

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ РН-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ) (РЕДАКЦИЯ 2018 Г.)

National clinical recommendations for diagnosis and therapy
of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera,
essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018)

Рабочая группа: Меликян А. Л.¹, Ковригина А. М.¹,
Суборцева И. Н.¹, Шувяев В. А.³

Working group: Melikyan A. L.¹, Kovrigina A. M.¹,
Subortseva I. N.¹, Shuvaev V. A.³

Эксперты: Афанасьев Б. В.⁴, Агеева Т. А.⁸, Байков В. В.⁴,
Виноградова О. Ю.⁶, Голенков А. К.⁵, Грицаев С. В.³,
Зарицкий А. Ю.², Капланов К. Д.⁷, Ломаи Е. Г.²,
Мартынкевич И. С.³, Морозова Е. В.⁴, Поспелова Т. И.⁸,
Соколова М. А.¹, Судариков А. Б.¹, Туркина А. Г.¹,
Шатохин Ю. В.⁹, Савченко В. Г.¹

Experts: Afanasiev B. V.⁴, Ageeva T. A.⁸, Baikov V. V.⁴,
Vinogradova O. Yu.⁶, Golenkov A. K.⁵, Gritsaev S. V.³,
Zaritskiy A. Yu.², Kaplanov K. D.⁷, Lomaia E. G.²,
Martynkevich I. S.³, Morozova E. V.⁴, Pospelova T. I.⁸,
Sokolova M. A.¹, Sudarikov A. B.¹, Turkina A. G.¹,
Shatokhin Yu. V.⁹, Savchenko V. G.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург

³ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н. Ф. Владимирского», г. Москва

⁵ Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI» named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation

⁶ Московский гематологический центр ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

⁶ Hematologic Moscow City Center of S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁷ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград

⁷ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russian Federation

⁸ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

⁸ Novosibirsk State Medical University of Federal Agency of Public Health and Social Development, Novosibirsk, Russian Federation

⁹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Резюме. Стремительное развитие гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В связи с этим по инициативе российского Национального гематологического общества (председатель — главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, д. м. н., профессор В. Г. Савченко) и исследовательской группы по изучению миелопролиферативных заболеваний разработаны Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний.

Целью рекомендаций является стандартизация диагностических и лечебных подходов в Российской Федерации.

Используемые методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины: Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных классическими Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями (ведущие специалисты 10 гематологических центров России); российский опыт ведения больных; диагностические критерии, утвержденные ВОЗ в 2017 г.; 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 for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment, IWG-MRT).

Проект клинических рекомендаций рассмотрен 11 ноября 2013 г. на заседании Экспертной группы по миелопролиферативным заболеваниям. В обсуждении принимали участие ведущие специалисты 10 гематологических центров России. Проект одобрен на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» 3 марта 2014 г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Ph-негативных МПЗ были утверждены на II конгрессе гематологов 12 апреля 2014 г. Клинические рекомендации являются динамическим документом. Обновление Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний осуществляется один раз в два года. В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации, одобренные на III Конгрессе гематологов России 15 апреля 2016 г. Данная редакция представляет собой обновленный вариант, одобренный на IV Конгрессе гематологов России 13 апреля 2018 г.

ABSTRACT

Abstract. Specialists-hematologists constantly need to update their knowledge in connection with the rapid development of hematology and the introduction of new methods of diagnosis and treatment into practice. Recommendations for the diagnosis and therapy of Rh-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, unclassified myeloproliferative disease, postpolycythemia and postthrombocytopenic myelofibrosis) are developed by the research group for studies of myeloproliferative diseases at the initiative of the Russian National Hematological Society (Chairman: Prof. V. G. Savchenko, Chief Extraordinary Expert for Hematology of the Ministry of Health of Russia, Academician, Director General of the National Research Center for Hematology).

The aim of these recommendations is standardization of the diagnostic and therapeutic approaches in Russia. The methodological approaches are based on the recommendations of the Russian expert council (leading specialists of 10 hematological centers of the Russian Federation) for diagnosis and treatment of patients with classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms, Russian experience in management of patients and diagnostic criteria approved by WHO in 1017 and the recommendations of the European Leukemia NET (ELN), National Cancer Control Net (NCCN; USA), International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment (IWG-MRT).

The draft clinical guidelines were reviewed on November 11, 2013 at a meeting of the Expert Group on Myeloproliferative Diseases. The discussion was attended by leading experts of 10 hematology centers in Russia. The project was approved at the meeting of the Profile Commission on the specialty "Hematology" on March 3, 2014. At the II Congress of Hematology on April 12, 2014, clinical guidelines for the diagnosis and treatment of classical Ph-negative inventories were approved.

Clinical guidelines are a dynamic document. National Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of classic Ph-negative myeloproliferative diseases are updated once every two years. In 2017 clinical recommendations approved at the III Congress of Hematology of Russia on April 15, 2016 were published. This edition is an updated version approved at the IV Congress of Hematology of Russia on April 13, 2018.

The recommendations are intended for hematologists, chemotherapists, health administrators, medical students.

Key words: myeloproliferative neoplasms; polycythemia vera; essential thrombocythemia; primary myelofibrosis; JAK2V617F; CALR; MPL; prognosis; hydroxycarbamide; interferon- α ; ruxolitinib; anagrelide

Рекомендации предназначены для онкогематологов, химиотерапевтов, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания; истинная полицитемия; эссенциальная тромбоцитемия; первичный миелофиброз; JAK2V617F; CALR; MPL; прогноз; гидроксикарбамид; интерферон α ; руксолитиниб; анагредид

Для корреспонденции: Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия.

Электронная почта: anoblood@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Шуваев В. А.: Компания «Новартис» — гоно-
рар, консультант.

Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.08.2018

Принята к печати 24.12.2018

For correspondence: Melikyan Anait, MD, PhD, head of the scientific and clinical department of standardization of treatment methods, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: anoblood@mail.ru

Information about authors:

Melikyan A. L., <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Kovrigina A. M., <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Subortseva I. N., <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Shuvaev V. A., <http://orcid.org/0000-0003-3536-0770>

Afanashev B. V., <http://orcid.org/0000-0002-9607-0446>

Ageeva T. A., <http://orcid.org/0000-0003-2788-6668>

Baikov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Vinogradova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1116-7880>

Golenkov A. K., <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Gritsaeu S. V., <http://orcid.org/0000-0001-7586-4709>

Zaritskiy A. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

Kaplanov K. D., <http://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Lomaia E. G., <http://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Martynkevich I. S., <http://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Morozova E. V., <http://orcid.org/0000-0003-0752-0757>

Pospelova T. I., <http://orcid.org/0000-0002-5121-6018>

Sokolova M. A., <http://orcid.org/0000-0003-1682-7005>

Sudarikov A. B., <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Turkina A. G., <http://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Shatokhin Yu. V., <http://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. V. A. Shuvaev: Novartis — honoraria, advisory board.

Another authors declare no conflict of interest.

Received 15 Aug 2018

Accepted 24 Dec 2018

Список сокращений

Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэ-
тических стволовых клеток

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АЧТВ — активированное частичное тромбопластино-
вое время

БФ — бластная фаза

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свер-
тывание

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИФН α — интерферон-альфа

ИП — истинная полицитемия

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МДС — миелодиспластический синдром

МНО — международное нормализованное отношение

МПЗ — миелопролиферативное заболевание

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМГ — низкомолекулярный гепарин

НПВС — нестероидные противовоспалительные
средства

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

ПМФ — первичный миелофиброз

Пост-ИП МФ — постполицитемический миелофиброз

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СЭ — спленэктомия

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз

ХФ — хроническая фаза

ЭКГ — электрокардиография

ЭПО — эритропоэтин

ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring
System) — динамическая международная шкала оцен-
ки прогноза

ELN (European Leukemia Net) — Европейская органи-
зация по изучению и лечению лейкозов

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

IPSS (International Prognostic Scoring System) — меж-
дународная шкала оценки прогноза

IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) — Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний

* — 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/отбора 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 метаанализов;
- 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

При отборе публикаций как источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась на предмет ее соответствия 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.

Чтобы исключить влияние субъективных факторов, каждое исследование оценивали независимо как минимум два члена авторского коллектива. Различия в оценке обсуждали на совещаниях рабочей группы авторского коллектива.

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.

Введение

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1, 2].

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

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: 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) (синонимы: хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы доказательств
Table 1. Rating scheme for assessing the strength of evidence

Уровень доказательств The level of evidence	Описание Description
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематических ошибок High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials, or randomized controlled trials with a low risk of systematic errors
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования Qualitatively conducted meta-analyses, systematic reviews or randomized controlled trials
1–	Метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематических ошибок Meta-analyses, systematic reviews or randomized controlled studies with a high risk of systematic errors
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 High-quality systematic reviews of case—control or cohort studies with no or very low risk of mixing effects or systematic errors and a high probability of a causal interaction
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи Well-conducted case—control or cohort studies with a moderate risk of mixing effects or systematic errors and an average probability of a causal relationship
2–	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи Case—control or cohort studies with a high risk of mixing effects or systematic errors and a mean probability of a causal interaction
3	Неаналитические исследования (описания случаев, серий случаев) Non-analytical studies (case descriptions, case series)
4	Мнение экспертов Expert opinion

метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкемической прогрессией, невысокой выживаемостью.

Миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое. Согласно рекомендациям ВОЗ (2008 г.) [3], данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Rh-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 (БФ) заболевания, без предшествующего анамнеза и установленного ранее варианта МПЗ; при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы. МПЗ неклассифицируемое не диагностируется: при объеме трепанобиоптата костного мозга, недостаточном для адекватного анализа; при отсутствии предоставленных врачами клинических и лабораторных данных; при наличии предшествующей терапии цитостатическими препаратами или колониестимулирующими факторами; при наличии реаранжировок генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR-ABL1* [4].

Этиология и патогенез Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения за-

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки рекомендаций
Table 2. Rating scheme for assessing recommendations

Уровень доказательств The level of evidence	Описание Description
A	<p>Рекомендации основаны: по меньшей мере на одном метаанализе, систематическом обзоре или рандомизированном контролируемом исследовании, оцененном как 1++, напрямую применимом к целевой популяции и демонстрирующем устойчивость результатов или на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов</p> <p><i>Recommendations are based on:</i> <i>at least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled study, rated as 1++, directly applicable to the target population and demonstrating the sustainability of the results</i> <i>or</i> <i>a group of evidence including the results of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating the overall sustainability of the results</i></p>
B	<p>Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 1++ или 1+</p> <p><i>Recommendations are based:</i> <i>on a group of evidence, including the results of studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating the overall stability of the results</i> <i>or</i> <i>extrapolated data from studies rated as 1++ or 1+</i></p>
C	<p>Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2++</p> <p><i>Recommendations are based:</i> <i>on a group of evidence, including the results of studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating the overall sustainability of the results</i> <i>or</i> <i>extrapolated evidence from studies rated as 2++</i></p>
D	<p>Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2+</p> <p><i>Recommendations are based on level 3 or 4 evidence</i> <i>or</i> <i>extrapolated evidence from studies rated as 2+</i></p>

болевания, где предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [5].

