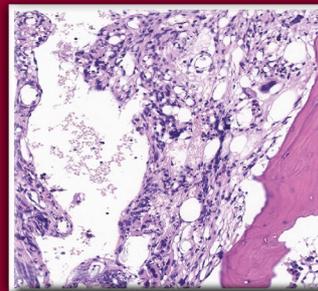
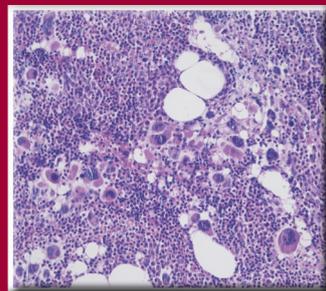
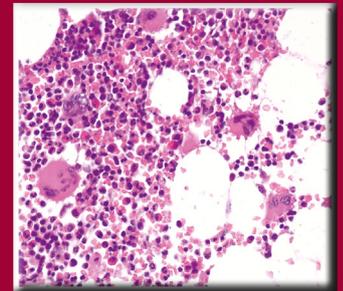
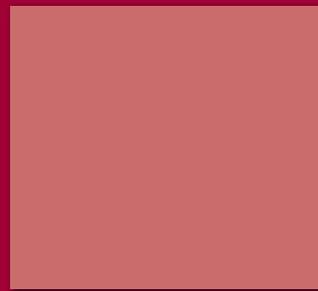
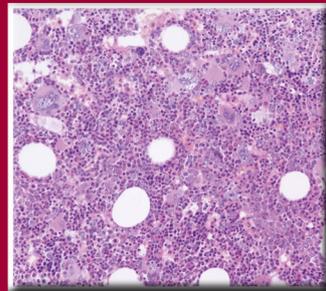


# ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

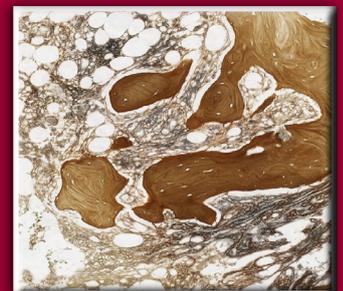
Фундаментальные исследования и клиническая практика

Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika



**Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.)**

*А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа, В.В. Байков, О.Ю. Виноградова, С.В. Грицаев, Т.И. Ионова, П.И. Кузнецова, Л.А. Кузьмина, И.С. Мартынкевич, Т.А. Митина, Е.С. Полушкина, Т.И. Поспелова, М.А. Соколова, А.Б. Судариков, М.М. Танашян, А.Г. Туркина, Ю.В. Шатохин, Р.Г. Шмаков, Е.Н. Паровичникова*



**Clinical Oncohematology.  
Basic Research and Clinical Practice**

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## NATIONAL CLINICAL GUIDELINES

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334>

### Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.)

### National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2024)

А.Л. Меликян<sup>1</sup>, И.Н. Суборцева<sup>1</sup>,  
А.М. Ковригина<sup>1</sup>, В.А. Шуваев<sup>2,3</sup>,  
Е.В. Морозова<sup>4</sup>, Е.Г. Ломаиа<sup>5</sup>, В.В. Байков<sup>4</sup>,  
О.Ю. Виноградова<sup>6</sup>, С.В. Грицаев<sup>7</sup>,  
Т.И. Ионова<sup>8</sup>, П.И. Кузнецова<sup>9</sup>, Л.А. Кузьмина<sup>1</sup>,  
И.С. Мартынкевич<sup>12</sup>, Т.А. Митина<sup>10</sup>,  
Е.С. Полушкина<sup>11</sup>, Т.И. Поспелова<sup>12</sup>,  
М.А. Соколова<sup>1</sup>, А.Б. Судариков<sup>1</sup>,  
М.М. Танащян<sup>9</sup>, А.Г. Туркина<sup>1</sup>, Ю.В. Шатохин<sup>13</sup>,  
Р.Г. Шмаков<sup>14</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>

A.L. Melikyan<sup>1</sup>, I.N. Subortseva<sup>1</sup>,  
A.M. Kovrigina<sup>1</sup>, V.A. Shuvaev<sup>2,3</sup>,  
E.V. Morozova<sup>4</sup>, E.G. Lomaia<sup>5</sup>, V.V. Baykov<sup>4</sup>,  
O.Yu. Vinogradova<sup>6</sup>, S.V. Gritsaev<sup>7</sup>,  
T.I. Ionova<sup>8</sup>, P.I. Kuznetsova<sup>9</sup>, L.A. Kuzmina<sup>1</sup>,  
I.S. Martynkevich<sup>12</sup>, T.A. Mitina<sup>10</sup>,  
E.S. Polushkina<sup>11</sup>, T.I. Pospelova<sup>12</sup>,  
M.A. Sokolova<sup>1</sup>, A.B. Sudarikov<sup>1</sup>,  
M.M. Tanashyan<sup>9</sup>, A.G. Turkina<sup>1</sup>, Yu.V. Shatokhin<sup>13</sup>,  
R.G. Shmakov<sup>14</sup>, E.N. Parovichnikova<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

<sup>4</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>4</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

<sup>5</sup> VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

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

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

<sup>7</sup> ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, корп. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>7</sup> City Hospital No. 15, 4 korp 1 Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>8</sup> Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», наб. реки Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 190103

<sup>8</sup> NI Pirogov Clinic for High Medical Technology, Saint Petersburg State University, 154 Fontanki nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 190103

<sup>9</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Волоколамское ш., д. 80, Москва, Российская Федерация, 125367

<sup>9</sup> Research Center for Neurology, 80 Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation, 125367

<sup>10</sup> NF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

<sup>11</sup> VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akademika Oparina ul., Moscow, Russian Federation, 117997

<sup>10</sup> ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

<sup>11</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

<sup>12</sup> ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Нахичеванский пер., д. 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

<sup>14</sup> ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», д. 22А, ул. Покровка, Москва, Российская Федерация, 101000

<sup>12</sup> Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

<sup>13</sup> Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskii per., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

<sup>14</sup> VI Krasnopolskii Moscow Regional Research Center for Obstetrics and Gynecology, 22A Pokrovka ul., Moscow, Russian Federation, 101000

## РЕФЕРАТ

Разработка Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных новообразований необходима для обеспечения информационной поддержки принятия врачом решений в отношении диагностики, лечения, профилактики и реабилитации на основе принципов доказательной медицины в целях обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации. Клинические рекомендации важны для выбора оптимальных методов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики в рамках оказания медицинской помощи пациенту, разработки критериев оценки качества медицинской помощи, стандартов медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи, создания стандартов оснащения и управления лечебно-диагностическим процессом, обеспечения непрерывного медицинского образования и повышения квалификации медицинских работников. В 2013 г. была создана рабочая группа по разработке и оформлению клинических рекомендаций, посвященных лечению пациентов с миелопролиферативными новообразованиями. Впервые рекомендации были опубликованы в 2014 г., в дальнейшем они модифицировались и переиздавались. Динамичное развитие современной гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний, а также внедрения новых методов диагностики и лечения в клиническую практику. В этой связи клинические рекомендации — это динамический документ, постоянно совершенствующийся, развивающийся, обновляющийся в соответствии с научными достижениями и новыми требованиями специалистов, которые непосредственно занимаются лечебной деятельностью. Настоящая редакция представляет собой обновленный вариант клинических рекомендаций, в котором представлена актуальная информация, отражающая вопросы классификации, диагностики, определения прогноза, современных методов лечения, оценки их эффективности и переносимости. Рекомендации предназначены для онкологов, гематологов, администраторов здравоохранения, студентов медицинских вузов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, прогноз, гидроксикарбамид, интерферон α-2b, руксолитиниб, федратиниб, анагрелид.

## ABSTRACT

The development of National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms provides the knowledge basis for decision making in diagnosis, therapy, prevention, and rehabilitation in compliance with evidence-based medicine principles in order to ensure appropriate medical care in a particular clinical setting. The clinical guidelines underly the choice of optimal methods of diagnosis, therapy, prevention, and rehabilitation as part of a patient's medical care, the development of criteria for the assessment of medical care quality, medical care standards, medical care procedures, setting standards on equipment and management of diagnostic and therapeutic procedures, and provision of continuous medical education and advanced training for healthcare professionals. In 2013, a working group was formed to develop and formulate clinical guidelines on the treatment of myeloproliferative neoplasms. These guidelines were first published in 2014, afterwards they were revised and republished. The dynamic development of current hematology presupposes constant updating of knowledge and implementation of new diagnosis and treatment methods in clinical practice. In this context, clinical guidelines present a dynamic document to be continuously amended, expanded, and updated in accordance with scientific findings and new requirements of specialists who are directly involved in treatment activities. The present edition is an upgraded version of clinical guidelines with updated information on classification, diagnosis, prognosis, current methods of therapy, and their efficacy and tolerability assessment. The guidelines are intended for oncologists, hematologists, healthcare executives, and medical students.

**KEYWORDS:** myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, prognosis, hydroxyurea, interferon α-2b, ruxolitinib, fedratinib, anagrelide.

**Получено:** 29 марта 2024 г.

**Принято в печать:** 15 июня 2024 г.

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

*Для цитирования:* Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). Клиническая онкогематология. 2024;17(3):291–334. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334.

**Received:** March 29, 2024

**Accepted:** June 15, 2024

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

*For citation:* Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2024). Clinical oncohematology. 2024;17(3):291–334. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334. (In Russ).



## СОДЕРЖАНИЕ

<b>АВТОРЫ</b> .....	295
<b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	296
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	297
<b>1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ</b>	
<b>Ph-НЕГАТИВНЫХ МПН</b> .....	297
<b>2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</b> .....	298
<b>3. КЛАССИФИКАЦИЯ</b> .....	298
<b>4. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ</b> .....	299
4.1. Клиническая картина .....	299
4.2. План обследования при диагностике ИП .....	299
4.2.1. Исследования, необходимые для постановки диагноза .....	299
4.2.2. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики, определения прогноза и тактики лечения ИП .....	299
4.3. Диагностические критерии ИП .....	300
4.4. Прогноз .....	300
4.4.1. Стратификация риска тромботических осложнений при ИП .....	301
4.4.2. Оценка общей выживаемости при ИП .....	301
4.5. Лечение ИП .....	301
4.5.1. Цели терапии ИП .....	301
4.5.2. Суммированные рекомендации по лечению ИП (для всех больных) .....	301
4.5.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ИП из группы низкого риска тромботических осложнений .....	302
4.5.4. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ИП из групп промежуточного и высокого риска тромботических осложнений .....	302
4.5.5. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения при ИП .....	302
4.6. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП .....	304
<b>5. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ</b> .....	304
5.1. Клиническая картина .....	304
5.2. План обследования при диагностике ЭТ .....	305
5.2.1. Исследования, необходимые для постановки диагноза .....	305
5.2.2. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики, определения прогноза и тактики лечения ЭТ .....	306
5.3. Диагностические критерии ЭТ .....	306
5.4. Прогноз .....	306
5.4.1. Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ .....	306
5.4.2. Оценка общей выживаемости при ЭТ .....	306

5.5. Лечение ЭТ .....	307
5.5.1. Цели терапии ЭТ .....	307
5.5.2. Суммированные рекомендации по лечению ЭТ (для всех больных) .....	307
5.5.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из групп очень низкого и низкого риска тромботических осложнений .....	307
5.5.4. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из группы промежуточного риска тромботических осложнений .....	307
5.5.5. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из группы высокого риска тромботических осложнений .....	307
5.5.6. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения при ЭТ .....	307
5.6. Мониторинг ответа при лечении ЭТ .....	309
<b>6. ТРАНСФОРМАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В МИЕЛОФИБРОЗ .....</b>	<b>309</b>
6.1. Прогноз при постполицитемическом и посттромбоцитемическом миелофиброзе .....	310
<b>7. ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ .....</b>	<b>310</b>
7.1. Фазы ПМФ .....	310
7.2. Стадии ПМФ .....	310
7.3. Клиническая картина .....	310
7.4. План обследования при диагностике ПМФ .....	311
7.5. Диагностические критерии ПМФ .....	312
7.6. Прогноз .....	312
7.7. Лечение ПМФ .....	314
7.7.1. Цели терапии ПМФ .....	314
7.7.2. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ПМФ из групп низкого и промежуточного-1 риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+) .....	314
7.7.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ПМФ из групп промежуточного-2 и высокого риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+) .....	314
7.7.4. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения ПМФ .....	315
7.8. Осложнения при ПМФ и тактика их лечения .....	318
7.9. Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ .....	320
<b>8. ЛЕЧЕНИЕ БЛАСТНОГО КРИЗА ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ МПН .....</b>	<b>320</b>
<b>9. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ МПН .....</b>	<b>321</b>
<b>10. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МПН .....</b>	<b>321</b>
<b>11. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И ИНСУЛЬТ .....</b>	<b>323</b>
11.1. Клиника нарушения мозгового кровообращения .....	323
11.2. Ангионейровизуализационные характеристики НМК .....	323
11.3. Патогенетическая терапия НМК .....	323
11.4. Тактика ведения больных .....	324
11.5. Профилактика НМК .....	324
<b>12. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ .....</b>	<b>324</b>
12.1. Планирование беременности у пациенток с МПН .....	324
12.2. Беременность при МПН .....	325
12.3. Группы риска по развитию осложнений .....	325
12.4. Алгоритм обследования больных МПН во время беременности .....	325
12.5. Лечение больных МПН во время беременности .....	326
<b>13. ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ МПН .....</b>	<b>327</b>
<b>14. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МПН .....</b>	<b>328</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>329</b>
<b>УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT .....</b>	<b>329</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES .....</b>	<b>330</b>

