

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ Rh-НЕГАТИВНЫХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ
ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ)**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Авторы и эксперты:

Меликян А.Л.¹, Туркина А.Г.¹, Абдулкадыров КМ.², Зарицкий А.Ю.³, Афанасьев Б.В.⁴, Шуваев В.А.², Ломаиа Е.Г.³, Морозова Е.В.⁴, Байков В.В.⁴, Голенков А.К.⁵, Суборцева И.Н.¹, Соколова М.А.¹, Ковригина А.М.¹, Мартынкевич И.С.², Грицаев С.В.², Судариков А.Б.¹, Суханова Г.А.¹, Иванова В.Л.⁶, Капланов К.Д.⁷, Константинова Т.С.⁸, Поспелова Т.И.⁹, Агеева Т.А.⁹, Шатохин Ю.В.¹⁰

- ¹ ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва
- ² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург
- ³ ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
- ⁴ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург
- ⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф.Владимирского», г.Москва
- ⁶ Гематологический Московский Городской Центр при ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г.Москва
- ⁷ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1», г.Волгоград
- ⁸ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург
- ⁹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Новосибирск
- ¹⁰ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании Профильной комиссии (ноябрь 2013г) и Экспертного совета (март 2014г).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 БФ – бластная фаза
 ИП – истинная полицитемия
 КТ – компьютерная томография
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 МДС – миелодиспластический синдром
 МПЗ – миелопролиферативное заболевание
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МФ – миелофиброз
 ОВ – общая выживаемость
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
 ПМФ – первичный миелофиброз
 Пост-ИП МФ – постполицитемический миелофиброз
 Пост-ЭТ МФ – посттромбоцитемический миелофиброз
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз
 ЭПО – эритропоэтин
 ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия
 ЭЦФ – эритроцитаферез
 P³² – радиоактивный фосфор
 DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Динамическая международная шкала оценки прогноза
 ELN (European Leukemia Net) - Европейская организация по изучению и лечению лейкозов
 EORTC - Европейская организация по исследованиям в области лечения рака
 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 IPSET-thrombosis (The International Prognostic Score for ET) – Международный Прогностический Индекс рисков тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии
 IPSS (International Prognostic Scoring System) – Международная шкала оценки прогноза
 IWG-MRT (The international working group for myeloproliferative neoplasms research and treatment) - Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний
 NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) - Национальная Онкологическая Сеть США
 PVSG (Polycythemia Vera Study Group) – группа по изучению истинной полицитемии
 PUVA (psoralen + UVA treatment) – ПУВА - терапия

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Методология разработки клинических рекомендаций	5
Введение	7
Этиология и патогенез Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний	8
Истинная полицитемия	12
План обследования больных при диагностике ИП	12
Диагностические критерии ИП	14
Прогноз ИП	15
Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ИП	16
Определение тактики терапии при ИП	17
Суммированные рекомендации по лечению ИП	17
Риск-адаптированная терапия с учетом возраста пациентов	18
Критерии клинико-гематологического ответа	22
Эссенциальная тромбоцитемия	23
План обследования больных при диагностике ЭТ	26
Диагностические критерии ЭТ	27
Прогноз ЭТ	27
Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ЭТ	28
Определение тактики терапии при ЭТ	29
Суммированные рекомендации по лечению ЭТ	29
Мониторинг ответа при лечении больных ЭТ	33
Трансформация истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз.....	34
Первичный миелофиброз	35
Клиническая характеристика	35
План обследования больных при диагностике ПМФ.....	37
Диагностические критерии ПМФ	38
Классификация ПМФ	39
Стадии ПМФ	40
Прогноз ПМФ	41
Определение тактики терапии при ПМФ	44
Характеристика и принципы выбора метода лечения больных ПМФ	45
Методы терапии ПМФ	46
Осложнения при ПМФ и тактика их терапии	56
Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ	63
Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое	65
Лечение бластной фазы при трансформации МПЗ	65
Лечебные подходы при хирургических вмешательствах	67
Тромбгеморрагические осложнения и их лечение у больных МПЗ	69
Миелопролиферативные заболевания и беременность	69
Заключение	72
Литература	75

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

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

Поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств

(табл.1). Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

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

1.2. Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

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

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

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или рандомизированные контролируемые исследования, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов

	или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
D	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 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. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, и сопровождаются изменением показателей периферической крови. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008г к миелопролиферативным заболеваниям относят восемь нозологических форм [1]. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер - филадельфийская хромосома (Ph) и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой, четыре нозологических формы из которых (истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и

хроническое миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое) охватывают более 98% больных Ph-негативными МПЗ [2, 3].

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [4].

Открытие мутации *JAK2V617F* привело к пересмотру диагностических критериев, критериев ответа на проводимую терапию, а также явилось стимулом для синтеза нового класса таргетных препаратов - низкомолекулярных ингибиторов *JAK2*. Однако лечение Ph-негативных МПЗ остается сложной задачей, требующей высокой степени профессионального опыта. В настоящее время в отечественной клинической практике отсутствуют общепринятые стандарты диагностики и лечения Ph-негативных МПЗ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ Ph - НЕГАТИВНЫХ МПЗ.

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 при Ph-негативных МПЗ неизвестна, хотя приблизительно от четверти до половины больных этими заболеваниями имеют точечную мутацию в гене *JAK2* [5, 6, 7].

Открытие мутации *V617F* в гене *JAK2* в 2005г явилось значительным шагом в понимании биологических и клинических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех пациентов с ИП выявляется мутация *JAK2*: в 96% случаев мутация *JAK2V617F* (14 экзон) и в 2% наблюдений мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [8, 9]. Мутация *JAK2V617F* также выявляется при ЭТ в 55% наблюдений и присутствует примерно в 45 - 68% случаев при ПМФ [9, 10, 11, 12]. Тогда как мутация в 12 экзоне гена *JAK2* практически не встречается при ЭТ и ПМФ [11].

Помимо мутации *JAK2* у больных МПЗ выявляют мутации и в других генах. Мутации гена *MPL* встречаются примерно в 4% наблюдений при ЭТ, и в 8% наблюдений при ПМФ, и редко при ИП. Причем наиболее частые мутации *MPLW515L/K* в экзоне 10 [13, 14, 15]. Мутация *MPLS505N* выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [16, 17]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни

могут быть активация *JAK2* киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина *MPL*, потеря функции гена *LNK* белка SH2B3, ингибирующего активность *JAK2*.

Мутации в генах *JAK2* и *MPL* имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучается значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Мутация *MPL* ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, низким уровнем гемоглобина и тромбоцитов [15, 18, 19, 20]. В литературе нет описания связи мутации гена *MPL* с выживаемостью и риском трансформации в острый лейкоз [15, 19]. В случае ЭТ выявление *JAK2V617F* ассоциировано с увеличением риска артериальных тромбозов и более низким риском прогрессии в посттромбоцитемический миелофиброз (пост-ЭТ МФ) [21]. При ИП более высокая аллельная нагрузка *JAK2V617F* ассоциирована с появлением симптомов интоксикации и трансформацией в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП миелофиброз) [22]. В целом высокая аллельная нагрузка *JAK2V617F* ассоциирована с пожилым возрастом, повышенным уровнем гемоглобина, лейкоцитозом и тромбоцитопенией [9]. В случае выявления мутации *JAK2* в 12 экзоне заболевание характеризуется преимущественно субнормальным уровнем эритропоэтина в сыворотке крови, более молодым возрастом на момент постановки диагноза, однако, различий в выживаемости не выявлено [23]. Несмотря на ряд проведенных исследований, не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностической значимости аллельной нагрузки *JAK2V617F* при ИП, ЭТ, ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз требует дальнейшего изучения [9, 22, 24].

Не так давно появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9 экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин. У пациентов без мутаций в генах *JAK2* и *MPL* мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% - при ПМФ. Были выявлены 36 разных видов мутаций в этом гене, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутированный ген, обладали способностью цитокин-независимого роста в культуре, что вероятно связано с активацией белков *STAT5*. У пациентов, с мутацией *CALR* был более низкий риск тромбозов и более высокая выживаемость по сравнению с пациентами с мутированным геном *JAK2* [25]. Другие авторы также выявили крайне высокую частоту мутаций гена *CALR* у пациентов с МПЗ (в 70-84% случаев при отсутствии мутации гена *JAK2*). При этом мутации *CALR* были обнаружены

всего в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме и в единичных случаях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний не миелоидной природы, мутации в данном гене не обнаруживались [26]. Хотя в настоящее время мутации гена *CALR* не включены в диагностические критерии, однако, при подозрении на МПЗ в отсутствие мутации *JAK2* секвенирование экзона 9 гена *CALR* может оказаться полезным.

При ИП и ЭТ выявляются и другие мутации: *TET2*, *IDH*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. [27, 28, 29, 30]. Ни одна из них не специфична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется. Мутации в гене семьи *TET* (*TET2*) встречаются приблизительно в 15% случаев ПМФ и связаны с возрастом и анемией, но нет никакой корреляции с общей выживаемостью или риском лейкемической трансформации [28]. Мутации *EZH2* выявляются приблизительно в 5% случаев и связаны с плохим прогнозом [31]. Клиническое значение мутаций в других генах, в том числе *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *SH2B3*, *IKZF1*, *CBL* и *NRAS*, остается неясным [32].

Таким образом, генетические перестройки играют важную роль в патогенезе МПЗ. Диагноз Ph-негативное МПЗ, особенно при отсутствии мутаций *JAK2*, *MPL*, устанавливается после исключения других заболеваний, в первую очередь ХМЛ.

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-отрицательных МПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути, проявляющейся пролиферацией миелоидного ростка. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ.

Патогенез МПЗ, в частности ПМФ, сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Известно, что лейкемические моноциты и мегакариоциты активно продуцируют множество цитокинов (TGF- β , FGF, VEGF, ANG1, OPG, BMP4), избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов - одна из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов с миелофиброзом [33].

Клональная миелолипролиферация при Ph-негативных МПЗ также может сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой

цитокинов. В развитии миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) миелоидных предшественников, ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [34]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь (35, 36, 37).

Клиническое течение заболевания тесно связано с его патогенезом. На первоначальном этапе развития происходит постепенное увеличение опухолевой массы. На протяжении первых лет болезни основным проявлением МПЗ является повышение риска развития тромбозов и тромбоэмболий на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов. Возникновение тромбоза при МПЗ всегда является результатом взаимодействия изменений, обусловленных заболеванием и множественных факторов риска тромбозов.

Исход ИП и ЭТ во вторичный постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз происходит у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет [38, 39, 40]. При длительном течении заболевания и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы интоксикации, ассоциированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь, развитие экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени, селезенке, других органах.

Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации. Данный процесс имеет следствием бластную трансформацию и развитие терминальной стадии заболевания - бластной фазы (БФ), которая наблюдается у 1-2,5% в течение первых 10 лет заболевания и у 5-8% больных при большей длительности заболевания [40, 41, 42].

Концентрация провоспалительных цитокинов при ПМФ повышена и может вызывать симптомы опухолевой интоксикации и кахексию. Как было показано A. Tefferi et al. повышение уровня интерлейкинов IL-8, IL-10, IL-15 и гиперэкспрессия рецепторов к IL-2 ассоциированы с более низкой общей выживаемостью и быстрым развитием бластной трансформации, что может быть связано как с более быстрой клональной эволюцией, так и с ухудшением течения сопутствующих заболеваний [43].

Истинная полицитемия (МКБ X – D45).

Истинная полицитемия (ИП; эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) – клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

План обследования больного при диагностике ИП.

Обязательные исследования.

Клинические исследования.

- Сбор анамнеза, физикальный осмотр (с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых; осмотром кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки).
- Оценка состояния легких, сердца желудочно-кишечного тракта, почек по данным физикального обследования.
- Оценка сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение)

Лабораторные исследования.

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с использованием автоматического анализатора (гематокрит, подсчет числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ.
- Биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза).
- Исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом).

- Уровень эритропоэтина сыворотки крови.
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АПТВ, тромбиновое время).
- Маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, реакция Вассермана, ВИЧ типов 1,2.
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации JAK2 V617F).
- Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.
- Цитологическое исследование аспирата костного мозга.
- Стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга.

Инструментальные методы.

- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены.

Исследования при наличии показаний.

- Общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2 V617F* и «дикого» типов JAK2 гена методом real-time ПЦР. При наличии соответствующей возможности.
- Маркеры наследственной тромбофилии. При наличии тромбозов. Если есть возможность выполнить данное исследование.
- Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомицином), гомоцистеин. При наличии тромбозов. При наличии возможности выполнить данное исследование.
- 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. Если есть возможность выполнить данное исследование.
- Фиброзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода. Колоноскопия. (Для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии).

- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек.

Диагностические критерии ИП.

Все пациенты с изменениями в клиническом анализе крови (гемоглобин более 185г/л для мужчин и 165 г/л для женщин, эритроцитоз, гематокрит > 45%), которые сохраняются более 2 месяцев, должны быть обследованы для исключения миелопролиферативного заболевания.

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) [44].

Большие критерии:

1. Гемоглобин более 185г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов*.
2. Мутация гена *JAK2 V617F* или в 12 экзоне.

Малые критерии:

1. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.
2. Уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки ниже референсных значений.
3. Формирование эндогенных эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО.

Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критерия или при наличии первого большого и двух малых критериев.

* Гематокрит >52% у мужчин, >48% у женщин.

Для эритремии характерно наличие двух основных синдромов:

Плеторический синдром (от слова «плетора» – полнокровие) – характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшным оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения – тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекишлого диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки.

Выявление мутации JAK2V617F с высокой степенью вероятности (чувствительность 97%, специфичность практически 100%) позволяет установить диагноз ИП у пациентов с соответствующей клинической картиной, т.к. мутация JAK2V617F присутствует у 95 - 98% пациентов с ИП [8, 9].

Определение ЭПО сыворотки крови является важным диагностическим критерием при обследовании пациентов с подозрением на ИП: в 85% наблюдений уровень эритропоэтина ниже нормы [45]. Субнормальный уровень эритропоэтина при отсутствии мутации JAK2V617F является основанием для исследования мутации гена JAK2 в 12 экзоне [8].

Следует отметить, что диагноз ИП возможен при уровне гемоглобина и гематокрита ниже диагностического порога. Это возможно у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальный или даже сниженный гемоглобин при высоком уровне эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с состоявшимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови.