Обнаружение мутации V617F в гене *JAK2* в 2005 г. явилось значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных ИП выявляется мутация гена

JAK2: в 96% случаев мутация *JAK2*V617F (экзон 14), в 2% случаев — мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [6]. При эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) мутация *JAK2*V617F выявляется в 55% случаев и примерно в 45—68% случаев обнаруживается при ПМФ. Мутация в экзоне 12 гена *JAK2* при ЭТ и ПМФ практически не встречается [7, 8].

Помимо мутаций гена *JAK2*, у больных МПЗ выявляют мутации и других генов. Мутации гена *MPL* встречаются в 4% случаев при ЭТ, в 8% случаев при ПМФ и редко — при ИП. При этом чаще всего встречаются мутации *MPL*W515L/K в экзоне 10 [8, 9]. Мутация *MPL*S505N выявляется как при ЭТ, так и при

наследственной тромбоцитемии [10]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [11, 12]. Выявлены более 36 разных видов мутаций этого гена, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутантный ген, обладали способностью цитокинезависимого роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией белков сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription). У больных без мутаций генов *JAK2* и *MPL* мутации данного гена были выявлены в 67% случаев при ЭТ и в 88% — при ПМФ. Другие авторы также обнаружили очень 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 случаях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний не миелоидной природы мутации в данном гене выявлены не были [11, 12].

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

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

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов 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: трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия (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. Масштабный выброс цитокинов — одна из причин развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [14].

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

Эпидемиология

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

Кодирование по МКБ-10:

D47.4 — первичный миелофиброз;

D45 — истинная полицитемия;

D47.3 — эссенциальная тромбоцитемия.

Классификация

В соответствии с классификацией ВОЗ (классификация 2008 г. и редакция 2016 г.) [3, 4] группа хронических МПЗ объединяет семь нозологических форм:

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

В новой редакции классификации ВОЗ 2017 г. мастоцитоз больше не считается подгруппой МПЗ, так как заболевание характеризуется уникальными клиническими, морфологическими, патогенетическими признаками — от индолентного кожного заболевания до агрессивного тучноклеточного лейкоза. Теперь мастоцитоз является отдельной категорией болезней [4].

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 кожным зудом, потливостью, слабостью, повышенной температурой тела, болями в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением обмена уратов, что проявляется мочекислым диатезом, образованием камней в почках, подагрой, подагрической полиартралгией. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки [1].

План обследования при диагностике истинной полицитемии

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, включая оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания) [1, 2, 20, 21];
- физикальный осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, осмотром состояния кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки, оценкой состояния легких, сердца желудочно-кишечного тракта, почек [1, 2, 20, 21];
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора (гематокрит, количество ретикулоцитов, тромбоцитов, средние значения эритроцитарных индексов: средний объем эритроцита — MCV (Mean Corpuscular Volume), среднее содержание гемоглобина в эритроците — MCH (Mean Cell Hemoglobin), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration), ширина распределения

эритроцитов по объему — RDW (Red Cell Distribution Width)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ [22];

- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон [1, 2, 4];
- определение концентрации эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови [23];
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови посредством качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при отсутствии данной мутации — выявление мутации гена *JAK2* в экзоне 12 [22];
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с определением размеров печени, селезенки; УЗИ почек [1, 2, 20].

Расширенная диагностика при подтвержденной ИП:

- определение полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (при наличии тромбозов);
- коагулограмма: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, активности антитромбина III, протеина С, протеина S, D-димера, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, агрегация тромбоцитов с ристомидином, концентрация гомоцистеина (у больных группы высокого риска тромбогеморрагических осложнений);
- биохимический анализ крови: определяют концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов (у больных группы высокого риска тромботических осложнений, у пожилых больных, при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);
- исследование обмена железа: концентрации ферритина сыворотки, железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом (при содержании гемоглобина ниже референсных значений);
- фиброэзофагогастроскопия с оценкой состояния вен пищевода (чтобы исключить наличие варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- колоноскопия;
- УЗИ с доплерографией или компьютерная томография 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, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов;
- исследование функции внешнего дыхания;
- определение парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2);
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима—медиа);
- оценка сердечно-легочного статуса: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, (ЭхоКГ);
- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний (молодые больные в случае терапии интерфероном-альфа — ИФН α);
- общий анализ мочи (при заболеваниях мочеполовой системы).

Диагностические критерии истинной полицитемии

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г.) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (*уровень доказательности А*) [4]. Диагноз ИП может быть установлен при концентрации гемоглобина и гематокрита ниже диагностического порога. Это возможно у молодых больных при наличии дефицита железа (нормальная или даже сниженная концентрация гемоглобина при большом количестве эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение концентрации гемоглобина, количества

эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП необходима у больных с имеющимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови. Существует также особая форма ИП — замаскированная/латентная ИП, при которой обнаруживают мутации гена *JAK2* и снижение концентрации ЭПО, но увеличение концентрации гемоглобина не наблюдается [24, 25]. В 2016 г. ВОЗ были предложены пересмотренные и дополненные критерии диагностики МПЗ, где морфологическое и гистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга является большим диагностическим критерием (табл. 3) [4, 26].

Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбгеморрагических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП МФ) или прогрессии в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза составляет менее 10% [34, 4, 19]. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значимо увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [19].

Таблица 3. Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2017 г.)

Table 3. Diagnostic criteria for polycythemia vera (WHO 2017)

Диагностические критерии <i>Diagnostic criteria</i>	Описание <i>Description</i>
Большие критерии <i>Major criteria</i>	1. Концентрация гемоглобина > 165 г/л у мужчин, > 160 г/л у женщин или гематокрит > 49% у мужчин, > 48% у женщин. 2. При биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза. 3. Мутация гена <i>JAK2</i> V617F или в экзоне 12 1. Hemoglobin concentration > 165 g/L in men Hemoglobin concentration > 160 g/L in women or, Hematocrit > 49% in men Hematocrit > 48% in women or, increased red cell mass (RCM). 2. Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size). 3. Presence of <i>JAK2</i> V617F or <i>JAK2</i> exon 12 mutation
Малый критерий <i>Minor criterion</i>	Концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений <i>Subnormal serum erythropoietin level</i>
Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или первых двух больших и малого критерия <i>Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion</i>	

Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при истинной полицитемии

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, вносящих наибольший вклад в смертность и частоту инвалидизации, связанные с заболеванием. По результатам когортных исследований, наиболее устойчивыми факторами риска тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [27, 28]. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (табл. 4) (уровень доказательности B).

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для стратификации больных ИП на 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) [27, 28].

Гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [29].

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

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

Таблица 4. Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ИП

Table 4. Stratification of the risk of thrombohemorrhagic complications with PV

Категория риска Risk category	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе Age over 60 years and/or anamnesis of thromboses	Сердечно-сосудистые факторы риска Cardiovascular risk factors
Низкий Low risk	—	—
Промежуточный Intermediate risk	—	+
Высокий High risk	+	+ / —

По сумме баллов всех больных делят на 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 из группы низкого риска, 18,9 года — из группы промежуточного и 10,7 года для больных из группы высокого риска [30, 31].

Лечение истинной полицитемии

Определение тактики терапии при истинной полицитемии

Цели терапии ИП (уровень доказательности D):

- предотвращение и лечение тромбгеморрагических 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, 2, 19, 32].

Методы терапевтического воздействия при ИП [1, 2, 19, 32].

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

Суммированные рекомендации по лечению истинной полицитемии (уровень доказательности C)

1. Для всех больных.

- Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40—45%.
- Препараты ацетилсалициловой кислоты* (40—325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел* (75 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор (90 мг/сут).

- Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация артериального давления, нормализации концентраций холестерина и глюкозы, нормализация массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
- При гиперурикемии (в том числе при отсутствии симптомов) применяют аллопуринол* в дозе 100—300 мг/сут; препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в сыворотке крови.
- Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты*. В качестве симптоматического лечения применяют H₁- или H₂-антагонисты гистамина, противоэпилептические препараты (прегабалин*), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид*, препараты ИФН α *, пегилированного ИФН α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*) или руксолитиниб*).
- Плановые хирургические вмешательства, в том числе стоматологические, 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 тромбогеморрагических осложнений.

Циторедуктивная терапия показана в случаях:

- плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
- при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемозксфузий чаще чем 1 раз в 3 месяца);
- симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари);

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

3. Для больных из группы промежуточного и высокого риска тромбогеморрагических осложнений.

Циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного (табл. 5).

Переход на последующую линию терапии показан в случае неэффективности проводимой терапии или ее непереносимости. В 2009 г. Европейской организацией по изучению и лечению лейкозов — *European Leukemia Net* (ELN) были предложены критерии непереносимости гидроксикарбамида* и резистентности к препарату [33]. Данные критерии рекомендованы для использования в рамках клинических исследований, но представляется целесообразным их применение и в клинической практике.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида* у больных ИП [32]:

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

ИЛИ

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

И

- количество лейкоцитов крови более $10 \times 10^9/\text{л}$ после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут

ИЛИ

- невозможность редуцировать массивную спленомегалию (край селезенки более чем на 10 см ниже реберной дуги при пальпации)

ИЛИ

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

ИЛИ

- абсолютное количество нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, или количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$,

Таблица 5. Выбор циторедуктивной терапии с учетом возраста больного

Table 5. The choice of cytoreductive therapy, taking into account the age of the patient

Возраст больного Age of the patient	Первая линия First line	Вторая линия Second line	Третья линия Third line
< 50 лет < 50 years	ИФН α или гидроксикарбамид* Interferon or hydroxycarbamide*	Гидроксикарбамид* Hydroxycarbamide*	Руксолитиниб* Ruxolitinib*
50—70 лет 50—70 years	Гидроксикарбамид* Hydroxycarbamide*	Руксолитиниб* или интерферон Ruxolitinib* or interferon	Интерферон или руксолитиниб* Interferon or ruxolitinib*
≥ 70 лет ≥ 70 years	Гидроксикарбамид*, бусульфан* Hydroxycarbamide*, busulfan*	Бусульфан*, гидроксикарбамид* Busulfan*, hydroxycarbamide*	Руксолитиниб* Ruxolitinib*

или концентрация гемоглобина менее 100 г/л при минимальной дозе гидроксикарбамида*, необходимой для достижения полного или частичного ответа

ИЛИ

- язвенное поражение кожи голеней или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом* (изменения кожи и слизистых, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пневмонит, лихорадка) при любой дозе препарата.

