая кислота* (40--325 мг/сут), клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500--750 мг/сут).
- Циторедуктивная терапия:
 - цитостатики: гидроксикарбамид* (10--30 мг/кг в сутки);

- ИНФ α * (1,5--5 млн МЕ 3 раза в неделю);
- пегилированный ИНФ α (пэгинтерферон α -2а, 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 при ЭТ (уровень доказательности C):

1. Для всех больных:

- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);
- препараты ацетилсалициловой кислоты* (40--325 мг/сут), при резистентности и/или непереносимости ацетилсалициловой кислоты 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 группы низкого риска -- наблюдение.

- Циторедуктивная терапия показана в случаях:
 - тромбоцитоз более 1500 из-за риска кровотечений;
 - перед плановыми хирургическими вмешательствами;

-- прогрессирование болезни (увеличение числа тромбоцитов более чем на 300 за 3 месяца, появление спленомегалии, появление конституциональных симптомов);

-- осложнения (тромбоз или кровотечение).

3. Для больных группы промежуточного риска (выбор препарата определяется возрастом больного):

- возраст до 60 лет: 1-я линия терапии -- наблюдение, ИФНа* и/или анагредид; 2-я линия терапии -- гидроксикарбамид* и/или анагредид;

- возраст старше 60 лет: 1-я линия терапии -- гидроксикарбамид*; 2-я линия терапии: анагредид и/или ИФНа*;

4. Для больных группы высокого риска:

- возраст до 40 лет: 1-я линия терапии -- ИФНа* и/или анагредид; 2-я линия терапии -- гидроксикарбамид*;

- возраст старше 40 лет: 1-я линия терапии -- гидроксикарбамид*; 2-я линия а терапии -- нагредид и/или ИФНа*.

Сочетанная терапия (гидроксикарбамид* + анагредид, гидроксикарбамид* + ИФНа*) может стать альтернативой в качестве терапии 2-й линии у больных, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие прием дозы препарата, адекватной для контроля уровня тромбоцитов.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использование препаратов ацетилсалициловой кислоты*

явилось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [43]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты* показали эффективность для профилактики развития микроциркуляторных нарушений (головная боль, головокружение, переходящие неврологические нарушения шум в ушах, атипичные боли за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [44].

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 большая эффективность гидроксикарбамида* в сравнении с анагрелидом в предотвращении артериальных тромбозов [45, 46]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксикарбамид* в 1-й линии терапии у молодых больных с ожидаемой длительной продолжительностью жизни следует назначать с осторожностью.

Гидроксикарбамид* рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте старше 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте старше 40 лет (*уровень доказательности В*).

Гидроксикарбамид* не следует использовать в первом и втором триместрах беременности или при планировании беременности.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида* у больных ЭТ определены ELN в 2009 г. [32]:

1. Тромбоциты выше $600 \times 10^9/\text{л}$ после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* 2000 мг/сут (2500 мг/сут у больных массой тела более 80 кг).

ИЛИ

2. Тромбоциты выше $400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$, при любой дозе гидроксикарбамида*.

ИЛИ

3. Тромбоциты выше $400 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ниже 100 г/л, при любой дозе гидроксикарбамида*.

ИЛИ

4. Язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом* при любой дозе гидроксикарбамида*.

5. Лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида*.

Препараты ИФНа*

ИФНа* рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте до 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте до 40 лет. ИФНа* является предпочтительным препаратом 1-й линии у молодых пациентов. Его можно применять и у больных старше 60 лет при резистентности и/или непереносимости гидроксикарбамидом* в качестве терапии 2-й линии (*уровень доказательности C*).

Пегилированный ИФНа

В доступной литературе встречается много сообщений о эффективности терапии МПЗ пегилированным ИФНа (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b) [36--38].

Анагрелид

Анагрелид ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу типа 3 с последующим увеличением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает падение числа тромбоцитов [47]. Препарат следует назначать только после кардиологического обследования. У больных ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки пользы и потенциального риска. Препарат не следует принимать вместе с кофе. Рекомендуемая начальная доза анагрелида 1 мг или 0,5 мг 2 раза в сутки, которую увеличивают каждые 5--7 дней на 0,5 мг до тех пор, пока количество 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 -- до нормальных показателей.

Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются головные боли, тахикардия, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [47].

Показаниями к назначению анагрелида являются: терапия 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте до 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте до 40 лет; терапия 2-1 линии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов (*уровень доказательности В*) [1, 15, 20].

Мониторинг ответа при лечении больных ЭТ

Своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения разных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в **табл. 11**. При необходимости (наличие осложнений и другие факторы) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной [1].

Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию (**табл. 12**). Следует отметить, что у части больных при лечении препаратами ИФН α * может быть достигнут и молекулярный ответ. Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (вероятно не менее 2 лет) гематологической и молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии. В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костно-мозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводит 1 раз в год для

оценки изменения степени фиброза, признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1].

ТРАНСФОРМАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В МИЕЛОФИБРОЗ

Клинически трансформация в миелофиброз манифестируется снижением показателей крови (часто -- анемия), появлением «левого сдвига» гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено появлением экстрамедуллярного миелопоэза.

Морфологически, безусловно, присутствует сходство пост-ИП МФ и первичного миелофиброза. К отличительным признакам пост-ИП МФ в отличие от ПМФ 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 гиполобулярными 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% бластных клеток -- фаза акселерации [2].

К прогрессии/трансформации ИП следует относить появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в миелодиспластический синдром), появление нейтрофилеза (по типу хронического нейтрофильного лейкоза),

выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу хронического миеломоноцитарного лейкоза [17].

Международной рабочей группой IWG-MRT разработаны критерии для установления диагноза пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ (2008) [2].

Обязательные критерии:

1. Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ 2008г ЭТ или ИП.
2. Фиброз костного мозга MF 2-3 по Европейской системе градации

Дополнительные критерии:

1. Анемия или снижение концентрации гемоглобина не менее 20 г/л от исходной.
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.
3. Увеличение размера селезенки (пальпируемая селезенка более 5 см от края реберной дуги) или появление спленомегалии.
4. Повышение концентрации ЛДГ сыворотки крови.
5. Появление конституциональных симптомов.

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

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

Первичный миелофиброз

Клиническая характеристика

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживают неожиданно при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов [1, 16]:

- синдром опухолевой интоксикации -- прогрессирующая слабость не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации -- боли 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 (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 толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения -- тромбозы и тромбозы сосудов разных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ, служат поводом к обследованию и установлению диагноза ПМФ;
- синдром инфекционных осложнений -- развитие оппортунистических или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- геморрагический синдром -- кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые кровоизлияния, причинами кровоточивости могут являться 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 спленоmegалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинуoidalный тромботический блок; синусoidalная обструкция; постсинусoidalный блок по типу синдрома Бадда--Киари).

План обследования больных 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 пищеварительного тракта, почек);
- клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора; исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии -- определение мутации генов *CALR*, *MPL*);
- УЗИ брюшной полости с определением размера печени, селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;

Расширенная диагностика при подтвержденной ПМФ:

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2V617F* и «дикого» типов гена *JAK2* методом ПЦР в режиме реального времени;
- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, ЭПО;
- ПЦР-исследование (качественное) на ген *BCR-ABL* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;

- стеральная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза);
- коагулограмма (АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии, гомоцистеина;
- консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоемболий;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима--медиа).
- маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, реакция Вассермана, ВИЧ типов 1,2;
 - УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
 - МРТ брюшной полости с определением объема селезенки; при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен;
 - фиброэзофагогастроскопия 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).

Диагностические критерии ПМФ

Согласно классификации ВОЗ (2008, 2016), диагноз ПМФ основан на сочетании клинических, морфологических, молекулярных характеристик (**табл. 13**) [2, 17].

Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые больные могут жить дольше [48--50]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза составила 7,6 года [16].