Диагноз ИП может быть установлен при наличии соответствующей клинической картины (плетора, спленомегалия) и лабораторных данных (панцитоз в периферической крови, выявление мутации гена JAK2) [44]. При ИП морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является малым диагностическим критерием. Однако гистологическое исследование костного мозга на момент диагностики следует выполнять всем пациентам. Это исследование позволяет исключить ПМФ. А также, при оценке эффекта проводимой терапии, при прогрессировании необходимо сопоставление морфологической картины заболевания с данными в дебюте заболевания (до лечения). Установление степени фиброза на момент диагностики несет в себе большую прогностическую информацию.

Прогноз.

В целом прогноз у пациентов с ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбгеморрагических осложнений, времени до трансформации в пост-ИП МФ или прогрессирования в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития МФ – менее 10% [46]. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значительно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ. Качество жизни пациентов с ИП страдает из-за симптомов интоксикации, значительная доля пациентов испытывают вазомоторные расстройства (головные боли, головокружение, парестезии, эритромелалгия, атипичная боль в груди) [47].

Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ИП.

Стратификация риска у больных ИП предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, а не на оценку выживаемости или риска трансформации в лейкоз/миелофиброз, превносящих наибольший вклад в структуру смертности и инвалидизации, обусловленную заболеванием [48,49].

По результатам когортных исследований наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [50]. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска для сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (табл. 3) (уровень доказательности В).

Таблица 3. Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП.

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

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения пациентов с ИП в низкую (0 факторов риска) промежуточную (1 фактор риска – сердечно-сосудистые факторы риска) или группу высокого

риска (1-2 фактора риска – возраст старше 60 лет и / или тромбозы в анамнезе, независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска) [49, 50, 51]. Важно, что при ИП роль уровня тромбоцитов в развитии тромбозов не доказана. При этом высокий тромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) был риском для геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [52, 53]. Влияние лейкоцитоза на развитие тромботических осложнений однозначно не доказано.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ ПРИ ИП

Цели терапии ИП (уровень доказательности D):

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

Методы терапевтического воздействия при ИП

- Профилактика тромботических осложнений - антиагреганты:
 - ацетилсалициловая кислота (40-325 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут).
- Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов:
 - гемоксфузии (кровопускания);
 - эритроцитаферез (ручной или аппаратный);
- Циторедуктивная терапия:
 - цитостатики: гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сут, меркаптопурин 1-2 мг/кг/сут, цитарабин 10-20 мг/м²/сут 10-14 дней каждый месяц;
 - интерферон-альфа 1,5-5 млн МЕ 3 раза в неделю;
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Суммированные рекомендации по лечению ИП

(уровень доказательности C).

1. Для всех пациентов.

- Купирование сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация уровня артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликоземии, нормализация веса и т.д.).
- При гиперурикемии (в том числе при отсутствии клинической симптоматики) применяется аллопуринол в дозе 100–300 мг/сутки.

- Для лечения кожного зуда применяются H_1 или H_2 -антагонисты гистамина. При отсутствии эффекта используются препараты ацетилсалициловой кислоты и миелосупрессивные препараты, при негативном результате этого лечения - PUVA. Пациентов с выраженными симптомами интоксикации следует включать в клинические исследования по терапии ингибиторами *JAK2*.

- Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации числа эритроцитов и тромбоцитов. При необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводятся кровопускания и эритроцитаферез до нормализации уровня гематокрита. Противопоказанием для гемоэксфузий являются перенесенные тромботические осложнения (в этих случаях возможно проведение только аппаратного эритроцитафереза). Дезагрегантная терапия должна быть прекращена за сутки до оперативного вмешательства.

- Препараты ацетилсалициловой кислоты (40-325 мг/сут), при непереносимости или противопоказаниях - клопидогрель (75 мг/сут).

2. Для пациентов группы низкого риска развития тромбгеморрагических осложнений.

- Кровопускания для поддержания уровня гематокрита менее 45%.

- Циторедуктивную терапию целесообразно проводить у пациентов с низким риском развития тромбгеморрагических осложнений:

- при плохой переносимости кровопусканий, эритроцитафереза,
- при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэксфузий чаще, чем через 3 месяца),
- при симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда-Киари),
- при признаках прогрессирования болезни (потеря веса, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

3. Для пациентов группы промежуточного и высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений:

- Циторедуктивная терапия.

Риск-адаптированная терапия с учетом возраста пациентов

(уровень доказательности C) [56, 57].

Лечение больных ИП в возрасте менее 50 лет:

- Отсутствие проявлений сердечно-сосудистой патологии, тромбозов в анамнезе:

- наблюдение +/- низкие дозы антиагрегантов;
- гемоэксфузии, эритроцитаферез;
- при плохой переносимости (сосудистые реакции при эксфузиях, слабость при тканевом дефиците железа) - ИФН-альфа, гидроксимочевина;
- при резистентности / непереносимости циторедуктивной терапии включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб);
- Сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации, требующая лечения, тромбозы в анамнезе:
 - низкие дозы антиагрегантов;
 - гидроксимочевина;
 - при резистентности / непереносимости ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб).

Лечение больных ИП в возрасте 50-70 лет:

- Отсутствие проявлений сердечно-сосудистой патологии, тромбозов в анамнезе:
 - Низкие дозы антиагрегантов;
 - Гидроксимочевина +/- гемоэксфузии, эритроцитоферез;
 - при резистентности / непереносимости – ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб);
- Активная сердечно-сосудистая патология, тромбозы в анамнезе:
 - низкие дозы антиагрегантов;
 - гидроксимочевина;
 - при резистентности / непереносимости – ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб).

Лечение больных ИП в возрасте старше 70 лет:

- низкие дозы антиагрегантов;
- гидроксимочевина;
- бусульфан.

Кровопускания.

С целью уменьшить объем циркулирующей крови используют кровопускание. Противопоказаниями являются геморрагический синдром, тромбозы. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250–500 мл через день с

последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Либо предаварительно провести в/в капельную инфузию антиагрегантов на объеме жидкости превышающем планируемый объем кровопускания и затем осуществить гемоэксфузию с целью уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии также можно вводить внутривенно 5000 Ед гепарина. Пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией кровопускания проводятся дважды в неделю (либо уменьшается объем удаляемой во время процедуры крови). Основной целью лечения является поддержание гематокрита на уровне 40–45%. При принятии решения о сеансах кровопусканий уровень гемоглобина не учитывается [58].

Препараты ацетилсалициловой кислоты.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях подтверждена роль аспирина в профилактике тромбозов у больных ИП [59]. Аспирин должен быть назначен всем пациентам с ИП, при отсутствии противопоказаний. Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты 40–325 мг/сут. В случае резистентности к препаратам ацетилсалициловой кислоты (невозможности снизить агрегацию тромбоцитов), дозу препарата следует увеличить вдвое [59, 60, 61]. Относительное противопоказание - тромбоцитоз $>1500 \times 10^9/\text{л}$ по причине повышенного риска кровотечений. При непереносимости или наличии противопоказаний к приему ацетилсалициловой кислоты назначаются клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500–750 мг/сут), но в настоящее время нет данных клинических исследований о эффективности данных препаратов при ИП.

Циторедуктивная терапия.

Гидроксимочевина

Гидроксимочевина может быть рекомендована как терапия первой линии у пациентов с ИП любого возраста [62, 63]. Однако из-за наличия данных о лейкозогенном эффекте, о генотоксичности препарата, у молодых пациентов, а также у беременных проведение терапии гидроксимочевинной в первой линии лимитировано. Длительный прием гидроксимочевины при ИП не может предупредить трансформацию в острый лейкоз, что наблюдается у 10–20% пациентов после 20 лет терапии [64].

Рекомендация (уровень доказательности C): гидроксимочевина рекомендуется как циторедуктивная терапия первой линии при ИП у пациентов >50 лет.

Резистентность / непереносимость гидроксимочевины при ИП в соответствии с критериями ELN констатируется при наличии (уровень доказательности B) [65]:

Таблица 4.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксимочевины у больных ЭТ (ELN).

	Определение непереносимости/резистентности к гидроксимочевине
ИП	1 Необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита <45% после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной 2000 мг/день ИЛИ
	2 Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты >400 x10 ⁹ /л И лейкоциты >10 x 10 ⁹ /л) после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной 2000 мг/день ИЛИ
	3 Невозможность редуцировать массивную спленомегалию (более 10 см ниже реберной дуги при пальпации) ИЛИ Невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной 2000 мг/день ИЛИ
	4 АЧН <1,0 x10 ⁹ /л или тромбоциты <100 x10 ⁹ /л или гемоглобин <10 x10 ⁹ /л при минимальной дозе гидроксимочевинной, необходимой для достижения полного или частичного ответа ИЛИ
	5 Язвы на голеньях или другая токсичность, опосредованная гидроксимочевинной (изменения со стороны кожи и слизистых, гастроинтестинальные симптомы, пневмонит, лихорадка) при любой дозе гидроксимочевинной

Интерферон-альфа

Препараты ИФН-альфа являются эффективным средством терапии ИП, поскольку при лечении ИФН-альфа у части больных может быть получен молекулярный ответ [66, 67]. ИФН-альфа является эффективным средством против зуда, вызванного ИП. Однако широкое применение ИФН-альфа ограничивается плохой переносимостью.

Рекомендация (уровень доказательности С): ИФН-альфа являются предпочтительным в первой линии для лечения ИП у молодых пациентов (<50 лет) и хорошо переносятся этими пациентами.

Терапию ИФН-альфа можно проводить в группе больных старше 50 лет при удовлетворительной переносимости.

ИФН-альфа назначают по 3 млн МЕ подкожно, через день, длительно.

Бусульфан

Бусульфан является алкилирующим агентом, применение которого позволяет эффективно контролировать ИП. Однако длительный прием бусульфана повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный острый лейкоз [68].

Рекомендации (уровень доказательности D): бусульфан следует назначать пациентам старше 70 лет, которые не переносят гидроксимочевину, ИФН-альфа. Препарат назначают по 2-4 мг ежедневно до суммарной дозы 200 мг.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП.

Таблица 5.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [69].

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

Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. Следует отметить, что у части пациентов при лечении препаратами ИФН-альфа или ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) может быть достигнут и молекулярный ответ (оценка исследованием аллельной нагрузки *JAK2 V617F* методом ПЦР в реальном времени в динамике). Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (вероятно не менее 2-х лет) гематологической и/или молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии.

Обязательными для мониторинга эффективности терапии являются клинико-гематологические показатели (динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, пальпаторная оценка размеров селезенки и печени).

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

Таблица 6.

Частота динамического обследования больных ИП (уровень доказательности D)

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

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения [69]. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза.

Появление бластов более 20% свидетельствует о развитии бластной фазы заболевания. Тактика ведения данных пациентов в настоящее время не разработана. Наиболее часто используются те же подходы, как и для пациентов с острыми лейкозами, но дозы препаратов снижают на 30–50%, с учетом отсутствия резерва нормального костномозгового кроветворения, пожилого возраста, предлеченности цитостатиками. Прогноз при развитии БФ неблагоприятный, выживаемость составляет несколько месяцев. Терапия носит паллиативный характер.

Лечение пациентов с тромбозами проводится совместно с сосудистыми хирургами.

Эссенциальная тромбоцитемия (МКБ X – D47.3).

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное миелопролиферативное заболевание с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови ($>450 \times 10^9/\text{л}$) и клинически – эпизодами тромбозов и/или кровотечений. В настоящее время не известно генетических, биологических маркеров, специфичных для ЭТ.

Эссенциальная тромбоцитемия - редкое заболевание. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности в России отсутствуют. Литературные данные о заболеваемости по данным зарубежных регистров составляют приблизительно 1,5 - 2,53 : 100 000 населения [70, 71].

Классические представления об ЭТ как болезни преимущественно лиц пожилого возраста с максимумом заболеваемости в 50-60 лет в настоящее время пересматриваются. Открытие участия в патогенезе заболевания молекулярно-генетических поломок (мутации в генах *JAK2*, *MPL* и др.) позволило улучшить диагностику и выявить значительную долю больных молодого возраста [72, 73]. В настоящее время в связи с появлением современных критериев гистологической дифференциальной диагностики ЭТ и пре-фиброзной/ранней стадии ПМФ частота эссенциальной тромбоцитемии будет уточняться.

Соотношение женщин и мужчин приблизительно равное. Однако в молодом возрасте сообщается о некотором преобладании первичных больных женского пола над мужчинами [74].

При анализе десятилетней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,60 до 2,10 и составила в среднем 1,30 на 100 000 населения в год [75].

Исследования при диагностике ЭТ.

Диагноз эссенциальной тромбоцитемии устанавливается на основании:

- жалоб на жжение, парестезии и боли в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающуюся хромоту, приапизм, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов;
- анамнестических данных: стойкий тромбоцитоз в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и особенно у лиц молодого возраста;
- результатов клиничко-лабораторных исследований: стойкий или нарастающий тромбоцитоз, расширение миелоидного ростка с гиперплазией мегакариоцитов в миелограмме и

при гистологическом исследовании костного мозга, обнаружение точечной мутации *JAK2 V617F* или в гене рецептора тромбопоэтина *MPL*, отсутствия причин вторичного тромбоцитоза.

Точный диагноз в дебюте заболевания может быть установлен только при полноценном обследовании. Особую трудность составляет дифференциальная диагностика между эссенциальной тромбоцитемией и префибротической стадией первичного миелофиброза, вторичными тромбоцитозами при других заболеваниях.

Обязательные исследования:

- Первичный прием-осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (симптомы опухолевой интоксикации), исследованием объективного статуса больного с обязательным определением размеров печени и селезенки;
- Общий (клинический) анализ крови развернутый 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);
- Биохимические маркеры крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор);
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: качественная ПЦР на наличие мутации *JAK2 V617F*;
- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;
- УЗИ органов брюшной полости (размеры и плотность печени и селезенки, диаметр воротной вены);

Исследования по показаниям:

- Определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В12, эритропоэтина;
- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;

- Определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2* V617F и «дикого» типов *JAK2* гена методом real-time ПЦР;
- Определение мутаций в гене *MPL* (W515L; W515K) у *JAK2* V617F отрицательных больных;
- Определение мутаций в генах *LNK*, *CBL*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH*, *IKZF1*, *EZH2*, *CALR*;
- Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- Молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии, гомоцистеина, консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоемболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- Цитохимическое определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов для дифференциального диагноза, миелопероксидазы, липидов, PAS-реакция, альфа-нафтилэстеразы (в фазе бластного криза);
- Иммунофенотипическое исследование бластных клеток в фазе бластного криза;
- Определение групповой принадлежности крови (AB0, резус фактор) при необходимости гемокомпонентной терапии (в фазах посттромбоцитомического миелофиброза и бластного криза);
- Исследование крови на HBsAg, антитела к HCV IgG, ВИЧ 1 и 2 типов реакция Вассермана;
- Проба Реберга при признаках патологии почек;
- Фиброгастродуоденоскопия для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне патологии желудочно-кишечного тракта и при признаках портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка в фазе посттромбоцитомического миелофиброза;
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях, ЭхоКГ при наличии кардиальной патологии, если планируется проведение терапии анагредидом;
- Рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии (в фазе посттромбоцитомического миелофиброза);
- Рентгенография органов грудной клетки для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне хронических заболеваний и новообразований легких;

- Консультации врачей-специалистов (офтальмолога, кардиолога, эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога и пр.) при наличии осложнений и сопутствующей патологии для оптимизации терапии.