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

Кровопускания

Кровопускание можно проводить методом венепункции или венесекции, т. е. путем разреза вены. Его 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 гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250—500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида либо с предварительной в/в капельной инфузией объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания. Для уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии можно также в/в вводить 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 [27].

Альтернативой кровопусканиям является проведение аппаратного электроцитафереза.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

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

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты* являются эрозивно-язвенные по-

ражения ЖКТ 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 вследствие 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 [34]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты*, установленное по результатам лабораторных тестов.

В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность больных к приему препарата, лекарственные взаимодействия, слишком низкие дозы препарата, снижение его 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 причин ложной резистентности к ацетилсалициловой кислоте является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм. При использовании низких (75—150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда больных.

При непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к приему препаратов ацетилсалициловой кислоты* назначают клопидогрел* (75 мг/сут), а в случае неэффективности клопидогрела — тикагрелор [34].

Гидроксикарбамид*

Гидроксикарбамид* может быть рекомендован в качестве терапии 1-й линии у больных ИП любого воз-

раста. Однако из-за наличия данных о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых больных, а также у беременных применение гидроксикарбамида* в 1-й линии терапии ограничено [1, 2, 19, 21].

Интерферон α *

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

Пегилированный интерферон α

В литературе есть много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного интерферона α (пегинтерферон α -2a, пегинтерферон α -2b, цепегинтерферон α -2b) [37–39].

Лечение рекомбинантным интерфероном имеет ряд преимуществ в сравнении с химиотерапией. Одно из главных преимуществ состоит в том, что данный подход позволяет воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, о чем свидетельствует снижение аллельной нагрузки *ЈАК2* [37–39].

В ходе проводимого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и «ФГБУ НМИЦ им. Алмазова» клинического исследования показано, что терапия цепегинтерфероном α -2b позволяет получить полный клинико-гематологический ответ у 55% больных (6 больных). Во всех случаях проводимая терапия привела к отсутствию необходимости в кровопусканиях. Снижение аллельной нагрузки *ЈАК2V617F* было зарегистрировано при терапии как цепегинтерфероном α -2b, так и гидроксикарбамидом* и препаратами рекомбинантного ИФН α .

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

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

Однако препараты пегилированного ИФН α не зарегистрированы для лечения МПЗ.

Руксолитиниб*

Руксолитиниб* показан для лечения больных ИП, резистентных к терапии гидроксикарбамидом* или при ее непереносимости. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в сутки. 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. Если концентрация гемоглобина ниже 80 г/л, лечение руксолитинибом* должно быть приостановлено. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется его терапевтический эффект [19, 32].

Бусульфан*

Бусульфан* является цитостатическим препаратом алкилирующего действия и позволяет эффективно контролировать заболевание. Однако его длительный прием повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный ОМЛ [1, 19, 20]. Бусульфан* следует назначать больным старше 70 лет, которые не переносят гидроксикарбамида*, ИФН α *. Препарат назначают по 2–4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг (уровень доказательности D).

Возмещение дефицита железа

В случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/электроцитаферезом или анемией, развившейся вследствие кровотечений, в исключительных случаях можно рассматривать необходимость терапии препаратами железа. Данную терапию следует проводить при постоянном мониторинге показателей гемограммы [1, 2].

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии

Для оценки эффективности терапии обязательным является мониторинг клинико-гематологических показателей (динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, оценка размеров селезенки и печени). Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 6. При необходимости (наличие осложнений и пр.) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Ответ на терапию определяется как полный, частичный или отсутствие ответа [42] (табл. 7). У части больных при лечении препаратами ИФН α * или ингибиторами *ЈАК2* (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 ис-

Таблица 6. Частота обследования больных ИП
Table 6. The frequency of the dynamic examination of patients with PV

Исследование Study	Периодичность Monitoring frequency
Общий анализ крови с определением гематокрита и подсчетом лейкоцитарной формулы Complete blood count with hematocrit determination, leukocyte count	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от количества тромбоцитов At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months or more often in accordance with the level of platelets
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота Biochemical indicators: bilirubin, AST, ALT, LDH, uric acid	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months with cytoreductive therapy
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген Coagulogram: PTT, TT, INR, fibrinogen	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1—3 мес At the time of diagnosis, in the presence of thromboses and anticoagulant therapy 1 time in 1—3 months
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока Ultrasound examination of the abdominal cavity with the determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год At the time of diagnosis, then at least 1 time per year
Стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Sternal puncture with myelogram counting and cytogenetic research	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессии заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, появление спленомегалии) When a diagnosis is established, then when signs appear that indicate progression of the disease (anemia, development of leukocytosis, a shift to the left in the leukocyte formula, increased serum LDH, splenomegaly)
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза Bone marrow trepanobiopsy with histological examination and histological evaluation of the degree of fibrosis	

следования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводят 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, наличия признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

Эссенциальная тромбоцитемия

Клиническая картина

У больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) могут наблюдаться симптомы общего характера — утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные нарушения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, 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 повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [1, 2, 4, 20].

План обследования при диагностике эссенциальной тромбоцитемии

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;

Таблица 7. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП
Table 7. Criteria for clinical and hematological response in the treatment of PV

Критерий Criteria	Описание Definition
Полная ремиссия Complete remission	
A	Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение конституциональных симптомов, И Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement AND
B	Длительная* ремиссия показателей периферической крови, определяемая как гематокрит ниже 45% без потребности в кровопусканиях; количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, И Durable* peripheral blood count remission, defined as Ht lower than 45% without phlebotomies; platelet count $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$, WBC count $< 10 \times 10^9/\text{L}$, AND
C	Без прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события И Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND
D	Гистологическая костномозговая ремиссия определяется как наличие нормоклеточного костного мозга и исчезновение панмиелоза, а также отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени Bone marrow histological remission defined as the presence of age-adjusted normocellularity and disappearance of trilinear hyperplasia, and absence of > grade 1 reticulin fibrosis
Частичная ремиссия Partial remission	
A	Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение конституциональных симптомов, И Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement AND
B	Длительная* гематологическая ремиссия, определяемая как гематокрит ниже 45% без потребности в кровопусканиях; количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, И Durable* peripheral blood count remission, defined as Ht lower than 45% without phlebotomies; platelet count $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$, WBC count $< 10 \times 10^9/\text{L}$, AND
C	Без прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события И Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND
D	Без гистологической ремиссии костного мозга — сохраняется панмиелоз Without bone marrow histological remission defined as persistence of trilinear hyperplasia
Отсутствие ответа No response	
	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии Any response that does not satisfy partial remission
Прогрессия Progression	
	Трансформация заболевания в пост-ИП миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз Transformation into post-PV myelofibrosis, myelodysplastic syndrome or acute leukemia

* Продолжительность ответа не менее 12 недель.

* Lasting at least 12 weeks.

- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора и с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов) и определением СОЭ;

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии определение мутаций генов *CALR*, *MPL*);
 - УЗИ брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
 - трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Таблица 8. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП
Table 8. Evaluation of the molecular response in the treatment of PV

Тип ответа Type of response	Определение Definition
Полный ответ Complete response	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617F и пр.) до уровня, не поддающегося определению Reducing the allelic load of the molecular marker (JAK2V617F, etc.) to a level that cannot be determined
Частичный ответ — может применяться только для больных с аллельной нагрузкой > 10% при первоначальном исследовании Partial response. Can only be used for patients with an allelic load level of > 10% during the initial study	Снижение $\geq 50\%$ от уровня при первоначальном исследовании у больных с аллельной нагрузкой < 50% при первоначальном исследовании либо снижение $\geq 25\%$ от значений при первоначальном исследовании у больных с аллельной нагрузкой > 50% при первоначальном исследовании A decrease of $\geq 50\%$ of the level in the initial study in patients with an allele load level of < 50% during the initial study or a decrease of $\geq 25\%$ of the level in the initial study in patients with an allele load level of > 50% in the initial study
Отсутствие ответа No response	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу Any answer that does not correspond to a full or partial answer

Таблица 9. Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии (ВОЗ 2017 г.)
Table 9. Diagnostic criteria for essential thrombocythemia (WHO 2017)

Критерий Criteria	Описание Definition
Большие критерии Major criteria	1. Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$. 2. Морфологические особенности трепанобиопта костного мозга: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с ростом числа увеличенных, зрелых мегакариоцитов с гиперлобулированными ядрами. Нет значительного увеличения или левого сдвига в гранулопоэзе или эритропоэзе, и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон. 3. Нет критериев ВОЗ для BCR-ABL1-позитивного ХМЛ, ИП, ПМФ, миелодиспластических синдромов или других миелоидных новообразований. 4. Наличие мутации JAK2, CALR или MPL 1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$. 2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers. 3. Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1 positive CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms. 4. Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation
Малый критерий Minor criterion	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis

Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев или первых трех основных критериев и малого критерия.
Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion.

Расширенная диагностика при подтвержденной ЭТ:

- определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B_{12} , ЭПО;
- ПЦР-исследование (качественное) на наличие химерного гена *BCR-ABL1* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;

- стеральная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена — при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин при на-

личии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий 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) [43, 44];
- оценка состояния сердечно-сосудистой и легочной систем (ЭКГ, ЭхоКГ) в случае терапии анагределидом;
- фиброзофагогастродуоденоскопия с оценкой состояния 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 ИФН α^*).

Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии

Диагноз ЭТ должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) (табл. 9) [4].

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 10 лет [1–4]. При анализе выборки больных ЭТ Санкт-Петербурга расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 месяц). В данной группе больных при анализе данных за 10 лет частота развития тромботических осложнений составила 31% [20].

При длительном течении заболевания возможен переход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз — 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 в 1–2,5% случаев в течение первых 10 лет заболевания и в 5–8% случаев при длительности заболевания более 10 лет [3, 20, 21].

Стратификация риска тромботических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии

Стратификация риска у больных ЭТ, как и у больных ИП, необходима для оценки вероятности тромботических осложнений. На основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая

Таблица 10. Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ (2012 г.) при ЭТ (IPSET-thrombosis) [42]
Table 10. WHO International Prognostic Score of Thromboses (2012) for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis)

Фактор риска Risk factor	Отношение рисков Hazard ratio	Балл Score
Возраст старше 60 лет Age > 60 years	1,50	1
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний Cardiovascular risk factors	1,56	1
Тромбозы в анамнезе Previous thromboses	1,93	2
Мутация JAK2V617F JAK2V617F	2,04	2

Суммарное количество баллов: 0 или 1 балл — низкий риск; 2 балла — промежуточный риск; 3 балла и более — высокий риск.