Для определения тактики терапии, необходима точная оценка индивидуального прогноза больного. В 2009 г. F. Cervantes и соавт. [48] предложили Международную шкалу оценки прогноза (International Prognostic Scoring System -- IPSS). Данная шкала служит для определения прогноза на момент установления диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В созданной прогностической системе используют балльную оценку, где каждому из признаков присваивают по одному баллу (**табл. 14**). Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по длительности общей выживаемости.

В 2010 г. F. Passamonti и соавт. [49] модифицировали систему IPSS с помощью присвоения фактору концентрация гемоглобина менее 100 г/л 2 баллов вместо 1 и

оценки в 1 балл концентрации тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Также была изменена классификация по группам риска соответственно баллам (**табл. 15**). Новая система Dynamic IPSS (DIPSS) способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза.

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимым прогностическим фактором 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. [50] дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом и апробировали на 793 больных (**табл. 16**). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+ позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

Ряд молекулярных маркеров (*JAK2*, *MPL*, *CALR*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *SRSF2*) оказывают влияние на прогноз при ПМФ. Это послужило поводом для включения данных молекулярных маркеров в прогностическую шкалу MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System). Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет -- 1,5 балла, конституциональные симптомы -- 0,5, гемоглобин менее 100 г/л -- 0,5, тромбоциты менее $200 \times 10^9/\text{л}$ -- 1,0, «тройное негативное» МПЗ (отсутствие мутаций генов *JAK2 CALR MPL*) -- 1,5, наличие мутации генов *JAK2* или *MPL* -- 0,5, мутация гена *ASXL1* -- 0,5, мутация гена *SRSF2* -- 0,5. Согласно сумме баллов определены групп риска: низкая (0--0,5 балла), промежуточная-1 (1--1,5 балла), промежуточная-2 (2--3,5 балла), высокая (4 и более). Данная прогностическая система способна прогнозировать не только общую

выживаемость, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ (*уровень доказательности B*) [30].

Комплексная оценка результатов клинических параметров, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик для прогноза течения ПМФ получила развитие в «Генетической прогностической системе» GPSS, предложенной A.Tefferi et al. (**табл. 17**)

Прогностические системы с использованием шкал IPSS, DIPSS, DIPSS+ используют как при ПМФ, так и при пост-ЭТ и пост-ИП МФ. Прогностическая шкала MIPSS не является обязательной для определения прогноза.

Определение тактики терапии при ПМФ

Цели терапии больных ПМФ (уровень доказательности D):

- контроль болезни: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- облегчение симптоматики: улучшение качества жизни (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации);
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 15, 20].

После подтверждения диагноза и определения прогностической группы ПМФ должна быть определена тактика специальной терапии. Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются следующие:

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;

- коморбидность;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Характеристика и принципы выбора метода лечения (уровень доказательности C)

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

Как правило, это больные с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Больные ПМФ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости 7--15 лет и низкий риск трансформации заболевания. Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с большим риском побочных эффектов, чем риски прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [1, 15, 16, 20, 51].

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1--2 лет от дебюта заболевания должна быть обсуждена возможность проведения алло-ТГСК.

Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами (дарбопоэтин- α^* , эпоэтин- α^* , эпоэтин- β^*), андрогенами (даназол); купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами (преднизолон^{*}). Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия (с угрозой разрыва),

наличие конституциональных симптомов, неэффективность проводимой симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии.

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2. У больных низкой группы риска ингибиторы JAK2 показаны в случае прогрессирующей и/или симптомной спленомегалии без эффекта от терапии гидроксикарбамидом* и/или препаратами ИНФа*. У больных промежуточной-1 группы риска ингибиторы JAK2 рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве 2-й линии терапии и последующей, т.е. при резистентности или неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, ИНФа*) в течение 3--6 месяцев.

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

Как правило, 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 может произойти бластная трансформация.

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии должна быть обсуждена возможность проведения алло-ТГСК.

При невозможности проведения алло-ТГСК назначают циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно используют лекарственную терапию с

выбором препаратов в соответствии с клиническими проявлениям заболевания как с целью улучшения качества жизни, так и увеличения ее продолжительности.

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в промежуточную-2 и высокую группы риска, является применение ингибиторов JAK2.

Назначение ингибиторов JAK2 показано при 1-й линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или конституциональных симптомов в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других альтернативных лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [1, 51].

Методы терапии ПМФ

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

- алло-ТГСК;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение (спленэктомия (СЭ), коррекция портальной гипертензии);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия.

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы методов лечения.

Алло-ТГСК

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения больных ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размера селезенки, исчезновению симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижению полной цитогенетической и молекулярной ремиссии.

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 промежуточной-2 и высокой групп риска составляет 35 и 16 месяцев соответственно [48 -- 50]. Принимая во внимание эти данные, алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у больных ПМФ, отнесенных в группы промежуточного-2 и высокого риска. Однако решение вопроса о выполнении алло-ТГСК следует принимать для каждого больного индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам необходимо учитывать также наличие других дополнительных неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, продвинутую стадию заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии.

Результаты алло-ТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так, 5-летняя общая выживаемость после алло-ТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76%, в группе промежуточного-1 - 48%, промежуточного-2 и высокого риска -- 38%, а у больных с трансформацией в

ОМЛ 2-летняя общая выживаемость составляет около 40% [52]. Таким образом, решение вопроса о проведении алло-ТГСК необходимо 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 терапевтической тактики.

Рекомендации (*уровень доказательности D*):

- Кандидатами для алло-ТГСК являются больные ПМФ с промежуточным-2 или высоким риском по DIPSS и DIPSS+, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0--2 балла (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 (ГСК) (гаплоидентичный или частично совместимый донор).
- Больные с низким и промежуточным-1 риском также являются потенциальными кандидатами для алло-ТГСК и при появлении первых признаках прогрессии заболевания должны быть направлены для решения вопроса о возможности проведения алло-ТГСК.
- Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами для алло-ТГСК после проведения индукционной терапии по программе острых лейкозов.
- Перед проведением алло-ТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами

ЖАК2, а также возможно проведение СЭ. Влияние СЭ на исход алло-ТГСК в настоящий момент не вполне ясно и требует дополнительного изучения.

- Больным с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом рекомендовано проведение хелаторной терапии перед алло-ТГСК.

Медикаментозная терапия

Лекарственные препараты, являются в настоящее время основным средством лечения ПМФ. Данная терапия, хотя и не приводит к излечению, но, при правильном подходе, позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, поддерживать качество жизни больных, а в случае применения руксолитиниба появляется возможность увеличения продолжительности жизни. Традиционными препаратами, применяющимися для лечения ПМФ, являются следующие:

• Цитостатики.

Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухолевого клона и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений. Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Данные препараты применяют, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах:

- гидроксикарбамид* 10--30 мг/кг в сутки;
- меркаптопурин* 1--2 мг/кг в сутки;
- цитарабин* 10--20 мг/м² в сутки курсом 10--14 дней каждый месяц;
- бусульфан* 0,5--4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг.

- ИНФа* может быть рекомендован как терапия 1-й линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ, при отсутствии массивной спленомегалии. При БФ у больных фиброзной стадией ПМФ с массивной спленомегалией эффективность терапии ИНФа* не доказана. Оптимальная доза ИНФа* не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводят в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировку и режим введения также выбирают индивидуально с учетом переносимости: 1,5--3млн МЕ подкожно через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами ИНФа* может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости. *(Уровень доказательности D)*.

- Эритропоэзстимулирующие агенты -- применение данных препаратов возможно с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях.

Более эффективно применение эритропоэзстимулирующих агентов при показателях ЭПО менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед. 3 раза в неделю, доза удваивается до 20 000 ед. через 1 месяц 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 месяца. Вместе с тем, с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения ЭПО составляет около 56% и длится в среднем около 1 года [1, 53]. *(Уровень доказательности D)*.

- Глюкокортикостероиды (преднизолон*, дексаметазон*) -- имеют механизм действия в виде торможения межклеточной кооперации иммунной системы и снижения секреции цитокинов, 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. Основным клиническим эффектом проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем, имеют большое количество побочных действий, эффект применения нестойкий и требует постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время при ПМФ применяют в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии в разных дозах и схемах применения [54]. Относительными противопоказаниями к применению является наличие сахарного диабета и остеопении.