## АВТОРЫ

- *Анаит Левоновна Меликян* — д-р мед. наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: anoblood@mail.ru
- *Ирина Николаевна Суборцева* — канд. мед. наук, врач-онколог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: soubortseva@yandex.ru
- *Алла Михайловна Ковригина* — д-р биол. наук, профессор кафедры патологической анатомии Института клинической медицины и цифровой патологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
- *Василий Анатольевич Шуваев* — д-р мед. наук, заведующий клинико-диагностическим отделением химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: shuvaev77@mail.ru
- *Елена Владиславовна Морозова* — канд. мед. наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: dr\_morozova@mail.ru
- *Елза Галактионовна Ломаи* — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИО клинической онкологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующая НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»; e-mail: lomelza@gmail.com
- *Вадим Валентинович Байков* — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: baikov02@mail.ru
- *Ольга Юрьевна Виноградова* — д-р мед. наук, заведующая Московским гематологическим центром ФБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: olgavinz@mail.ru
- *Сергей Васильевич Грицаев* — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург; e-mail: gritsaevsv@mail.ru
- *Татьяна Ивановна Ионова* — д-р биол. наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: tation16@gmail.com
- *Полина Игоревна Кузнецова* — канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: kuznetsova@neurology.ru
- *Лариса Анатольевна Кузьмина* — канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: kuzmina.l@blood.ru
- *Ирина Степановна Мартынкевич* — д-р биол. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; e-mail: mis2907@mail.ru
- *Татьяна Алексеевна Митина* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; e-mail: mi\_69@inbox.ru
- *Евгения Сергеевна Полушкина* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; e-mail: epolushkina@mail.ru
- *Татьяна Ивановна Поспелова* — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: postatgem@mail.ru
- *Манана Александровна Соколова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: s\_manana@mail.ru
- *Андрей Борисович Судариков* — д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: sdusha@blood.ru

- *Маринэ Мовсесовна Танащян* — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: mtanashyan@neurology.ru
- *Анна Григорьевна Туркина* — д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: turkianna@yandex.ru
- *Юрий Васильевич Шатохин* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru
- *Роман Георгиевич Шмаков* — д-р мед. наук, профессор РАН, директор ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России; e-mail: mdshmakov@mail.ru
- *Паровичникова Елена Николаевна* — д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: director@blood.ru

## СОКРАЩЕНИЯ

<b>95% ДИ</b>	95%-й доверительный интервал	<b>DIPSS</b>	(Dynamic International Prognostic Scoring System) — Международная динамическая прогностическая шкала
<b>АДФ</b>	аденозиндифосфат	<b>ECOG</b>	(Eastern Cooperative Oncology Group) — Восточная объединенная группа онкологов
<b>аллоТГСК</b>	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	<b>ELN</b>	(European Leukemia Net) — Европейская сеть по изучению и лечению лейкозов
<b>АЛТ</b>	аланинаминотрансфераза	<b>FISH</b>	(Fluorescence In Situ Hybridization) — флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
<b>АСТ</b>	аспартатаминотрансфераза	<b>IPSET</b>	(International Prognostic Score for ET thrombosis) — Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при ЭТ
<b>АЧТВ</b>	активированное частичное тромбопластиновое время	<b>IPSS</b>	(International Prognostic Scoring System) — Международная прогностическая шкала
<b>БК</b>	бластный криз	<b>MF</b>	степень ретикулинового/коллагенового фиброза стромы костного мозга, определяемая при гистохимическом окрашивании срезов трепанобиоптатов костного мозга с помощью импрегнации серебром
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения	<b>MIPSS</b>	(Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System) — Международная мутационная прогностическая шкала
<b>ВТЭО</b>	венозные тромбоэмболические осложнения	<b>MIPSS70</b>	(Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System for Transplantation-Age Patients with Primary Myelofibrosis) — Международная прогностическая система с учетом молекулярно-генетических данных для пациентов с ПМФ в зависимости от возраста и трансплантации
<b>ИП</b>	истинная полицитемия	<b>NGS</b>	(Next-Generation Sequencing) — секвенирование нового поколения
<b>ИФН</b>	интерферон		
<b>ЛДГ</b>	лактатдегидрогеназа		
<b>МДС</b>	миелодиспластический синдром		
<b>МНО</b>	международное нормализованное отношение		
<b>МПН</b>	миелопролиферативное новообразование		
<b>МФ</b>	миелофиброз		
<b>НМГ</b>	низкомолекулярный гепарин		
<b>НМК</b>	нарушение мозгового кровообращения		
<b>НПВП</b>	нестероидные противовоспалительные препараты		
<b>ОВ</b>	общая выживаемость		
<b>ОМЛ</b>	острый миелоидный лейкоз		
<b>ОР</b>	отношение рисков		
<b>ПМФ</b>	первичный миелофиброз		
<b>пост-ИП МФ</b>	постполицитемический миелофиброз		
<b>пост-ЭТ МФ</b>	посттромбоцитемический миелофиброз		
<b>ПЦР</b>	полимеразная цепная реакция		
<b>СЭ</b>	спленэктомия		
<b>ФЭГДС</b>	фиброэзофагогастродуоденоскопия		
<b>ЭТ</b>	эссенциальная тромбоцитемия		
<b>ЭхоКГ</b>	эхокардиография		

## ВВЕДЕНИЕ

**ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ И МИЕЛОФИБРОЗ** — группа гетерогенных заболеваний системы кроветворения, известных под общим названием «Rh-негативные миелопролиферативные новообразования» (МПН) [1–5]. МПН представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1–5].

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

**ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ЭТ)** — клональное МПН с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризуется повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в крови ( $> 450 \times 10^9/\text{л}$ ), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

**МИЕЛОФИБРОЗ (МФ)** — морфологический термин, который характеризует фиброз стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза. Выделяют первичный миелофиброз (ПМФ) и возникший в результате прогрессирования/трансформации ИП или ЭТ. ПМФ возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, которое характеризуется лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови эритробластов), прогрессированием с исходом в острый лейкоз, невысокой выживаемостью.

**МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЕ (МПНн)**. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. [5], данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (по трепанобиоптату костного мозга) признаков МПН, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Rh-негативных МПН. Чаще всего эту категорию используют на ранних стадиях заболевания ( манифестация) при расхождении между клиническими, лабораторными

и морфологическими данными; на стадии фиброза стромы костного мозга/остеосклероза при исключении миелодиспластических синдромов (МДС) или заболевания из группы МДС/МПН с фиброзом стромы; в фазе акселерации (10–19 %) бластных клеток в костном мозге или крови; бластном кризе (БК) установленного ранее МПН; в случаях сочетания МПН с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы. МПНн не диагностируется при малом для диагностики объеме трепанобиоптата костного мозга, отсутствии предоставленных врачами анамнестических, клинических, лабораторных данных, проведении предшествующей терапии цитостатическими препаратами или колониестимулирующими факторами, наличии реаранжировок генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявления химерного гена *BCR::ABL1* [5].

## 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ Rh-НЕГАТИВНЫХ МПН

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

Мутации в гене *JAK2* возникают на уровне гемопоэтических стволовых клеток (клеток-предшественниц) [6]. Мутация в экзоне 14 гена *JAK2* (*JAK2* V617F) выявляется более чем у 90 % пациентов с ИП и у 60 % — с ЭТ или МФ [7, 8]. Мутации в экзоне 12 гена *JAK2* были описаны у 2–3 % пациентов с ИП [9].

Мутации в гене, кодирующем рецептор тромбопоэтина (*MPL* W515L/K), наблюдаются примерно у 5–8 % всех пациентов с МФ и у 1–4 % — с ЭТ [10].

Мутации в экзоне 9 гена *CALR* обнаруживаются примерно у 20–35 % всех пациентов с ЭТ и МФ, что составляет 60–80 % случаев *JAK2/MPL*-негативных ЭТ и МФ [11, 12]. Наиболее частыми вариантами мутаций в гене *CALR* являются делеции 52 пар оснований (тип 1) и вставки 5 пар оснований (тип 2). Отмечено, что мутации в гене *CALR* 1-го типа чаще встречаются у пациентов с МФ, а мутации в гене *CALR* 2-го типа преимущественно связаны с ЭТ [13].

Мутации в генах, которые участвуют в передаче сигнала (*CBL*, *LNK/SH2B3*), модификации хроматина (*TET2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *DNM3TA*), сплайсинге РНК (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) и супрессии опухолей (*TP53*), также могут быть выявлены у пациентов с МПН [14].

Тройной негативный вариант, предполагающий отсутствие мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*, встречается примерно у 10 % пациентов с ПМФ и считается прогностически неблагоприятным [15].

У больных ПМФ с мутациями в гене *CALR* показатели общей выживаемости (ОВ) лучше в сравнении

с пациентами, у которых определяется мутация *JAK2* V617F или *MPL* W515L/K. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов с мутацией типа 1, чем с типом 2 [13]. Медиана ОВ составила 18 лет у пациентов с мутациями в гене *CALR*, 9 лет — с мутацией *JAK2* V617F или мутацией *MPL* W515L/K, 3 года — у больных с тройным негативным статусом [16]. В многофакторном анализе с поправкой на возраст мутации в гене *CALR* сохранили свою значимость по сравнению с мутацией *JAK2* V617F ( $p = 0,019$ ) или тройным негативным статусом ( $p < 0,001$ ). 10-летняя кумулятивная частота прогрессирования с развитием БК также была ниже (9 %) у пациентов с мутациями в гене *CALR* по сравнению с 19 % у больных с мутацией *JAK2* V617F, 17 % — с мутацией *MPL* W515L/K и 34 % — с тройным негативным заболеванием [16]. У больных МФ с мутациями в гене *MPL* отмечается низкий уровень гемоглобина при постановке диагноза и высокий риск развития трансфузионной зависимости [17].

Мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *U2AF1* считаются мутациями высокого молекулярного риска, связаны с худшей ОВ и выживаемостью без БК [18]. Мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *RAS* определяют прогноз в отношении ОВ, тогда как мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *IDH1/2* служат предикторами риска БК у пациентов с ПМФ [18]. Медиана ОВ у пациентов с хотя бы одной мутацией в прогностически значимых генах (*ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1*, *IDH2*) по сравнению с больными, у которых мутации не определяются ни в одном из этих генов, составила 81 vs 148 мес. ( $p < 0,0001$ ) [19]. Однако только мутации в гене *ASXL1* сохраняли свою прогностическую значимость после учета факторов прогноза, включенных в международные шкалы IPSS, DIPSS, DIPSS+. На показатели ОВ и выживаемости без лейкоза оказывает влияние число выявленных мутаций. Медиана ОВ составила 3 года у пациентов с двумя или более мутациями высокого молекулярного риска по сравнению с 7 и 12 годами у больных с одной мутацией и без мутаций соответственно. Выживаемость без лейкоза была равна 7, 11 и 27 лет соответственно [20].

У пациентов с постполицитемическим (пост-ИП) и посттромбоцитемическим (пост-ЭТ) МФ прогностического значения мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *U2AF1*, за исключением мутации в гене *SRSF2*, не установлено [21].

ИП с мутацией в экзоне 12 гена *JAK2* характеризуется более высокой концентрацией гемоглобина, а также низким числом тромбоцитов, лейкоцитов ко времени постановки диагноза по сравнению с ИП с мутацией *JAK2* V617F. Риск тромботических осложнений, прогрессирования с развитием пост-ИП МФ, БК не зависит от молекулярного статуса пациента. Однако число летальных исходов значительно выше у пациентов с мутацией *JAK2* V617F [22].

ЭТ с мутациями в гене *CALR* характеризуется более молодым возрастом пациентов, преобладанием мужчин, высоким числом тромбоцитов, низкой концентрацией гемоглобина, меньшим числом лейкоцитов и меньшим риском развития тромботических осложнений, чем ЭТ с мутацией в гене *JAK2*. В то же время наличие мутаций в гене *MPL* может быть

связано с высоким риском трансформации в пост-ЭТ МФ. У больных ЭТ с мутациями в гене *CALR* по сравнению с мутациями в гене *MPL* отмечается низкий риск тромботических осложнений при аналогичных концентрации гемоглобина, количестве лейкоцитов и тромбоцитов. Мутации в гене *CALR* не влияют на риск тромботических осложнений, показатели ОВ, прогрессирование заболевания с развитием пост-ЭТ МФ или БК [23].