Low risk implies a score = 0–1; intermediate risk, score = 2; and high risk, score ≥ 3 .

шкала риска развития артериальных тромбозов при ЭТ (The International Prognostic Score for ET — IPSET-thrombosis) (уровень доказательности В) [45]. Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в табл. 10.

Лечение эссенциальной тромбоцитемии

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 количество тромбоцитов составляет от 150 до 400 $\times 10^9/\text{л}$ [1, 2, 19].

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/сут);
 - ИФН α^* (1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю);
 - пегилированный ИФН α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*), 45–160 мкг 1 раз в неделю;
 - анагределид (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 к ним и/или их непереносимости показано назначение других дезагрегантов — клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500—750 мг/сут);
- плановые хирургические вмешательства, в том числе стоматологические, 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 следующих случаях:

- тромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$;
- перед плановыми хирургическими вмешательствами;
- прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ за 3 месяца, появление спленомегалии, появление симптомов общего характера);
- осложнения (тромбоз или кровотечение).

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

- возраст до 60 лет: 1-я линия терапии — наблюдение, ИФН α * и/или анагредид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамид* и/или анагредид;
- возраст более 60 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид*; 2-я линия терапии — анагредид и/или ИФН α *.

4. Для больных группы высокого риска:

- возраст до 40 лет: 1-я линия терапии — ИФН α * и/или анагредид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамид*;
- возраст более 40 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид*; 2-я линия терапии — анагредид и/или ИФН α *.

Комбинированная терапия (гидроксикарбамид* + анагредид, гидроксикарбамид* + ИФН α *) может стать альтернативой в качестве терапии 2-й линии у больных, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие принимать препарат в дозе, достаточной для контроля количества 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 [46]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты* эффективны как средство профилактики микроциркуляторных нарушений (головная боль, головокружение, преходящие неврологические нарушения, шум в ушах, атипичные боли за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [47].

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

Гидроксикарбамид*

Терапевтический эффект гидроксикарбамида* заключается в уменьшении выраженности тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. В исследовании РТ-1 показана более высокая эффективность гидроксикарбамида* в сравнении с анагредидом при профилактике артериальных тромбозов [48, 49]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксикарбамид* в 1-й линии терапии молодым больным с ожидаемой высокой продолжительностью жизни следует назначать с осторожностью.

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

Гидроксикарбамид* не следует применять в первом и втором триместрах беременности или в случае планирования беременности.

Критерии резистентности к гидроксикарбамиду*/непереносимости гидроксикарбамида у больных ЭТ определены ELN в 2009 г. [33]:

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

ИЛИ

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

ИЛИ

- Количество тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$, количество гемоглобина менее 100 г/л при любой дозе гидроксикарбамида*

ИЛИ

- Язвы на коже голеней или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом*, при любой ее дозе
- Лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида*

Препараты ИФН α *

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

Пегилированный ИФН α

В литературе имеется много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного ИФН α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b) [37—41].

Анагрелид

Анагрелид ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу типа 3 с последующим увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата, реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает уменьшение количества тромбоцитов [50]. Препарат следует

назначать только после кардиологического обследования. У больных ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки соотношения пользы и возможного риска. Препарат не следует принимать вместе с кофе.

Рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 1 мг или 0,5 мг 2 раза в сутки; ее 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 — на уровне нормальных показателей.

Большинство побочных эффектов анагрелида являются дозозависимыми, слабо выражены, преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Чаще всего отмечаются головная боль, тахикардия, гиперволемиа, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [50, 19].

Показаниями к назначению анагрелида являются: терапия 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском тромбозов в возрасте до 60 лет и у больных с высоким риском тромбозов в возрасте до 40 лет; терапия 2-й линии у других категорий больных с проме-

Таблица 11. Частота обследования больных ЭТ
Table 11. Frequency of dynamic examination of patients with ET

Исследование Study	Периодичность Monitoring frequency
Общий анализ крови, развернутый Complete blood count with hematocrit determination, leukocyte count	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от количества тромбоцитов At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months or more often in accordance with the concentration of platelets
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота Biochemical indicators: bilirubin, AST, ALT, LDH, uric acid	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months with cytoreductive therapy
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген Coagulation profile: PTT, TT, INR, fibrinogen	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1—3 мес At the time of diagnosis, in the presence of thromboses and anticoagulant therapy 1 time in 1—3 months
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока Ultrasound examination of the abdominal cavity with the determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год At the time of diagnosis, then at least 1 time per year
Стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Sternal puncture with myelogram counting and cytogenetic research	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение активности сывороточной ЛДГ, появление спленомегалии) When a diagnosis is established, then when signs appear that indicate the progression of the disease (anemia, development of leukocytosis, a shift to the left in the leukocyte formula, increased serum LDH, splenomegaly)
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза Bone marrow trepanobiopsy with histological examination and histological evaluation of the degree of fibrosis	

Таблица 12. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ
Table 12. Criteria for clinical and hematological response in the treatment of ET

Критерий Criteria	Описание Definition
Полная ремиссия Complete remission	
A	Длительное* разрешение связанных с болезнью симптомов, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, значительное улучшение симптомов, И Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement, AND
B	Длительная* нормализация показателей периферической крови, определяемая как: количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза, И Durable* peripheral blood count remission, defined as: platelet count $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$, WBC count $< 10 \times 10^9/\text{L}$, absence of leukoerythroblastosis, AND
C	Без признаков прогрессии заболевания и отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических событий И Without signs of progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic events, AND
D	Гистологическая ремиссия костного мозга, определяемая как исчезновение гиперплазии мегакариоцитов и отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени Bone marrow histological remission defined as disappearance of megakaryocyte hyperplasia and absence of > grade 1 reticulin fibrosis
Частичная ремиссия Partial remission	
A	Длительное* разрешение связанных с болезнью симптомов, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, значительное улучшение симптомов, И Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, and large symptoms improvement, AND
B	Длительная* нормализация показателей периферической крови, определяемая как: количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза, И Durable* peripheral blood count remission, defined as: platelet count $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$, WBC count $< 10 \times 10^9/\text{L}$, absence of leukoerythroblastosis, AND
C	Без признаков прогрессии заболевания и отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических событий И Without signs of progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic events, AND
D	Без гистологической ремиссии костного мозга, определяемой как сохранение гиперплазии мегакариоцитов Without bone marrow histological remission, defined as the persistence of megakaryocyte hyperplasia
Отсутствие ответа No response	
	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии Any response that does not satisfy partial remission
Прогрессия Progression	
	Трансформация заболевания в пост-ИП миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз Transformation into PV, post-ET myelofibrosis, myelodysplastic syndrome or acute leukemia

* Продолжительность ответа не менее 12 недель.

* Lasting at least 12 weeks.

жуточным и высоким риском тромбозов (уровень доказательности B) [1, 2, 19, 20].

Мониторинг ответа при лечении больных эссенциальной тромбоцитемией

Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах разных методов ле-

чения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 11. При необходимости (наличие осложнений и другие факторы) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Тактика ведения больных в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на те-

рапию (табл. 12). 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 можно попробовать снизить дозу или отменить циторедуктивную терапию. В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, выявления признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

Трансформация истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз

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

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

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

К прогрессии/трансформации ИП следует относить появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в МДС), появление нейтрофилии (по типу хронического нейтрофильного лейкоза), выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу хронического миеломоноцитарного лейкоза) [4].

Международной рабочей группой по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний (The International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment — IWG-MRT) разработаны критерии для установления диагноза пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ [3, 4].

Обязательные критерии:

1. Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ ЭТ или ИП.

2. Фиброз костного мозга MF 2—3 по Европейской системе градации.

Дополнительные критерии:

1. Анемия или снижение концентрации гемоглобина не менее чем на 20 г/л от исходной.
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.
3. Увеличение размеров селезенки (пальпируемая селезенка более чем на 5 см выступает за край реберной дуги).
4. Повышение активности ЛДГ в сыворотке 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 выявлении трансформации в пост-ИП, пост-ЭТ МФ тактика ведения больного такая же, как при ПМФ.

Первичный миелофиброз

Фазы первичного миелофиброза

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

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

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

Стадии первичного миелофиброза

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

Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации) [18]. Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации

ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышенное количество лейкоцитов или повышение концентрации ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз.

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

Клиническая характеристика

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни в большинстве случаев на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов [1, 2, 20]:

- синдромы 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;
- синдромы опухолевой пролиферации — боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением размеров 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, артериальная гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения — тромбозы и тромбоэмболии сосудов разных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;
- синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;

- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные 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 спленомегалии, гепатомегалии;

- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинусоидальный тромботический блок; синусоидальная обструкция; постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда—Киари).

План обследования при диагностике первичного миелофиброза

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр (оценка окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек);
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определение СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии — выявление мутаций генов *CALR*, *MPL*);
- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Расширенная диагностика при подтвержденном ПМФ:

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2*V617F и гена *JAK2* дикого типа посредством ПЦР в режиме реального времени;
- определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂, ЭПО;
- качественное ПЦР-исследование на наличие гена *BCR-ABL* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- стерильная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов;

Таблица 13. Диагностические критерии ПМФ (ВОЗ 2017 г.)**Table 13.** Diagnostic criteria for PMF (WHO 2017)

Критерий Criteria	Описание Definition
Большие критерии Major criteria	<p>1. Проплиферация и атипия мегакариоцитов, без ретикулинового фиброза 1-й степени, сопровождающаяся повышением клеточности костного мозга относительно возрастной нормы, пролиферация гранулоцитарного роста и часто — сужение эритроидного роста ИЛИ Проплиферация и атипия мегакариоцитов, сопровождаемая ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом 2-й или 3-й степени.</p> <p>2. Отсутствие критериев ИП, BCR/ABL1 + ХМЛ, МДС или других МПЗ.</p> <p>3. Наличие мутации JAK2, CALR или MPL или, при отсутствии этих мутаций, наличие другого клонального маркера</p> <p>1. Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis grade 1, accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis OR Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3.</p> <p>2. Not meeting the WHO criteria for BCR-ABL1 positive CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms.</p> <p>3. Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker, or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis</p>
Малые критерии Minor criteria	<p>1. Анемия, не вызванная сопутствующим заболеванием.</p> <p>2. Лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>3. Пальпируемая селезенка (спленомегалия).</p> <p>4. Повышение сывороточной активности ЛДГ</p> <p>1. Anemia not attributed to a comorbid condition.</p> <p>2. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/\text{L}$.</p> <p>3. Palpable splenomegaly.</p> <p>4. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range</p>

Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 основных критериев и по крайней мере 1 малого критерия.