Глюкокортикоидные гормоны рекомендуются к применению при ПМФ как средство купирования симптомов опухолевой интоксикации и в рамках сочетанной терапии с другими лекарственными препаратами. При использовании глюкокортикостероидов необходимо учитывать противопоказания и побочные эффекты их длительного применения. (*Уровень доказательности D*).

- Андрогены (анаболические стероиды) -- препараты синтетических андрогенов с механизмом действия близким к кортикостероидам. Основным эффектом состоит в угнетении катаболизма, уменьшения симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза. Повышение концентрации гемоглобина наблюдается у 30--40% больных, более редко 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 назначают даназол по 600 мг ежедневно, для пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг. Оценка эффекта проводят после 6 месяцев терапии. При достижении ответа прием даназола должен быть продолжен в дозе 400 мг в день в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг в сутки. Всем больным, получающим даназол, биохимический анализ крови следует выполнять не реже 1 раза в месяц, УЗИ печени каждые 6--12 месяцев, всем мужчинам необходимо проводить контроль простатического специфического антигена (ПСА) как до начала лечения, так и на протяжении всего времени терапии. Лечение даназолом и другими андрогенами обычно хорошо переносится. Побочные эффекты андрогенов: задержка жидкости, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухолей печени. Противопоказаниями для назначения андрогенов являются повышение показателей ПСА и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы. (*Уровень доказательности C*) [55].

- Ингибиторы JAK2 -- официальное разрешение к применению на данный момент получил только препарат руксолитиниб (Джакави, производитель «Новартис фарма АГ», Швейцария) -- первые препараты прицельного таргетного действия блокирующие активность JAK2-киназ, направленные 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-киназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных ПМФ-негативных по наличию мутации *JAK2V617F*. Рекомендуемая начальная доза составляет 15 мг 2 раза в день для больных с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в день для больных с количеством тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная рекомендуемая начальная доза у больных с количеством тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 5 мг 2 раза в день внутрь, с последующей титрацией дозы. Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день [51, 56].

Больным, отнесенным в группу низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом*, другими цитостатиками или ИФН α *, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска показано назначение ингибиторов JAK2 (руксолитиниб). Руксолитиниб также можно рассматривать как препарат выбора для больных, которые нуждаются в быстром сокращении размера селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК. (*Уровень доказательности B*) [1, 56].

В случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидных гормонов в низких дозах [56].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (СЭ), коррекция проявлений портальной гипертензии, является дополнительным методом, направленным на коррекцию осложнений заболевания. Показаниями к проведению СЭ являются: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная огромной 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 развития кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании болезни и высоком риске бластной трансформации [57, 58].

В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая СЭ не рекомендуется при ПМФ из-за высокого риска кровотечений. После проведения СЭ у 3% больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9%. Важно отметить, что значительный послеоперационный тромбоцитоз наблюдается примерно у 20% больных и ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине необходима нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В постспленэктомическом периоде необходимо проводить циторедуктивную терапию гидроксикарбамидом*, в случае резистентности к гидроксикарбамиду* -- терапию кладрибином. В послеоперационном периоде в течение недели целесообразно

тщательный мониторинг показателей тромбоцитов и коагулограммы, также в течение месяца с целью профилактики назначают гепарин натрий* или непрямые антикоагулянты (варфарин*). Через 1 неделю и 1 месяц после СЭ целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Отдаленные осложнения, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования болезни. Бластная трансформация после проведения СЭ проявляется у 10--15% больных ПМФ. Последнее обстоятельство, связано с отбором больных, а не истинным изменением в биологии болезни, поскольку нет никаких оснований полагать, что биология болезни, связанная с патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевает изменения в результате СЭ [57, 58].

Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить исследования кровообращения в портальной системе в динамике. Поскольку портальная гипертензия, ассоциированная со спленомегалией, в постспленэктомическом периоде разрешается, в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования [59]. (*Уровень доказательности C*).

Лучевая терапия

Лучевую терапию у больных ПМФ проводят с целью 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. Эффективным является, как правило, применение малых доз (0,1--0,5 Гр, разделенных на 5--10 сеансов). Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3--6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ. (*Уровень доказательности С*) [60].

Гемокомпонентная терапия

Трансфузии компонентов крови применяют с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих 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 определяет степень недостаточности кровообращения, а не концентрация гемоглобина. Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии более 90 г/л.

Показаниями к переливанию тромбоконцентрата являются показатели тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (фебрильная лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать концентрацию тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии признаков синдрома

диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или кровотечения целевое число 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 иммунизации к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом -- посттрансфузионный гемосидероз. (*Уровень доказательности C*) [1, 16].

Осложнения при ПМФ и тактика их лечения

Наиболее частыми осложнениям ПМФ могут являться: опухолевая интоксикация, спленомегалия, анемия, инфекционные осложнения, тромбоцитопения и геморрагический синдром, наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения, тромбозы, бластная трансформация, мочекислый диатез (вторичная подагра), вторичный гемосидероз. Ниже приведены рекомендации по профилактике и лечению осложнений.

Опухолевая интоксикация

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто являются первыми проявлениями заболевания, наиболее сильно беспокоящими больных, и обуславливают обращение к врачу значительной части пациентов. Традиционная терапия, в виде гидроксимочевины*, как правило, приводит к некоторому уменьшению выраженности опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Большим эффектом обладает применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов, а также их комбинации, которые

у значительной части пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими влияние на уровень провоспалительных цитокинов в настоящее время являются ингибиторы янускиназ [61]. *(Уровень доказательности B).*

Спленомегалия

Кроме физикальных симптомов в виде увеличения и вздутия живота, раннего насыщения, абдоминальной боли спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммуннизации приводит к усилению выраженности цитопений.

Уменьшение размера селезенки может быть достигнуто при проведении циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, бусульфан*). Наиболее значительный эффект в редукции спленомегалии оказывают 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. Показаниями для проведения паллиативной лучевой терапии являются: массивная симптоматическая спленомегалия, с концентрацией тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов, для которых хирургическое вмешательство противопоказано [1, 15, 61]. *(Уровень доказательности C).*

Анемия

При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может

носить полиэтиологичный характер и являться как признаком прогрессирования заболевания, так и следствием дефицита витаминов и микроэлементов, а также развиваться вследствие сопутствующей патологии. Поэтому в рамках обследования помимо определения концентрации гемоглобина и эритроцитов необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определение показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин, ферритин), концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, ЭПО.

При дефиците железа преимущественно показано назначение пероральных препаратов железа в дозе 4--5 мг/кг или не менее 200 мг в сутки. Контроль клинического анализа крови и обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение концентрации гемоглобина до нормы или более чем на 15--20 г/л от исходных показателей в течение месяца лечения. После нормализации концентрации гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около 3 месяцев. В дальнейшем периодически 1 раз в 3--6 месяцев необходимо проводить контроль показателей ферростатуса [1, 16, 61].

При дефиците витамина В₁₂ показано парентеральное введение цианкобаламина* в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение первого месяца лечения ориентировочные дозировки являются следующими: 200 мкг/сут при анемии легкой степени, 400 мкг/сут при анемии средней степени, 600 мкг/сут при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианкобаламина составляет 200--500 мкг ежемесячно [1, 16].

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту*, ориентировочная доза с учетом частых сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания составляет 5 мг в сутки. После нормализации концентрации гемоглобина целесообразно проведение поддерживающей терапии в дозе 1 мг в сутки [1, 16].

Специфическую стимуляцию эритропоэза можно также проводить и с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем 1 год [15].

Для воздействия на иммунологические механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут быть использованы глюкокортикоиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [1, 15, 16].

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

При наличии выраженного анемического синдрома проводят гемотрансфузии. *(Уровень доказательности С).*

Инфекционные осложнения

Лейкопения и нейтропения, являющиеся иногда проявлениями заболевания обуславливают повышение частоты возникновения инфекционных осложнений у больных ПМФ. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у больных ПМФ часто протекают атипично, так

как повышение температуры, в том числе и фебрильное, может являться и симптомом опухолевой интоксикации.