Широкое использование секвенирования нового поколения (NGS) позволило выявить неблагоприятные мутации в ряде генов у пациентов с ИП и ЭТ, связанные с повышенным риском прогрессирования заболевания с развитием БК [24]. У пациентов с ИП наличие хотя бы одной мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH2* ассоциировалось с худшей ОВ и выживаемостью без МФ, но не оказывало существенного влияния на показатели ОВ без БК [25]. У больных ЭТ мутации в генах *SH2B3*, *IDH2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *EZH2*, *TP53* были идентифицированы как значимые прогностически неблагоприятные факторы в отношении ОВ, выживаемости без МФ и БК. Развитие пост-ЭТ МФ чаще наблюдалось у пациентов с мутациями в генах *SF3B1* и *IDH1/2*, хотя постоянно высокое или стабильное увеличение аллельной нагрузки *JAK2* V617F на фоне циторедуктивной терапии было самым значимым предвестником прогрессирования с развитием вторичного МФ [26].

## 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В ряде исследований сообщается о росте заболеваемости МПН за последнее десятилетие, которое связывают не только с постоянным совершенствованием критериев диагностики и классификации этих заболеваний. Однако многие исследования выполнены с учетом данных, полученных до 2008 г., и основаны на более ранних подходах к диагностике МПН [27, 28].

Общая стандартизованная заболеваемость основными Ph-негативными МПН в Швеции была равна в среднем (диапазон) 4,45 (4,34–4,56) случая на 100 000 населения, ИП 1,48 (1,42–1,54), ЭТ 1,6 (1,53–1,66), ПМФ 0,52 (0,48–0,56); в Австралии — 2,3 (2,25–2,35), ИП 0,90 (0,87–0,94), ЭТ 0,95 (0,92–0,98), ПМФ 0,45 (0,42–0,47); в Канаде — 2,72 (2,63–2,78), ИП 0,44 (0,41–0,47), ЭТ 1,16 (1,11–1,21), ПМФ 0,8 (0,76–0,84); в Беларуси — 1,96 (1,86–2,07), ИП 0,93 (0,86–1,01), ЭТ 0,63 (0,57–0,70), ПМФ 0,40 (0,36–0,45) соответственно [29–32]. Грубые показатели заболеваемости в Санкт-Петербурге при ИП составили 0,83 (0,50–1,15) случая на 100 000 населения, ЭТ — 1,0 (0,6–2,1), ПМФ — 1,01 (0,65–1,35) [33].

Представленные различия в заболеваемости, вероятнее всего, связаны с недостатками первичной диагностики и отсутствием единой системы учета, а не разной распространенностью заболеваний.

## 3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация миелоидных неоплазий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была впервые

опубликована в 1976 г., обновлена в 2001 г. с целью уточнить диагностические критерии на основе новой научной и клинической информации и ввести новые признанные формы заболеваний. В 2008 г. в 3-й редакции классификации ВОЗ использовался термин «миелопролиферативные новообразования» вместо «хронические миелопролиферативные заболевания». Существенные изменения, касающиеся диагностических критериев, внесены в 4-ю редакцию классификации в 2017 г. [34]. В 2022 г. с целью включить новые клинические, прогностические, морфологические, иммунофенотипические и генетические данные разработана 5-я редакция классификации ВОЗ [5].

В соответствии с классификацией ВОЗ 2022 г. группа МПН объединяет восемь нозологически очерченных форм заболеваний:

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

Кодирование по МКБ-10:

D47.4 — остеомиелофиброз;

D45 — истинная полицитемия;

D47.3 — эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия;

D47.1 — хроническая миелопролиферативная болезнь.

## 4. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

### 4.1. Клиническая картина

**Плеторический синдром** (плетора — полное) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головную боль, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с красно-синюшным оттенком. Положительный симптом Купермана — изменен цвет мягкого нёба при сохранении обычной окраски твердого нёба. Сосудистые осложнения — артериальные и венозные тромбозы любой локализации. Микрососудистые осложнения — «мушки перед глазами», транзиторная ишемическая атака, эритро-мелалгия (приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением).

**Миелопролиферативный синдром** обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется кожным зудом, потливостью, слабостью, повышенной температурой тела, болью в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением обмена уратов, что проявляется мочекислым диатезом, образованием камней в почках, подагрой, подагрической полиартралгией. Спленомегалия (реже — гепатомегалия) может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки. Характерен панцитоз в крови [35].

## 4.2. План обследования при диагностике ИП

### 4.2.1. Исследования, необходимые для постановки диагноза

- Сбор анамнеза и жалоб, включая оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания).
- Физикальный осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, с осмотром кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки, оценкой состояния легких, сердца, ЖКТ, почек.
- Общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора (гематокрит, количество ретикулоцитов, тромбоцитов). Средние значения эритроцитарных индексов: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW). Исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
- Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием (импрегнация солями серебра) для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.
- Определение уровня эритропоэтина в сыворотке.
- Молекулярно-генетическое исследование крови посредством качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие мутации V617F в гене *JAK2*, а при отсутствии данной мутации — выявление мутаций гена *JAK2* в экзоне 12.
- Молекулярно-генетическое исследование крови посредством ПЦР на наличие экспрессии *BCR::ABL p210*, *BCR::ABL p190*.
- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки. УЗИ почек [35, 36].

### 4.2.2. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики, определения прогноза и тактики лечения ИП

- Определение полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (при наличии тромбозов или отягощенном семейном анамнезе).
- Молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР на наличие мутации в гене *SF3B1*.
- Молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР на наличие мутации в гене *SRSF2*.
- Коагулограмма: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение

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

- Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, карбамида, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов (у больных с высоким риском тромботических осложнений, у пожилых пациентов, при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы).
- Исследование обмена железа: концентрация ферритина сыворотки, железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом (при содержании гемоглобина ниже референсных значений).
- Фиброзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с оценкой состояния вен пищевода (исключить наличие варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии).
- Колоноскопия.
- УЗИ с доплерографией или КТ в сосудистом режиме органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек для исключения тромбозов крупных сосудов и ишемических повреждений внутренних органов.
- Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга.
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма).
- Исследование функции внешнего дыхания.
- Определение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) и углекислого газа ( $pCO_2$ ).
- Допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа).
- Оценка сердечно-легочного статуса: ЭКГ, ЭхоКГ.
- Серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний и тесты для исключения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.
- Общий анализ мочи (при заболеваниях мочеполовой системы) [35, 36].

#### 4.3. Диагностические критерии ИП

Диагноз ИП должен быть поставлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки

клинической картины и лабораторных показателей [5]. Диагноз ИП возможен при концентрации гемоглобина и показателе гематокрита ниже диагностического порога. Это может быть у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальная или даже сниженная концентрация гемоглобина при высоком числе эритроцитов) и/или после острых кровотечений (уменьшение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП необходима у пациентов с имеющимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в крови. Существует также особая форма ИП — маскированная ИП. В таких случаях обнаруживают мутации в гене *JAK2*, снижение уровня эритропоэтина, панмиелоз при гистологическом исследовании трепанобиоптата, но увеличения концентрации гемоглобина не наблюдается [37, 38]. В 2022 г. ВОЗ были предложены пересмотренные и дополненные критерии диагностики МПН (табл. 1) [5].

При концентрации гемоглобина > 185 г/л, гематокрите 55,5 % у мужчин и концентрации гемоглобина > 165 г/л, гематокрите > 49,5 % у женщин допускается отказ от трепанобиопсии костного мозга. Вместе с тем оценка ретикулинового фиброза стромы при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга имеет прогностическое значение — повышенный риск трансформации в пост-ИП МФ (около 20 % пациентов) [37].

#### 4.4. Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромботических осложнений, времени до трансформации в пост-ИП МФ или прогрессирования заболевания с исходом в БК/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75 %. Риск трансформации в ОМЛ равен 5 %, риск развития МФ составляет менее 10 % [5]. Причинами смерти больных ИП могут быть тромбозы, геморрагические, инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота

**Таблица 1.** Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2022)

Критерии	Описание
Большие	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Концентрация гемоглобина &gt; 165 г/л у мужчин, &gt; 160 г/л у женщин или гематокрит &gt; 49 % у мужчин, &gt; 48 % у женщин</li> <li>2. Гиперклеточный костный мозг за счет расширения трех ростков миелопоэза, включающего расширение эритроидного ростка, гранулоцитарного ростка, пролиферацию мегакариоцитов, представленных плеоморфными и зрелыми формами</li> <li>3. Мутация гена <i>JAK2</i> в экзоне 14 (<i>JAK2</i> V617F) или в экзоне 12</li> </ol>
Малый	Концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений

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

**Таблица 2.** Стратификация риска тромботических осложнений при истинной полицитемии

Фактор	Риск тромбозов	Частота тромбозов в год	
Возраст < 65 лет, нет тромбозов в анамнезе	Низкий	4,9 %	ОР 1,96; 95% ДИ 1,29–2,97; $p = 0,0017$
Возраст ≥ 65 лет, нет тромбозов в анамнезе или возраст < 65 лет, тромбозы в анамнезе	Промежуточный	5 %	ОР 2,00; 95% ДИ 1,22–3,29; $p = 0,0061$
Возраст ≥ 65 лет, тромбозы в анамнезе	Высокий	10,9 %	ОР 435; 95% ДИ 2,95–6,41; $p < 0,0001$

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

которых существенно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [39].

#### 4.4.1. Стратификация риска тромботических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП предназначена в первую очередь для оценки вероятности тромботических осложнений, вносящих наибольший вклад в смертность и инвалидизацию. Возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения больных ИП к группам низкого (0 факторов риска), промежуточного (1 фактор риска — сердечно-сосудистые факторы риска) или высокого риска (1–2 фактора риска — возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска) (табл. 2). [40].

Гипертромбоцитоз ( $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [41].

#### 4.4.2. Оценка общей выживаемости при ИП

В 2013 г. была предложена система прогноза, в которой неблагоприятные прогностические факторы оценивали в баллах:

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

По сумме баллов выделяют три группы риска: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1–2 балла), высокий риск ( $\geq 3$  баллов). Медиана ОВ составила 27,8 года у больных из группы низкого риска, 18,9 года — из группы промежуточного и 10,7 года — из группы высокого риска [42].

Прогнозирование ОВ базируется на оценке не только клинических, лабораторных, но и молекулярных характеристик. Неблагоприятные мутации выявляются у 2 % пациентов с ИП. Новые данные легли в основу разработки Международной прогностической системы с учетом молекулярно-генетических данных для ИП (MIPSS-PV):

- *SF3B1/SRSF2* — 2 балла;
- возраст > 60 лет — 2 балла;
- лейкоциты  $> 11 \times 10^9/\text{л}$  — 1 балл;
- неблагоприятный кариотип — 1 балл.

Медиана ОВ составила в группе низкого риска (0–1 балл) 25,3 года, в группе промежуточного-1

риска (2 балла) — 18 лет, промежуточного-2 риска (3 балла) — 10 лет, высокого риска ( $\geq 4$  балла) — 5,4 года [43].

#### 4.5. Лечение ИП

##### 4.5.1. Цели терапии ИП

- Предотвращение и лечение тромботических осложнений.
- Контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижения массы тела, потливости, лихорадки).
- Сведение к минимуму рисков трансформации в острый лейкоз и пост-ИП МФ.
- Предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1–3].

##### 4.5.2. Суммированные рекомендации по лечению ИП (для всех больных)

- Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40–45 %.
- Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел (75 мг/сут).
- Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация АД, концентрации холестерина и глюкозы, массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
- При гиперурикемии (в т. ч. при отсутствии симптоматики) применяют аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут; препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в крови.
- Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты. В качестве симптоматического лечения применяют H1- или H2-антагонисты гистамина, противоэпилептические препараты (прегаблин), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты: гидроксикарбамид, препараты интерферона (ИФН- $\alpha$ , пэгинтерферон  $\alpha$ -2а, пэгинтерферон  $\alpha$ -2b) или руксолитиниб.
- Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отло-

жены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов. При необходимости неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

#### 4.5.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ИП из группы низкого риска тромботических осложнений

Циторедуктивная терапия показана при:

- плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
- необходимости проведения гемоэксфузий чаще 1 раза в 3 мес.;
- симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари и другие причины портальной гипертензии);
- признаках прогрессирования заболевания (потере массы тела, потливости, нарастании лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

#### 4.5.4. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ИП из групп промежуточного и высокого риска тромботических осложнений

Циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного. Переход на другую линию терапии показан в случае неэффективности проводимой терапии или ее непереносимости. В 2009 г. Европейская сеть по изучению и лечению лейкозов (ELN) предложила критерии непереносимости гидроксикарбамида и резистентности к нему. Данные критерии рекомендуются для использования в рамках клинических исследований, но представляется целесообразным их применение и в клинической практике.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида у больных ИП [44]:

- необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита до 45 % после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом в дозе 2000 мг/сут;
- неконтролируемая миелопролиферация (число тромбоцитов  $> 400 \times 10^9/\text{л}$ ) и число лейкоцитов  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом в дозе 2000 мг/сут;
- невозможность редуцировать массивную спленомегалию (селезенка выступает на  $> 10$  см из-под нижнего края реберной дуги);
- невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией, после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом в дозе 2000 мг/сут;
- абсолютное число нейтрофилов  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ , или число тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , или

концентрация гемоглобина  $< 100$  г/л при минимальной дозе гидроксикарбамида, необходимой для достижения полного либо частичного ответа;

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

#### 4.5.5. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения при ИП

**Кровопускания.** Кровопускание проводят в стерильных условиях в процедурном кабинете. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением АД, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250–500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида либо с предварительной в/в капельной инфузией объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания. Для уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии возможно в/в введение 5000 ЕД гепарина натрия. Кровопускания проводятся через день, пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией — 2 раза в неделю (либо уменьшают объем крови, удаляемой во время процедуры). Основной целью лечения является поддержание гематокрита в пределах 40–45 %. При принятии решения о сеансах кровопусканий концентрацию гемоглобина не учитывают [45]. Альтернативой кровопусканиям служит проведение аппаратного эритроцитафереза [46].