Diagnosis PMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion.

- биохимический анализ крови (сывороточные концентрации общего билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы);
- коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин;
- консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима—медиа);
- анализ на маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ типов 1, 2, реакция Васермана;
- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
- магнитнорезонансная томография (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;

Таблица 14. Подсчет риска по системе стратификации IPSS**Table 14.** Risk score: IPSS

Признак Criteria	Количество баллов по системе стратификации риска Points
Возраст старше 65 лет Age over 65 years	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л Hemoglobin concentration less than 100 g/L	1
Лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$ White blood cells more than $25 \times 10^9/\text{L}$	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более Peripheral blood blasts 1% or more	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации Constitutional symptoms (B-symptoms)	1

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

Sum of points: 0 points — low risk; 1 point — intermediate risk 1; 2 points — intermediate risk 2; 3 points or more — high risk.

Таблица 15. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS
Table 15. Risk score: DIPSS

Признак Criteria	Количество баллов по системе стратификации риска Points
Возраст старше 65 лет Age over 65 years	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л Hemoglobin concentration less than 100 g/L	2
Лейкоцитоз более 25 × 10 ⁹ /л White blood cells more than 25 × 10 ⁹ /L	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более Periferal blood blasts 1% or more	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации Constitutionals symptoms (B-symptoms)	1
Тромбоцитопения менее 100 × 10 ⁹ /л Thrombocytopenia less than 100 × 10 ⁹ /L	1

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

Sum of points: 0 points — low risk; 1–2 points — intermediate risk 1; 3–4 points — intermediate risk 2; 5–6 points or more — high risk.

- фиброэзофагогастродуоденоскопия 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 первичного миелофиброза

Согласно классификации ВОЗ (2008 г., 2016 г.), диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических, молекулярных характеристик (табл. 13) [4].

Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в целом по населению у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые больные могут жить дольше [51–53]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза составила 7,6 года [20].

Для определения тактики терапии необходимо точно оценить индивидуальный прогноз больного. В 2009 г. Cervantes et al. [51] предложили Международную шкалу оценки прогноза (International Prognostic Scoring System — IPSS). Она служит для

Таблица 16. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+
Table 16. Risk score: DIPSS+

Признак Criteria	Количество баллов по системе стратификации риска Points
Возраст старше 65 лет Age over 65 years	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л Hemoglobin concentration less than 100 g/L	2
Лейкоцитоз более 25 × 10 ⁹ /л White blood cells more than 25 × 10 ⁹ /L	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более Periferal blood blasts 1% or more	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации Constitutionals symptoms (B-symptoms)	1
Тромбоцитопения менее 100 × 10 ⁹ /л Thrombocytopenia less than 100 × 10 ⁹ /L	1
Потребность в трансфузии эритроцитсодержащих сред Red blood cell transfusion requirement	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 Adverse karyotype: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, displacements 11q23	1

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

Sum of points: 0 points — low risk; 1 point — intermediate risk 1; 2–3 points — intermediate risk 2; 4 points or more — high risk.

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 данной 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 общей выживаемости.

В 2010 г. Passamonti et al. [52] модифицировали систему IPSS, присвоив концентрации гемоглобина менее 100 г/л 2 балла вместо 1 балла и оценив как 1 балл количество тромбоцитов менее 100 × 10⁹/л. Также была изменена классификация по группам риска в зависимости от количества баллов (табл. 15). Новая система Динамической международной шкалы оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System — DIPSS) способна предсказывать

Таблица 17. Генетическая прогностическая система GPSS
Table 17. Genetics-Based Prognostic Scoring System: GPSS

Критерии (баллы) Criteria (points)	Группы риска (сумма баллов) Risk groups (score)	Общая выживаемость, лет Overall survival, years
- Возраст более 60 лет (2) - Age over 60 years (2)	Низкий (0) Low-risk (0)	17,9
- Кариотип «очень высокого риска» (моносомный, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q или 12p перестройки) (3) - Very high-risk cytogenetics (monosomal karyotype, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q or 12p abnormalities) (3)	Промежуточный-1 (1–2) Intermediate-1 (1–2)	9,0
- Кариотип «высокого риска» (комплексный немоносомный, 2 перестройки не из группы «очень высокого риска»), -5q, +8, другие трисомии (кроме +9), одиночные абберрации (кроме 13q-, 20q-, +1q) (1) - High-risk cytogenetics (complex non-monosomal, 2 abnormalities not included in very high-risk category), -5q, +8, other autosomal trisomies (except +9), single aberration (except 13q-, 20q-, +1q) (1)	Промежуточный-2 (3–4) Intermediate-2 (3–4)	5,0
- Отсутствие мутаций генов JAK2, CALR, MPL (2) - No gene mutations JAK2, CALR, MPL (2)	Высокий (≥ 5) High risk (≥ 5)	2,2
- Мутации генов JAK2/MPL/CALR (тип 2) (2) - JAK2/MPL/CALR (type 2) (2)		
- ASXL1+ (1) или SRSF2+ (1) - ASXL1+ (1) or SRSF2+ (1)		

риск трансформации в любой момент, а не только при установлении диагноза.

Последующий анализ данных многоцентровых исследований показал, что самостоятельными прогностическими факторами являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных Gangat et al. [53] дополнили систему стратификации характеристик кариотипа и трансфузионным статусом и опробовали на 793 больных (табл. 16). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров (*JAK2*, *MPL*, *CALR*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *SRSF2*). Это послужило поводом для их включения в прогностическую шкалу MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System). Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет — 1,5 балла, наличие общих симптомов — 0,5 балла, уровень гемоглобина менее 100 г/л — 0,5 балла, количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ — 1,0 балл, «тройное негативное» МПЗ (отсутствие мутаций генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*) — 1,5 балла, наличие мутации генов *JAK2* или *MPL* — 0,5 балла, мутация гена *ASXL1* — 0,5 балла, мутация гена *SRSF2* — 0,5 балла. В зависимости от суммы баллов выделены группы риска: низкая (0–0,5 балла),

промежуточная-1 (1–1,5 балла), промежуточная-2 (2–3,5 балла), высокая (4 балла и более). Данная система позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ (уровень доказательности B) [31].

Комплексная оценка клинических показателей, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик для прогнозирования течения ПМФ получила развитие в «Генетической прогностической системе» — Genetics-Based Prognostic Scoring System (GPSS), предложенной Tefferi et al. (табл. 17) [54].

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

Определение тактики терапии при первичном миелофиброзе

Цели терапии больных ПМФ (уровень доказательности D):

- контроль заболевания: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации);
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 2, 19, 21].

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

Характеристика и принципы выбора метода лечения (уровень доказательности С)

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

Как правило, это больные с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, умеренным фиброзом костного мозга. У больных этой группы вероятно длительная (7–15 лет) выживаемость и низок риск трансформации заболевания. Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [1, 19, 20, 21, 55].

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

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

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы *JAК2* * . У больных низкой группы риска ингибиторы *JAК2* * показаны в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида * и/или ИФН α^* . У больных группы промежуточного риска 1 ингибиторы *JAК2* * рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве 2-й и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид * , ИФН α^*) в течение 3–6 месяцев.

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

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

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

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

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в промежуточную-2 и высокую группы риска, является применение ингибиторов *JAК2* * .

Назначение ингибиторов *JAК2* показано в рамках 1-й линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [1, 2, 55].

Методы терапии первичного миелофиброза

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.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размера селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижение 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 из промежуточной-2 и высокой групп риска составляет 35 и 16 месяцев соответственно [51–53]. С учетом этого алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у таких больных. Однако принимать решение о выполнении алло-ТГСК следует для каждого больного индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам, необходимо учитывать также наличие других 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 риска 1 — 48%, промежуточного риска 2 и высокого риска — 38%, а у больных с трансформацией в ОМЛ 2-летняя общая выживаемость составляет около 40% [56]. 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 тактики лечения.

Рекомендации (уровень доказательности D):

- Кандидатами для алло-ТГСК являются больные ПМФ с промежуточным риском 2 или высоким риском по шкалам DIPSS и DIPSS+, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора. С учетом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе больных могут рассматриваться также альтернативные источники донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (гаплоидентичный или частично совместимый донор).
- Больные с низким и промежуточным риском 1 также являются возможными кандидатами для алло-ТГСК, и при первых признаках прогрессии заболевания должен быть решен вопрос о возможности проведения алло-ТГСК.
- Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами для алло-ТГСК после эффективного проведения индукционной терапии по программе лечения острых лейкозов.
- Перед проведением алло-ТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами JAK2*, а в некоторых случаях также 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 перед алло-ТГСК рекомендовано проведение хелаторной терапии.

Медикаментозная терапия

В настоящее время медикаментозная терапия является 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. Традиционно для лечения ПМФ применяются следующие препараты.

- Цитостатические препараты. Целью их применения является сдерживание пролиферации опухолевого клона и контроль показателей крови для профилактики осложнений. Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Цитостатики, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:

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

- ИФН α * 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 ИФН α * не доказана. Оптимальная доза ИФН α * не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводят в максимально переносимых дозах, обеспечивая контроль показателей крови. Дозировку и режим введения также выбирают индивидуально с учетом переносимости: 1,5–3 млн МЕ подкожно через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами ИФН α * может повышать эффективность лечения и позволять снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости лечения (уровень доказательности D).

- Препараты, стимулирующие эритропоэз. Применяются для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотранфузиях. Их применение более эффективно при показателях ЭПО менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед 3 раза в неделю, дозу повышают до 20 000 ед через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При недостаточном ответе доза может быть повышена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует пре-

кратить через 3—4 месяца. Вместе с тем с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения ЭПО составляет около 56%, а эффект длится в среднем около 1 года [1, 2, 57] (*уровень доказательности D*).

- Глюкокортикостероиды (преднизолон*, дексаметазон*). Механизм их действия заключается в торможении межклеточной кооперации иммунной системы и снижении секреции цитокинов, они уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основным клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем они обладают значительными побочными эффектами, особенно при длительном применении, и требуют постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время глюкокортикостероиды при ПМФ применяют в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии в разных дозах и по различным схемам [58]. Относительным противопоказанием к терапии глюкокортикостероидами является наличие сахарного диабета и остеопении (*уровень доказательности D*).