Лечение бактериальной, грибковой, вирусной инфекции следует проводить в соответствии с рекомендациями и стандартами антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии.

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении возможно использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим*) 5 мкг/кг в сутки, а также иммуноглобулина человеческого нормального* в дозе 0,2--0,5 г/кг курсом 3--5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и улучшения чувствительности к лекарственным препаратам [1, 15, 16]. (*Уровень доказательности C*).

Тромбоцитопения и геморрагический синдром

Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром в виде развития спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением продукции факторов свертывания печенью вследствие повреждения паренхимы очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии. Причиной развития тромбоцитопении при ПМФ могут быть уменьшение выработки тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального гемопоэза и развитием фиброза костного мозга. Уменьшение показателей тромбоцитов может происходить 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 должна быть направлена на улучшение состояния сосудистой стенки с помощью назначения препаратов аскорбиновой кислоты*, этамзилата* и исключения факторов риска -- нормализация венозного давления (уменьшение портальной гипертензии с помощью β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), профилактики поражения слизистых оболочек (увлажнение слизистой оболочки носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата имеет кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений, к тому же при многократных трансфузиях может развиваться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для коррекции ДВС-синдрома и нарушений плазменного звена гемостаза также применяют переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и введения рекомбинантных факторов свертывания [1, 15, 16, 61].

(Уровень доказательности C).

Очаги экстрамедуллярного кроветворения

Причиной возникновения очагов экстрамедуллярного кроветворения являются грубые нарушения стромального микроокружения, вызванные опухолью, и, как следствие, проникновение в периферический кровоток клеток-предшественников, в том числе ГСК. Наличие локальных клинических симптомов, связанных с

экстрамедуллярными очагами является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (в разовой дозе 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [62]. При скоплении жидкости в полостях возможно применение плевральных пункций и парацентеза с выполнением плевродеза. *(Уровень доказательности D).*

Мочекислый диатез (вторичная подагра)

Для профилактики данного осложнения в первую очередь следует контролировать концентрацию мочевой кислоты во время первичной диагностики и при проведении лечения до нормализации показателей лейкоцитов и размера селезенки. Предупредить проявление симптомов 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 коррекцией дозы в зависимости от показателей мочевой кислоты в сыворотке крови.

При развитии подагрической атаки применяют нестероидные противовоспалительные средства перорально 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 крови можно добиться применением афферентных методов -- ультрафильтрации крови с криоплазмосорбцией [61]. *(Уровень доказательности D).*

Вторичный гемосидероз

Длительное использование трансфузий в терапии ПМФ в связи с отсутствием в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени, при количестве трансфузий более 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. Терапию препаратом деферазирокс* рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 ед. (около 100 мл/кг) эритроцитарной массы и более, или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л), возможно проведение МРТ печени в T2-режиме.

Перегрузка железом может быть скорректирована применением хелаторной терапии [61]. Из хелаторов железа в настоящее время, в Российской Федерации зарегистрирован только деферазирокс*. Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса* составляет 20 мг/кг массы тела. Для больных, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг в месяц (приблизительно более 4 ед. крови в месяц для взрослых), с целью уменьшения количества железа в организме, может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг. Для больных, получающих менее 7 мл/кг в месяц эритроцитарной массы (приблизительно менее 2 ед. крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормальной концентрации железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 10 мг/кг.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости проводить коррекцию дозы деферазирокса каждые 3--6 месяцев, основываясь на изменениях концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить «шагами»; «шаг» составляет 5--10 мг/кг. Направление корректирующих изменений дозы определяется индивидуальной эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/ кг (концентрация ферритина сыворотки сохраняется не менее 2500 мкг/л), дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Не рекомендуется применение дозы более 40 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен. Больным при достижении целевой концентрации ферритина сыворотки (обычно от 500 до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с «шагом» 5--10 мг/кг) снижение дозы препарата для того, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом [61].

(Уровень доказательности C).

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 и может быть полным или

частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [63, 64].

Критерии определения клинико-гематологического ответа приведены в **табл. 18**.

Цитогенетический ответ (при наличии возможности проведения цитогенетического исследования) оценивают при цитогенетическом исследовании костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинной цитогенетики, скрытые aberrации) проводят FISH-исследование [63, 64].

Проведение трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизованной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [63, 64].

Однако нет однозначных данных о целесообразности цитогенетического и гистологического мониторинга у больных ПМФ.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в **табл. 19**. При необходимости (наличие осложнений) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной.

Лечение бластной фазы при трансформации МПЗ

Бластная фаза МПЗ является терминальной стадией заболевания. Прогноз неблагоприятный -- средняя продолжительность жизни составляет 6 мес [2]. Выживаемость большинства больных не превышает 1 год, при этом многие умирают в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию.

Срок от момента дебюта заболевания до развития бластной фазы может существенно различаться от 1--2 до десятков лет. Такая разница в сроках развития бластной фазы может быть обусловлена неточностью установления срока начала

болезни. В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения болезни оказывают системы стратификации IPSS, DIPSS, DIPSS+ [48--50].

Тактика терапии бластной фазы МПЗ определяется возрастом больного и сопутствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных.

Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монокимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и др.), с целью улучшения качества жизни больного [64]:

- гидроксикарбамид* 1000--2000 мг/сут, перорально.
- меркаптопурин* 50--100 мг/сут, перорально.
- цитарабин* 20 мг 2 раза в сутки, подкожно, 1--14-й дни, через 30--45 дней.

Антрациклины:

- идарубицин* 10 мг внутривенно, каждые 7 дней;
- бусульфан* 2--4 мг в неделю, перорально;
- азацитидин 75 мг/м² курсом по 7 дней каждые 28 дней;

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

Применение руксолитиниба при развитии бластной трансформации не

рекомендовано.

(Уровень доказательности С).

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У больных МПЗ высокий риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации показателей периферической крови (тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов). У всех больных МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств необходима отмена антиагрегантов и циторедуктивных препаратов за 5--7 дней до операции (в соответствии с фармакокинетикой препаратов).

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что сокращает количество постоперационных осложнений. После операции обязательным является проведение профилактики тромбообразования с ежедневным контролем концентрации тромбоцитов. Для всех больных ЭТ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). С учетом того, что при тромбоцитозе более высок риск как тромботических, так и геморрагических осложнений прием антиагрегантов и циторедуктивной терапии возобновляют как можно быстрее при устойчивом гемостазе и после заживления операционных ран [56].

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных МПЗ

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

- 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 старше 60 лет;
- тромбозы в анамнезе;
- концентрация тромбоцитов $1500 \times 10^9/\text{л}$;
- повышенная масса тела;
- сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия,

гиперхолестеринемия);

- наличие тромбофилических факторов риска (фактор V Лейден, антифосфолипидные антитела). Наличие одного или более сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет) увеличивает частоту артериальных тромбозов. Наиболее значимым фактором, особенно у женщин, оказался фактор курения [42].

Имеются также факторы риска, более специфичные для МПЗ: биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение количества лейкоцитов и их активация, наличие *JAK2V617F* или другого маркера клональности. Кровотечения бывают при любой концентрации тромбоцитов, но особенно часто -- при тромбоцитозе

свыше $1000 \times 10^9/\text{л}$. 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 антигенов 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 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 [28].

Предполагается, что назначение терапии и снижение концентрации тромбоцитов, уменьшающие риски развития тромбозов при МПЗ. Профилактика тромбообразования с помощью назначения антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты*) показана всем больным МПЗ [15, 21]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов янускиназы, в частности руксолитиниба. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значительно снижал концентрации лейкоцитов и тромбоцитов, с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAK2V617F* [50].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания крови и

назначению по показаниям антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами под контролем свертывающей системы [65]. (*Уровень доказательности C*).

Миелопролиферативные заболевания и беременность

В каждом конкретном случае необходимо исключить вторичный характер развития тромбоцитоза, лейкоцитоза, эритроцитоза.