**Препараты ацетилсалициловой кислоты.** Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 40–325 мг/сут. Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты являются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, «аспириновая триада» (полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП]), наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты и НПВП, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расщепляющая аневризма аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Рейе (острая печеночная недостаточность и энцефалопатия), детский возраст (до 15 лет — риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией вследствие вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим салицилатам. Относительное противопоказание — тромбоцитоз (тромбоциты  $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ ) из-за повышенного риска кровотечений. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [47]. Под клинической

резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, установленное по результатам лабораторных тестов. В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность пациентов к приему препарата, лекарственные взаимодействия, слишком низкие дозы препарата, снижение его биодоступности, нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбоксана, ускоренное обновление тромбоцитов. Истинная устойчивость к ацетилсалициловой кислоте может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеидов (GPIIb/IIIa, GPIIb, GPVI), рецепторов АДФ (P2Y1, P2Y12). Одной из причин ложной резистентности к ацетилсалициловой кислоте является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм. При использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда больных. При назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты необходимо учитывать, что высокий цитоз в крови часто приводит к тромбозам мелких сосудов слизистой желудка — острым язвам и эрозиям с высоким риском кровотечений. В таких случаях целесообразно назначать профилактически ингибиторы протонной помпы до нормализации показателей гематокрита. При непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к приему препаратов ацетилсалициловой кислоты применяют клопидогрел (75 мг/сут) [48].

**Гидроксикарбамид.** Препарат может быть рекомендован в качестве терапии первой линии у больных ИП любого возраста. Однако из-за наличия данных о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых пациентов, а также у пациенток в I и II триместрах беременности применение гидроксикарбамида в первой линии терапии ограничено [49, 50].

**Интерферон  $\alpha$ -2b.** Препараты ИФН  $\alpha$ -2b позволяют получить полный гематологический ответ у 73 % больных ИП. Эти результаты совпадают с показателями гематологического ответа при использовании гидроксикарбамида [51, 52]. Лечение рекомбинантным ИФН позволяет воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, о чем свидетельствует снижение аллельной нагрузки гена *JAK2*: у 19 % больных получен молекулярный ответ [51, 52]. Нет доказательств того, что ИФН  $\alpha$ -2b может улучшить ОВ и изменить течение заболевания, например снизить риск прогрессирования с трансформацией в МФ или БК. ИФН снижает частоту тромботических осложнений у пациентов с ИП высокого риска [53]. ИФН  $\alpha$ -2b купирует конституциональные симптомы, в т. ч. парестезии и эритромелалгию [54]. Однако, не-

смотря на свою клиническую эффективность, препараты ИФН  $\alpha$ -2b отличаются плохой переносимостью. Нежелательные явления включают гриппоподобный синдром, лихорадку, недомогание, тошноту и рвоту, при этом в некоторых клинических исследованиях сообщалось о прекращении терапии у 35 % пациентов [55, 56].

**Пегилированный интерферон- $\alpha$ .** Пэгинтерферон  $\alpha$ -2a эффективен как в первой, так и во второй линии терапии ИП. Полный гематологический ответ может быть достигнут у 66,7 % пациентов, а молекулярный ответ — у 38,5 % к 48-й неделе лечения. Пэгинтерферон безопасен, эффективен и хорошо переносится большинством пациентов. Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями были лихорадка, миалгия, кожный зуд, повышение активности печеночных ферментов и утомляемость. Гематологическая токсичность проявлялась лейкопенией I–II степени, тромбоцитопенией I степени и снижением гемоглобина I степени, не требующими специального сопроводительного лечения. Полная отмена или коррекция дозы пэгинтерферона  $\alpha$ -2a потребовались в подавляющем большинстве наблюдений (75 %): 9,1 % (4/44) пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений; у 52,27 % (23/44) больных доза препарата снижена из-за нежелательных явлений, у 4,55 % (2/44) — схема лечения скорректирована в связи с недостаточной эффективностью, у 9,1 % (4/44) — доза препарата снижена после достижения полного гематологического ответа [57]. Риск тромботических осложнений при использовании пэгинтерферона  $\alpha$ -2a составляет 1,22 % в год [58].

Пэгинтерферон  $\alpha$ -2b позволяет получить полный гематологический ответ у 69 % пациентов. В проведении кровопусканий перестали нуждаться 36 % пациентов. Тромботических и геморрагических осложнений не наблюдалось. У ряда больных отмечался молекулярный ответ. Неудовлетворительная переносимость служит ведущей причиной отмены терапии пэгинтерфероном  $\alpha$ -2b. Существенное снижение качества жизни пациенты отмечают к 6 мес. терапии, однако через 2 года лечения качество жизни не отличается от исходного уровня [59].

Препараты пегилированного ИФН- $\alpha$  не зарегистрированы в Российской Федерации для лечения МПН.

**Руксолитиниб.** Препарат показан для лечения больных ИП с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом или его непереносимостью. В клиническом исследовании III фазы руксолитиниб, ингибитор *JAK1/2*, продемонстрировал преимущество в сравнении с гидроксикарбамидом у больных ИП с непереносимостью или резистентностью к гидроксикарбамиду. Снижение гематокрита менее 45 % достигнуто у 60 % больных, получавших руксолитиниб, и только у 20 % пациентов при терапии гидроксикарбамидом. Контроль размеров селезенки и конституциональных симптомов был лучше при использовании руксолитиниба [60]. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в сутки. Коррекция дозировки

Таблица 3. Снижение дозы руксолитиниба у пациентов с истинной полицитемией

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

Таблица 4. Лечение истинной полицитемии

Показания	Препарат	Дозировка и режим применения
Первая линия терапии	Интерферон $\alpha$ -2b	3 млн МЕ п/к через день*
	Пэгинтерферон $\alpha$ -2a	180 мкг п/к 1 раз в неделю*
	Пэгинтерферон $\alpha$ -2b	0,5 мл (при массе тела 54–66 кг), 0,6 мл (при массе тела 67–80 кг), 0,8 мл (при массе тела 81–106 кг), 1 мл (при массе тела 107–133 кг) п/к 1 раз в неделю*
	Гидроксикарбамид	500–2000 мг внутрь 1 раз в сутки однократно*
Непереносимость препаратов первой линии терапии или резистентность к ним	Руксолитиниб	10 мг внутрь 2 раза в сутки*
Возраст $> 70$ лет	Бусульфан	2–4 мг до суммарной дозы 200 мг*

\* Препараты назначаются в непрерывном режиме до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

проводится в зависимости от концентрации гемоглобина в сыворотке (табл. 3) [61]. Лечение руксолитинибом продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект [60].

**Бусульфан.** Является цитостатическим препаратом алкилирующего действия и позволяет эффективно контролировать заболевание. Однако его длительный прием повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный ОМЛ. Бусульфан следует назначать больным старше 70 лет, которые не переносят гидроксикарбамид, ИФН  $\alpha$ -2b. Препарат назначают по 2–4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг [62].

**Возмещение дефицита железа.** В случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/эритроцитаферезом или анемией, развившейся вследствие кровотечений, при выраженном сидеропеническом синдроме возможна терапия препаратами железа. Данное лечение следует проводить при постоянном мониторинге показателей крови, включая феррокинетическую [63].

Рекомендации по терапии ИП суммированы в табл. 4.

#### 4.6. Критерии клиничко-гематологического ответа при лечении ИП

Для оценки эффективности терапии обязательным является мониторинг клиничко-гематологических показателей (динамика системных проявлений заболевания, показатели крови, пальпаторная оценка размеров селезенки и печени). Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 5. При необходимости (наличие осложнений и др.)

клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2]. Ответ на терапию определяется согласно критериям, предложенным ELN, как полный, частичный или его отсутствие (табл. 6) [64]. У части больных при лечении препаратами ИФН  $\alpha$ -2b или ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) может быть достигнут и молекулярный ответ (табл. 7). Однако прогностическое значение молекулярных ответов неизвестно. При длительной ( $\geq 2$  лет) гематологической и молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены терапии. В настоящее время нет отработанных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводят 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, наличия признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

## 5. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

### 5.1. Клиническая картина

У больных ЭТ могут наблюдаться симптомы общего характера: утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головную боль, нарушение ясности сознания, головокружение или мигрень. Тромбоэмболия — наиболее распространенное и опасное

**Таблица 5.** Частота обследования пациентов с истинной полицитемией

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

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

**Таблица 6.** Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемией

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

\* Продолжительность ответа  $\geq 12$  нед.

осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности крупных сосудов брюшной полости (воротной вены и ее ветвей, селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Геморрагические осложнения — кровотечения. Во

**Таблица 7.** Оценка молекулярного ответа при лечении истинной полицитемией

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера ( <i>JAK2</i> V617F и др.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ (может применяться только у больных с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании)	Снижение $\geq 50$ % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании либо снижение $\geq 25$ % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

время беременности отмечается повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующими нарушениями роста и гибелью плода [1–3, 35].

## 5.2. План обследования при диагностике ЭТ

### 5.2.1. Исследования, необходимые для постановки диагноза

- Сбор анамнеза (стойкий тромбоцитоз в крови в трех анализах крови, исследованных последовательно с интервалом не менее 1 мес. или в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и у лиц молодого возраста) и жалоб (на жжение, парестезии и боль в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающаяся хромота, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов), оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Физикальный осмотр — оценка окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек.
- Общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора и с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов) и определением СОЭ.
- Молекулярно-генетическое исследование крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F в гене *JAK2*, а при ее отсутствии — определение мутаций в генах *CALR*, *MPL*).
- Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1* при отсут-

ствии мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR* для верификации диагноза.

- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки.
- Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон [35, 36].

### 5.2.2. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики, определения прогноза и тактики лечения ЭТ

- Определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, эритропоэтина.
- Качественное ПЦР-исследование на наличие химерного гена *BCR::ABL1* (транскрипты p210, p190).
- Молекулярно-генетические исследования для определения мутаций в генах *SF3B1/SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *TP53*.
- Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга.
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма).
- Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена — при риске тромботических или геморрагических осложнений.
- Оценка агрегационной функции тромбоцитов (прежде всего, индуцированная ристоцетином или ристомидином).
- Молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии.
- Консультация сосудистого хирурга.
- Допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа) [65, 66].
- Оценка сердечно-легочного статуса (ЭКГ, ЭхоКГ) в случае терапии анагрелидом.
- ФЭГДС с оценкой состояния вен пищевода, колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии).
- Серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний и тесты для исключения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [35, 36].

### 5.3. Диагностические критерии ЭТ

Диагноз ЭТ должен быть поставлен в соответствии с критериями ВОЗ 2022 г. на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (табл. 8) [5].

**Таблица 8.** Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии (ВОЗ, 2022)

Критерии	Описание
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Количество тромбоцитов <math>\geq 450 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>2. Пролиферация мегакариоцитарного роста с увеличенным количеством крупных и гигантских зрелых мегакариоцитов с гиперлобулярными ядрами; отсутствие значительного расширения или омоложения нейтрофильного гранулопоза; очень редко — незначительное увеличение степени ретикулинового фиброза (grade 1)</li> <li>3. Нет критериев ВОЗ для <i>BCR::ABL1</i>-позитивного хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза или иных миелоидных неоплазий</li> <li>4. Наличие мутаций в гене <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i></li> </ol>
Малый критерий	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза

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

### 5.4. Прогноз

ОВ при ЭТ ниже по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 мес. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни при ЭТ, являются тромботические осложнения. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5 % при продолжительности заболевания 5 лет и 14 % — при продолжительности 10 лет [67]. Частота прогрессирования ЭТ с развитием пост-ЭТ МФ составляет 0,8–4,9 % через 10 лет и 4–11 % через 15 лет. Кумулятивный риск пост-ЭТ МФ увеличивается с течением времени и составляет 0,3 % через 5 лет и 3,9 % через 10 лет при медиане срока наблюдения 9,1 года [68]. Прогрессирование заболевания с исходом в БК наблюдается в 1–4 % случаев [69].