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

Терапию даназолом следует проводить больным ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией при наличии симптомов опухолевой интоксикации. Больным с массой тела менее 80 кг даназол назначают в дозе 600 мг/сут, для больных с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг/сут. Эффективность терапии оценивают через 6 месяцев. При достижении ответа прием даназола продолжают в дозе 400 мг/сут в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг/сут. Всем больным, получающим даназол, следует не реже 1 раза в месяц выполнять биохимический анализ крови, каждые 6—12 месяцев выполнять УЗИ печени, всем мужчинам необходимо измерить уровень простатического специфического антигена перед началом лечения и периодически повторять измерение на протяжении всего времени лечения. Даназол и другие андрогены обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты препаратов: гиперволемия, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухолей печени. Противопоказаниями

к назначению андрогенов являются повышение содержания простатического специфического антигена и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы (*уровень доказательности C*) [59].

- Ингибиторы JAK2. Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб* (торговое название Джакави, производитель «Новартис фарма АГ», Швейцария), первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназ, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных ПМФ без мутации JAK2V617F. Руксолитиниб* принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 15 мг 2 раза в сутки для больных с количеством тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в сутки 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 сутки с последующим повышением дозы. При коррекции дозы препарата ориентироваться следует не только на количество тромбоцитов, но также на наличие и выраженность геморрагического синдрома. Максимальная доза препарата составляет 25 мг 2 раза в сутки [55, 60].

Назначение руксолитиниба* показано больным, отнесенным в группу низкого и промежуточного риска 1, с резистентностью к гидроксикарбамиду*, другим цитостатическим препаратам или ИФН α *, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска. Руксолитиниб* можно рассматривать также как препарат выбора у больных, которые нуждаются в быстром сокращении размера селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК (*уровень доказательности B*) [1, 2, 60].

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 [60].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (СЭ, коррекция проявлений портальной гипертензии) — дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений. Показаниями к проведению СЭ являются: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, 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 кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации [61, 62].

В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая СЭ при ПМФ не рекомендуется из-за высокого риска кровотечений. После СЭ у 3% больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9%. Важно отметить, что примерно у 20% больных наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине необходима нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В постспленэктомическом периоде необходима циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом*, в случае резистентности к ней — терапия кладрибином. В послеоперационном периоде в течение недели целесообразен тщательный мониторинг показателей тромбоцитов и коагулограммы; кроме того, с целью профилактики в течение 1 месяца назначают гепарин натрий* или не прямые 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 заболевания. Бластная трансформация после СЭ наблюдается у 10—15% больных ПМФ. Это связано с отбором больных, а не истинным изменением в биологии заболевания, поскольку нет никаких оснований полагать, что биологические основы заболевания, связанные с патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевают изменения в результате СЭ [61, 62].

Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить оценку портального кровообращения в динамике. Портальная гипертензия, ассоциированная со спленомегалией, после СЭ разрешается, в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования (*уровень доказательности С*) [63].

Лучевая терапия

Лучевую терапию при ПМФ проводят для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфатических узлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием

асцита, коже и других органах. Симптомами появления очагов экстрамедуллярного гемопоэза могут быть легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, болевой синдром. Как правило, эффективны малые дозы излучения (0,1—0,5 Гр, разделенные на 5—10 сеансов). Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3—6 месяцев) эффект, сопряжена с риском усугубления цитопений и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ (*уровень доказательности С*) [64].

Гемокомпонентная терапия

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

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

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

Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление антител к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз (*уровень доказательности С*) [1, 2, 20].

Осложнения при первичном миелофиброзе и тактика их лечения

Наиболее частыми осложнениями ПМФ могут являться: опухолевая интоксикация, спленомегалия, анемия, инфекции, тромбоцитопения и геморрагический синдром, очаги экстрамедуллярного кроветворения, тромбозы, бластная трансформация, мочекишный диатез (вторичная подагра), вторичный гемосидероз. Ниже приведены рекомендации по профилактике и лечению осложнений.

Опухолевая интоксикация

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто являются первыми проявлениями заболевания, беспокоящими больных, и становятся поводом для обращения к врачу значительной части больных. Традиционная терапия гидроксикарбамидом*, как правило, несколько снижает выраженность опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Более эффективны глюкокортикоиды и иммуномодуляторы, а также их комбинации, которые у значительной части больных приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, влияющими на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы янускиназ (*уровень доказательности В*) [65].

Спленомегалия

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

Уменьшение размеров селезенки может быть достигнуто посредством циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, бусульфан*). Наиболее значительный эффект 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 к паллиативной лучевой терапии являются: массивная симптоматическая спленомегалия с количеством тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ у больных, которым противопоказано хирургическое вмешательство (*уровень доказательности С*) [1, 2, 19, 65].

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 при обследовании, помимо определения концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определить показатели обмена железа (концентрации железа, трансферрина, ферритина в сыворотке, общая железосвязывающая способность сыворотки), концентрацию витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, ЭПО.

При дефиците железа преимущественно назначают препараты железа внутрь в дозе 4–5 мг/кг или не менее 200 мг/сут. Общий анализ крови и контроль показателей обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение концентрации гемоглобина до нормы или более чем на 15–20 г/л от исходных показателей за месяц лечения. После нормализации концентрации гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около 3 месяцев. В дальнейшем 1 раз в 3–6 месяцев необходимо контролировать показатели обмена железа [1, 2, 20, 65].

При дефиците витамина В₁₂ показано парентеральное введение цианкобаламина* в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение первого месяца лечения ориентировочные дозировки таковы: 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, 2, 20].

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту*, ориентировочная доза (учитывая частое наличие сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания) составляет 5 мг/сут. После нормализации концентрации гемоглобина проводят поддерживающую терапию в дозе 1 мг/сут [1, 2, 20].

Специфическую стимуляцию эритропоэза можно проводить и с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем 1 год [19].

Для воздействия на иммунологические механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут применяться глюкокортикоиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [1, 2, 19, 20].

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, иногда наблюдающиеся у больных ПМФ, способствуют увеличению частоты инфекционных осложнений. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза заболевания. Препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у больных ПМФ часто протекают атипично, 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.

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении, возможно использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим*) в дозе 5 мкг/кг/сут, а также нормального человеческого иммуноглобулина* в дозе 0,2—0,5 г/кг курсом 3—5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и повышения чувствительности к лекарственным препаратам (*уровень доказательности C*) [1, 2, 19, 20].

Тромбоцитопения и геморрагический синдром

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

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

Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома. Профилактика осложнений заключается в улучшении состояния сосудистой стенки, для чего назначают препараты аскорбиновой кислоты*, этамзилат* и исключают факторы риска — нормализуют венозное давление (уменьшение портальной гипертензии с помощью β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), проводят профилактику поражения слизистых оболочек (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата обладает кратковременным действием и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений; к тому же при многократных трансфузиях может развиться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для лечения ДВС и коррекции нарушений плазменного звена гемостаза проводят также переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и вводят рекомбинантные факторы свертывания (*уровень доказательности C*) [1, 2, 19, 20, 65].

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 местных симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (разовая доза 1 Г, курсовая доза 10 Г) [66]. При скоплении жидкости в полостях могут проводиться плевральные пункции и парацентез с выполнением плевродеза (*уровень доказательности D*).

Мочекислый диатез (вторичная подагра)

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

При развитии подагрической атаки назначают НПВС внутрь и местно на область сустава в виде мазей и гелей. При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками, при бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения концентрации мочевой кислоты в крови можно добиться применением афферентных методов — ультрафильтрации крови с криоплазмасорбцией (*уровень доказательности D*) [65].

Вторичный гемосидероз

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

Перегрузку железом можно скорректировать посредством хелаторной терапии [65]. Из хелаторов железа в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только деферазирокс*. Терапию препаратом рекомендуется начинать после трансфу-

Таблица 18. Критерии клинико-гематологического ответа при ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)
Table 18. Criteria for clinical and hematological response in the treatment of PMF

Критерии Criteria	Полный ответ Full response	Частичный ответ Partial response	Прогрессия Progression
Симптомы интоксикации Constitutional symptoms (B-symptoms)	Отсутствие симптомов No symptoms	—	Появление симптомов Appearance of symptoms
Селезенка Spleen	Не пальпируется Non-palpable	Уменьшение размеров селезенки не менее чем на 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги или уменьшение размеров селезенки на 30% и более при размерах 10 см и более ниже реберной дуги Reducing the size of the spleen at least 50% when the size of 10 cm or less below the costal arch or reduction in the size of the spleen 30% or more when the size of 10 cm or more below the costal arch	Увеличение размеров селезенки не менее чем на 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки не менее чем на 30% при размерах 10 см и более ниже реберной дуги Increasing the size of the spleen at least 50% in sizes of 10 cm or less below the costal arch or an increase in the size of the spleen at least 30% when the size of 10 cm or more below the costal arch
Гемоглобин Hemoglobin	120 г/л и более; для больных со стабильной концентрацией гемоглобина более 110 г/л, не нуждающихся в гемотрансфузиях 120g/L and more; for patients with stable hemoglobin more than 110 g/L who do not need blood transfusions	Увеличение на 20 г/л и более, но не более 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности в трансфузиях не менее чем на 50% An increase of 20 g/L and more, but not more than 120 g/L in the absence of dependence on transfusions or reducing the need for at least 50% in transfusions	Снижение на 20 г/л и более или возникновение зависимости от трансфузий или повышение потребности в трансфузиях не менее чем на 50% для больных, нуждающихся в них Decrease by 20 g/L and more or occurrence of transfusion dependence or increasing the need for at least 50% in transfusions for patients in need of blood transfusions
Лейкоциты White blood cells	4–10 × 10⁹/л 4–10 × 10 ⁹ /L	Снижение на 50% и более без нормализации при лейкоцитозе более 20 × 10⁹/л или повышение более чем на 1 × 10⁹/л без нормализации при лейкопении менее 4 × 10⁹/л Reduction of 50% or more without normalization with leukocytosis more than 20 × 10 ⁹ /L or increase by more than 1 × 10 ⁹ /L without normalization with leukopenia less than 4 × 10 ⁹ /L	Рост до показателей выше нормы или снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией Higher than normal or decline below normal not related to therapy
Тромбоциты Platelets	150–450 × 10⁹/л 150–450 × 10 ⁹ /L	Снижение не менее чем на 50% без нормализации при тромбоцитозе более 800 × 10⁹/л или повышение не менее чем до 50 × 10⁹/л без нормализации при тромбоцитопении менее 100 × 10⁹/л Reduction of at least 50% without normalization at thrombocytosis more than 800 × 10 ⁹ /L or increase of at least 50 × 10 ⁹ /L without normalization with thrombocytopenia less than 100 × 10 ⁹ /L	Рост до показателей выше нормы или снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией Higher than normal or decline below normal not related to therapy

зии приблизительно 20 и более доз (около 100 мл/кг) эритроцитсодержащих сред или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л). Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса* составляет 20 мг/кг. У больных, получающих трансфузии эритроцитной массы в количестве более 14 мл/кг в месяц (приблизительно более 4 доз в месяц для взрослых), начальная суточная доза может быть выше — 30 мг/кг. У больных, получающих менее 7 мл/кг в месяц эритроцитной массы (приблизительно менее 2 доз крови в месяц для взрослых), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости корректировать дозу деферазирокса каждые 3—6 месяцев, основываясь на изменениях концентрации ферритина. Дозу следует корректировать «шагами» по 5—10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки остается не менее 2500 мкг/л) дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Дозы более 40 мг/кг не рекомендуются,

поскольку опыт применения препарата в этих дозах ограничен. При достижении целевой концентрации ферритина (обычно от 500 до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (также с «шагом» 5—10 мг/кг) снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке в целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом (уровень доказательности C) [65].