Диагностические критерии ЭТ

Диагноз ЭТ должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) [44].

1. Постоянно повышенное количество тромбоцитов (более $450 \times 10^9/\text{л}$).
2. Наличие в костном мозге пролиферации мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских мегакариоцитов со зрелой морфологией. Отсутствует значительное увеличение или «левый сдвиг» элементов гранулоцитопоза или эритроцитопоза.
3. Отсутствие других миелопролиферативных заболеваний.
4. Мутация *JAK2V617F* или другой клональный маркер; при отсутствии мутации *JAK2V617F* – исключение вторичного тромбоцитоза.

Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев.

При оценке тромбоцитоза, обнаружение мутации *JAK2V617F* подтверждает наличие миелопролиферативного заболевания, однако, у 40% больных ЭТ данной мутации может и не быть [76, 77]. Важно также отметить, что и другие *JAK2V617F*-положительные МПЗ могут имитировать ЭТ, в частности – ХМЛ и пре-фиброзная стадия ПМФ.

Исследование костномозгового кроветворения является обязательным для установления диагноза ЭТ и проведения дифференциальной диагностики с другими МПЗ, протекающими с тромбоцитозом [76, 77, 78].

Прогноз

Общая выживаемость при ЭТ умеренно снижена по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 месяцев [79]. При анализе выборки больных ЭТ Санкт-Петербурга расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 месяц) [75].

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 длительности ЭТ десять лет [39]. В данной группе больных ЭТ при анализе десятилетних данных частота развития тромботических осложнений составила 31% [75].

При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет [39, 40, 41, 75].

Прогрессирование заболевания в фазу бластной трансформации наблюдается у 1-2,5% в течение первых 10 лет болезни и у 5-8% больных при длительности заболевания более 10 лет [39, 40, 41].

Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ

Стратификация риска у больных ЭТ, как и при ИП предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, в основном обуславливающих инвалидизацию и ограничивающих продолжительность жизни больных.

На основании международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis) (уровень доказательности В) [49]. Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в табл.7:

Таблица 7.

Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ 2012 при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)

Критерий	
Возраст более 60 лет	1 балл
Тромбозы в анамнезе	2 балла
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	1 балл
JAK2V617F	2 балла
✓ Низкий риск - 0 или 1 балл	
✓ Промежуточный риск - 2 балла	
✓ Высокий риск - 3 и более баллов	

*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение

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;
- контроль симптомов интоксикации;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций.

Целевой уровень тромбоцитов менее $400 \times 10^9/\text{л}$.

Методы терапевтического воздействия при ЭТ

- Профилактика тромботических осложнений:
 - ацетилсалициловая кислота (40-325 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут), тиклопидин (500-750 мг/сут).
- Циторедуктивная терапия:
 - Цитостатики: Гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сут;
 - Интерферон-альфа 1,5-5 млн МЕ 3 раза в неделю;
 - Анагрелид 2-10 мг/сут.
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии)

Суммированные рекомендации при ЭТ (уровень доказательности C):

1. Для всех пациентов.

- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);
- препараты ацетилсалициловой кислоты (40-325 мг/сут), при резистентности и/или непереносимости ацетилсалициловой кислоты показано назначение других дезагрегантов - клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут), перед назначением дезагрегантной терапии все пациенты должны пройти обследование в связи с риском развития побочных явлений (язвы, эрозии ЖКТ). При низком риске развития тромбозов и молодом возрасте пациента антиагреганты можно не назначать, ограничившись наблюдением.

Препараты ацетилсалициловой кислоты

В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использование ацетилсалициловой кислоты явилось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [80]. Низкие дозы ацетилсалициловой

кислоты показали эффективность для профилактики развития микроциркуляторных нарушений (головная боль, головокружение, преходящие неврологические нарушения шум в ушах, атипичные боли за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [81, 82].

Пациенты с наличием мутации гена *JAK2V617F*, должны получать терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты, так как у данной категории больных высокий риск развития тромбоза [83].

При тромбоцитозе $>1500 \times 10^9/\text{л}$ препараты ацетилсалициловой кислоты должны назначаться только при активности ристоцетина $>30\%$. Снижение активности ристоцетина ниже указанного значения является противопоказанием к назначению ацетилсалициловой кислоты из-за высокого риска кровоточивости. Высокий тромбоцитоз $1000 \times 10^9/\text{л}$ является показанием к назначению циторедуктивной терапии. Препараты ацетилсалициловой кислоты необходимо назначать вновь, когда тромбоцитоз снизится $<1000 \times 10^9/\text{л}$.

При резистентности к ацетилсалициловой кислоте возможно увеличение ее дозы в два раза или назначение других антиагрегантов: клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут) [84].

Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты совместно с анагрелидом требует мониторинга показателей системы гемостаза. Данная комбинация препаратов должна назначаться с осторожностью из-за повышенного риска кровотечений и не может быть рекомендована пациентам с кровотечениями в анамнезе.

Выбор циторедуктивной терапии при ЭТ

- низкий риск тромбозов – циторедуктивная терапия, как правило, не требуется;

- промежуточный риск:

- возраст <60 лет: 1-ая линия – наблюдение, ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;
- возраст >60 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа;

- высокий риск:

- возраст <40 лет: 1-ая линия – ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;
- возраст >40 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа;

Сочетанная терапия (гидроксимочевина + анагрелид, гидроксимочевина + ИФН-альфа) может стать альтернативой в качестве терапии 2-ой линии у пациентов, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие прием дозы препарата, адекватной для контроля уровня тромбоцитов.

Гидроксимочевина

Терапевтический эффект гидроксимочевины заключается в снижении тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. В исследовании РТ-1 показана большая эффективность гидроксимочевины в сравнении с анагрелидом в предотвращении артериальных тромбозов [62]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксимочевину в первой линии молодым больным с ожидаемой длительной продолжительностью жизни следует назначать с осторожностью.

Рекомендации (уровень доказательности В): гидроксимочевина рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте > 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте > 40 лет. Вторая линия терапии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов.

Гидроксимочевину не следует использовать при беременности или при планировании беременности.

Таблица 8.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксимочевины у больных ЭТ (ELN).

	Определение непереносимости/резистентности к гидроксимочевине
ЭТ	1 Тромбоциты $>600 \times 10^9$ /л, после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной 2000 мг/день (2500 мг/день у больных более 80кг) <i>ИЛИ</i>
	2 Тромбоциты $>400 \times 10^9$ /л, лейкоциты $<2,5 \times 10^9$ /л, при любой дозе гидроксимочевины <i>ИЛИ</i>
	3 Тромбоциты $>400 \times 10^9$ /л, гемоглобин <100 г/л, при любой дозе гидроксимочевины <i>ИЛИ</i>
	4 Язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксимочевинной при любой дозе гидроксимочевины
	5 Лихорадка, вызванная приемом гидроксимочевины

Интерферон-альфа

Лечение препаратами ИФН-альфа является эффективным и безопасным препаратом для лечения ЭТ. ИФН-альфа не оказывает лейкозогенного или тератогенного действия.

Рекомендации (уровень доказательности С): ИФН-альфа рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в

возрасте <60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте <40 лет. ИФН-альфа является предпочтительным препаратом первой линии у молодых пациентов. Его можно применять и у пациентов старше 60 лет при резистентности и/или непереносимости гидроксимочевины в качестве терапии второй линии.

Анагелид

Анагелид является селективным ингибитором мегакариоцитов. Препарат не обладает лейкозогенным эффектом. Данные клинических исследований свидетельствуют, что анагелид дозозависимо ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [85]. Рекомендуемая начальная доза анагелида — 0,5 мг 4 раза в сутки или 1,0 мг 2 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 2,5 мг, суточная доза — 10 мг. При оптимальной дозе количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества тромбоцитов на уровне ниже 600 000/мкл, а в идеале — до нормального уровня. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагелида в дозе 1,5–5,0 мг/сут.

Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются сосудорасширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диарея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии [86]. Вследствие этого анагелид рекомендуется только пациентам без застойной сердечной недостаточности или сердечной аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [87].

Рекомендации (уровень доказательности В)

Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений, аритмий и кардиомиопатии, все пациенты перед назначением анагелида должны пройти обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхокардиографию).

Показаниями к назначению анагелида являются: терапия первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте <60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте <40 лет. Вторая линия терапии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов.

Мониторинг ответа при лечении больных ЭТ

Своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл.9. При необходимости (наличие осложнений и пр.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной.

Таблица 9.

Частота динамического обследования больных ЭТ (уровень доказательности D)

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

Таблица 10.

Критерии клиникогематологического ответа при лечении ЭТ [69].

Ответ	Критерии ответа
Полный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	1 Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9 /л$
	2 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
	3 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	4 Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9 /л$
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.	
Частичный ответ	Пациенты, кто не соответствует критериям полного ответа

(сохранение ответа в течение 12 недель)	1 Тромбоциты $\leq 600 \times 10^9$ /л <i>или</i> снижение более 50% от исходного уровня.
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа.

Нет достоверных рекомендаций по контролю молекулярного ответа (качественный, количественный молекулярный анализ на *JAK2V617F*).

Исследование костномозгового кроветворения целесообразно проводить только при оценке трансформации в миелофиброз.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ИП И ЭТ В МИЕЛОФИБРОЗ

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

Морфологически, безусловно, присутствует сходство пост-полицитемического миелофиброза и первичного миелофиброза. К отличительным признакам пост-полицитемического миелофиброза в отличие от первичного миелофиброза следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм, и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гипобулярными ядрами (с незрелой морфологией) немногочисленны.

При наличии в гемограмме или миелограмме более 20% клеток с бластной морфологией диагностируется бластная фаза. При наличии в гемограмме более 10% бластных клеток - фаза акселерации [88].

К прогрессии/трансформации ИП следует относить появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в миелодиспластический синдром), появление нейтрофилеза (по типу хронического нейтрофильного лейкоза), выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу ХММЛ) [89].

Международной рабочей группой IWG-MRT разработаны критерии для установления диагноза пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ 2008 [90].

Обязательные критерии:

1. Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ 2008г ЭТ или ИП.
2. Фиброз костного мозга 2-3 (оценка по шкале 0-3) или 3-4 (оценка по шкале 0-4)

Дополнительные критерии:

1. Анемия или снижение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л.
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.
3. Увеличение размеров селезенки (пальпируемая селезенка более 5 см от края реберной дуги) или появление спленомегалии.
4. Повышение уровня ЛДГ сыворотки крови.
5. Появление симптомов опухолевой интоксикации: потеря $>10\%$ веса за 6 месяцев, ночная потливость, необъяснимая лихорадка ($>37,5^{\circ}\text{C}$).

Для постановки диагноза пост-ИП МФ или пост-ЭТ МФ необходимо наличие 2 обязательных и, как минимум, 2 дополнительных критериев.

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

Первичный миелофиброз (МКБ X – D47.1).

Клиническая характеристика.

Первичный миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепато-спленомегалией как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкемической прогрессией, невысокой выживаемостью.

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются неожиданно при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов [91, 92, 93]:

- синдром опухолевой интоксикации – прогрессирующая слабость не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации – боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия, при длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- анемический синдром – общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения – тромбозы и тромбоэмболии сосудов различных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ, служат поводом к обследованию и установлению диагноза ПМФ;
- синдром инфекционных осложнений – развитие оппортунистических или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- геморрагический синдром – кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые кровоизлияния, причинами кровоточивости могут быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;
- клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинуоидальный тромботический блок; синусоидальная обструкция; постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда-Киари).

План обследования больных при диагностике ПМФ.

Обязательные исследования.

Клинические исследования.

- Сбор анамнеза, физикальный осмотр (осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки).
- Оценка состояния легких, сердца желудочно-кишечного тракта, почек по данным физикального обследования.
- Оценка сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение)

Лабораторные исследования.

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с использованием автоматического анализатора (гематокрит, подсчет числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ.
- Биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза).
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АПТВ, тромбиновое время).
- Маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, реакция Вассермана, ВИЧ типов 1,2.
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации *JAK2 V617F*).
- Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.
- Цитологическое исследование аспирата костного мозга.
- Стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга.

Инструментальные методы.

- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены

Исследования при наличии показаний.

- Исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом). В случае анемии.
- Уровень эритропоэтина сыворотки крови. В случае анемии.
- Общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2 V617F* и «дикого» типов *JAK2* гена методом real-time ПЦР. При наличии соответствующей возможности.
- Маркеры наследственной тромбофилии. При наличии тромбозов. Если есть возможность выполнить данное исследование.
- Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомицином), гомоцистеин. При наличии тромбозов. При наличии возможности выполнить данное исследование.
- 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. Если есть возможность выполнить данное исследование.
- Фиброзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода. Колоноскопия. (Для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии).
- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек.

Диагностические критерии ПМФ.

Согласно классификации ВОЗ 2008г, диагноз ПМФ основан на сочетании клинических, морфологических, молекулярных, цитогенетических характеристик [44].

Большие критерии:

1. Пролиферация и атипия* мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга;

при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ).

2. Отсутствие критериев ИП**, BCR/ABL1+ХМЛ***, МДС**** или других миелопролиферативных заболеваний.

3. Наличие мутаций JAK2V617F, MPLW515L или MPLW515K, CALR, а при их отсутствии – исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)*****.

Малые критерии:

1. Лейкоэритробластоз.
2. Повышение активности ЛДГ.
3. Анемия.
4. Пальпируемая селезенка.

Для постановки диагноза ПМФ необходимо наличие всех трех больших и двух малых критериев.