#### 5.4.1. Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ

Стратификация больных ЭТ на группы риска предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений. По результатам международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ разработана Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ (IPSET), согласно которой выделяют:

- очень низкий риск (нет неблагоприятных факторов);
- низкий риск (*JAK2* V617F);
- промежуточный риск (возраст > 60 лет);
- высокий риск (тромбозы в анамнезе или возраст > 60 лет и *JAK2* V617F) [70].

#### 5.4.2. Оценка общей выживаемости при ЭТ

Прогнозирование течения ЭТ основано на комплексной оценке клинических, лабораторных,

молекулярных данных. Неблагоприятные мутации выявляют в 10 % наблюдений при ЭТ. В исследованиях подтверждено независимое прогностически неблагоприятное влияние на показатели выживаемости мутаций в генах *SF3B1/SRSF2*, возраста старше 60 лет, мужского пола. Полученная информация легла в основу Международной прогностической системы, учитывающей результаты молекулярно-генетических исследований у пациентов с ЭТ (MIPSS-ET):

- наличие мутаций в генах *SF3B1/SRSF2* — 2 балла;
- возраст > 60 лет — 4 балла;
- мужской пол — 1 балл.

Медиана ОВ у пациентов с ЭТ из группы низкого риска (0 баллов) составила 33,2 года, из группы промежуточного-1 риска (1–2 балла) — 26,3 года, промежуточного-2 риска (3–4 балла) — 14 лет, высокого риска ( $\geq 5$  баллов) — 9,4 года [43].

При ЭТ мутации в гене *TP53* признаются в качестве независимого прогностического фактора риска в отношении выживаемости без БК. Риск прогрессирования ЭТ с развитием МФ повышается при наличии мутаций в генах *U2AF1*, *SF3B1* и равен 58 %, тогда как при отсутствии мутаций в этих генах он составляет 22 % [43].

## 5.5. Лечение ЭТ

### 5.5.1. Цели терапии ЭТ

- Предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений.
- Минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или БК.
- Контролировать симптомы интоксикации.
- Предупредить осложнения в случае беременности, хирургических манипуляций [1–5].

Оптимальное целевое число тромбоцитов при проведении терапии не установлено. Однако, согласно критериям ответа на терапию, разработанным ELN, о полном гематологическом ответе свидетельствует число тромбоцитов в пределах  $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$  [64, 71].

### 5.5.2. Суммированные рекомендации по лечению ЭТ (для всех больных)

- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска).
- Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при резистентности к ним и/или их непереносимости показано назначение клопидогрела (75 мг/сут).
- Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после него.

### 5.5.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из групп очень низкого и низкого риска тромботических осложнений

Пациентам показано наблюдение. Циторедуктивная терапия инициируется в следующих случаях:

- тромбоцитоз (тромбоциты  $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ );
- перед плановыми хирургическими вмешательствами;
- прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов  $> 300 \times 10^9/\text{л}$  за 3 мес., появление спленомегалии, симптомов общего характера);
- осложнения (тромбоз или кровотечение) [1–4, 71].

### 5.5.4. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из группы промежуточного риска тромботических осложнений

- Возраст  $\leq 60$  лет: первая линия терапии — наблюдение, ИФН  $\alpha\text{-}2\text{b}$ , и/или анагрелид, и/или пэгинтерферон  $\alpha\text{-}2\text{a}/\alpha\text{-}2\text{b}$ ; вторая линия терапии — гидроксикарбамид и/или анагрелид.
- Возраст  $> 60$  лет: первая линия терапии — гидроксикарбамид; вторая линия терапии — анагрелид и/или ИФН  $\alpha\text{-}2\text{b}$  [1–4, 71].

### 5.5.5. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ЭТ из группы высокого риска тромботических осложнений

- Возраст  $\leq 40$  лет: первая линия терапии — ИФН  $\alpha\text{-}2\text{b}$ , и/или анагрелид, и/или пэгинтерферон  $\alpha\text{-}2\text{a}/\alpha\text{-}2\text{b}$ ; вторая линия терапии — гидроксикарбамид.
- Возраст  $> 40$  лет: первая линия терапии — гидроксикарбамид; вторая линия терапии — анагрелид, и/или ИФН  $\alpha\text{-}2\text{b}$ , и/или пэгинтерферон  $\alpha\text{-}2\text{a}/\alpha\text{-}2\text{b}$  [1–4, 71].

Одним из факторов, лимитирующих назначение лечебной дозы препаратов, является развитие нежелательных явлений (в первую очередь, со стороны системы крови). Комбинированная терапия (гидроксикарбамид + анагрелид, гидроксикарбамид + ИФН  $\alpha\text{-}2\text{b}$ ) может быть альтернативой при появлении гематологической токсичности. Назначение комбинаций препаратов позволит снизить дозировки и тем самым купировать или предотвратить нежелательные явления [72].

### 5.5.6. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения при ЭТ

**Препараты ацетилсалициловой кислоты.** В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использо-

Таблица 9. Лечение эссенциальной тромбоцитемии

Показания	Препарат	Дозировка и режим применения
Первая линия терапии	Интерферон $\alpha$ -2b	3 млн МЕ п/к через день*
	Пэгинтерферон $\alpha$ -2a	45–180 мкг п/к 1 раз в неделю*
	Пэгинтерферон $\alpha$ -2b	0,5 мл (при массе тела 54–66 кг), 0,6 мл (при массе тела 67–80 кг), 0,8 мл (при массе тела 81–106 кг), 1 мл (при массе тела 107–133 кг) п/к 1 раз в неделю*
	Гидроксикарбамид	500 мг 2 раз в сутки с индивидуальным подбором до достижения эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей число тромбоцитов $< 600 \times 10^9/\text{л}$ , оптимально в пределах $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ *
Непереносимость первой линии терапии или резистентность к ней	Анагрелид	Начальная доза 1 мг/сут с индивидуальным подбором до достижения минимальной эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей число тромбоцитов на уровне $< 600 \times 10^9/\text{л}$ , оптимально в пределах $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ *
Возраст $> 70$ лет	Бусульфан	2–4 мг/сут внутрь до суммарной дозы 200 мг с последующей отменой

\* Препараты назначаются в непрерывном режиме до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

вание препаратов ацетилсалициловой кислоты оказалось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [73]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут) эффективны как средство профилактики микроциркуляторных нарушений (головной боли, головокружения, преходящих неврологических нарушений, шума в ушах, атипичной боли за грудиной, парестезий, эритромелалгии) [74].

**Гидроксикарбамид.** Терапевтический эффект гидроксикарбамида заключается в снижении тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. Определенные опасения вызывают отдаленные нежелательные явления (кожная токсичность, образование язв), в связи с чем гидроксикарбамид в первой линии терапии следует назначать с осторожностью молодым пациентам с ожидаемой высокой продолжительностью жизни [76]. Гидроксикарбамид рекомендуется как препарат выбора при терапии первой линии у больных ЭТ старше 60 лет с промежуточным риском развития тромбозов и у больных ЭТ старше 40 лет с высоким риском развития тромбозов. Гидроксикарбамид не следует применять в I–II триместре беременности или в случае планирования беременности.

Критерии резистентности к гидроксикарбамиду и его непереносимости у больных ЭТ, согласно ELN 2009 г. [44]:

- количество тромбоцитов  $> 600 \times 10^9/\text{л}$  после 3 мес. терапии гидроксикарбамидом в дозе 2000 мг/сут (2500 мг/сут у больных с массой тела  $> 80$  кг);
- количество тромбоцитов  $> 400 \times 10^9/\text{л}$ ;
- количество лейкоцитов  $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$  при любой дозе гидроксикарбамида;
- количество тромбоцитов  $> 400 \times 10^9/\text{л}$ , концентрация гемоглобина  $< 100$  г/л при любой дозе гидроксикарбамида;
- язвы на голенях или другие токсические проявления при любой дозе гидроксикарбамида;
- лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида.

**Интерферон  $\alpha$ -2b.** ИФН  $\alpha$ -2b позволяет быстро нормализовать количество тромбоцитов. Общий (полный и частичный) гематологический ответ составляет 80 %. У большинства больных ИФН  $\alpha$ -2b позволяет уменьшить кожный зуд, опосредованный МПН. Од-

нако нежелательные явления почти у  $1/4$  пациентов могут послужить причиной отмены ИФН  $\alpha$ -2b [54].

**Пегилированный интерферон- $\alpha$ .** Пегилированные интерфероны широко применяются при ЭТ. Пэгинтерферон  $\alpha$ -2a назначается в дозе 40–180 мкг п/к 1 раз в неделю (табл. 9). Частота полного гематологического ответа составляет 43,1 %, частичного — 26,2 % к 12 мес. терапии. Эти же показатели за весь период наблюдения были 73 и 3 % соответственно. У пациентов с полным гематологическим ответом снижение аллельной нагрузки *JAK2 V617F* составило в среднем 6 %. У больных ЭТ без ответа на лечение пэгинтерфероном  $\alpha$ -2a отмечалось увеличение аллельной нагрузки в среднем на 4 %. Нежелательные явления любой степени тяжести были зарегистрированы у 90–96 % пациентов, а III–IV степени тяжести — у 37–43 % [76–78].

Доза пэгинтерферона  $\alpha$ -2b зависит от массы тела (см. табл. 9). Его применение позволяет быстро получить гематологический ответ: к 2 мес. терапии частота полного ответа составляет 91 % [79]. За все время наблюдения частота полного гематологического ответа была 86 %. У пациентов с достигнутым полным гематологическим ответом наблюдалось улучшение в отношении конституциональных симптомов в сравнении с больными с неудачей лечения ( $p < 0,01$ ). Аллельная нагрузка *JAK2 V617F* снизилась с 48,97 (диапазон 0,45–74,24 %) до 22,1 % (диапазон 0,33–65,42 %). Пэгинтерферон  $\alpha$ -2b характеризуется удовлетворительной переносимостью. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Частота тромботических событий составила 2,8 % [80].

**Анагрелид.** Препарат ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу 3-го типа с последующими увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата, реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает падение числа тромбоцитов [81]. Препарат следует назначать только после кардиологического обследования. У пациентов с ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки соотношения пользы и возможного риска. Препарат не следует принимать вместе с кофе. Рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 1 или 0,5 мг 2 раза в сутки;

**Таблица 10.** Частота обследования пациентов с эссенциальной тромбоцитемией

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

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

ее увеличивают каждые 5–7 дней на 0,5 мг до тех пор, пока число тромбоцитов не снизится. Средняя суточная доза составляет 2 мг (см. табл. 9). Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества тромбоцитов ниже  $600 \times 10^9/\text{л}$ , а в идеале — на уровне нормальных показателей. Большинство побочных эффектов анаг्रेлида дозозависимое, слабовыраженное, преходящее и не требует проведения лечебных мероприятий для их устранения. Чаще всего отмечается головная боль, тахикардия, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмия. Частота и выраженность побочных реакций снижаются при продолжении терапии [81].

### 5.6. Мониторинг ответа при лечении ЭТ

Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить достоверные данные о результатах разных методов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 10. При необходимости (наличие осложнений и другие факторы) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1–3]. Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. Критерии для определения ответа предложены ELN (табл. 11). У части больных при лечении препаратами интерферона  $\alpha$ -2b или пэгинтерферона  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b может быть достигнут молекулярный ответ. Однако прогностическое значение молекулярных ответов неизвестно. При длительных

**Таблица 11.** Критерии клинико-гематологического ответа при лечении эссенциальной тромбоцитемией

Критерий	Описание
<b>Полный ответ</b>	
A	Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов
B	Длительная* нормализация показателей крови, определяемая как количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ , количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие лейкоэритробластоза
C	Без признаков прогрессирования заболевания, отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события
D	Гистологическая ремиссия, определяемая как отсутствие атипии и пролиферации мегакариоцитов, ретикулиновый фиброз $< I$ степени
<b>Частичный ответ (критерии A, B, C)</b>	
A	Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая результаты пальпации печени и селезенки, регрессия конституциональных симптомов

\* Продолжительность ответа  $\geq 12$  нед.

(вероятно,  $\geq 2$  лет) гематологической и молекулярной ремиссиях допускается пробное снижение дозы или отмена терапии. В настоящее время нет отработанных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании гистологического и гистохимического исследований трепанобиоптата костного мозга. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, выявления признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1–3].

## 6. ТРАНСФОРМАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В МИЕЛОФИБРОЗ

Клинически трансформация ИП и ЭТ в МФ проявляется снижением числа клеточных элементов крови (часто наблюдается анемия), появлением левого сдвига гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено развитием экстрамедуллярного миелопоэза. Морфологически имеется сходство между пост-ИП МФ и ПМФ. К отличительным признакам пост-ИП МФ следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гипобулярными ядрами (с незрелой морфологией) немногочисленны [82].