Мониторинг и оценка эффективности лечения первичного миелофиброза

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

Клинико-гематологический ответ оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови; он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [67, 68]. Критерии клинико-гематологического ответа приведены в табл. 18.

Цитогенетический ответ (при возможности проведения цитогенетического исследования) оценивают

Таблица 19. Частота обследования больных ПМФ
Table 19. Frequency of dynamic examination of patients with PMF

Исследование <i>Study</i>	Периодичность <i>Monitoring frequency</i>
Общий анализ крови <i>Clinical blood test</i>	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. При проведении циторедуктивной терапии в первый месяц еженедельно, затем 1 раз в мес <i>At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months. When conducting cytoreductive therapy — the first month — weekly, then 1 time per month</i>
Биохимический анализ крови <i>Biochemical blood assay</i>	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес <i>At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months</i>
Показатели обмена железа (сывороточные концентрации железа, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки), концентрации фолиевой кислоты, витамина B₁₂ <i>Iron metabolism (serum iron, TIBC, ferritin, transferrin), folic acid, vitamin B₁₂</i>	При развитии анемии <i>With the development of anemia</i>
Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, концентрации фибриногена, D-димера) <i>Coagulation profile: PTT, TT, INR, fibrinogen, D-dimer</i>	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в мес <i>At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months, in the presence of thromboses and therapy with anticoagulants at least 1 time per month</i>
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока <i>Ultrasound examination of the abdominal cavity with determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow</i>	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год <i>At the time of diagnosis, then at least 1 time per year</i>

при цитогенетическом исследовании костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность стандартного цитогенетического исследования, скрытые аберрации) проводят FISH-исследование [67, 68].

Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизированной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [67, 68].

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

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 19. При необходимости (наличие осложнений) клинический и лабораторный контроль может быть более частым.

Лечение бластной фазы при трансформации миелопролиферативного заболевания

БФ МПЗ является терминальной стадией заболевания. Прогноз неблагоприятный — средняя продолжительность жизни составляет 6 месяцев [3, 4]. Выживаемость большинства больных не превышает 1 года, при этом многие умирают в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию.

Срок от момента дебюта заболевания до развития БФ может существенно различаться: от 1—2 до десятков лет. Такая разница в сроках может быть связана с неточно установленным временем начала заболевания. В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения заболевания оказывают системы стратификации IPSS, DIPSS, DIPSS+ [51—53].

Тактика терапии при БФ МПЗ определяется возрастом больного и сопутствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом возможно проведение химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, что дает временный эффект у небольшой части больных.

Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Эти меры направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и др.) с целью улучшения качества жизни больного [68]:

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

Антрациклины:

- идарубицин*, 10 мг внутривенно, каждые 7 дней;
- бусульфид*, 2—4 мг в неделю внутрь;
- 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 C).

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У больных МПЗ высок риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации показателей периферической крови (количества тромбоцитов и лейкоцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита). Всем больным МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств отменяют антиагреганты и циторедуктивные препараты за 5—7 дней до операции (в зависимости от фармакокинетики препаратов).

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что сокращает количество послеоперационных осложнений. После операции обязательно проводят профилактику тромбообразования с ежедневным контролем количества тромбоцитов. Всем больным ЭТ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Учитывая, что при тромбоцитозе выше риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, прием антиагрегантов и циторедуктивную терапию возобновляют как можно быстрее при условии устойчивого гемостаза и после заживления операционных ран [60].

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных миелопролиферативным заболеванием

Тромбозы, тромбоэмболии и кровотечения являются наиболее типичными осложнениями МПЗ. Тромботические осложнения включают в себя следующее:

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

Факторы риска (связанные с больным):

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

Наличие сердечно-сосудистых факторов риска увеличивает частоту артериальных тромбозов. Наиболее

значимым фактором, особенно у женщин, оказалось курение [45].

Имеются также факторы риска, более специфичные для МПЗ: биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение количества лейкоцитов и их активация, наличие мутации *JAК2V617F* или другого маркера клональности. Кровотечения наблюдаются при любом количестве 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 фактора VIII и фактора Виллебранда при сниженной ристоцетин-кофакторной активности, снижение способности тромбоцитов к связыванию с коллагеном. Кроме того, в крови уменьшается количество высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда вплоть до их исчезновения, что можно ошибочно принять за II тип болезни Виллебранда. Дефицит высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда — основная причина кровоточивости, причем чем выше концентрация тромбоцитов, тем меньше в крови высокомолекулярных олигомеров и тем выше риск кровотечений [29].

Предполагается, что терапия и снижение количества тромбоцитов уменьшают риск тромбозов при МПЗ. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты*) показана всем больным МПЗ [19, 22]. Методом снижения риска тромбозов является использование ингибиторов янускиназ, в частности руксолитиниба. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значительно снижал количество лейкоцитов и тромбоцитов с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAК2V617F* [53].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания (*уровень доказательности C*) [69].

Миелопролиферативные заболевания и беременность

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

Беременные с МПЗ должны наблюдаться в гематологических центрах с опытом ведения беременности и в тесном сотрудничестве с акушером-гинекологом. Терапевтические подходы в случае беременности при ИП и ЭТ зависят от состояния больных и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из перечислен-

ных ниже факторов, высок 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 оценкой количества тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследование маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели.
2. Исключение антифосфолипидного синдрома (выявление волчаночного коагулянта, антикардиолипидовых антител), а также поиск мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, оценку показателей гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности).
3. УЗИ плода дважды в каждом триместре.
4. Допплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода каждые 4 недели, начиная с 22-й недели.
5. Кардиотокографию плода с 33-й недели (в 33, 36, 38-ю недели).

Лечение больных МПЗ во время беременности должно быть направлено 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 больных.

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

Рекомендуется поддерживать показатели гематокрита в пределах нормы, соответствующей беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и количества тромбоцитов в II триместре, после чего эти показатели вновь повыша-

ются в послеродовом периоде, создавая повышенный риск тромбоза в первые 6 недель после родов. В этот период важен пристальный мониторинг показателей периферической крови. Если больная принимает циторедуктивные препараты, для исключения тератогенных эффектов гидроксикарбамид* или анагрелид следует отменить за 3 месяца до зачатия, то же требуется и для отцов. Если циторедуктивную терапию необходимо продолжать, то для снижения количества тромбоцитов применяют ИФН α *, безопасный во время беременности. ИФН α * назначают по следующим схемам:

- при тромбоцитозе более $600 \times 10^9/\text{л}$ ИФН α * вводят в дозе 3 млн МЕ/сут (или ту же дозу через день), позволяющей поддерживать количество тромбоцитов равным $200\text{—}300 \times 10^9/\text{л}$;
- при тромбоцитозе более $400 \times 10^9/\text{л}$ введение ИФН α * 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 с МПЗ в течение всей беременности должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50—100 мг/сут. Планируя беременность, следует начать прием ацетилсалициловой кислоты* до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте; рекомендуется также прием витаминов группы В.

При риске осложнений у матери или плода в течение всей беременности и в течение 6 недель после родов показано введение НМГ. Дозы НМГ должны составлять: надропарин кальция — 0,6 мл (5700 МЕ) 1 раз в сутки, эноксапарин натрия* — 40 мг (0,4 мл) 1 раз в сутки, далтепарин — 5000 МЕ 2 раза в сутки.

Помимо этого показаниями к антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией) являются: гиперкоагуляция, нехарактерная для определенного срока беременности, признаки активации внутрисосудистого свертывания, а также наличие дополнительных факторов тромбофилии высокого риска.

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

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

возобновляют через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Тактика ведения в послеродовом периоде:

- в течение 6 недель после родов необходимо носить компрессионный трикотаж;
- все больные МПЗ с нормальным и повышенным количеством тромбоцитов должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50—100 мг/сут;
- введение ИФН α * продолжается, если проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск;
- при наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске в течение 6 недель после родов вводят НМГ в профилактических дозах;
- грудное вскармливание возможно при терапии НМГ, ИФН α *, но противопоказано в случае приема циторедуктивных средств.

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

При адекватно подобранном лечении возможны нормальное течение беременности и родов. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПЗ не отличаются от аналогичных показателей по населению в целом [70].

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 Ph-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 появлением признаков нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения количества форменных элементов крови на протяжении нескольких лет. Заболевание диагностируют при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после тромбозов и тромбоэмболий.

При ПМФ, как и при пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, развитием

симптомов опухолевой интоксикации, появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения в костном мозге (нарастание фиброза и остеосклероза) приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к появлению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза.

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

Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьезно ухудшающих качество жизни больного.

Лечение больных Rh-негативными МПЗ должно осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

Терапия всех Rh-негативных МПЗ основана на применении риск-адаптированной стратегии. Для этой цели на основании анализа данных наблюдения за больным количеством больных разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП и ЭТ, системы стратификации риска прогрессирования при ПМФ. Важной является оценка возраста и наличия у больного сопутствующих заболеваний.

Основными методами терапии являются: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатическими препаратами, интерфероном, анагредидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикоидами; коррекция осложнений посредством лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемокомпонентов. Единственным радикальным методом лечения Rh-негативных МПЗ остается алло-ТГСК, имеющая ограниченную область применения из-за риска смерти и серьезных осложнений.

В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии таргетными препаратами, обладающими способностью модифицировать течение заболевания. Первый препарат из этого класса — руксолитиниб* — зарегистриро-

ван в России для лечения первичного, постполицистического и посттромбоцитомического миелофиброза и истинной полицитемии, резистентной к терапии гидроксикарбамидом* или при ее непереносимости. Внедрение этих препаратов в клиническую практику позволяет добиваться повышения продолжительности и улучшения качества жизни больных Rh-негативными МПЗ.