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

** Исключение ИП основано на уровнях гемоглобина и гематокрита. Определение массы циркулирующих эритроцитов не требуется.

***Нет BCR-ABL1.

****Нет дизэритропоэза и дисгранулопоэза.

*****Пациенты с заболеваниями, приводящими к реактивному миелофибозу.

Классификация ПМФ.

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

Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90%) впервые выявленных больных. Наиболее характерными признаками являются изменения клинического анализа 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 веса, профузные ночные поты).

Бластная фаза является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БФ ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток.

Стадии ПМФ.

Морфологически выделяют пре-фиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальная диагностика должна проводиться на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. Трансформация пре-фиброзной/ранней стадии в фиброзную отмечается в 65% наблюдений в течение 4,2 лет, трансформация в острый лейкоз отмечается в 5-30% наблюдений. Вместе с тем, пре-фиброзная/ранняя стадия ПМФ может сохраняться без прогрессии в фиброзную стадию в течение 10 и более лет.

Пре-фиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (по Европейской системе градации MF-0, MF-1). Пре-фиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышенное числа лейкоцитов или повышение уровня сывороточного ЛДГ должно насторожить клинициста и заставить пересмотреть диагноз.

На этапе фиброзной стадии клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением уровня ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, каплевидными эритроцитами. Морфологически фиброзная фаза характеризуется ретикулиновым или коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом, редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоэза.

Фиброзная стадия первичного миелофиброза и миелофиброз, возникший в результате трансформации ИП и ЭТ, характеризуются клиническими проявлениями - спленомегалией с формированием экстрамедуллярного гемопоэза с соответствующими костномозговому поражению признаками атипии мегакариоцитов.

Клинические признаки заболевания неспецифичны – например, спленомегалия, анемия, могут быть обусловлены лимфомой селезенки с поражением костного мозга. Поэтому

гистологическое исследование костного мозга введено в большие критерии диагностики первичного миелофиброза в классификации ВОЗ 2008г.

Миелофиброз может возникнуть в результате трансформации истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Таким образом, следует различать первичный миелофиброз, миелофиброз, возникший в результате прогрессии/трансформации ИП/ЭТ и морфологический термин «миелофиброз».

Морфологический термин «миелофиброз» характеризует фиброз стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза, встречается при метастатическом и лимфомном поражении костного мозга, острых лейкозах, миелодиспластических синдромах, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях (МДС/МПЗ), хроническом миелолейкозе BCR-ABL1+, волосатоклеточном лейкозе. Среди неопухолевой патологии миелофиброз в костном мозге может встречаться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, на поздних этапах некроза костного мозга различной этиологии вследствие фиброгистиоцитарной пролиферации с замещением фиброзной тканью некротизированного костного мозга, или выявляется при повторной трепанобиопсии из этого же участка подвздошной кости. При дифференциальной диагностике следует принимать во внимание возможность миелофиброза реактивной природы при терапии G-CSF, с расширением и омоложением гранулоцитарного ростка, усилением ретикулинового каркаса стромы. Как и во всех случаях диагностики миелопролиферативных заболеваний, необходим тщательный сбор клинико-anamnestических, лабораторных данных.

Прогноз.

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше [94, 95]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ проходивших обследование и лечение в РосНИИГТ медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза составила 7,6 лет [96].

Для определения тактики терапии, необходима точная оценка индивидуального прогноза пациента. До недавнего времени наиболее широко используемой прогностической системой была система Lille [97]. Данная шкала включает оценку анемии и числа лейкоцитов в качестве переменных и позволяет отнести пациентов в группы риска с различной медианой выживаемости. Кроме того данная шкала более точно предсказывает риск смерти в посттрансплантационном периоде.

В 2009г F.Cervantes et al. предложили *Международную шкалу оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS)* [98]. Данная шкала служит для определения прогноза на момент постановки диагноза. Были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных: возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В созданной прогностической системе используется балльная оценка, где каждому из признаков присваивается по одному баллу (табл. 8). Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по длительности общей выживаемости.

Таблица 11.

Подсчет риска по системе стратификации IPSS.

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1
Уровень лейкоцитов более 25×10^9 /л	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
<ul style="list-style-type: none"> • 0 баллов - низкий риск; • 1 балл - промежуточный 1; • 2 балла – промежуточный 2; • 3 балла или более – высокий риск. 	

В 2010г. F.Passamonti et al. система IPSS была модифицирована с помощью присвоения фактору уровня гемоглобина менее 100г/л двух баллов вместо одного и оценки уровня тромбоцитов менее 10×10^9 /л в 1 балл. Также была изменена классификация по группам риска соответственно баллам (табл. 9). Новая система *Dynamic IPSS (DIPSS)* способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [99, 100, 101].

Таблица 12.

Подсчет риска по системе стратификации DIPSS.

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	2
Уровень лейкоцитов более 25×10^9 /л	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л	1

- 0 баллов - низкий риск;
- 1 - 2 балла - промежуточный 1;
- 3 - 3 балла – промежуточный 2;
- 5 - 6 балла или более – высокий риск.

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимым прогностическим фактором являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23) [102]. С учетом этих данных N. Gangat et al. система стратификации была дополнена характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом и апробирована на 793 пациентах (табл. 10) [103]. Новая система стратификации, получившая наименование *DIPSS+* позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

Таблица 13.

Подсчет риска по системе стратификации *DIPSS+*.

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	2
Уровень лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23	1
<ul style="list-style-type: none"> • 0 баллов - низкий риск; • 1 балл - промежуточный 1; • 3 - 3 балла – промежуточный 2; • 4 балла или более – высокий риск. 	

Классификация по степени риска соответственно баллам по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+ приведена в приложении.

Несмотря на то, что ряд молекулярных маркеров (аллельная нагрузка, JAK2V617F и мутационный статус *EZH2*) оказывают неблагоприятное влияние на прогноз, данные параметры не включены в практическую систему оценки прогноза [31, 104].

Рекомендации (уровень доказательности B).

Международная шкала оценки прогноза IPSS должна быть использована на момент постановки диагноза, тогда как DIPSS и DIPSS+ (при наличии возможности проведения цитогенетического исследования) при рестадировании заболевания, при принятии решения о смене терапии. Однако если на момент обращения пациента присутствует массивная спленомегалия, тромбоцитопения, анемия, присутствует зависимость от гемотрансфузий, прогноз должен быть определен с использованием шкалы DIPSS.

При принятии решения о алло-ТГСК, прогноз заболевания должен быть определен с использованием шкалы DIPSS+.

Прогностические системы с использованием шкал IPSS, DIPSS, DIPSS+ используются как при ПМФ, так и при пост-ЭТ и пост-ИП МФ.

Определение тактики терапии при ПМФ

Цели терапии больных ПМФ (уровень доказательности D):

1. Контроль болезни: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости.
2. Облегчение симптоматики: улучшение качества жизни (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации).
3. Предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

Терапия ХФ ПМФ, как правило, проводится с помощью лекарственных препаратов в виде циторедуктивной терапии, интерферонотерапии или их сочетанного применения. В бластной фазе лечение может проводиться по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных.

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

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

Характеристика и принципы выбора метода лечения

(уровень доказательности C):

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

Как правило, это больные с нормальным или незначительно сниженным уровнем гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Больные ПМФ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости 7-15 лет и низкий риск трансформации заболевания [98, 105]. Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с большим риском побочных эффектов, чем риски прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение.

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

Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность пациента. При наличии проявлений заболевания проводится терапия симптоматическими средствами: коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами, андрогенами; купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами. Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия (с угрозой разрыва), наличие конституциональных симптомов, неэффективность проводимой симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии.

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2 (руксолитиниб). У пациентов с низкой группе риска по шкале IPSS ингибиторы JAK2 не показаны. У больных с промежуточной-1 группой риска препараты данной группы (руксолитиниб) рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве второй и последующей линия терапии, т.е. при резистентности или неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидрохимочевина, интерфероны) в течение 3-6 месяцев.

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

Как правило, это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластов, иногда с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со специфическими для ПМФ поломками кариотипа. У данной категории больных в ближайшие годы может произойти бластная трансформация.

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

При невозможности проведения алло-ТГСК назначается циторедуктивная и симптоматическая терапия. В возрастной группе моложе 60 лет преимущественно используется лекарственная терапия с выбором препаратов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания.

У больных старше 60 лет основной целью лечения является поддержание качества жизни, профилактика и купирование осложнений заболевания.

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

Назначение ингибиторов JAK2 показано в первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или конституциональных симптомов в сочетании со значительной спленомегалией. Для пациентов этих групп риска нет других альтернативных лекарственных средств для быстрого сокращения размеров селезенки и улучшения качества жизни. Кроме того, в этой группе пациентов в исследовании COMFORT II показано увеличение общей выживаемости по сравнению с наилучшей доступной терапией.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПМФ

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

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

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы.

Алло-ТГСК.

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения пациентов с первичным миелофиброзом, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размеров селезенки, исчезновению симптомов опухолевой

интоксикации, регресс миелофиброза, достижению полной цитогенетической и молекулярной ремиссии [106].

После введения в клиническую практику динамических прогностических шкал DIPSS и DIPSS+, которые позволяют оценивать риск на любом этапе лечения пациента и включают новые прогностические факторы (трансфузионная зависимость и неблагоприятный кариотип), появилась возможность более эффективно выявлять пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Это пациенты с промежуточным 2 и высоким риском по шкале DIPSS и DIPSS+, медиана общей выживаемости которых составляет 35 и 16 месяцев соответственно [107]. Принимая во внимание эти данные, алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у больных с первичным миелофиброзом, отнесенных в группы промежуточного 2 и высокого риска [108, 109]. Однако решение вопроса о выполнении алло-ТГСК должно приниматься для каждого больного индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по различным прогностическим шкалам необходимо учитывать также наличие других дополнительных неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, продвинутую стадию заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии [110].

Результаты алло-ТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так 5-летняя общая выживаемость после алло-ТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76%, в группе промежуточного-1 – 48%, промежуточного- 2 и высокого– 38%, а у пациентов с трансформацией в ОМЛ 2-летняя ОВ составляет около 40% [108, 111, 112]. Таким образом, решение вопроса о проведении алло-ТГСК должно приниматься своевременно и не откладываться, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит своевременно решить вопрос о смене терапевтической тактики.

Рекомендации (уровень доказательности А).

- Кандидатами для алло-ТГСК являются пациенты с первичным миелофиброзом с промежуточным-2 или высоким риском по DIPSS и DIPSS+ , без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0-2, при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора.

- Пациенты с низким и промежуточным-1 риском также являются потенциальными кандидатами для алло-ТГСК и должны при появлении первых признаках прогрессии заболевания направляться для решения вопроса о возможности проведения алло-ТГСК.
- Пациенты в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз также могут быть кандидатами для алло-ТГСК после проведения индукционной терапии по программе острых лейкозов.
- Перед проведением алло-ТГСК у пациентов со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами JAK2, а также возможно проведение спленэктомии. Влияние спленэктомии на исход алло-ТГСК в настоящий момент не вполне ясно и требует дополнительного изучения.
- Пациентам с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом рекомендовано проведение курса хелаторной терапии перед алло-ТГСК.

Медикаментозная терапия.

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

- Цитостатики: Гидроксикарбамид (Гидреа, Гидроксикарбамид медак, Гидроксиуреа); Цитарабин (Алексан, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар, Цитостадин); Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол) Бусульфан (Милеран, Миелосан).

Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Данные препараты применяются, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах:

Гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сут;

Меркаптопурин 1-2 мг/кг/сут;

Цитарабин 10-20 мг/м²/сут 10-14 дней каждый месяц;

Бусульфан 0,5-4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг.

Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений.

Рекомендация (уровень доказательности C). Цитостатики рекомендуются как циторедуктивная терапия первой линии у пациентов с ПМФ.

- Интерферон-альфа (Альтевир, Альфарона, Интерфераль, Интрон А, Реальдирон, Роферон-А, Реаферон-ЕС) более целесообразна у молодых больных, наибольшая эффективность препаратов ИФ-альфа отмечается при назначении в ХФ ПМФ. При БФ эффективность терапии ИФ-альфа не доказана.

Оптимальная доза интерферона не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводится в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировка и режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости: 1,5-3млн МЕ подкожно, через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами интерферона альфа может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

Рекомендация (уровень доказательности С). Интерферон-альфа может быть рекомендован как терапия первой линии у пациентов моложе 60 лет.

- Эритропоэзстимулирующие агенты (Эритростим, Эпрекс, Рекормон, Аранесп) – применение данных препаратов возможно с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях.

Препараты применяются в стандартных дозах 150 МЕ/кг (10000 МЕ) 3 раза в неделю или 40000 МЕ 1 раз в неделю с той же эффективностью, возможно также применение пролонгированных форм (Дарбэпоэтин альфа 500 мкг 1 раз в 3-4 недели) с той же эффективностью. При недостаточном ответе доза может быть повышена в два раза. Вместе с тем, с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтинов составляет около 56% и длится в среднем около года. Вероятность ответа снижается при наличии трансфузионной зависимости и наличии спленомегалии [113]. Уровень эндогенного эритропоэтина более 125 МЕ/л также предполагает низкую вероятность получения ответа [114, 115].

Рекомендация (уровень доказательности D). Более эффективно применение эритропоэзстимулирующих агентов при уровне эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 единиц три раза в неделю, доза удваивается до 20 000 единиц через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3-4 месяца.

- Глюкокортикоиды (кортикостероидные гормоны) - Преднизолон (Преднизолон, Преднизолон Никомед); Метилпреднизолон (Метипред; Солу-Медрол); Дексаметазон (Дексаметазон, Дексамед) – имеют механизм действия в виде торможения межклеточной кооперации иммунной системы и снижения секреции цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основным клиническим эффектом проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем, имеют большое количество побочных действий, эффект применения нестойкий и требует постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время при ПМФ применяются в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии, в различных дозах и схемах применения [116, 117, 118, 119]. Относительными противопоказаниями к применению является наличие сахарного диабета и остеопении.

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

- Андрогены (анаболические стероиды) – Нандролон (Феноболин, Ретаболил, Декадураболин), Метандиенон (Метандростенолон, Неробол), Даназол (Веро-Даназол, Дановал, Данодиол, Данол) препараты синтетических андрогенов с механизмом действия близким к кортикостероидам. Основным эффектом состоит в угнетении катаболизма, уменьшения симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза. Повышение уровня гемоглобина наблюдается у 30-40% больных, более редко при наличии массивной спленомегалии и цитогенетических аномалий [120, 121]. Лучший ответ наблюдается у больных с умеренной спленомегалией и нормальным кариотипом.