К прогрессированию/трансформации ИП следует относить:

- появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в МДС);
- появление нейтрофилии (по типу хронического нейтрофильного лейкоза);

- появление выраженного моноцитоза и МДС/МПН-подобных признаков (по типу хронического миеломоноцитарного лейкоза) [82].

Международной рабочей группой по изучению и лечению МПН (IWG-MRT) разработаны критерии для установления пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ [5].

Обязательные критерии:

- 1) первично диагностированная ЭТ или ИП, согласно критериям ВОЗ;
- 2) фиброз костного мозга MF-2–3 по Европейской системе градации.

Дополнительные критерии:

- 1) анемия или снижение концентрации гемоглобина  $\geq 20$  г/л от исходной;
- 2) лейкоцитоз и эритробластоз в периферической крови;
- 3) увеличение размеров селезенки (селезенка выступает на  $> 5$  см из-под нижнего края реберной дуги);
- 4) повышение активности ЛДГ в сыворотке;
- 5) появление конституциональных симптомов.

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

### 6.1. Прогноз при постполицитемическом и посттромбоцитемическом миелофиброзе

Прогноз при вторичном МФ во многом зависит от вызвавшего его заболевания. МФ, развившийся после ИП или ЭТ, обычно имеет неблагоприятный прогноз. Разработана специальная система оценки, которая позволяет определить прогноз при МФ, диагностированном у пациентов с ИП или ЭТ в анамнезе.

Параметры системы оценки:

- возраст  $> 60$  лет (6–13,5 балла);
- гемоглобин  $< 110$  г/л (2 балла);
- тромбоциты  $< 150 \times 10^9$ /л (1 балл);
- бластные клетки в периферической крови  $\geq 3\%$  (2 балла);
- отсутствие мутаций в гене *CALR* (2 балла);
- конституциональные симптомы (1 балл).

Группы риска:

- низкий — медиана ОВ не достигнута;
- промежуточный-1 — медиана ОВ 9,3 года (диапазон 8,1 года — не достигнута);
- промежуточный-2 — медиана ОВ 4,5 года (диапазон 3,2–7,9 года);
- высокий — медиана ОВ 2 года (диапазон 1,7–3,9 года) [83].

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

## 7. ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ

### 7.1. Фазы ПМФ

В клиническом течении ПМФ выделяют фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, терминальная фаза

бластной трансформации, или БК. Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства ( $> 90\%$ ) впервые выявленных пациентов. Наиболее характерные признаки — изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном рядах до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты). Фаза акселерации диагностируется при наличии 10–19 % бластных клеток в костном мозге или периферической крови [84]. БК является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БК при ПМФ служит наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20 % бластных клеток [84].

### 7.2. Стадии ПМФ

В классификации ВОЗ 2022 г. выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии ПМФ. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных. Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопграфии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации). Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышение числа лейкоцитов или концентрации ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз. Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариопоэза. Клиническая картина отличается спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов [85].

### 7.3. Клиническая картина

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов, таких как [1–3, 35]:

- синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая

щая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура тела, боль в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;

- синдром опухолевой пролиферации — боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанные с увеличением селезенки, гепатомегалия. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах и тканях (лимфатических узлах, легких, плевре, брюшине, спинном и головном мозге, коже, мягких тканях конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения — тромбозы и тромбозы сосудов разных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;
- синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные либо синячковые кровоизлияния. Причиной кровоточивости может быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;
- клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия. Выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинуoidalный тромботический блок, синусoidalная обструкция, постсинусoidalный блок по типу синдрома Бадда—Киари.

#### 7.4. План обследования при диагностике ПМФ

##### Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр — оценка окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек;

- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток с помощью автоматического анализатора, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определение СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F в гене *JAK2*, а при ее отсутствии — выявление мутаций в генах *CALR*, *MPL*);
- молекулярно-генетическое исследование крови на выявление мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1* у больных с Ph-негативными МПН при отсутствии мутаций в *JAK2*, *MPL*, *CALR* для верификации диагноза, при решении вопроса о проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК);
- УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

##### Расширенная диагностика при подтвержденном ПМФ:

- молекулярно-генетическое исследование крови: определение аллеля мутантного гена *JAK2* V617F и аллеля гена *JAK2* дикого типа посредством ПЦР в режиме реального времени;
- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, эритропоэтина;
- качественное ПЦР-исследование на наличие гена *BCR::ABL* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
- биохимический анализ крови (сывороточная концентрация общего билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевого кислоты, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы);
- коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин;
- консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбозов;
- доплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружить бляшки и измерить толщину комплекса интима-медиа);
- анализ на маркеры гепатита В (поверхностный антиген вируса гепатита В, HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, реакция Вассермана;

**Таблица 12.** Диагностические критерии префиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2022)

Критерии	Описание
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пролиферация мегакариоцитов с атипией* без ретикулинового фиброза &gt; grade 1 (MF-0 или MF-1), сопровождающаяся повышенной клеточностью костного мозга, пролиферацией гранулоцитарного ростка и часто сниженным эритропоэзом</li> <li>2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других МПН**</li> <li>3. Обнаружение мутаций в гене <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (<i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>IDH1/2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хроническая интоксикация)***</li> </ol>
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями</li> <li>2. Лейкоциты <math>\geq 11 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно</li> <li>4. Повышение активности ЛДГ выше нормы</li> </ol>

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

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПН — миелолипролиферативное новообразование; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

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

\*\* Исключение ИП основано на показателях гемоглобина и гематокрита. Определения массы циркулирующих эритроцитов не требуется.

Нет *BCR::ABL1*. Нет дизэритропоэза и дисгранулопоэза.

\*\*\* Пациенты с заболеваниями, приводящими к реактивному миелофиброзу.

- УЗИ (доплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
- МРТ органов брюшной полости с определением объема селезенки при остром болевом синдроме в левом подреберье, подозрении на инфаркт селезенки, тромбозе в системе портальных вен, выявлении УЗ-признаков портальной гипертензии;
- ФЭГДС с оценкой вен пищевода;
- колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию) [35, 36].

## 7.5. Диагностические критерии ПМФ

Согласно классификации ВОЗ 2022 г., диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических и молекулярных характеристик. Критерии для установления префиброзной и фиброзной стадий ПМФ различаются (табл. 12 и 13) [4].

**Таблица 13.** Диагностические критерии фиброзной стадии первичного миелофиброза (ВОЗ, 2022)

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

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

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ИП — истинная полицитемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; МПН — миелолипролиферативное новообразование; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

## 7.6. Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ снижена в сравнении со здоровыми лицами того же пола и возраста. Для определения тактики терапии необходимо оценить индивидуальный прогноз, медиану ОВ. В 2009 г. F. Cervantes и соавт. [86] предложили Международную прогностическую шкалу (IPSS). Она служит для определения прогноза на момент постановки диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В данной прогностической системе используют балльную оценку, каждому из признаков присваивают 1 балл (табл. 14). Разделенные по количеству прогностических баллов группы пациентов статистически значимо различаются по ОВ.

**Таблица 14.** Определение рисков по системе стратификации IPSS

Показатель	Баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	1
Лейкоциты > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1

**Таблица 15.** Определение рисков по системе стратификации DIPSS

Показатель	Баллы
Возраст > 65 лет	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л	2
Лейкоциты > $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бластные клетки в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1

**Таблица 17.** Определение рисков по системе стратификации MIPSS

Показатель	Баллы
Возраст > 60 лет	1,5
Гемоглобин < 100 г/л	0,5
Наличие общих симптомов	0,5
Число тромбоцитов < $200 \times 10^9/\text{л}$	1
Тройной негативный статус МПН (отсутствие мутаций в генах <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i> )	1,5
Наличие мутаций в гене <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>	0,5
Мутации в гене <i>ASXL1</i>	0,5
Мутации в гене <i>SRSF2</i>	0,5

**Группы риска:**

- низкий — 0 баллов, медиана ОВ 135 мес.;
- промежуточный-1 — 1 балл, медиана ОВ 95 мес.;
- промежуточный-2 — 2 балла, медиана ОВ 48 мес.;
- высокий —  $\geq 3$  баллов, медиана ОВ 27 мес.

В 2010 г. F. Passamonti и соавт. [87] модифицировали систему IPSS, присвоив концентрации гемоглобина менее 100 г/л 2 балла вместо 1 и оценив как 1 балл число тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Кроме того, была изменена классификация по группам риска в зависимости от суммы баллов (табл. 15). Новая Международная динамическая прогностическая шкала (DIPSS) позволяет предсказывать риск трансформации с исходом в острый лейкоз в любой момент, а не только при постановке диагноза.

**Группы риска:**

- низкий риск — 0 баллов, риск БК —  $0,3 \times 1000$  пациенто-лет;
- промежуточный-1 риск — 1–2 балла, риск БК —  $0,7 \times 1000$  пациенто-лет;
- промежуточный-2 риск — 3–4 балла, риск БК —  $2,6 \times 1000$  пациенто-лет;
- высокий риск —  $\geq 5$  баллов, риск БК —  $8,6 \times 1000$  пациенто-лет.

Последующий анализ результатов многоцентровых исследований показал, что независимыми прогностическими факторами являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические изменения (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных N. Gangat и соавт. [88] дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа, трансфузионным статусом и апробировали ее у 793 больных (табл. 16). Новая система стратификации, получившая название DIPSS+, позволяет определять прогноз не только в отношении ОВ, но и времени до фазы бластной трансформации.

**Таблица 16.** Определение рисков по системе стратификации DIPSS+

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

**Таблица 18.** Определение рисков по системе стратификации MIPSS70

Фактор риска	Баллы
Гемоглобин < 100 г/л	1
Лейкоциты > $25 \times 10^9/\text{л}$	2
Тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$	2
Бластные клетки в периферической крови $\geq 2\%$	1
Степень фиброза $\geq 2$	1
Конституциональные симптомы	1
Отсутствие мутации типа 1 в гене <i>CALR</i>	1
Выявление мутаций высокого молекулярного риска в генах <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>EZH2</i> , <i>IDH1/2</i>	1
$\geq 2$ мутаций высокого молекулярного риска	3

**Группы риска:**

- низкий риск — 0 баллов, медиана ОВ 185 мес.;
- промежуточный-1 риск — 1 балл, медиана ОВ 78 мес.;
- промежуточный-2 риск — 2–3 балла, медиана ОВ 35 мес.;
- высокий риск —  $\geq 4$  баллов, медиана ОВ 16 мес.

На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров: мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *SRSF2*. Перечисленные маркеры включены в прогностическую шкалу MIPSS (табл. 17). Эта шкала позволяет оценивать прогноз не только в отношении ОВ, но и выживаемости без трансформации во вторичный ОМЛ.

**Группы риска:**

- низкий — 0–0,5 балла, медиана ОВ 16,6 года;
- промежуточный-1 — 1,0–1,5 балла, медиана ОВ 7,8 года;
- промежуточный-2 — 2,0–3,5 балла, медиана ОВ 4,3 года;
- высокий —  $\geq 4$  баллов, медиана ОВ 1,6 года.

Для пациентов с ПМФ — кандидатов на аллоТГСК разработаны прогностические системы, объединяющие клинические, цитогенетические и молекулярно-генетические данные: MIPSS70 (Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis) (табл. 18) и MIPSS70-plus version 2.0 (табл. 19) [89, 90].

**Группы риска:**

- низкий — 0–1 балл, 5-летняя ОВ 96 %;
- промежуточный — 2–4 балла, 5-летняя ОВ 67 %;
- высокий —  $\geq 5$  баллов, 5-летняя ОВ 34 %.

**Таблица 19.** Определение рисков по системе стратификации MIPSS70-plus version 2.0

Показатель	Баллы
Гемоглобин < 80 г/л	2
Гемоглобин 80–100 г/л	1
Лейкоциты > 25 × 10 <sup>9</sup> /л	1
Тромбоциты < 100 × 10 <sup>9</sup> /л	1
Бластные клетки в периферической крови ≥ 2 %	1
Степень фиброза костного мозга ≥ 2	1
Конституциональные симптомы	1
Отсутствие мутаций в гене <i>CALR</i>	1
Мутации высокого молекулярного риска в генах <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>IDH1/2</i>	1
≥ 2 мутаций высокого молекулярного риска	1
Хромосомные aberrации: 20q-, 13q-, +9, транслокация/дупликация хромосомы 1, -Y или любые другие aberrации половых хромосом	1
Одна или множественные aberrации: -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, или трисомии, кроме +8/+9 (+21, +19)	2

Группы риска:

- очень низкий — 10-летняя ОВ 92 %;
- низкий — 10-летняя ОВ 56 %;
- промежуточный — 10-летняя ОВ 37 %;
- высокий — 10-летняя ОВ 13 %;
- очень высокий — 10-летняя ОВ < 5 %.

## 7.7. Лечение ПМФ

### 7.7.1. Цели терапии ПМФ

- Контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение ОВ и безрецидивной выживаемости.
- Облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации).
- Предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1–4].

Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения:

- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70-plus version 2.0);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллотГСК.