Беременные больные МПЗ должны наблюдаться в гематологических центрах с опытом ведения беременности и в тесном сотрудничестве с акушером-гинекологом. Терапевтические подходы при ИП и ЭТ при беременности зависят от статуса болезни пациенток и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из ниже перечисленных факторов, беременность имеет высокий риск осложнений у матери и у плода:

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери;
- предшествующие кровотечения по причине основного заболевания (МПЗ);
- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием;
- кровотечения до и после родов;
- тяжелая преэклампсия;
- идиопатическое невынашивание беременности в первом триместре;
- задержка роста плода;
- внутриутробная смерть или мертворождение (при отсутствии другой причины);

- отслойка плаценты;
- гипертромбоцитоз более $1000 \times 10^9/\text{л}$.

Алгоритм обследования во время беременности предусматривает:

1. Динамический контроль показателей периферической крови с исследованием концентрации тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели.
2. Исключение антифосфолипидного синдрома (волчаночный коагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, показателей гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности).
3. УЗИ плода дважды в каждом триместре.
4. Допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного и кровотока в средней мозговой артерии плода с 22-й недели, каждые 4 недели.
5. Кардиотокография плода с 33-й недели (в 33, 36, 38-ю недели).

В лечении больных МПЗ во время беременности должна соблюдаться тактика, направленная на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В настоящее время применение не проникающих через плаценту и не обладающих тератогенным эффектом 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*).

Рекомендовано поддерживать показатели гематокрита в пределах нормы, соответствующей беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и тромбоцитов, во II триместре, показатели которых вновь повышаются в послеродовом периоде, создавая повышенный риск тромбоза в первые 6 недель после родов. Тесный мониторинг показателей периферической крови важен в этот период. В случае приема пациенткой циторедуктивных средств, для исключения тератогенных эффектов, гидроксикарбамид* или анагредид должны быть отменены за 3 месяца до зачатия, тоже требуется и для отцов. При необходимости продолжить циторедуктивную терапию -- препарат для лечения МПЗ во время беременности, действие которого направлено на снижение концентрации тромбоцитов, -- это ИФНа*, безопасный во время беременности. Алгоритм назначения ИФНа* состоит в следующем:

-- при тромбоцитозе более $600 \times 10^9/\text{л}$ ИФНа* вводятся в дозе 3 млн МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать концентрацию тромбоцитов $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$;

-- при тромбоцитозе более $400 \times 10^9/\text{л}$, введение ИФНа* продолжается, если это лечение проводили еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск.

Применение ацетилсалициловой кислоты* в низких дозах безопасно и необходимо при беременности. Согласно разработанному алгоритму, все женщины при МПЗ во время беременности должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50--100 мг в сутки в течение всей беременности. При планировании беременности нужно начать прием ацетилсалициловой кислоты* до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте и прием витаминов группы В.

Если у матери или плода есть риск осложнений, применение НМГ показано в течение всей беременности и в течение 6 недель после родов. Дозы НМГ должны составлять надропарин кальция 0,6 мл (5700 МЕ) 1 раз в сутки, эноксапарин натрия* 40 мг (0,4мл) 1 раз в сутки или далтепарин по 5000 МЕ 2 раза в сутки. Помимо этого, показаниями для проведения антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией) являются: гиперкоагуляция, нехарактерная для определенного срока беременности, признаки активации внутрисосудистого свертывания крови, а также наличие дополнительных факторов тромбофилии высокого риска.

Перед родоразрешением всем беременным, больным МПЗ проводят профилактику тромбгеморрагических осложнений, включающую:

- ношение медицинского компрессионного трикотажа во время родоразрешения;
- прием препаратов ацетилсалициловой кислоты* прекращается за 2 недели до родоразрешения в связи с высоким риском геморрагических осложнений;
- регионарную анальгезию (в родах по желанию женщины) или анестезию (во время Кесарева сечения) проводят 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 и возобновляют через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Тактика ведения послеродового периода заключается в следующем:

- ношение медицинского компрессионного трикотажа в течение 6 недель после родов;

- все больные МПЗ с нормальной и повышенной концентрацией тромбоцитов должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50--100 мг/сут;

- введение ИФНа* продолжается, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск;

- при наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске назначали НМГ в профилактических дозах в течение 6 недель послеродового периода;

- грудное вскармливание возможно при проведении терапии НМГ, ИФНа*, но противопоказано при приеме циторедуктивных средств.

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

При адекватно подобранном лечении возможны нормальное развитие беременности и течение родов. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин, больных МПЗ не отличаются от аналогичных показателей в общей популяции [66].

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 JAK-STAT сигнального пути. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение.

При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения показателей крови на протяжении нескольких лет. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

При ПМФ, как и при развитии пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, возникновением симптомов опухолевой интоксикации, развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения

костного мозга в виде нарастания фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза заболевания.

Диагноз Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) устанавливают на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующи изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, а также обнаружение точечной мутации *JAK2V617F* в гене янускиназы рецептора эритропоэтина или других признаков клональных изменений гемопоэза), также важным является исключение других заболеваний как причины изменений системы крови.

Целью терапии ИП и ЭТ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контроле его результатов продолжительность жизни больных ИП и ЭТ не должна отличаться от популяции. Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьезно ухудшающих качество жизни больного.

Лечение больных Rh-негативными МПЗ может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его 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 количеством больных разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП и ЭТ, системы

стратификации риска прогрессирования при ПМФ. Важным является оценка возраста и сопутствующей патологии больного.

Основными методами терапии являются: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатиками, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикоидами; коррекция осложнений заболевания с помощью лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемоконпонентов. Единственным радикальным методом лечения Rh-негативных МПЗ остается алло-ТГСК, имеющая ограниченную область применения в связи с риском летальности и серьезных осложнений.

В настоящее время выявлены молекулярные мишени для проведения направленной патогенетической терапии таргетными препаратами, впервые обладающих способностью модифицировать течение болезни. Первый препарат из этого класса -- руксолитиниб уже зарегистрирован в России для лечения первичного, постполицитемического и посттромбоцитомического миелофиброза, ведутся его успешные клинические испытания при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Проведение клинических испытаний этих препаратов позволяет надеяться на успешное внедрение их в клиническую практику и значительное повышение продолжительности и качества жизни больных Rh-негативными МПЗ.

Литература

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(4): 31--56.
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937--951.
3. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9 (3): 314--25. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
4. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. 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
5. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., Wheatley K., East C.L., Marsden J.T. 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.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9
6. Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Судариков А.Б. Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(S1(1)): 74.

7. Beer P.A., Campbell P.J., Scott LM, Bench A.J., Erber WN, Bareford D., et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141--149. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664
8. Ding J., Komatsu H., Wakita A., Kato-Uranishi M., Ito M., Satoh 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--4200. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3471>
9. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., Nice F.L., Gundem G., Wedge D.C., et.al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391--405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
10. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., Nivarthi H., Rumi E., Milosevic J.D., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379--2390. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
11. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., Elena C., Boveri E., Arcaini L. 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--1579. doi: 10.1038/leu.2010.148.
12. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2009; 2(3):315--334. doi: 10.1586/ehm.09.17
13. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8520--30.

14. Cho S.Y., Xu M., Roboz J., Lu M., Mascarenhas J., Hoffman R. 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.
15. Vannucchi A. M., T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, 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.
16. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Москва: Литтерра; 2016: 2--298
17. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391--2405; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
18. Thiele J., Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005;90(8):1128--32.
19. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед; 2003: 9--15.
- 20 Agarwal M. B., Malhotra H., Chakrabarti P., Varma N., Mathews V., Bhattacharyya J., 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., Olney H.J., Leber B., Éthier V., 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., Latger-Cannard V., Dobo I., Boiret N., et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica.* 2004;89(10): 1194--98.
23. Subortseva I., Melikyan A., Kovrigina A., Kolosheynova T., Abdullaev A., Sudarikov A. et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica.* 2016;101(S1):812.
https://www.researchgate.net/profile/Andrey_Sudarikov/publication/308693874_CLINICAL_FEATURES_OF_LATENTMASKED_POLYCYTHEMIA_VERA_SINGLE_CENTER_EXPERIENCE/links/57eb6b0c08aeafc4e88a62fc.pdf?origin=publication_list
24. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1 приложение 1):72.
25. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско) *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2015. 8(2). 201-232.
26. Crisa E., Venturino E., Passera R., Prina M., Schinco P., Borchiellini A. 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--99. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z

27. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Плискунова Ю.В. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015;8(4):397--412
28. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Finazzi G., Budde U., van Vliet H.H. 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
29. Tfferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., 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.
30. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(4):598--607.
31. Falchi L., Newberry K.J., Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(Suppl):27--33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013.
32. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., Griesshammer M., Harrison C., Hasselbalch H., 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.

33. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev.* 2003; 2(1): 15--28
34. Kiladjian J.J., 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.
35. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016;9 (2):218--228.
36. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S., Turlure P., Cambier N., Roussel M., 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.
37. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshour T., Luthra R., Estrov Z., Pierce S., 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.
38. Them NC., Bagienski K, Berg T, Gisslinger B, Schalling M, Chen D, 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.
39. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., Harrison C., Kiladjian J.J., Lengfelder E. 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.

40. Кузнецова П.И., Танашян М.М., Меликян А.Л., Лагода О.В., Суборцева И.Н. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;S: 44--46
41. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8 (2): 41--45.
42. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E. 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--5133. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067
43. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Pereira A., Arellano-Rodrigo E., Pérez-Andreu V., Hernández-Boluda J.C. et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205--10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319.
44. Michiels J.J., Abels J., Steketee J., van Vliet H.H., Vuzevski V.D. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466--71.
45. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G., Wheatley K., East C.L., Bareford D., et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N. Engl. J. Med*. 2005. 353(1): 33--45.
46. Carobbio A., Finazzi G., Antonioli E., Vannucchi A.M., Barosi G., Ruggeri M., et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by

EuropeanLeukemiaNet criteria. *Blood*. 2010;116(7):1051--5. doi: 10.1182/blood-2010-03-272179.

47. Storen E.C., Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001. 97(4): 863--866.

48. Cervantes F., Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, 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.

49. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., Rumi E., Cazzola M. 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.

50. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S. 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.

51. de Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(3):257--63. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.003.

52. Kröger N.M., Deeg J.H., Olavarria E., Niederwieser D., Bacigalupo A., Barbui T., 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.

53. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.-C. Sureda A., Torreadell M., Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid

metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *British Journal of Haematology*. 2004. 127(4). 399--403.

54. Quintás-Cardama A., Kantarjian H.M., Manshouri T., Thomas D., Cortes J., Ravandi F. et al. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4760--66. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548.

55. Besa E.C., Nowell P.C., Geller N.L., Gardner F.H. 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--313.

56. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1262--1271. Doi: 10.1002/ajh.24592.

57. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А., Ковригина А.М., Силаев М.А., Гилязитдинова Е.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив*. 2013; 85(8): 69--76.

58. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Sokolova M.A., Kolosova L.U., Silaev M.A., Gilyazitdinova E.A., et al. The Role Of Splenectomy In The Treatment Of Myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(21):4083

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Melikyan+A.L.%2C+Kovrigina+%D0%90.%D0%9C.%2C+Sokolova+M.A.%2C+Kolosova+L.U.%2C+Silaev+M.A.%2C+Gilyazitdinova+E.A.%2C+et+al.+The+Role+Of+Splenectomy+In+The+Treatment+Of+Myelofibrosis.+Blood.+2013%3B122\(21\)%3A4083](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Melikyan+A.L.%2C+Kovrigina+%D0%90.%D0%9C.%2C+Sokolova+M.A.%2C+Kolosova+L.U.%2C+Silaev+M.A.%2C+Gilyazitdinova+E.A.%2C+et+al.+The+Role+Of+Splenectomy+In+The+Treatment+Of+Myelofibrosis.+Blood.+2013%3B122(21)%3A4083)

59. Doki N., Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med.* 2007;46(4):187--90.
60. Harrison C.N. Kiladjan J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Waltzman R. J., Stalbovskaya V. 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(suppl): abstr LBA6501.
<http://www.researchtopractice.com/5MJCASCO2011/Myelofibrosis/2>
61. Mughal T.I., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med.* 2014;7(suppl):89--101. doi: 10.2147/IJGM.S51800.
62. Neben-Wittich M.A., Brown P.D., Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am. J. Hematol.* 2010;85 (10):808--810.
63. Mascarenhas J., Heaney M.L., 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. *Leukemia Res.* 2012;36(12): 1500--04. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013
64. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R., F. Passamonti, S. Verstovsek, A.M. Vannucchi 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--1398. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098

65. Меликян А.Л., Суханова Г.А., Суборцева И.Н. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2013;3(suppl): 63.
66. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. *Современная онкология*. 2008; 10(3):68--69

References российские источники должны быть оформлены аналогично примеру
(_авторы – в транслитерации, после иниц, стоять точка, название статьи – в
переводе на англ. язык, название журнала в переводе на англ. язык +_ в
транслитерации, год, том, номер журнала, стр. от и до, далее в скобках (in Russian)

Автоматическую нумерацию источников удалите

1. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., Zarickij A.YU., Afanas'ev B.V., SHuvaev V.A. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and transfusiology. Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59(4): 31--56. (in Russian)
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937--951.
3. Melikyan A.L., Suborceva I.N. Biology of myeloproliferative diseases. *Clinical oncohematology. Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9 (3): 314--25. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. (in Russian)
4. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. 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
5. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., Wheatley K., East C.L., Marsden J.T. 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.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9
6. Treglazova S.A., Abdullaev A.O., Makarik T.V., Suborceva I.N., Melikyan A.L., Sudarikov A.B. Study of mutations of JAK2V617F, MPL W515L / K and 9 exon of the CALR gene in patients with essential thrombocythemia. *Hematology and transfusiology. Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61(S1(1)): 74. (in Russian)
7. Beer P.A., Campbell P.J., Scott LM, Bench A.J., Erber WN, Bareford D., et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141--149. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664
8. Ding J., Komatsu H., Wakita A., Kato-Uranishi M., Ito M., Satoh 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--4200. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3471
9. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., Nice F.L., Gundem G., Wedge D.C., et.al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391--405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
10. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., Nivarthi H., Rumi E., Milosevic J.D., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379--2390. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
11. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., Elena C., Boveri E., Arcaini L. 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--1579. doi: 10.1038/leu.2010.148.

12. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol.* 2009; 2(3):315--334. doi: 10.1586/ehm.09.17
13. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8520--30.
14. Cho S.Y., Xu M., Roboz J., Lu M., Mascarenhas J., Hoffman R. 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.
15. Vannucchi A. M., T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjan, N. Kröger, 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.
16. Abdulkadyrov K.M., SHuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, litterra; 2016: 2—298 (in Russian)
17. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391--2405; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
18. Thiele J., Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005;90(8):1128--32.

19. Vorob'ev A.I. Guide к диагностике гематологии. Moscow: Newmediad; 2003: 9--15. (in Russian)
- 20 Agarwal M. B., Malhotra H., Chakrabarti P., Varma N., Mathews V., Bhattacharyya J., 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., Olney H.J., Leber B., Éthier V., 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., Latger-Cannard V., Dobo I., Boiret N., et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica.* 2004;89(10): 1194--98.
23. Subortseva I., Melikyan A., Kovrigina A., Kolosheynova T., Abdullaev A., Sudarikov A. et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica.* 2016;101(S1):812.
https://www.researchgate.net/profile/Andrey_Sudarikov/publication/308693874_CLINICAL_FEATURES_OF_LATENTMASKED_POLYCYTHEMIA_VERA_SINGLE_CENTER_EXPERIENCE/links/57eb6b0c08aeafc4e88a62fc.pdf?origin=publication_list
24. Suborceva I.N., Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. Latent polycythemia vera. *Hematology and transfusiology. Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1 приложение 1):72. (in Russian)

25. Melikyan A.L., Suborceva I.N. Materials of the 56th Congress of the American Hematology Society (December 2014, San Francisco). *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2015. 8(2). 201-232. (in Russian)
26. Crisa E., Venturino E., Passera R., Prina M., Schinco P., Borchiellini A. 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--99. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z
27. Suborceva I.N., Koloshejnova T.I., Pustovaya E.I., Egorova E.K., Kovrigina A.M., Pliskunova YU.V. et.al. Polycythemia vera: a review of literature and our own data. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2015;8(4):397--412 (in Russian)
28. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Finazzi G., Budde U., van Vliet H.H. 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
29. Tfferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., 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.
30. Melikyan A.L., Suborceva I.N. Materials of the 19th Congress of the European Hematology Association (2014, Milan). *Clinical oncohematology. Fundamental research and*

clinical practice. Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2014;7(4):598--607. (in Russian)

31. Falchi L., Newberry K.J., Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(Suppl):27--33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013.

32. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., Griesshammer M., Harrison C., Hasselbalch H., 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.

33. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev.* 2003; 2(1): 15--28

34. Kiladjian J.J., 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.

35. Melikyan A.L., Suborceva I.N. Myeloproliferative neoplasms: new data. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2016;9 (2):218--228. (in Russian)

36. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S., Turlure P., Cambier N., Roussel M., 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.

37. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T., Luthra R., Estrov Z., Pierce S., 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.
38. Them NC., Bagienski K, Berg T, Gisslinger B, Schalling M, Chen D, 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.
39. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., Harrison C., Kiladjan J.J., Lengfelder E. 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.
40. Kuznecova P.I., Tanashyan M.M., Melikyan A.L., Lagoda O.V., Suborceva I.N. Cerebrovascular pathology in myeloproliferative diseases. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe. Nevrologiya I nejrohirurgiya.Vostochnaya Evropa.* 2015;S: 44—46 (in Russian)
41. Tanashyan M.M., Kuznecova P.I., Lagoda O.V., SHabalina A.A., Suborceva I.N., Melikyan A.L. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology. Annaly klinicheskoy I ehksperimentalnoj nevrologii.* 2014;8 (2): 41--45. (in Russian)
42. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E. 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--5133. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067

43. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Pereira A., Arellano-Rodrigo E., Pérez-Andreu V., Hernández-Boluda J.C. et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205--10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319.

44. Michiels J.J., Abels J., Steketee J., van Vliet H.H., Vuzevski V.D. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466--71.

45. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G., Wheatley K., East C.L., Bareford D., et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N. Engl. J. Med*. 2005. 353(1): 33--45.

46. Carobbio A., Finazzi G., Antonioli E., Vannucchi A.M., Barosi G., Ruggeri M., et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by EuropeanLeukemiaNet criteria. *Blood*. 2010;116(7):1051--5. doi: 10.1182/blood-2010-03-272179.

47. Storen E.C., Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001. 97(4): 863--866.

48. Cervantes F., Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, 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.

49. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., Rumi E., Cazzola M. 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.

50. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S. 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.

51. de Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(3):257--63. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.003.

52. Kröger N.M., Deeg J.H., Olavarria E., Niederwieser D., Bacigalupo A., Barbui T., 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.

53. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.-C. Sureda A., Torreadell M., Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *British Journal of Haematology*. 2004. 127(4). 399--403.

54. Quintás-Cardama A., Kantarjian H.M., Manshouri T., Thomas D., Cortes J., Ravandi F. et al. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4760--66. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548.

55. Besa E.C., Nowell P.C., Geller N.L., Gardner F.H. 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--313.

56. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1262--1271. Doi: 10.1002/ajh.24592.

57. Melikyan A.L., Kolosova L.YU., Sokolova M.A., Kovrigina A.M., Silaev M.A., Gilyazitdinova E.A. и др. The role of splenectomy in the treatment of patients with myelofibrosis. Therapeutic archive. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 85(8): 69--76. (in Russian)

58. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Sokolova M.A., Kolosova L.U., Silaev M.A., Gilyazitdinova E.A., et al. The Role Of Splenectomy In The Treatment Of Myelofibrosis. *Blood.* 2013;122(21):4083

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Melikyan+A.L.%2C+Kovrigina+%D0%90.%D0%9C.%2C+Sokolova+M.A.%2C+Kolosova+L.U.%2C+Silaev+M.A.%2C+Gilyazitdinova+E.A.%2C+et+al.+The+Role+Of+Splenectomy+In+The+Treatment+Of+Myelofibrosis.+Blood.+2013%3B122\(21\)%3A4083](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Melikyan+A.L.%2C+Kovrigina+%D0%90.%D0%9C.%2C+Sokolova+M.A.%2C+Kolosova+L.U.%2C+Silaev+M.A.%2C+Gilyazitdinova+E.A.%2C+et+al.+The+Role+Of+Splenectomy+In+The+Treatment+Of+Myelofibrosis.+Blood.+2013%3B122(21)%3A4083)

59. Doki N., Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med.* 2007;46(4):187--90.

60. Harrison C.N. Kiladjan J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Waltzman R. J., Stalbovskaya V. 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(suppl): abstr LBA6501.

<http://www.researchtopractice.com/5MJCASCO2011/Myelofibrosis/2>

61. Mughal T.I., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med.* 2014;7(suppl):89--101. doi: 10.2147/IJGM.S51800.
62. Neben-Wittich M.A., Brown P.D., Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am. J. Hematol.* 2010;85(10):808--810.
63. Mascarenhas J., Heaney M.L., 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. *Leukemia Res.* 2012;36(12): 1500--04. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013
64. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R., Passamonti S, Verstovsek, A.M. Vannucchi 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--1398. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098
65. Melikyan A.L., Suhanova G.A., Suborceva I.N. Thrombohemorrhagic complications and their treatment in patients with essential thrombocythemia. *Bulletin of Postgraduate Medical Education. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya.* 2013;3(suppl): 63. (in Russian)
66. SHmakov R.G., Polushkina E.S. Features of reproductive function in women with oncohematological diseases. *Modern oncology. Sovremennaya onkologiya.* 2008; 10(3):68--69 (in Russian)

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований, или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай--контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай--контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательств	Описание
А	<p>Рекомендации основаны:</p> <p>по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или рандомизированные контролируемые исследования, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов</p> <p>или</p> <p>группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов</p>
В	<p>Рекомендации основаны:</p> <p>на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов</p> <p>или</p> <p>экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+</p>
С	<p>Рекомендации основаны:</p> <p>на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов</p> <p>или</p> <p>экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++</p>
D	<p>Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4</p> <p>или</p> <p>экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+</p>

Таблица 3 Диагностические критерии истинной полицитемии.

ВОЗ 2008	ВОЗ 2016
<p>Большие критерии:</p> <p>1. Гемоглобин более 185г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов.</p> <p>2. Мутация JAK2V617F или JAK2 exon 12 мутации.</p>	<p>Большие критерии:</p> <p>1. Гемоглобин > 165 г/л у мужчин, >160 г/л у женщин или гематокрит > 49% у мужчин, > 48% у женщин.</p> <p>2. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.</p> <p>3. Мутация гена JAK2 V617F или в 12 экзоне.</p>
<p>Малые критерии:</p> <p>1. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.</p> <p>2. Уровень эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений.</p> <p>3. Образование эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО.</p>	<p>Малый критерий:</p> <p>1. Уровень эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений.</p>
<p>Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критерия или при наличии первого большого и двух малых критериев.</p>	<p>Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или 1 и 2 больших и малого критериев.</p>

Таблица 4 Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП

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

Таблица 5. Выбор циторедуктивной терапии с учетом возраста пациента.