Пациентам с массой тела менее 80 кг назначаетсяся даназол по 600 мг ежедневно, для пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг. Оценка эффекта проводится после 6 месяцев терапии. При достижении ответа прием даназола должен быть продолжен в дозе 400 мг в день в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг в день. Всем пациентам, получающим даназол, биохимический анализ крови должен выполняться не реже

раза в месяц, УЗИ печени каждые 6 - 12 месяцев, всем мужчинам должен проводиться контроль простатического специфического антигена (ПСА) как до начала лечения, так и на протяжении всего времени терапии. Лечение даназолом и другими андрогенами обычно хорошо переносится [122]. Побочные эффекты андрогенов: задержка жидкости, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухолей печени. Противопоказаниями для назначения андрогенов являются повышение уровня ПСА и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы.

Рекомендация (уровень доказательности C). Терапию даназолом следует проводить больным ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией, при наличии симптомов опухолевой интоксикации. Рекомендуемая начальная доза – 200мг в день, с постепенным увеличением дозы в зависимости от переносимости и веса пациента. Оценка эффекта должна проводиться через 6 месяцев. Пациенты, которые ответили на терапию андрогенами, должны принимать препарат в течение последующих 6 месяцев по 400мг в день до снижения дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг в день. Биохимический анализ крови должен выполняться не реже раза в месяц, УЗИ печени каждые 6 - 12 месяцев. Всем мужчинам должен проводиться контроль ПСА как до начала лечения, так и на протяжении всего времени терапии.

- Ингибиторы JAK2 - первые препараты прицельного таргетного действия блокирующие активность JAK2-киназ, направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (*JAK2 V617F*), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных ПМФ негативных по наличию мутации *JAK2 V617F* [123]. Официальное разрешение к применению для лечения ПМФ и вторичного миелофиброза при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, в том числе и в Российской Федерации, на данный момент получил только препарат руксолитиниб (Джакави, производитель Новартис фарма АГ, Швейцария). В соответствии с Инструкцией по применению, рекомендуемая начальная доза препарата Джакави составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $100-200 \times 10^9/\text{л}$ и 20 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 5 мг 2 раза в день внутрь, с последующей титрацией дозы. Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день. По результатам двух многоцентровых рандомизированных клинических исследований COMFORT-1 и COMFORT-2

препарат имеет высокую эффективность: у большинства больных происходила нормализация лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение размеров селезенки более чем на 35% достигалось у 28,5-41,9% больных. У большинства больных достигнуто уменьшение симптомов интоксикации и повышение толерантности к физическим нагрузкам, при этом больные, получавшие руксолитиниб, испытывали улучшение показателей качества жизни, чего не наблюдалось при стандартной терапии [124]. Наиболее значимыми побочными эффектами являются анемия, тромбоцитопения и синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии, поэтому требуется его постепенная отмена [125]. При сравнении с группой исторического контроля терапии руксолитиниб статистически значимо улучшал общую выживаемость больных [126]. Руксолитиниб также может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК.

Рекомендация (уровень доказательности B). Пациентам, отнесенным в группу низкого и промежуточного 1 риска, с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом, другими цитостатиками или ИФН-альфа, а также пациентам из групп промежуточного 2 и высокого риска показано назначение ингибиторов JAK2 (руксолитиниб).

Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция проявлений портальной гипертензии) является дополнительным методом, направленным на коррекцию осложнений заболевания. Место спленэктомии в лечении миелофиброза давно изучается [127]. Показаниями к проведению спленэктомии являются: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокая анемия, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопения, резистентная к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой развития кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании болезни и высоком риске бластной трансформации.

Бластная трансформация после проведения СЭ проявляется у 10-15% больных ПМФ. Последнее обстоятельство, связано с отбором пациентов, а не истинным изменением в биологии

болезни, поскольку нет никаких оснований полагать, что биология болезни, связанная с патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевает изменения в результате спленэктомии.

В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая спленэктомия не рекомендуется при ПМФ из-за высокого риска кровотечений [128]. После проведения СЭ у 3% больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9% [127]. По данным А.Л.Меликян и соавт. (2013г) в Гематологическом научном центре интраоперационная и послеоперационная смертность от осложнений СЭ снизилась до 1%, что можно объяснить совершенствованием хирургической техники и послеоперационного ухода за больными, проведением массивной трансфузионной терапии, адекватной антибактериальной терапией.

Важно отметить, что значительный послеоперационный тромбоцитоз наблюдается примерно у 20% пациентов и ведет к увеличению риска тромбоза [129]. Именно по этой причине необходима нормализация количества тромбоцитов до и после спленэктомии. В постспленэктомическом периоде должна проводиться циторедуктивная терапия гидроксимочевинной, в случае резистентности к гидроксимочевине – терапия кладрибином [130]. В послеоперационном периоде в течение недели целесообразен тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы, также в течение месяца с целью профилактики назначаются гепарин или непрямые антикоагулянты. Через неделю и 1 месяц после спленэктомии целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Отдаленные осложнения СЭ, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования болезни [131, 132].

Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить исследования кровообращения в портальной системе в динамике. Поскольку портальная гипертензия, ассоциированная со спленомегалией, в постспленэктомическом периоде разрешается, в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования [133, 134, 135].

Рекомендация (уровень доказательности С). СЭ должна выполняться строго по показаниям. Не доказана более высокая частота бластной трансформации после спленэктомии при ПМФ. В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. В послеоперационном периоде в течение

1 месяца целесообразен тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы, контроль показателей крови с помощью циторедуктивной терапии.

Лучевая терапия.

Лучевая терапия у больных ПМФ проводится с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания, в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфоузлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других тканях и органах. Симптомами появления очагов экстрамедуллярного гемопоэза могут быть также легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, а также болевой синдром в конечностях. Эффективным является, как правило, применение малых доз (0,1-0,5 Гр, разделенных на 5-10 сеансов). Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3-6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ.

Рекомендация (уровень доказательности C). Лучевая терапия у больных ПМФ наиболее эффективна с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения. Эффективным является, как правило, применение малых доз (0,1-0,5 Гр, разделенных на 5-10 сеансов). Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3-6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится больным, имеющим противопоказания к спленэктомии.

Гемокомпонентная терапия.

Трансфузии компонентов крови применяются с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих осложнений. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия.

Показаниями к переливанию тромбоконцентрата является глубокая тромбоцитопения. Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении – появление иммунизации к собственным и донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом – посттрансфузионный гемосидероз. Внедрение в практику эритропоэзстимулирующих препаратов в последние годы привело к существенному снижению объема гемотрансфузий.

Рекомендация (уровень доказательности C). Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии

определяет степень недостаточности кровообращения, а не уровень гемоглобина. Целевой уровень гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должен быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии более 90 г/л.

Показаниями к переливанию тромбоконцентрата является уровень тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (фебрильная лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии признаков ДВС-синдрома или кровотечения целевой уровень тромбоцитов, поддерживаемый с помощью трансфузий должен быть более $50 \times 10^9/\text{л}$.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПМФ И ТАКТИКА ИХ ТЕРАПИИ

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

Опухолевая интоксикация.

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто являются первыми проявлениями заболевания, наиболее сильно беспокоящими больных, и обуславливают обращение к врачу значительной части пациентов. Традиционная терапия, в виде гидроксимочевины, как правило, приводит к некоторому уменьшению выраженности опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Большим эффектом обладает применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов, а также их комбинации, которые у значительной части пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению их состояния. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими влияние на уровень провоспалительных цитокинов в настоящее время являются ингибиторы янускиназ, что подтверждено исследованием COMFORT-II, в котором сравнивался эффект лечения руксолитинибом и стандартными методами терапии. [136, 137].

Рекомендация (уровень доказательности B). Наиболее эффективными способами купирования симптомов опухолевой интоксикации являются применение ингибиторов янускиназ, глюкокортикоидов.

Спленомегалия.

Увеличение размеров селезенки вследствие экстрамедуллярного кроветворения также является одним из частых проявлений ПМФ и может представлять значительную проблему в лечении больных. Кроме физикальных симптомов в виде увеличения и вздутия живота, раннего насыщения, абдоминальной боли спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммуннизации приводит к усилению выраженности цитопений. Лечение спленомегалии может проводиться с помощью лекарственных препаратов или оперативным путем. Наиболее часто применяется гидроксимочевина [130]. Однако лечение гидроксимочевиной может приводить к усугублению цитопений, при этом эффект лечения нестойк и наблюдается чаще у больных со спленомегалией менее 10 см ниже реберной дуги [114]. При непереносимости или резистентности к гидроксимочевине можно использовать бусульфан, при этом необходимо учитывать их более частую гематологическую токсичность. Могут применяться ингибиторы JAK2 (руксолитиниб).

Спленэктомия является альтернативой медикаментозному лечению, когда лекарственная терапия неэффективна либо плохо переносится. Повышение гемоглобина может наблюдаться у половины больных, уменьшение тромбоцитопении чуть менее чем у 30% пациентов, перенесших спленэктомию.

Лучевая терапия на область селезенки может умеренно уменьшить клинические симптомы и размеры селезенки у больных и применяется при неэффективности медикаментозной терапии и невозможности или отказе от спленэктомии. Лечебный эффект лучевой терапии не приводит к полному устранению патологических симптомов, нестойк и длится всего несколько месяцев. Облучение, как правило, приводит к усилению цитопений, что обуславливает летальность около 10-15% больных. При этом лучевая терапия приводит к развитию локального фиброза и образованию спаек с брюшиной и прилежащими органами, что, впоследствии, делает спленэктомию крайне сложной технически [130].

Рекомендация (уровень доказательности C). Уменьшение размеров селезенки может быть достигнуто при проведении циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, бусульфан). Наиболее значительный эффект в редукции спленомегалии оказывают ингибиторы JAK2. При неэффективности медикаментозной химиотерапии и наличии осложнений (рефрактерный гемолиз, массивные рецидивирующие инфаркты селезенки, симптоматическая портальная

гипертензия, тяжелые гиперкатаболические симптомы) может быть проведена спленэктомия. Показаниями для проведения паллиативной лучевой терапии является: массивная симптоматическая спленомегалия, с уровнем тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов, для которых хирургическое вмешательство противопоказано.

Анемия.

При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и являться как признаком прогрессирования заболевания, так и следствием дефицита витаминов и микроэлементов, а также развиваться вследствие сопутствующей патологии. Поэтому в рамках обследования помимо определения уровня гемоглобина и числа эритроцитов необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определение показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин, ферритин), уровней витамина В12 и фолиевой кислоты, эритропоэтина.

При дефиците железа преимущественно показано назначение пероральных препаратов железа в дозе 4-5 мг/кг или не менее 200 мг в сутки: Сорбифер-дурулес, Мальтофер, Феррум-лек (особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), Ферлатум, Ферретаб Фенюльс, Тардиферон, Ферроградумет и др. Контроль клинического анализа крови и обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение уровня гемоглобина до нормы или более чем на 15-20 г/л от исходного уровня в течение месяца лечения. После нормализации уровня гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около трех месяцев. В дальнейшем периодически 1 раз в 3-6 месяцев необходимо проводить контроль показателей ферростатуса [91].

При дефиците витамина В12 показано парентеральное введение цианкобаламина в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение первого месяца лечения ориентировочные дозировки являются следующими: 200 мкг в сутки при анемии легкой степени, 400 мкг в сутки при анемии средней степени и 600 мкг в сутки при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианкобаламина составляет 200-500 мкг ежемесячно [76].

При фолиеводефицитной анемии назначается фолиевая кислота, ориентировочная доза с учетом частых сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания составляет 5 мг в сутки. После нормализации уровня гемоглобина целесообразно проведение поддерживающей терапии в дозе 1 мг в сутки [91].

Специфическая стимуляция эритропоэза может также проводиться и с помощью

эритропоэзстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем год [113].

Для воздействия на иммунологические механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут быть использованы глюкокортикоиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [91,115].

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

Рекомендация (уровень доказательности C). С целью коррекции анемии в первую очередь необходимы оценка и коррекция дефицита витаминов и микроэлементов. С осторожностью возможно назначение эритропоэзстимулирующих агентов. Воздействие на иммунологические механизмы развития анемии достигается применением андрогенов, глюкокортикоидов. При наличии выраженного анемического синдрома проводятся гемотрансфузии.

Инфекционные осложнения.

Лейкопения и нейтропения, являющиеся иногда проявлениями заболевания обуславливают повышение частоты возникновения инфекционных осложнений у больных ПМФ. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у больных ПМФ часто протекают атипично. Так как повышение температуры, в том числе и фебрильное, может являться и симптомом опухолевой интоксикации, поэтому дебют инфекционных осложнений может быть пропущен.

До идентификации возбудителя, больным, в связи с частым наличием комбинированного иммунодефицита должна быть назначена эмпирическая антибактериальная терапия с использованием антибиотиков, перекрывающих весь спектр инфекционных возбудителей в максимальных дозах. Критерием эффективности эмпирической антибактериальной терапии является улучшение или стабилизация состояния больного, исчезновение клинических проявлений инфекции и лихорадки в течение 3-5 суток терапии. При недостаточном эффекте необходимо назначить другие антибиотики или их комбинацию с учетом клинических данных и результатов исследований микрофлоры на чувствительность к антибиотикам. После выявления возбудителя и определения его индивидуальной чувствительности антибактериальная терапия должна быть рационализирована выбором

наиболее эффективного препарата [138, 139, 140, 141, 142, 143].

В случае, когда идентификация возбудителя не принесла результат, а первоначальная схема эмпирической терапии неэффективна необходимо исключение вирусного и микотического генеза инфекционных осложнений. При ухудшении состояния больного после 4-го дня лихорадки должна назначаться антимикотическая терапия такими препаратами как итраконазол (обладает отрицательным инотропным действием), вориконазол, позаконазол, амфотерицин в различных модификациях, каспофунгин, микафунгин), особенно при отсутствии антимикотической профилактики перед началом лихорадки [144]. Противовирусная терапия, направленная против вирусов простого герпеса и цитомегаловируса (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, фамцикловир) может быть назначена до подтверждения серологическими или ПЦР методами при наличии характерных клинических признаков поражений (пузырьковые поражения кожи и слизистых, язвы с некрозом, эзофагит, атипичные легочные инфильтраты, ретинит) [145].