### 7.7.2. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ПМФ из групп низкого и промежуточного-1 риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Как правило, это пациенты с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластных клеток

в крови, умеренным фиброзом костного мозга. У пациентов этой группы вероятны длительная (7–15 лет) продолжительность жизни и низкий риск прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ. Применение агрессивных методов лечения у этой категории больных сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [91]. При выборе тактики лечения пациентов моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от начала заболевания следует обсудить возможность проведения аллотГСК. Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (дарбопоэтин-α, эпоэтин-α, эпоэтин-β), андрогенами (даназол); купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикостероидами (преднизолон). Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия, угроза разрыва селезенки, наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии служат показаниями для проведения терапии.

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

### 7.7.3. Суммированные рекомендации по лечению пациентов с ПМФ из групп промежуточного-2 и высокого риска (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда — с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко с хромосомными aberrациями. У данной категории больных в ближайшие годы высокий риск БК. При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения аллотГСК. При невозможности планирования аллотГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как для улучшения качества жизни, так и увеличения ее продолжительности. Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в группы промежуточного-2 и высокого риска, является применение ингибиторов JAK2. Назначение ингибиторов JAK2 показано в рамках первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии или симптомов общего характера

в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [91].

#### 7.7.4. Характеристика препаратов и отдельных методов лечения ПМФ

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

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

##### **АллоТГСК**

В настоящее время аллоТГСК является единственным методом лечения ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размеров селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс фиброза стромы, достижение полных цитогенетической и молекулярной ремиссий. После введения в клиническую практику прогностических шкал DIPSS, DIPSS+, MIPSS70, MIPSS70-plus version 2.0, которые позволяют оценивать риск на любом этапе лечения, появилась возможность более эффективно выявлять больных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни [86–90]. Однако принимать решение о выполнении аллоТГСК у каждого больного следует индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам необходимо учитывать также другие неблагоприятные факторы: пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, поздняя стадия заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии. Результаты аллоТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. 5-летняя ОВ после аллоТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76 %, в группе промежуточного-1 риска — 48 %, промежуточного-2 и высокого риска — 38 %, а у больных с исходом в ОМЛ 2-летняя ОВ составляет около 40 % [92]. Таким образом, решение вопроса о проведении аллоТГСК следует принимать своевременно и не откладывать, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит незамедлительно решить вопрос о смене тактики лечения.

Рекомендации:

- Кандидатами на аллоТГСК являются больные ПМФ с промежуточным-2 или высоким риском по шкалам DIPSS и DIPSS+, со вторичным МФ, без значимых сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного род-

ственного или неродственного донора. С учетом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе больных могут рассматриваться также альтернативные источники донорских гемопоэтических стволовых клеток (гаплоидентичный или частично совместимый донор).

- Больные с низким и промежуточным-1 риском также являются возможными кандидатами на аллоТГСК. При первых признаках прогрессирования заболевания должен быть решен вопрос о возможности проведения аллоТГСК. У больных ПМФ из групп низкого и промежуточного-1 риска необходимо исследование на мутации высокого молекулярного риска.
- Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами на аллоТГСК после проведения индукционной терапии по программе лечения ОМЛ или применения комбинированной терапии гипометилирующими агентами и ингибиторами BCL2 [69].
- Перед аллоТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение медикаментозной терапии, применение ингибиторов JAK2, а в некоторых случаях также СЭ. Влияние СЭ на исход аллоТГСК в настоящее время не вполне ясно и требует дополнительного изучения.
- Больным с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом перед аллоТГСК рекомендуется проведение хелаторной терапии.

##### **Медикаментозная терапия**

В настоящее время медикаментозное лечение является основным средством лечения ПМФ. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но при правильном подходе позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, поддерживать удовлетворительное качество жизни пациентов, а в случае применения риксолатина появляется возможность увеличения продолжительности жизни. Традиционно для лечения ПМФ применяются цитостатические средства. Цель применения этих препаратов — сдерживание пролиферации опухолевого клона и контроль показателей крови для профилактики осложнений. Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Цитостатические препараты, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:

- гидроксикарбамид 10–30 мг/кг/сут внутрь;
- 6-меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут внутрь;
- цитарабин 10–20 мг/м<sup>2</sup>/сут в/м или в/в курсом 10–14 дней каждый месяц;
- бусульфан 0,5–4 мг/сут внутрь до суммарной дозы 200 мг.

**ИФН α-2b.** Может быть рекомендован как терапия первой линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии. При БК, у больных с фиброзной стадией ПМФ и массивной спленомегалией эффективность терапии ИФН α-2b не доказана. Оптимальная доза ИФН α-2b не установлена; с учетом частых побочных эффектов

и необходимости постоянного применения лечение проводят в максимально переносимых дозах, обеспечивая контроль показателей крови. Дозировку и режим введения также выбирают индивидуально с учетом переносимости: 1–3 млн МЕ п/к через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатических препаратов с ИФН  $\alpha$ -2b может повышать эффективность лечения и позволяет снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости лечения [93].

**Препараты, стимулирующие эритропоэз.** Используются для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях. Их применение более эффективно при показателях эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед. 3 раза в неделю. Дозу повышают до 20 000 ед. через 1 мес. в случае отсутствия раннего ответа. При недостаточном ответе доза может быть увеличена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3–4 мес. Вместе с тем с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтина составляет около 56 %, а эффект длится в среднем около 1 года [94].

**Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон).** Механизм их действия заключается в торможении межклеточной кооперации иммунной системы и снижении секреции цитокинов, они уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основной клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем они обладают значительными побочными реакциями, особенно при длительном применении, и требуют постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время глюкокортикостероиды при ПМФ применяют в составе комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапией в разных дозах и по различным схемам [95]. Относительным противопоказанием к терапии глюкокортикостероидами считается наличие сахарного диабета и остеопении.

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

Терапию даназолом следует проводить больным ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией при наличии симптомов опухолевой интоксикации. Пациентам с массой тела менее 80 кг даназол назначают в дозе 600 мг/сут, у пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг/сут. Эффективность терапии оценивают через 6 мес. При достижении ответа прием даназола продолжают в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для

поддержания ответа, но не менее 200 мг/сут. Всем больным, получающим даназол, следует не реже 1 раза в месяц выполнять биохимический анализ крови, каждые 6–12 мес. — УЗИ печени. У всех мужчин необходимо исследовать уровень простатического специфического антигена перед началом лечения и периодически повторять измерение на протяжении всего периода лечения. Даназол и другие андрогены обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты препаратов: задержка жидкости, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухоли печени. Противопоказаниями к назначению андрогенов являются повышение уровня простатического специфического антигена и/или наличие в анамнезе рака простаты [96].

**Ингибиторы JAK2.** Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб («Новартис фарма АГ», Швейцария), первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназа, направленный 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-киназа, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных ПМФ без мутации JAK2 V617F. К настоящему времени накоплен достаточный опыт использования новых препаратов в рутинной практике врача-гематолога [97–99].

Начальная доза препарата зависит от количества тромбоцитов: по 15 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов  $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ ; по 20 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов более  $200 \times 10^9/\text{л}$ . Максимальная доза составляет по 25 мг 2 раза в сутки. Начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$  — по 5 мг 2 раза в сутки. В первые 4 нед. терапии дозировку не следует менять [100]. Коррекция дозы препарата осуществляется на основании безопасности и эффективности проводимого лечения. Лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  и появлении геморрагического синдрома или при снижении абсолютного числа нейтрофилов до менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  [97–100]. После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов терапия может быть возобновлена в дозе по 5 мг 2 раза в сутки (табл. 20) [97–100]. Рекомендуется коррекция дозы препарата при снижении числа тромбоцитов до менее  $125 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 21) [100].

**Таблица 20.** Выбор дозировки руксолитиниба при возобновлении терапии первичного миелофиброза

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

Таблица 21. Дозы руксолитиниба, рекомендуемые при лечении первичного миелофиброза

Количество тромбоцитов	Доза, применяемая до снижения числа тромбоцитов				
	25 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки
	Коррекция дозы				
100–< 125 × 10 <sup>9</sup> /л	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	Без изменений	Без изменений	Без изменений
75–< 100 × 10 <sup>9</sup> /л	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	Без изменений	Без изменений
50–< 75 × 10 <sup>9</sup> /л	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	Без изменений
< 50 × 10 <sup>9</sup> /л и геморрагический синдром	Приостановление применения				

Назначение руксолитиниба показано больным из групп низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к гидроксикарбамиду, другим цитостатическим препаратам или ИФН  $\alpha$ -2b, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска. Руксолитиниб можно рассматривать как препарат выбора у пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед аллотГСК [101].

В случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидов в низких дозах [102].

Контрольное обследование с оценкой эффективности терапии руксолитинибом следует проводить каждые 6 мес. [1–4]. Несмотря на высокую эффективность препарата, большинство пациентов со временем теряют ответ и после прекращения лечения имеют худшую ОВ. Разработана прогностическая модель ответа на руксолитиниб через 6 мес. (Response to Ruxolitinib After 6 Months, RR6). Неблагоприятными прогностическими факторами риска являются:

- доза руксолитиниба < 20 мг 2 раза в сутки исходно, через 3 и 6 мес. (отношение рисков [ОР] 1,79; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 1,07–3,00;  $p = 0,03$ );
- уменьшение размеров селезенки, определяемое при пальпации, по сравнению с исходным уровнем  $\leq 30\%$  на 3-м и 6-м месяцах лечения (ОР 2,26; 95% ДИ 1,40–3,65;  $p = 0,0009$ );
- потребность в переливаниях эритроцитов на 3-м и/или 6-м месяце лечения (ОР 1,66; 95% ДИ 0,95–2,88;  $p = 0,07$ );
- потребность в переливаниях эритроцитов на всем протяжении лечения (ОР 2,32; 95% ДИ 1,19–4,54;  $p = 0,02$ ).

Пациенты с ПМФ, получающие руксолитиниб, распределяются в следующие группы риска:

- низкий риск — медиана ОВ не достигнута;
- промежуточный риск — медиана ОВ 61 мес.;
- высокий риск — медиана ОВ 33 мес.

Модель RR6 может быть применена у пациентов с МФ после 6 мес. лечения руксолитинибом с целью выявить больных с неблагоприятным прогнозом из групп высокого и промежуточного риска для интенсификации лечения [103].

**Федратиниб.** Является ингибитором Янускиназы с более высокой ингибирующей активностью в отношении белка JAK2 по сравнению с другими

препаратами аналогичного механизма действия. Применяется при спленомегалии и/или наличии выраженных конституциональных симптомов, которые служат проявлением МФ. Рекомендуемая доза федратиниба — 400 мг/сут (4 капсулы по 100 мг внутрь).

К наиболее частым нежелательным явлениям федратиниба относятся диарея, тошнота, анемия, рвота, утомляемость, тромбоцитопения, запор и др. В качестве наиболее опасного нежелательного явления, отраженного в инструкции по медицинскому применению препарата, зарегистрировано поражение головного мозга (энцефалопатия) [101].

В августе 2023 г. федратиниб одобрен в Российской Федерации для лечения взрослых больных ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ промежуточного-2 или высокого риска.

#### Хирургическое лечение

СЭ — метод, направленный на коррекцию осложнений (проявлений портальной гипертензии). Показания к проведению СЭ: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная большой опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации [104, 105].

В предоперационный период необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая СЭ при ПМФ не рекомендуется из-за высокого риска кровотечений. После СЭ у 3 % больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9 %. Важно отметить, что примерно у 20 % больных наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбозов. Именно по этой причине важна нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В период после СЭ проводится терапия гидроксикарбамидом, в случае резистентности к ней — терапия кладрибином, руксолитинибом, 6-меркаптопурином. В послеоперационный период в течение 1 нед. целесообразен тщательный мониторинг показателей тромбоцитов и коагулограммы. Кроме того, с целью

профилактики в течение 1 мес. назначают гепарин натрия или непрямые антикоагулянты (варфарин). Через 1 нед. и 1 мес. после СЭ целесообразно выполнять УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Отдаленные осложнения, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, БК, являются следствием естественного прогрессирования заболевания. БК после СЭ наблюдается у 10–15 % больных ПМФ. Это связано с отбором пациентов, а не истинным изменением в биологии заболевания, поскольку нет никаких оснований полагать, что биологические основы заболевания, обусловленные патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевают изменения в результате СЭ [104, 105].

У больных с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить оценку портального кровообращения в динамике. После СЭ портальная гипертензия, связанная со спленомегалией, разрешается в отличие от случаев вторичной внутripеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования [106].

Лучевую терапию при ПМФ проводят для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфатических узлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других органах. Симптомами появления очагов экстрамедуллярного гемопоэза могут быть легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, болевой синдром. Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 мес.) эффект, сопряжена с риском усугубления цитопений и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ [107, 108].

#### **Гемокомпонентная терапия**

Трансфузии компонентов крови применяют при наличии цитопении с риском опасных для жизни осложнений. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия. Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяются степенью недостаточности кровообращения, а не уровнем гемоглобина. Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л.