Возраст пациента	Первая линия	Вторая линия	Третья линия
<50 лет	Интерферон или гидроксикарбамид*	Гидроксикарбамид*	Руксолитиниб
50-70лет	Гидроксикарбамид*	Руксолитиниб или интерферон	Интерферон или руксолитиниб
≥70 лет	Гидроксикарбамид*, бусульфан*	Бусульфан*, гидроксикарбамид*	Руксолитиниб

Частота динамического обследования больных ИП

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови с определением гематокрита, с подсчетом лейкоцитарной формулы	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии
Коагулограмма: АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1--3 мес
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стернальная пункция с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение показателей сывороточного ЛДГ, появление спленомегалии)

Таблица 7. Критерии клинико-гематологического ответа при
лечении ИП

Ответ	Критерии ответа при ИП
Полный ответ (ответ в течение 12 нед)	1. Гематокрит менее 45% без кровопусканий
	2. Тромбоциты не более $400 \times 10^9/\text{л}$
	3. Лейкоциты не более $10 \times 10^9/\text{л}$
	4. Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	5. Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.	
Частичный ответ (ответ в течение 12 нед)	1. Гематокрит менее 45% без кровопусканий <i>или</i>
	2. Ответ по всем другим критериям
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа

Таблица 8. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП [30]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617F и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ. Может применяться только для 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 или 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

Таблица 9. Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии.

ВОЗ 2008г	ВОЗ 2016г
<p>1. Постоянно повышенное количество тромбоцитов (более $450 \times 10^9/\text{л}$).</p> <p>2. Наличие в костном мозге пролиферации мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских мегакариоцитов со зрелой морфологией. Отсутствует значительное увеличение или «левый сдвиг» элементов гранулоцитопоза или эритроцитопоза.</p> <p>3. Отсутствие других миелопролиферативных заболеваний.</p> <p>4. Мутация JAK2V617F или другой клональный маркер; при отсутствии мутации JAK2V617F – исключение вторичного тромбоцитоза.</p>	<p>1. Постоянно повышенное количество тромбоцитов (более $450 \times 10^9/\text{л}$).</p> <p>2. Наличие в костном мозге пролиферации мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских мегакариоцитов со зрелой морфологией. Отсутствует значительное увеличение или «левый сдвиг» элементов гранулоцитопоза или эритроцитопоза.</p> <p>3. Отсутствие других миелопролиферативных заболеваний.</p> <p>4. Мутация JAK2V617F, MPL, CALR.</p>
Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев.	

Таблица 10

Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ (2012) при ЭТ (IPSET-thrombosis) [42]

Критерий	Балл
Возраст старше 60 лет	1

Тромбозы в анамнезе	2
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*	1
JAK2V617F	2

- 0 или 1 балл -- низкий риск;
- 2 балла -- промежуточный риск;
- 3 балла и более -- высокий риск.

Примечание. * -- сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение.

Таблица 11. Частота динамического обследования больных ЭТ

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в соответствии с концентрацией тромбоцитов
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии
Коагулограмма: АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1--3 мес
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стернальная пункция с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение уровня сывороточного ЛДГ, появление спленомегалии)

Таблица 12. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ

Ответ	Критерии ответа
Полный ответ (сохранение ответа в течение 12 нед)	• Тромбоциты не более $400 \times 10^9/\text{л}$
	• Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микро- сосудистые нарушения, зуд, головная боль)
	• Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	• Лейкоциты не более $10 \times 10^9/\text{л}$
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.	
Частичный ответ (сохранение ответа в течение 12 нед)	Пациенты, не соответствующие критериям полного ответа
	• Тромбоциты не более $600 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> • снижение более 50% от исходной концентрации
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа

Таблица 13. Диагностические критерии ПМФ.

ВОЗ 2008	ВОЗ 2016
<p>БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ:</p> <p>1. Пролiferация мегакариоцитов и фиброз ИЛИ Если фиброз отсутствует, изменения мегакариоцитов, сопровождающиеся повышением клеточности</p> <p>2. Отсутствие критериев ИП, <i>BCR-ABL1</i>⁺ ХМЛ, МДС и прочих миелоидных заболеваний</p> <p>3. Наличие мутации <i>JAK2 V617F</i> или других маркеров клональной пролиферации ИЛИ Отсутствие реактивного фиброза</p>	<p>БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ</p> <p>1. Пролiferация и атипия мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга ИЛИ при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ).</p> <p>2. Отсутствие критериев ИП, <i>BCR/ABL1</i>⁺ХМЛ, МДС или других МПН.</p> <p>3. Наличие мутаций <i>JAK2V617F</i>, <i>MPL</i>, <i>CALR</i>.</p>
<p>МАЛЫЕ КРИТЕРИИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня ЛДГ сыворотки • Лейкоэритробластоз • Пальпируемая селезенка • Анемия 	<p>МАЛЫЕ КРИТЕРИИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии). • Анемия или пальпируемая селезенка. • Лейкоэритробластоз или повышение уровня ЛДГ.
<p>Для постановки диагноза ПМФ необходимо наличие <i>всех трех больших и двух малых критериев.</i></p>	<p>Для постановки диагноза ПМФ необходимо наличие <i>всех трех больших или 1, 2 больших и всех малых критериев.</i></p>

Таблица 14. Подсчет риска по системе стратификации IPSS

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 65 лет	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л	1

Лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови 1% или более	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
0 баллов -- низкий риск; 1 балл – промежуточный-1; 2 балла – промежуточный-2; 3 балла или более – высокий риск.	

Таблица 15. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 65 лет	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л	2
Лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови 1% или более	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$	1
<p>0 баллов -- низкий риск;</p> <p>1--2 балла – промежуточный-1;</p> <p>3--4 балла – промежуточный-2;</p> <p>5--6 балла или более – высокий риск.</p>	

Таблица 16. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 65 лет	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л	2
Лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови 1% или более	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23	1
<p>0 баллов -- низкий риск;</p> <p>1 балл – промежуточный-1;</p> <p>2--3 балла – промежуточный-2;</p> <p>4 балла или более – высокий риск.</p>	

Таблица 17. Генетическая прогностическая система GPSS

Критерии (баллы)	Группы риска (сумма баллов)	Общая выживаемость, лет
Возраст более 60 лет (2)	Низкий (0)	>17,9
Кариотип «очень высокого риска» (3) (моносомный, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q или 12p перестройки)	Промежуточный-1 (1-2)	9,0
Кариотип «высокого риска» (1) (комплексный немносомный, 2 перестройки не из группы «очень высокого риска», -5q, +8, другие трисомии (кроме +9), одиночные aberrации (кроме 13q-, 20q-, +1q))	Промежуточный-2 (3-4)	5,0
Отсутствие мутаций генов <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i> (2) <i>JAK2/MPL/CALR</i> (тип 2) (2) <i>ASXL1</i> ⁺ (1) или <i>SRSF2</i> ⁺ (1)	Высокий (≥5)	2,2

Таблица 18. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов	--	Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров селезенки не менее 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги <i>или</i> снижение размеров селезенки 30% и более при размерах 10 см и более ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки не менее 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги <i>или</i> увеличение размеров селезенки не менее 30% при размерах 10 см и более ниже реберной дуги
Гемоглобин	120 г/л и более; для больных со стабильным гемоглобином более 110 г/л не нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение на 20 г/л и более, но не более 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий <i>или</i> снижение потребности не менее 50% в трансфузиях	Снижение на 20 г/л и более <i>или</i> возникновение зависимости от трансфузий <i>или</i> повышение потребности не менее 50% в трансфузиях для больных, нуждающихся в гемотрансфузиях
Лейкоциты	$4-10 \times 10^9/\text{л}$	Снижение на 50% и более без нормализации при лейкоцитозе более $20 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> повышение более чем на $1 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при лейкопении менее $4 \times 10^9/\text{л}$	Повышение выше нормы <i>или</i> снижение ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	$150-450 \times 10^9/\text{л}$	Снижение не менее 50% без нормализации при тромбоцитозе более $800 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> повышение не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$	Повышение выше нормы <i>или</i> снижение ниже нормы, не связанное с терапией

Таблица 19 Частота динамического обследования больных ПМФ

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. При проведении циторедуктивной терапии – первый месяц – еженедельно, затем 1 раз в месяц
Биохимический анализ крови	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес
Обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, трансферрин), фолиевая кислота, витамин В ₁₂	При развитии анемии
Коагулограмма (АПТВ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, D-димер)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в месяц
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год