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении возможно использование Г-КСФ 5 мкг/кг/сут, а также человеческого иммуноглобулина в дозах 0,2-0,5 г/кг 3-5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и улучшения чувствительности к лекарственным препаратам [146].

Рекомендация (уровень доказательности С). У значительной части больных тщательные мероприятия по идентификации возбудителя при инфекционных осложнениях не приносят результатов. Необходимо обследование с идентификацией возбудителя и определением индивидуальной чувствительности. До получения результатов обследования или при отсутствии результатов должна быть назначена эмпирическая антибактериальная терапия с использованием антибиотиков, перекрывающих весь спектр инфекционных возбудителей в максимальных дозах, при необходимости, противовирусных и противогрибковых препаратов.

Тромбоцитопения и геморрагический синдром.

Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром в виде развития спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением продукции факторов свертывания печенью вследствие повреждения паренхимы очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии. Причинами развития тромбоцитопении при ПМФ могут быть уменьшение выработки тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального

гемопоеза и развитием фиброза костного мозга. Уменьшение числа тромбоцитов может происходить из-за их повышенной деструкции в селезенке вследствие гиперспленизма при спленомегалии и образования аутоантител к тромбоцитам и мегакариоцитам. Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома [147, 148]. Профилактика осложнений должна быть направлена на улучшение состояния сосудистой стенки с помощью назначения препаратов витамина С, аскорутина, этамзилата (дицинона) и исключения факторов риска – нормализация венозного давления (уменьшение портальной гипертензии с помощью бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), профилактики поражения слизистых (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата имеет кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений, к тому же при многократных трансфузиях может развиться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для коррекции ДВС-синдрома и нарушений плазменного звена гемостаза также применяют переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и введения рекомбинантных факторов свертывания [91].

Рекомендация (уровень доказательности С). Для профилактики кровотечений при тромбоцитопении необходимо применение гемостатиков, препаратов укрепляющих сосудистую стенку, коррекция сопутствующей патологии. При повышенном разрушении тромбоцитов в селезенке может быть проведена спленэктомия.

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 гемопоетических стволовых клеток (ГСК) [149, 150]. Наличие локальных клинических симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (в разовой дозе 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [151, 152, 153]. При скоплении жидкости в полостях возможно применение плевральных пункций и парацентеза с выполнением плевродеза.

Рекомендация (уровень доказательности D). Симптомы сдавления опухолевыми очагами могут быть купированы местным применением лучевой терапии. Скопление жидкости в полостях может быть купировано проведением пункций.

Мочекислый диатез (вторичная подагра).

Для профилактики данного осложнения в первую очередь следует контролировать уровень мочевой кислоты во время первичной диагностики и при проведении лечения до нормализации числа лейкоцитов и размеров селезенки. Предупредить проявление симптомов гиперурикемии может адекватная скорость лизиса опухоли гидратация с назначением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола в дозах 300-600 мг/сут с коррекцией дозы в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови.

При развитии подагрической атаки применяются нестероидные противовоспалительные средства перорально и местно на область сустава в виде мазей и гелей (Нимесулид, Целекоксиб, Мелоксикам, Диклофенак, Ибупрофен). При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками (Нитроксолин, Пипемидовая кислота, фитопрепараты толокнянки, брусники), при бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения уровня мочевой кислоты крови можно добиться применением афферентных методов – ультрафильтрации крови с криоплазмасорбцией.

Рекомендация (уровень доказательности D). Наличие опухолевой массы и лизис клеток при ПМФ может вызвать развитие гиперурикемии и вторичной подагры. Для профилактики ее развития необходим контроль уровня мочевой кислоты сыворотки крови, применение адекватной гидратации и аллопуринола. При развитии гиперурикемии и подагрической атаки показано применение нестероидных анальгетиков, аллопуринола, криоплазмасорбции.

Вторичный гемосидероз.

Длительное использование трансфузий в терапии ПМФ в связи с отсутствием в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени, при количестве трансфузий более 20-25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Терапию препаратом

Эксиджад рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной массы и более, или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л). Дозы (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально близко к дозе целой таблетки (125 мг, 250 мг, 500 мг).

Перегрузка железом может быть скорректирована применением хелаторной терапии [154]. Из хелаторов железа в настоящее время, в Российской Федерации зарегистрирован только Деферазирокс (Эксиджад). Широко применявшийся в прошлом дефероксамин снят с производства, а альтернативный деферазироксу препарат деферапирон в РФ не зарегистрирован.

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Эксиджад составляет 20 мг/кг массы тела. Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью уменьшения количества железа в организме, может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг. Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормальной концентрации железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 10 мг/кг.

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

Рекомендация (уровень доказательности C). Необходимость проведения гемотрансфузионной терапии обуславливает риск развития вторичного посттрансфузионного гемосидероза у больных ПМФ. Контроль содержания железа в организме (ферритин сыворотки крови, возможно проведение МРТ печени в T2 режиме) необходимо начинать после трансфузий более 20 доз эритроцитов. При наличии признаков перегрузки железом необходимо проведение хелаторной терапии под контролем уровня ферритина сыворотки крови, как указано выше.

МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПМФ

Для оценки эффективности терапии и выявления токсичности необходимо своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов, что позволит получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

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

Клинико-гематологический ответ оценивается по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови и может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [155]. Критерии определения клинико-гематологического ответа приведены в табл. 11.

Таблица 14.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ (ПМФ, пост-ИПМФ, пост-ЭТМФ).

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов		Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или снижение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги
Гемоглобин	≥ 120 г/л; для больных со стабильным $Hb > 110$ г/л не нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение $Hb \geq 20$ г/л, но ≤ 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях	Снижение $Hb \geq 20$ г/л или возникновение зависимости от трансфузий или повышение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях для больных, нуждающихся в гемотрансфузиях

Лейкоциты	$4 - 10 \times 10^9/\text{л}$	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при лейкоцитозе $> 20 \times 10^9/\text{л}$ или повышение более чем на $1 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при лейкопении $< 4 \times 10^9/\text{л}$	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	$150 - 450 \times 10^9/\text{л}$	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при тромбоцитозе $> 800 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при тромбоцитопении $< 100 \times 10^9/\text{л}$	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

Цитогенетический ответ (при наличии возможности проведения цитогенетического исследования) оценивается при цитогенетическом исследовании костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинной цитогенетики, скрытые аберрации) проводится FISH исследование [155].

Проведение трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизованной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [155].

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

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл.12. При необходимости (наличие осложнений) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной.

Таблица 15.

Частота динамического обследования больных ПМФ

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца. При проведении циторедуктивной терапии – первый месяц – еженедельно, затем 1 раз в месяц.
Биохимический анализ крови	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца.
Обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, трансферрин), фолиевая кислота, витамин В12	При развитии анемии.
Коагулограмма (АПТВ,	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в

протромбиновое время, МНО, фибриноген, Д-димер)	три месяца, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в месяц.
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год

Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

Согласно рекомендациям ВОЗ 2008г данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний – ИП, ЭТ, ПМФ.

Чаще всего эта категория используется:

1. При ранних стадиях манифестации – при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными, позволяющими верифицировать ту или иную нозологическую форму МПЗ.
2. При бластной фазе заболевания, без предшествующего анамнеза и установленного ранее диагноза миелопролиферативного заболевания.
3. При сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы.

МПЗ, неклассифицируемое, НЕ ДИАГНОСТИРУЕТСЯ:

- 1) при объеме трепанобиоптата костного мозга недостаточном для адекватного анализа;
- 2) при отсутствии предоставленных клиницистами клинических и лабораторных данных, при наличии предшествующей терапии цитостатиками или колониестимулирующими факторами;
- 3) при наличии реаранжировки генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR-ABL1*.

Лечение бластной фазы при трансформации МПЗ.

Диагноз. Бластная фаза МПЗ является терминальной стадией заболевания. Прогноз неблагоприятный - средняя продолжительность жизни составляет 6 месяцев [156]. Выживаемость большинства пациентов не превышает 1 года, при этом многие умирают в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию.

Сроки от момента дебюта заболевания до развития бластной фазы могут существенно

различаться от одного-двух до десятков лет. Такая разница в сроках развития бластной фазы может быть обусловлена неточностью установления сроков начала болезни.

В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения болезни оказывают системы стратификации IPSS, DIPSS, DIPSS+ [105].

Доказанных средств профилактики бластной фазы заболевания в настоящее время не разработано. В исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II показано, что первым средством, статистически значимо увеличивающим общую выживаемость больных по сравнению с традиционной терапией стали ингибиторы JAK2 (руксолитиниб) [136, 137]. Применение руксолитиниба при развитии бластной трансформации не рекомендовано.

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

Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монокимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и пр.), с целью улучшения качества жизни больного [91].

1. Гидроксимочевина 1000-2000 мг/сутки, перорально.
Меркаптопурин 50-100 мг/сутки, перорально.
2. Винкристин 0,5-1,0 мг в/в каждые 10 дней.
Цитарабин 20 мг 2 раза/день, п/к, 1-14 дни, через 30-45 дней.
Антрациклины: идарубицин 10 мг в/в, каждые 7 дней.
Циклофосфамид 200-400 мг в/в каждые 14 дней.
Бусульфан 2-4 мг/неделю, перорально.
Этопозид 50-100 мг/сутки, перорально.
3. Азацидин 75 мг/м² по 7 дней каждые 28 дней [125].
4. Химиотерапия по программе «7+3» или «5+2».

Рекомендация (уровень доказательности C). Бластная фаза является терминальной стадией МПЗ с выживаемостью в несколько месяцев от его начала. Единственное средство статистически значимо увеличивающие выживаемость до развития бластной фазы - ингибиторы JAK2 (руксолитиниб). Тем не менее, применение руксолитиниба при развитии бластной

трансформации не рекомендовано. В настоящее время не существует общепринятых стандартов лечения БФ. При сохранном состоянии больных могут применяться схемы химиотерапии острых лейкозов.

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У пациентов с МПЗ высокий риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации числа клеток периферической крови. У всех больных МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств необходима отмена антиагрегантов и циторедуктивных препаратов за 7-10 дней до операции.

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что достоверно сокращает число постоперационных осложнений. После операции обязательным является проведение профилактики тромбообразования с ежедневным контролем уровня тромбоцитов. Для всех больных ЭТ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов [157]. С учетом того, что при тромбоцитозе более высок риск как тромботических, так и геморрагических осложнений прием антиагрегантов и циторедуктивной терапии возобновляется как можно быстрее при устойчивом гемостазе и после заживления операционных ран [158].

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных МПЗ.

Течение ПМФ сопряжено с риском развития тромбозов и усилением тяжести сердечно-сосудистых заболеваний. Доказанными факторами риска тромбозов у больных ПМФ являются возраст старше 60 лет и наличие мутации JAK2 V617F, особенно в сочетании с лейкоцитозом [159]. Предполагается, что назначение гидроксимочевины и снижения уровня тромбоцитов, уменьшающие риски развития тромбозов при ЭТ и ИП будут давать аналогичный эффект и при ПМФ. Профилактика тромбообразования с помощью назначения антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты показана всем больным ПМФ при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [160]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов янускиназ, в частности руксолитиниба. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значительно снижал уровни лейкоцитов и тромбоцитов, с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки JAK2V617F [136, 137].

Вторичная профилактика после уже случившегося тромбоза сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания крови и назначению по показаниям

антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами под контролем свертывающей системы.

Рекомендация (уровень доказательности С). Течение ПМФ сопряжено с риском развития тромбозов обусловленного взаимоотношением индивидуальных факторов (возраст, атеросклероз, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний) и проявлений заболевания (лейкоцитоз, тромбоцитоз, мутация JAK2 V617F с изменением цитокинового профиля). Профилактика тромбозов с помощью антиагрегантов показана большинству больных ПМФ. Необходима коррекция сопутствующей патологии, нормализация показателей крови с помощью циторедуктивной терапии. Перспективой предупреждения тромбозов при ПМФ является применение ингибиторов янускиназ, снижающих аллельную нагрузку JAK2 V617F. После произошедшего тромбоза необходима профилактика его рецидивов.

Таблица 16.

УРОВЕНЬ ТРОМБОЦИТОВ	ФАКТОРЫ РИСКА тромбозов/кровотечений	АНТИКОАГУЛЯНТЫ	АНТИАГРЕГАНТЫ ГЕМОСТАТИКИ АНГИОПРОТЕКТОРЫ
До $1000 \times 10^9/\text{л}$	Без тромбозов в анамнезе	Нет	Ацетилсалициловая кислота (тромбоАСС – 50 мг, кардиомагнил 75 мг). При резистентности/непереносимости ацетилсалициловой кислоты – Плавикс 75 мг (плагрил 75 мг, Зилт 75 мг). Тикло 250 мг x 2 раза в день
	С наличием тромбозов в анамнезе	При ТГВ и ТЭЛА -Варфарин (МНО-1,5-2,0). При тромбозах воротной вены, с-ме Бадда-Киари: Сулодексид (Vessel) по 1 кап. x 2 раза в день	Ацетилсалициловая кислота (тромбоАСС – 100 мг, кардиомагнил 150 мг). При резистентности/непереносимости ацетилсалициловой кислоты – Клопидогрел 150 мг (плагрил 150 мг, Зилт 150 мг)
	С сердечно-сосудистыми заболеваниями	При стентировании, шунтировании: Сулодексид (Vessel) по 1 капс x 2 раза в день При МА, ОНМК и ОИМ в анамнезе: варфарин (МНО 1,5-2,0)	Ацетилсалициловая кислота (тромбоАСС – 100 мг, кардиомагнил 150 мг). При резистентности/непереносимости ацетилсалициловой кислоты – Плавикс 150 мг (плагрил 150 мг, Зилт 150 мг)

1000-2000 x 10 ⁹ /л	С угрозой тромбозов – гиперкоагуляционный синдром	НМГ (клексан 0,4 п/к, 1 р/день; фраксипарин 0,3 п/к 1 раз)	Ацетилсалициловая кислота (тромбоАСС – 100 мг, кардиомагнил 150 мг). При резистентности/непереносимости ацетилсалициловой кислоты – Плавикс 150 мг (плагрил 150 мг, Зилт 150 мг)
	С угрозой кровотечений-гипоагрегация тромбоцитов	Нет	Антистакс 2 капс в день
Более 2000 x 10 ⁹ /л	С угрозой кровотечений	Нет	Антистакс 2 капс в день
	С геморрагическим синдромом	Нет	Гемостатики: этамзилат (дицинон) 250мг таб х 3 раза в день + транексам 500 мг з 2-3 раза в день

Миелопролиферативные заболевания и беременность.