Информация об авторах

Рабочая группа:

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

Ковригина Алла Михайловна (Kovrigina A. M.) — д. б. н., профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kovrigina.alla@gmail.com

Суборцева Ирина Николаевна (Subortseva I. N.) — к. м. н., ст. н. с. отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, subortseva@yandex.ru

Шуваев Василий Анатольевич (Shuvaev V. A.) — к. м. н., ст. н. с. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», shuvaev77@mail.ru

Эксперты:

Афанасьев Борис Владимирович (Afanasyev B. V.) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, bmt-director@spmu.rssi.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

Байков Вадим Валентинович (Baykov V. V.) — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, baikov02@mail.ru

Виноградова Ольга Юрьевна (Vinogradova O. Yu.) — д. м. н., заведующая Московским гематологическим центром ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, olgavinz@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

Грицаев Сергей Васильевич (Gritsaev S. V.) — д. м. н., гл. н. с. отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, gritsaevsv@mail.ru

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

Капланов Камилль Даниялович (Kaplano K. D.) — к. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, kamilos@mail.ru

Ломаи Ельза Галактионовна (Lomaia E. G.) — к. м. н., вед. н. с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, lomelza@gmail.com

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

Морозова Елена Владиславовна (Morozova E. V.) — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, dr_morozova@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

Соколова Манана Александровна (Sokolova M. A.) — к. м. н., ст. н. с. научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, s_manana@mail.ru

Судариков Андрей Борисович (Sudarikov A. B.) — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, dusha@blood.ru

Туркина Анна Григорьевна (Turkina A. G.) — д. м. н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, turkianna@yandex.ru

Шатохин Юрий Васильевич (Shatokhin Yu. 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

Савченко Валерий Григорьевич (Savchenko V. G.) — академик РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

Литература

1. Меликян АЛ, Туркина АГ, Абдулкадыров КМ, Зарицкий АЮ, Афанасьев БВ, Шуваев ВА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59:31–56.
2. Меликян АЛ, Туркина АГ, Ковригина АМ, Суборцева ИН, Сударики АБ, Соколова МА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;1:25–60.
5. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Биология миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2016;9:314–25. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262
8. Треглазова СА, Абдуллаев АО, Макарик ТВ, Суборцева ИН, Меликян АЛ, Сударики АБ. Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Гематология и трансфузиология. 2016;61:74.
18. Абдулкадыров КМ, Шуваев ВА, Мартынкевич ИС. Миелопролиферативные новообразования. Литтерра. Москва; 2016. Стр. 2–298.
20. Воробьев АИ. Руководство по гематологии. Ньюдиамед. Москва; 2003. Стр. 9–15.
25. Суборцева ИН, Меликян АЛ, Ковригина АМ, Сударики АБ. Латентная истинная полицитемия. Гематология и трансфузиология. 2016;61:72.
26. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Материалы 56-го конгресса американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:201–32.
28. Суборцева ИН, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК, Ковригина АМ, Плискунова ЮВ и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:397–412.
31. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014;7:598–607.
36. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016; 9:218–28.
40. Суборцева ИН, Гилязитдинова ЕА, Колошейнова ТИ, Калинин МВ, Пустовая ЕИ, Абдуллаев АО и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном альфа-2b. Клиническая онкогематология. 2017;10:582.
41. Меликян АЛ, Суборцева ИН, Гилязитдинова ЕА, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК и др. Цепэгинтерферон альфа-2b в лечении

хронических миелопролиферативных заболеваний. Терапевтический архив. 2018;9:23–29.

43. Кузнецова ПИ, Танашян ММ, Меликян АЛ, Лагода ОВ, Суборцева ИН. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2015;5:44–46.

44. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Лагода ОВ, Шабалина АА, Суборцева ИН, Меликян АЛ. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8:41–45.

61. Меликян АЛ, Колосова ЛЮ, Соколова МА, Ковригина АМ, Силаев МА, Гилязитдинова ЕА и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Терапевтический архив. 2013;85:69–76.

69. Меликян АЛ, Суханова ГА, Суборцева ИН. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией. Вестник последипломного медицинского образования. 2013;3:63.

70. Шмаков РГ, Полушкина ЕС. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. Современная онкология. 2008;10:68–69.

Остальные источники см. в References.

References

- Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, Zarickij AYU, Afanas'ev BV, Shuvaev VA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2014;59:31–56 (in Russian).
- Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition of 2016). Hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2017;1:25–60 (in Russian).
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, 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;114:937–51.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391–405; doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative diseases. Clinical oncohematology (Klinicheskaya onkogematologiya). 2016;9:314–25 (in Russian). doi: 10.1182/blood-2009-03-209262
- Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 1:1960–63. doi:10.1038/sj.leu.2404810
- Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. Lancet. 2005;366:1945–53. doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9
- Treglazova SA, Abdullaev AO, Makarik TV, Subortseva IN, Melikyan AL, Sudarikov AB. Study of mutations of JAK2V617F, MPL W515L / K and

9 exon of the CALR gene in patients with essential thrombocythemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2016;61:74 (in Russian).

9. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. Blood. 2008;112:141–49. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664

10. 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;103:4198–4200. doi: 10.1182/blood-2003-10-3471

11. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369: 2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542

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

13. 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;24:1574–79. doi: 10.1038/leu.2010.148

14. Varricchio L, Mancini A, Migliaccio AR. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. Expert Rev Hematol. 2009;2:315–34. doi: 10.1586/ehm.09.17

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

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

17. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J-J, Kroger N et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:85–99. doi: 10.1093/annonc/mdv203

18. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Myeloproliferative neoplasms. Littera. Moscow. 2016. Pp. 2–298 (in Russian).

19. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica. 2005;90:1128–32.

20. Vorobiev AI. Guidelines for hematology. Newmediamed. Moscow. 2003. Pp. 9–15 (in Russian).

21. Agarwal MB, 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;36:3–16. doi: 10.4103/0971-5851.151770

22. Busque L, Porwit A, Day R, Olney HJ, Leber B, Ethier V et al. Laboratory investigation of myeloproliferative neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian MPN Group. Am J Clin Pathol. 2016;146:408–22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131

23. 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;89:1194–98.

24. 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;101:812.
25. Subortseva IN, Melikyan AL, Kovrigina AM, Sudarikov AB. Latent polycythemia vera. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016;61:72 (in Russian).
26. Melikyan AL, Subortseva IN. 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;8:201–32 (in Russian).
27. Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchellini 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;89:691–99. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z
28. Subortseva IN, Kolosheynova TI, Pustovaya EI, Egorova EK, Kovrigina AM, Pliskunova YuV 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;8:397–412 (in Russian).
29. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HH et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:589–604.
30. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163
31. Melikyan AL, Subortseva IN. 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;7:598–607 (in Russian).
32. Falchi L, Newberry K. J., Verstovsek S. New therapeutic approaches in polycythemia vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15:27–33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013
33. 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 polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148:961–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x
34. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev*. 2003;2:15–28.
35. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22:1990–98. doi: 10.1038/leu.2008.280
36. Melikyan AL, Subortseva IN. Myeloproliferative neoplasms: new data. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2016;9:218–28 (in Russian).
37. Kiladjian JJ, 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; 12:3065–72. doi: 10.1182/blood-2008-03-143537
38. Quintas-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;27:5418–24. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6075
39. 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;90:288–94. doi: 10.1002/ajh.23928
40. Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Kolosheynova TI, Kalina MV, Pustovaya EI, Abdullaev AO. Preliminary results of a study to evaluate the efficacy and safety of treatment of patients with true polycythemia and essential thrombocythemia with cephagenephine alpha-2b. Clinical oncohematology (Klinicheskaya onkogematologiya). 2017;10:582 (in Russian).
41. Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Kolosheynova TI, Pustovaya EI, Egorova EK et al. Cepeginterferon alfa-2b in the treatment of chronic myeloproliferative diseases. *Therapeutic archive (Terapevticheskij arkhiv)*. 2018; 9:23–29.
42. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121:4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891
43. Kuznecova PI, Tanashyan MM, Melikyan AL, Lagoda OV, Subortseva IN. Cerebrovascular pathology in myeloproliferative diseases. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe (Nevrologiya i neirohirurgiya.Vostochnaya Evropa)*. 2015;S:44–46 (in Russian).
44. Tanashyan MM, Kuznecova PI, Lagoda OV, Shabalina AA, Subortseva IN, Melikyan AL et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology (Annaly klinicheskoy i ehksperimentalnoy nevrologii)*. 2014;8:41–45 (in Russian).
45. 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;120:5128–33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067
46. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010; 116:1205–10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319
47. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102:466–71.
48. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33–45.
49. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Vannucchi AM, Barosi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood*. 2010;116:1051–55. doi: 10.1182/blood-2010-03-272179
50. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97:863–66.
51. 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;113:2895–901.
52. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, 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;116:2857–58. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415
53. 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;29:392–397. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446
54. Tefferi A, Guglielmelli P, Finke C, Lasho TL, Gangat N, Ketterling R et al. Integration of mutations and karyotype towards a genetics-based prognostic scoring system (GPSS) for primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124:406.
55. De Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38:257–63. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.003
56. Kroger NM, Deeg JH, 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;29:2126–33. doi: 10.1038/leu.2015.233
57. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, Sureda A, Torrebaddell M, Montserrat E et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004;127:399–403.
58. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, 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. *J Clin Oncol*. 2009;27:4760–4766. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548
59. Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*. 1982;49:308–13.
60. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91:1262–1271. doi: 10.1002/ajh.24592
61. Melikyan AL, Kolosova LY, Sokolova MA, Kovrigina AM, Silaev MA, Gilyazitdinova EA et al. The role of splenectomy in the treatment of patients with myelofibrosis. *Therapeutic arkhiv (Terapevticheskij arhiv)*. 2013;85:69–76 (in Russian).
62. Melikyan AL, Kovrigina AM, Sokolova MA, Kolosova LU, Silaev MA, Gilyazitdinova EA et al. The role of splenectomy in the treatment of myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4083.
63. 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;46:187–90.
64. Harrison CN, Kiladjan J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman RJ, Stalbovskaia 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: abstr LBA6501.
65. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/IJGM.S51800
66. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol*. 2010;85:808–10.
67. Mascarenhas J, Heaneyb ML, Najfelda V. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. *Leukemia Res*. 2012;36:1500–04. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013
68. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM 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;122:1395–98. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098
69. Melikyan AL, Suhanova GA, Subortseva IN. Thrombohemorrhagic complications and their treatment in patients with essential thrombocythemia. *Bulletin of Postgraduate Medical Education (Vestnik posle diplomnogo medicinskogo obrazovaniya)*. 2013;3:63 (in Russian).
70. Shmakov RG, Polushkina ES. Features of reproductive function in women with oncohematological diseases. *Modern oncology (Sovremennaya onkologiya)*. 2008;10:68–69 (in Russian).