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

Ведение беременности при ЭТ и ИП

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

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери
- предшествующие геморрагии по причине основного заболевания (ИП/ЭТ)
- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием
 - значительные кровотечения до и после родов
 - тяжелая преэклампсия
 - необъяснимые невынашивания беременностей в первом триместре (≥ 3)
 - задержка внутриутробного роста плода
 - внутриутробная смерть или мертворождение (не выявлено другой причины)
 - отслойка плаценты
 - гипертромбоцитоз более 1000 x 10⁹/л

Алгоритм обследования предусматривает:

Динамический контроль показателей периферической крови с исследованием числа тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследованы содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели.

Исключение антифосфолипидного синдрома (волчаночный коагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутации генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, уровня гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности).

УЗИ плода дважды в каждом триместре.

Допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода с 22-й недели, каждые 4 недели.

Кардиотокография плода с 33 недели (33, 36, 38 недели).

В лечении больных МПЗ во время беременности отмечается аналогичная тактика, направленная на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В настоящее время применение не проникающих через плаценту и не обладающих тератогенным эффектом ЛС позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствовало сохранению беременности у пациенток.

Терапевтические возможности включают антитромботическое лечение, кровопускания при ИП и циторедуктивную терапию. Рекомендовано поддерживать уровень гематокрита в нормальных пределах, соответствующих беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и тромбоцитов, во втором триместре, число которых вновь повышается в послеродовом периоде, создавая повышенный риск тромбоза в первые шесть недель после родов. Тесный мониторинг числа клеток периферической крови важен в этот период.

Применение аспирина в низких дозах безопасно и необходимо при беременности. Мы рекомендуем, чтобы при отсутствии явных противопоказаний все пациенты с ИП и ЭТ должны принимать аспирин (тромбо-АСС, кардиомагнил) в дозе 75-100 мг в день в течение всей беременности. При планировании беременности аспирин нужно начать до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте. Начиная со дня родов, аспирин замещают профилактической дозой гепарина с низким молекулярным весом («низкомолекулярные гепарины»), который принимают до шести недель после родов. Число

клеток периферической крови необходимо контролировать каждую неделю для возможного эритроцитоза и тромбоцитоза.

Если у матери или плода есть риск осложнений (см. стратификацию риска), применение НМГ показано в течение всей беременности и в течение шести недель после родов. Дозы НМГ должны составлять надропарин (Фраксипарин®) 0,6мл (5700МЕ) 1 раз в сутки, эноксапарин (Клексан®) 40 мг(0,4мл) 1 раз в сутки) или далтепарин (Фрагмин®) по 5000 МЕ x2 раза в сутки.

В случае приема пациенткой циторедуктивных средств по показаниям, для исключения тератогенных эффектов, гидроксимочевина или анагрелид должны быть постепенно отменены за 3-6 месяцев до зачатия, то же приемлемо и для отцов. При необходимости продолжить циторедукцию назначением только ИФН-альфа.

Циторедуктивная терапия должна быть рекомендована, когда беременность классифицируют как высокий риск по приведенным выше критериям, когда уровень тромбоцитов более $1000 - 1500 \times 10^9/\text{л}$ при наличии наследственных факторов тромбофилии или сердечно-сосудистых явлений. Препаратом выбора является ИФН-альфа, который считается безопасными.

Вскармливание грудным молоком возможно при гепаринотерапии, но противопоказано при приеме циторедуктивных средств, включая ИФН-альфа.

Рекомендации: всем беременным с тромбоцитозом назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-100 мг,

При уровне тромбоцитоза более $600 \times 10^9/\text{л}$ вводят рекомбинантный интерферон-альфа 3 млн МЕ в день, позволяющий поддерживать число тромбоцитов $200-300 \times 10^9/\text{л}$.

При тромбоцитозе более $400 \times 10^9/\text{л}$ терапию ИФН-альфа продолжают, если это лечение проводилось еще до беременности и / или существует высокий тромбогенный риск.

Антикоагулянты прямого действия (изкомолекулярный гепарин) по показаниям приотклонениях в плазменном звене гемостаза: в случае развития гиперкоагуляции, не характерной для определенного срока беременности, при признаках активации внутрисосудистого свертывания крови, а также при наличии дополнительных факторов свертывания, фолиевая кислота.я наследственной и приобретенной тромбофилии.

Витамины группы В: пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота.

Профилактика тромбоэмболических осложнений перед родоразрешением:

Медицинский компрессионный трикотаж.

Прием ацетилсалициловой кислоты отменить за 2 недели до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства.

Регионарную анестезию можно проводить не ранее чем через 12 часов после последней профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов.

При плановом кесаревом сечении прекратить введение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах за 24 часа до и возобновить через 3 часа после его окончания (или через 4 часа после удаления эпидурального катетера).

Терапия в послеродовом периоде:

Все пациентки получают ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-100 мг.

Введение ИНФ-альфа продолжают, если лечение начато во время беременности и / или существовал высокий тромбогенный риск.

При наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске назначают низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах в течение 6 недель послеродового периода.

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

Осложнения и побочные эффекты лечения.

При адекватно подобранном лечении возможны нормальная беременность и роды. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПЗ не отличается от аналогичных показателей в общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения хронических миелопролиферативных заболеваний 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 возникновением симптомов нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения показателей крови на протяжении нескольких лет. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

При ПМФ, как и при развитии Пост-ИП МФ и Пост-ЭТ МФ типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, возникновением симптомов опухолевой интоксикации, развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения костного мозга в виде нарастания фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза заболевания.

Диагноз Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, а также обнаружение точечной мутации *JAK2 V617F* в гене янускиназы рецептора эритропоэтина или других признаков клональных изменений гемопоэза), также важным является исключение других заболеваний как причины изменений системы крови.

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

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

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

Основными методами терапии являются: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатиками, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикоидами; коррекция осложнений заболевания с помощью лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемокомпонентов. Единственным радикальным методом лечения Ph-негативных МПЗ остается аллогенная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток), имеющая ограниченную область применения в связи с риском летальности и серьезных осложнений.

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

Литература.

1. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. // *Blood*. - 2009. - Т.114. №5. - С.937-951.
2. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs / Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., et al. // *Blood*. - 2008. - Т.112. №1. - С.45-52.
3. Tefferi F. the history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leykemia* 2008; 22:3-13.
4. Jones, A.V. Cross et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders / A.V.Jones, S. Kreil, K. Zoi et al. // *Blood*. - 2005. - Vol.106 №6. - P.2162-2168.
5. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on *JAK2 V617F* mutation status: a prospective study / Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., et al. // *The Lancet*. - 2005. - Т.366. №9501. - С.1945-1953.
6. Tefferi A. Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the *JAK2 V617F* Era / Tefferi A. // *ASH Education Program Book*. - 2006. - Т.2006. №1. - С.240-245.
7. Vannucchi A.M., Pieri L. and Guglielmelli P. *JAK2* allele burden in the myeloproliferative neoplasms: effects on phenotype, prognosis and change with treatment / Vannucchi A.M., Pieri L. and Guglielmelli P. // *Therapeutic Advances in Hematology*. - 2011. - Т.2. №1. - С.21-32.
8. 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;21:1960–1963.
9. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: A critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299–1307.
10. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092–1097
11. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8520-30.
12. Campbell PJ, Scott LM, Baxter EJ, Bench AJ, Green AR, Erber WN. Methods for the detection of the JAK2 V617F mutation in human myeloproliferative disorders. *Methods Mol Med*. 2006;125:253-64.

13. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Am J Hematol* 2011;86:701–702.
14. Ohashi H, Arita K, Fukami S, et al. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol* 2009;90:431–432.
15. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 2008;112:141–149.
16. Ding J, Komatsu H, Wakita A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood* 2004;103:4198–4200.
17. Liu K, Martini M, Rocca B, et al. Evidence for a founder effect of the MPLS505N mutation in eight Italian pedigrees with hereditary thrombocythemia. *Haematologica* 2009;94:1368–1374.
18. Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: Comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia* 2011;25:1834–1839.
19. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood* 2008;112:844–847.
20. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, et al. Anaemia characterizes patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol* 2007; 137:244–247.
21. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857–5859.
22. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: The impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010;24:1574–1579.
23. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117:2813–2816.
24. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, Marfisi RM, Finazzi G, Guerini V, Fabris F, Randi ML, De Stefano V, Caberlon S, Tafuri A, Ruggeri M, Specchia G, Liso V, Rossi E, Pogliani E, Gugliotta L, Bosi A, Barbui T Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):840-6. Epub 2007 Mar 22.
25. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms.// *N Engl J Med*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].
26. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2.// *N Engl J Med*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].
27. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia* 2010;24:1302–1309.
28. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23:905–911.
29. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:743–755.
30. Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, et al. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2011;25:1217–1219
31. Guglielmelli P, Biamonte F, Score J, Hidalgo-Curtis C, Cervantes F, Maffioli M, Fanelli T, Ernst T, Winkelmann N, Jones AV, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Villani L, Bosi A, Barosi G, Cross NC, Vannucchi AM EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5227-34. doi: 10.1182/blood-2011-06-363424. Epub 2011 Sep 14.
32. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:743–755.
33. Varricchio L., Mancini A. and Anna Rita Migliaccio. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis.// *Expert Rev Hematol*. Author manuscript; 2009; June 1. 2(3). PP.315-334].
34. Tefferi A., Pathogenesis of Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(33): p. 8520-8530.
35. Cho S.Y., M. Xu, J. Roboz, M. Lu, J. Mascarenhas, and R. Hoffman, The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Research*, 2010. 70(8): p. 3402-3410.
36. Massa M., V. Rosti, I. Ramajoli, R. Campanelli, A. Pecci, G. Viarengo, V. Meli, M. Marchetti, R. Hoffman, and G. Barosi, Circulating CD34+, CD133+, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2–Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(24): p. 5688-5695.

37. Schmitt A., H. Jouault, J. Guichard, F. Wendling, A. Drouin, and E.M. Cramer, Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood*, 2000. 96(4): p. 1342-1347.
38. Cervantes F., A. Alvarez-Larrán, C. Talarn, M. Gómez, and E. Montserrat, Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *British Journal of Haematology*, 2002. 118(3): p. 786-790.
39. Passamonti F., E. Rumi, L. Arcaini, E. Boveri, C. Elena, D. Pietra, S. Boggi, C. Astori, P. Bernasconi, M. Varettoni, E. Brusamolino, C. Pascutto, and M. Lazzarino, Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*, 2008. 93(11): p. 1645-1651.
40. Wolanskyj A.P., S.M. Schwager, R.F. McClure, D.R. Larson, and A. Tefferi, Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade: Life Expectancy, Long-term Complication Rates, and Prognostic Factors. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006. 81(2): p. 159-166.
41. Kiladjian J.-J., J.-D. Rain, J.-F. Bernard, J. Briere, C. Chomienne, and P. Fenaux, Long-Term Incidence of Hematological Evolution in Three French Prospective Studies of Hydroxyurea and Pipobroman in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 2006. 32(04): p. 417-421.
42. Passamonti F., E. Rumi, L. Arcaini, E. Boveri, C. Elena, D. Pietra, S. Boggi, C. Astori, P. Bernasconi, M. Varettoni, E. Brusamolino, C. Pascutto, and M. Lazzarino, Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*, 2008. 93(11): p. 1645-1651.
43. Tefferi, A. Circulating Interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 Levels Are Independently Prognostic in Primary Myelofibrosis: A Comprehensive Cytokine Profiling Study / A.Tefferi, R.Vaidya, D.Caramazza et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. - Vol.29 №10. - P.1356-1363.
44. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092–1097.
45. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004;89: 1194–1198.
46. Crisa E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol* 2010;89:691–699.
47. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: Prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619–621.
48. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494–1502.
49. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128–5133; quiz 5252.
50. Tefferi A. et.al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management.// *American Journal of Hematology*. 2012 (87). 285-293.
51. Barbui T, Barosi G., Birgegard G. et.al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet.//*JCO*. 2011. 29(6). 761-770.
52. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:589604.J.
53. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981–985.
54. Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: Critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011;25:218–225
55. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789–796.
56. Barbui T.et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *JCO*, 2011. 29(6): p. 761-770.
57. Verstovsek S. et al. Long-Term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012. 120(21): p. 804
58. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *New Engl J Med* 2013;368:22–33.
59. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114–124.
60. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595–3603

61. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:285–288
62. Ayalew Tefferi Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management *American Journal of Hematology* Volume 88, Issue 6, pages 507–516, June 2013
63. Passamonti F How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):275-84. doi: 10.1182/blood-2012-02-366054. Epub 2012 May 18
64. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997 Jan;34(1):17-23.
65. Barosi G. et al A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *British Journal of Haematology*, 2010. **148**(6): p. 961-963.
66. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009;**27**(32):5418-5424.
67. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008 Nov;22(11):1990-8. doi: 10.1038/leu.2008.280. Epub 2008 Oct 9
68. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: A randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer* 1981;44:75–80.
69. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4778-81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891. Epub 2013 Apr 16.
70. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995. *American Journal of Hematology*, 1999. 61(1): p. 10-15.
71. Tefferi A., L.A. Solberg, and M.N. Silverstein, A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*, 2000. 109(2): p. 141-149.
72. Alvarez-Larran A., F. Cervantes, B. Bellosillo, et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006. 108(11): p. 3598-.
73. Palandri F., N. Polverelli, E. Ottaviani, F. Castagnetti, M. Bacarani, and N. Vianelli, Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. *Haematologica*, 2010. 95(6): p. 1038-1040.
74. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995. *American Journal of Hematology*, 1999. 61(1): p. 10-15.
75. Shuvaev V.A. Essential thrombocythemia - population analysis, a single center 10-years' experience. / V.A.Shuvaev, A.S.Abdulkadyrova, I.S.Martynkevich et al. ELN Frontiers Meeting «New Frontiers of Myeloid Neoplasias» 11-13 October, 2013, Prague, Czech Republic// ELN Information letter October 2013. – p.21
76. Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman JW, et al. Bone marrow fibrosis and diagnosis of essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2009;**27**:e220–221; author reply e222–223.
77. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2008;**93**:34–40.
78. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol* 2010;**85**:62–69.
79. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995. *American Journal of Hematology*, 1999. 61(1): p. 10-15.
80. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;**116**:1205–1210; quiz 1387.
81. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;**17**:528–544.
82. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med* 1985;**102**:466–471.

83. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004 Jan 8;350(2):114-24.
84. Kayacioglu I, Gunay R, Saskin H, et al. The role of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the prevention of early-phase graft occlusion due to reactive thrombocytosis after coronary artery bypass operation. *Heart Surg Forum* 2008;11:E152–E157.
85. Solberg Jr L.A., A. Tefferi, K.J. Oles, J.S. Tarach, R.M. Pettitt, L.A. Forstrom, and M.N. Silverstein, The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *British Journal of Haematology*, 1997. 99(1): p. 174-180.
86. Harrison C.N., P.J. Campbell, G. Buck, K. Wheatley, C.L. East, D. Bareford, B.S. Wilkins, J.D. van der Walt, J.T. Reilly, A.P. Grigg, P. Revell, B.E. Woodcock, and A.R. Green, Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(1): p. 33-45.
87. Storen E.C. and A. Tefferi, Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*, 2001. 97(4): p. 863-866.
88. John Mascarenhas, Mark L. Heaneyb, Vesna Najfelda 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 Research Volume 36, Issue 12*, Pages 1500-1504, December 2012
89. Hans Kreipe & Kais Hussein & Gudrun Göhring & Brigitte Schlegelberger Progression of myeloproliferative neoplasms to myelofibrosis and acute leukaemia *J Hematopathol* (2011) 4:61–68
90. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A, Tefferi A; International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia.* 2008 Feb;22(2):437-8. Epub 2007 Aug 30.
91. Абдулкадыров, К.М. Клиническая гематология : справочник. / К.М.Абдулкадыров. - СПб: Питер Принт, 2006. – 843с.
92. Абдулкадыров, К.М. Хронический лейкоз-ретикулоз (некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения). Автореф.дисс.док.мед.наук. / К.М.Абдулкадыров. – Л., 1973. – 73с.
93. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И.Воробьев. - М.: Ньюдиамед, 2003. - С.9-15.
94. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, Bogani C, Ferrini PR, Rambaldi A, Guerini V, Bosi A, Barbui T; MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):1952-9. Epub 2007 Jul 12.
95. Tefferi A., Huang J., Schwager S. et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer* 2007; 109: 2083–8.
96. Абдулкадыров К.М. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза / К.М.Абдулкадыров, В.А.Шуваев, И.С.Мартынкевич // Вестник Гематологии.- 2013.- Т.9.- №3. С.44-78
97. Strasser-Weippl K, Steurer M, Kees M, Augustin F, Tzankov A, Dirnhofer S, Fiegl M, Simonitsch-Klupp I, Zojer N, Gisslinger H, Ludwig H. Age and hemoglobin level emerge as most important clinical prognostic parameters in patients with osteomyelofibrosis: introduction of a simplified prognostic score. *Leuk Lymphoma.* 2006 Mar;47(3):441-50.
98. Cervantes, F. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment / F.Cervantes, B.Dupriez, A.Pereira et al. // *Blood.* - 2009. – Vol.113 №13. - P.2895-2901.
99. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, Tefferi A Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010 Oct 14;116(15):2857-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
100. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):771-5.
101. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010 Dec;89(12):1233-7. doi: 10.1007/s00277-010-1019-9. Epub 2010 Jun 22.
102. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):33-45.
103. Ianotto JC, Kiladjan JJ, Demory JL, Roy L, Boyer F, Rey J, Dupriez B, Berthou C, Abgrall JF. PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and

- France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM). *Br J Haematol.* 2009 Jul;146(2):223-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07745.x. Epub 2009 May 26.
104. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, Rambaldi A, Lo Coco F, Antonioli E, Pieri L, Pancrazzi A, Ponziani V, Delaini F, Longo G, Ammatuna E, Liso V, Bosi A, Barbui T, Vannucchi AM. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood.* 2009 Aug 20;114(8):1477-83. doi: 10.1182/blood-2009-04-216044. Epub 2009 Jun 23.
 105. Gangat, N. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status / N.Gangat, D.Caramazza, R.Vaidya et al. // *Journal of Clinical Oncology.* - 2011. – Vol.29 №4. P.392-397.
 106. Gangat N. 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, *JCO*, 2010 Vol 29, N 4, pp 392-397
 107. Ditschkowski M. et.al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis, *Haematologica* 2012;97(10):1574-1581.
 108. Barbui T. et.al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, *JCO* 2011 Vol 29, N 6, pp 761-770
 109. Kröger N. et.al., Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Blood* 2009 114: 5264-5270
 110. Ballen K., How to manage the transplant question in myelofibrosis, *Blood Cancer Journal*, 2012 2, e59 doi:10.1038/bcj.2012.3
 111. Kennedy J. A et.al., Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, *Blood*, 2013 121: 2725-2733
 112. Barosi, G. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET) / G.Barosi, D.Bordessoule, J.Briere et al. // *Blood.* - 2005. – Vol.106 №8. - P.2849-53.
 113. Huang, J. Erythropoiesis Stimulating Agents and the Risk of Leukemic Transformation in Primary Myelofibrosis / J.Huang, C.-Y.Li, R.A.Mesa et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts.* - 2007. – Vol.110 №11. - P.554.
 114. Barosi, G. Therapeutic approaches in myelofibrosis / G.Barosi, V.Rosti, A.M.Vannucchi // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* - 2011. – Vol.12 №(10). - P.1597-1611. Tefferi, A. How I treat myelofibrosis / A.Tefferi // *Blood.* - 2011. – Vol.117 №13. - P.3494-3504.
 115. Cervantes, F. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature / F.Cervantes, A.Alvarez-Larrán, J.-C.Hernández-Boluda et al. // *British Journal of Haematology.* - 2004. – Vol.127 №4. - P.399-403.
 116. Mesa, R.A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia/ R.A.Mesa, D.P.Steensma, A.Pardanani et al. // *Blood.* – 2003. – Vol.101 №7. - P.2534-2541.
 117. Mesa, R.A. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903 / R.A.Mesa, X.Yao, L.D.Cripe et al. // *Blood.* - 2010. – Vol.116 №22. - P.4436-4438.
 118. Quintás-Cardama, A. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis / A.Quintás-Cardama, H.M.Kantarjian, T.Manshuri et al. // *Journal of Clinical Oncology.* - 2009. – Vol.27 №28. - P.4760-4766.
 119. Quintas-Cardama, A. Phase II Study of Lenalidomide and Prednisone for Patients with Myelofibrosis / A.Quintas-Cardama, A.Tefferi, D.Thomas et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts.* - 2007. Vol.110 №11. P.3545.
 120. Besa, E.C. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival / E.C.Besa, P.C.Nowell, N.L.Geller, F.H.Gardner // *Cancer.* - 1982. Vol.49 №2. - P.308-313.
 121. Branda, R.A. Randomized Study of Nandrolone Therapy for Anemias Due to Bone Marrow Failure / R.A.Branda, T.W.Amsden, H.S.Jacob // *Arch Intern Med.* - 1977. – Vol.137 №1. - P.5.
 122. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):771-5.
 123. Quintás-Cardama, A Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms / A.Quintás-Cardama, S. Verstovsek // *Cancer.* - 2012. Vol.118 №4. - P.870-877.

124. Mesa, R.A. Associations Between Improvements in Myelofibrosis (MF) Symptoms and Quality of Life Measures with Splenomegaly Reduction in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of the JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib Versus Placebo in Patients with MF / R.A.Mesa, J.Gotlib, V.Gupta et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. - 2011. – Vol.118 №21. - P.3842.
125. Verstovsek, S. Adverse events (AEs) and the return of myelofibrosis (MF)-related symptoms after interruption or discontinuation of ruxolitinib (RUX) therapy / S.Verstovsek, R.A.Mesa, J.R.Gotlib et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2012. Vol.30 №15_suppl (May 20 Supplement). - P.6624.
126. Verstovsek, S. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls / S.Verstovsek, H.M.Kantarjian, Z.Estrov et al. // Blood. - 2012. – Vol.120 №6. - P.1202-1209.
127. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. Blood. 2000 Apr 1;95(7):2226-33.
128. Feldman LS, Demyttenaere SV, Polyhronopoulos GN, Fried GM. Refining the selection criteria for laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008 Feb;18(1):13-9. doi: 10.1089/lap.2007.0050.
129. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Eur J Haematol. 2005 Feb;74(2):117-20.
130. Mesa, R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis / R.A.Mesa // Blood. - 2009. – Vol.113 №22. - P.5394-5400.
131. А. Л. Меликян Л. Ю. Колосова М. А. Соколова А. М. Ковригина М. А. Силаев Е. А. Гилязитдинова Э. Г. Гемджян С. Р. Карагюлян. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Тер.архив. 2013 №8 с. 69-76.
132. A.L. Melikyan, Kovrigina A.M., Sokolova M.A., Kolosova L.U., Silaev M.A., Gilyazitdinova E.A., Subortseva I.N., Gemdjian E.G., Karagulyan S.R, Savchenko V.G. The Role Of Splenectomy In The Treatment Of Myelofibrosis Blood 2013.
133. Alvarez-Larrán A, Abraldes JG, Cervantes F, Hernández-Guerra M Portal hypertension secondary to myelofibrosis: a study of three cases. Am J Gastroenterol. 2005 Oct;100(10):2355-8.
134. Doki N, Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. Intern Med. 2007;46(4):187-90. Epub 2007 Feb 15.
135. Barosi G, Ambrosetti A, Buratti A, Finelli C, Liberato NL, Quaglini S, Ricetti MM. Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: pretreatment variables and outcome prediction. Leukemia. 1993 Feb;7(2):200-6.
136. Harrison, C. N. 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) / C.N.Harrison, J.Kiladjan, H.K.Al-Ali et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2011. – Vol.29 №15_suppl (May 20 Supplement). - P.LBA6501.
137. Verstovsek, S. Consistent Benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume Reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: Results From COMFORT-I / S.Verstovsek, R.A.Mesa, J.Gotlib et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. - 2011. – Vol.118 №21. - P. 278.
138. Baden, L.R. Prophylactic Antimicrobial Agents and the Importance of Fitness. / L.R.Baden // New England Journal of Medicine. - 2005. – Vol.353 №10. - P.1052-1054.
139. Cullen, M. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas / M.Cullen, N.Steven, L.Billingham et al. // New England Journal of Medicine. - 2005. – Vol.353 №10. - P.988-998.
140. Elliott, M.A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia / M.A.Elliott, M.G.Chen, M.N.Silverstein et al. // British Journal of Haematology,. - 1998. – Vol.103 №2. - P.505-511.
141. Elting, L.S. Outcomes of Bacteremia in Patients with Cancer and Neutropenia: Observations from Two Decades of Epidemiological and Clinical Trials / L.S.Elting, E.B.Rubenstein, E.B.Rolston et al // Clinical Infectious Diseases. - 1997. – Vol.25(2). - P.247-259.
142. Freifeld A., D. Marchigiani, T. Walsh, S. Chanock, L. Lewis, J. Hiemenz, S. Hiemenz, J.E. Hicks, V. Gill, S.M. Steinberg, and P.A. Pizzo, A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients with Neutropenia during Cancer Chemotherapy. New England Journal of Medicine, 1999. 341(5): p. 305-311.
143. Gilbert, D. The Sanford guide to antimicrobial therapy/ D.N Gilbert, R.C.Moellering, // VT: Sanford Publishers Hyde Park, 2007. – 358p.
144. Boogaerts, M. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous Amphotericin B Deoxycholate as Empirical Antifungal Therapy for Persistent Fever in Neutropenic Patients with Cancer Who Are Receiving Broad-Spectrum

- Antibacterial Therapy A Randomized, Controlled Trial / M.Boogaerts, D.J.Winston, E.J.Bow et al. // *Annals of Internal Medicine*. - 2001. – Vol.135 №6. - P.412-422.
- 145.Wade, J.C. Intravenous Acyclovir to Treat Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infection After Marrow Transplantation A Double-Blind Trial / J.C.Wade, B.Newton, C.McLaren et al. // *Annals of Internal Medicine*. - 1982. – Vol.96 №3. - P.265-269.
- 146.Smith, T.J. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline / T.J.Smith, J.Khatcheressian, G.H.Lyman et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2006. – Vol.24 №19. - P.3187-3205.
- 147.Harrison, C. N. 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) / C.N.Harrison, J.Kiladjan, H.K.Al-Ali et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. – Vol.29 №15_suppl (May 20 Supplement). - P.LBA6501.
- 148.Verstovsek, S. Consistent Benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume Reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: Results From COMFORT-I / S.Verstovsek.
- 149.Cho, S.Y. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms / S.Y.Cho, M.Xu, J.Roboz et al. // *Cancer Research*. - 2010. – Vol.70 №8. P.3402-3410.
- 150.Massa, M. Circulating CD34+, CD133+, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2–Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia / M.Massa, V.Rosti, I.Ramajoli et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. – Vol.23 №24. - P.5688-5695.
- 151.Koch, C.A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment / C.A.Koch, C.Y.Li, R.A.Mesa // *Mayo Clin Proc*. - 2003. – Vol.78. - P.1223-1233.
- 152.Neben-Wittich, M.A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy / M.A.Neben-Wittich, P.D.Brown, A.Tefferi // *American Journal of Hematology*. - 2010. – Vol.85 №10. - P.808-810.
- 153.Steensma, D.P. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia / D.P.Steensma, C.C.Hook, S.L.Stafford et al. // *British Journal of Haematology*. - 2002. – Vol.118 №3. - P.813-816.
- 154.Kwiatkowski, J.L. Management of transfusional iron overload - differential properties and efficacy of iron chelating agents. / J.L.Kwiatkowski // *J Blood Med*. - 2011. – №2. - P.135-49.
- 155.Ayalew Tefferi,¹ Francisco Cervantes,² Ruben Mesa, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report.
- 156.Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8.
- 157.Barbui, T. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet / T.Barbui, G. Barosi, G. Birgegard et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. - Vol.29 №6. - P.761-770.
- 158.Fenaux, P. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases / P.Fenaux, M. Simon, M.T. Caulier, et al. // *Cancer*. - 1990. - Vol.66 №3. - P.549-556.
- 159.Barbui, T. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors / T.Barbui, A.Carobbio, F.Cervantes et al. // *Blood*. - 2010. – Vol.115 №4. - P.778-782.
- 160.Vannucchi, A.M. Management of Myelofibrosis / A.M.Vannucchi // *ASH Education Program Book*. – 2011. - №1. - P.222-230.