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

Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление антител к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз [109].

#### **7.8. Осложнения при ПМФ и тактика их лечения**

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

##### **Опухолевая интоксикация**

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто бывают первыми проявлениями заболевания, беспокоящими больных, и становятся поводом для обращения к врачу значительной части пациентов. Терапия гидроксикарбамидом, как правило, несколько снижает выраженность опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Более эффективны глюкокортикостероиды и иммуномодуляторы, а также их комбинации, которые у многих пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, влияющими на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы JAK2 [1–3, 97, 98].

##### **Спленомегалия**

Кроме таких симптомов, как увеличение и вздутие живота, раннее насыщение и боль в животе, спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммунизации усиливает выраженность цитопений. Уменьшение размеров селезенки может быть достигнуто посредством медикаментозной терапии (гидроксикарбамид, бусульфид, ингибиторы JAK2). При неэффективности лекарственного лечения и наличии осложнений (рефрактерный гемолиз, массивные рецидивирующие инфаркты селезенки, симптоматическая портальная гипертензия, тяжелые гиперкатаболические симптомы) может быть проведена СЭ. Показанием к паллиативной лучевой терапии служит массивная симптоматическая спленомегалия с количеством тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов, которым противопоказано хирургическое вмешательство [103–105].

##### **Анемия**

При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и служить признаком как прогрессирования заболевания, так и дефицита витаминов и микроэлементов, а также развиваться вследствие сопутствующей патологии. В связи с этим при обследовании

довании помимо определения концентрации гемоглобина и количества эритроцитов необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определить показатели обмена железа (концентрации железа, трансферрина, ферритина в сыворотке, общей железосвязывающей способности сыворотки), концентрацию витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, эритропоэтина.

При дефиците железа преимущественно назначают препараты железа внутрь в дозе 4–5 мг/кг или не менее 200 мг/сут. Общий анализ крови и контроль показателей обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности терапии является повышение концентрации гемоглобина до нормы или более чем на 15–20 г/л от исходных показателей за 1 мес. лечения. После нормализации концентрации гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около 3 мес. В дальнейшем 1 раз в 3–6 мес. необходимо контролировать показатели обмена железа [110].

При дефиците витамина В<sub>12</sub> показано парентеральное введение цианокобаламина в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение 1-го месяца лечения ориентировочные дозировки следующие: 200 мкг/сут при анемии легкой степени, 400 мкг/сут при анемии средней степени, 600 мкг/сут при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианокобаламина составляет 200–500 мкг ежемесячно [110].

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту, ориентировочная доза (учитывая частое наличие сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания) составляет 5 мг/сут. После нормализации концентрации гемоглобина проводят поддерживающую терапию в дозе 1 мг/сут [110].

Специфическую стимуляцию эритропоэза можно проводить и с помощью эритропоэстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у 50 % больных и продолжается в среднем 1 год [94].

Для воздействия на иммунные механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут применяться глюкокортикостероиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [95].

При наличии спленомегалии и синдрома гиперспленизма умеренное повышение гемоглобина может наблюдаться после СЭ [103–105].

При наличии выраженного анемического синдрома проводят гемотрансфузии [109].

#### **Инфекционные осложнения**

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

грибковой, вирусной инфекций следует проводить в соответствии с рекомендациями и стандартами [1–4].

#### **Тромбоцитопения и геморрагический синдром**

Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром, выражающийся в виде спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением выработки в печени факторов свертывания вследствие повреждения паренхимы печени очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии. Причиной развития тромбоцитопении при ПМФ может быть сниженное образование тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального гемопоэза и развитием фиброза костного мозга. Количество тромбоцитов может уменьшаться из-за их повышенной деструкции в селезенке вследствие гиперспленизма при спленомегалии и образования аутоантител к тромбоцитам и мегакариоцитам. Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение ее причины и профилактику геморрагического синдрома. Профилактика осложнений заключается в улучшении состояния сосудистой стенки, для чего назначают препараты аскорбиновой кислоты, этамзилат и исключают факторы риска. Для этого нормализуют венозное давление (уменьшение портальной гипертензии с помощью β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов), проводят профилактику поражения слизистых оболочек (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоконцентрата дает кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений. К тому же при многократных трансфузиях может развиваться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коррекции нарушений плазменного звена гемостаза выполняют также переливания свежзамороженной плазмы в адекватных дозах и вводят рекомбинантные факторы свертывания [109].

#### **Очаги экстрамедуллярного кроветворения**

Причиной возникновения очагов экстрамедуллярного кроветворения могут быть грубые нарушения стромального микроокружения, вызванные опухолью и, как следствие, проникновение в периферический кровоток клеток-предшественниц, в т. ч. гемопоэтических стволовых клеток. Наличие местных симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, служит показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (разовая доза 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [111]. При скоплении жидкости в полостях можно проводить плевральные пункции и парацентез с выполнением плевродеза.

#### **Мочекислый диатез (вторичная подагра)**

Следует контролировать концентрацию мочевой кислоты при первичной диагностике и в ходе лечения до нормализации показателей лейкоцитов и размеров

селезенки. Предупредить симптомы гиперурикемии может адекватная скорости лизиса опухоли гидратация с применением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут с ее коррекцией в зависимости от показателей мочевой кислоты в сыворотке. При развитии подагрической атаки назначают НПВП внутрь и местно на область сустава в виде мазей и гелей. При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками. При бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения концентрации мочевой кислоты в крови можно добиться применением афферентных методов — ультрафильтрации крови с криоплазмасорбцией [110].

### **Вторичный гемосидероз**

Длительное использование трансфузий при ПМФ из-за отсутствия в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени в случае трансфузии 20–25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Возможно проведение МРТ печени в T2-режиме. Перегрузку железом можно скорректировать посредством хелаторной терапии [112]. Терапию деферазироксом рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 доз и более (около 100 мл/кг) эритроцитной массы или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке > 1000 мкг/л). Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса составляет 20 мг/кг. У больных, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг в месяц (приблизительно > 4 доз в месяц для взрослых), начальная суточная доза может быть выше — 30 мг/кг. У больных, получающих менее 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (приблизительно < 2 доз крови в месяц для взрослых), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости корректировать дозу деферазирокса каждые 3–6 мес., основываясь на изменениях концентрации ферритина. Дозу следует корректировать с шагом 5–10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки остается на уровне  $\geq 2500$  мкг/л) дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Дозы более 40 мг/кг не рекомендуются, поскольку опыт применения препарата в этих дозах ограничен. При достижении целевой концентрации ферритина (обычно 500–1000 мкг/л) необходимо предусмотреть

постепенное (также с шагом 5–10 мг/кг) снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке в целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом [112].

### **7.9. Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ**

В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический. Клинико-гематологический ответ оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, по показателям крови. Он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания (табл. 22) [113, 114]. Цитогенетический ответ оценивают при цитогенетическом исследовании (при возможности его проведения) костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность рутинного цитогенетического исследования, скрытые aberrации) проводят FISH-исследование [113, 114]. Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизированной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [113, 114]. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 23. При необходимости (наличие осложнений) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1–4].

## **8. ЛЕЧЕНИЕ БЛАСТНОГО КРИЗА ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ МПН**

БК МПН является терминальной стадией заболевания. Риск БК составляет 1–4 % при ЭТ, 3–7 % — при ИП и 9–13 % — при ПМФ. БК устанавливают при выявлении не менее 20 % бластных клеток в периферической крови или костном мозге. Прогноз при БК МПН крайне неблагоприятный: показатели 1- и 3-летней ОВ не превышают 20 и 5 % соответственно. На выбор тактики терапии при БК МПН существенное влияние оказывают возраст больного и сопутствующие заболевания. У пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом рекомендуется курсовая химиотерапия по схемам лечения острых лейкозов, применение гипометилирующих агентов в комбинации с венетоклаксом и руксолитинибом. Эффективность монотерапии руксолитинибом в фазе акселерации и при БК МПН не доказана.

К настоящему времени нет контролируемых исследований, по результатам которых можно было бы определить оптимальную индукционную химиотерапию у пациентов с БК МПН. Тем не менее в клинической практике оптимальной признается следующая схема лечения БК МПН: азациитидин 75 мг/м<sup>2</sup> п/к в 1–7-й день или децитабин 20 мг/м<sup>2</sup> п/к в 1–7-й день, венетоклак 200 мг (диапазон 100–400 мг) внутрь

Таблица 22. Критерии клинико-гематологического ответа при миелофиброзе (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)

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

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

ежедневно в 1–28-й день. Длительность терапии не определена. В среднем пациенты получают 3 цикла (диапазон 1–9 циклов). Вероятность достижения общего ответа составляет 53 % [84].

АллоТГСК может планироваться у пациентов моложе 60–65 лет при отсутствии противопоказаний. Для них обязательны выполнение типирования и поиск донора. Проведение аллоТГСК возможно при достижении хронической фазы.

У пожилых пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями и осложнениями МПН целесообразно проводить сдерживающую терапию в монорежиме (цитарабин, 6-меркаптопурин, азатиодин, децитабин), возможно назначение глюкокортикостероидов в малых дозах. Эти меры направлены на торможение роста опухоли и купирование ее осложнений (переливание компонентов крови, лечение инфекционных осложнений и др.) с целью улучшить качество жизни пациента [84].

## 9. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ МПН

У больных МПН существует высокий риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических вмешательств. Перед плановой операцией целесообразно назначение медикаментозной терапии для нормализации показателей крови (числа тромбоцитов и лейкоцитов, концентрации гемоглобина, показателя гематокрита). Всем больным МПН при проведении плановых хирургических вмешательств отменяют антиагреганты и циторедуктивные препараты за 5–7 дней до операции (в зависимости от фармакокинетики препаратов). В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что сокращает риск послеоперационных

осложнений. После операции обязательно проводят профилактику тромбообразования с ежедневным контролем количества тромбоцитов. Всем больным ЭТ в послеоперационный период рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Учитывая, что при тромбоцитозе выше риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, прием антиагрегантов и циторедуктивную терапию возобновляют как можно быстрее при условии устойчивого гемостаза и после заживления операционных ран [115].

## 10. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МПН

Тромбозы, тромбоэмболии и кровотечения являются наиболее типичными осложнениями МПН.

Тромботические осложнения:

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

Факторы риска (связанные с пациентом):

- возраст  $> 60$  лет;
- тромбозы в анамнезе;
- число тромбоцитов  $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$ ;
- избыточная масса тела;
- наличие сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия);
- курение;
- наличие тромбофилических факторов риска (фактор V Лейден, антифосфолипидные антитела) [45].

Таблица 23. Частота обследования пациентов с первичным миелофиброзом

Исследование	Периодичность
Сбор анамнеза и жалобы при заболеваниях системы крови	При первичном обращении пациента
Визуальный осмотр, пальпация, аускультация	При каждом обращении
Опросник МПН10	Еженедельно (пациент заполняет опросник самостоятельно)
Общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, определением СОЭ, просмотром мазка крови для анализа особенностей морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	В период первичной диагностики, затем не реже 1 раза в 3 мес. или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина
Исследование уровня мочевой кислоты в крови, определение активности ЛДГ, АСТ и АЛТ, уровня С-реактивного белка	В период первичной диагностики, затем не реже 1 раза в 6 мес. при наблюдении и не реже 1 раза в 3 мес. при циторедуктивной терапии
Расширенная коагулограмма	В период первичной диагностики, далее — по клиническим показаниям
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах <i>F2, F5, F7, F3A1, PAI1, MTHFR, MTR, MTRR</i>	Однократно при указании на тромботические события в анамнезе, при отягощенном семейном анамнезе
Исследование уровня ферритина и железа сыворотки	С диагностической целью, далее — при развитии анемии, снижении гемоглобина на 20 г/л от исходного, появлении клинических признаков тканевого дефицита железа
Определение уровня эритропоэтина в крови	Для верификации диагноза, а также при наблюдении в случае развития анемии
Молекулярно-генетическое исследование маркеров Rh-негативных МПН (мутации в генах <i>JAK2, MPL, CALR</i> )	В период первичной диагностики
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в 12 экзоне гена <i>JAK2</i> в крови	В период первичной диагностики только при отсутствии мутации V617F в гене <i>JAK2</i>
Молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций в гене <i>BCR::ABL1</i> (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на хромосоме 22 и гена <i>ABL</i> -тирозинкиназы на хромосоме 9)	При проведении дифференциальной диагностики с хроническим миелоидным лейкозом
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах <i>ASXL1, EZH2, TET2, SRSF2, SF3B1, IDH1, IDH2</i> в биопсийном (операционном) материале	Однократно при принятии решения о проведении аллотГСК
Цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга	Однократно при принятии решения о проведении аллотГСК
Определение антител к бледной трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> ) иммуноферментным методом в крови или с помощью нетрепонемных тестов (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследования) в сыворотке	Перед проведением инвазивных манипуляций
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 в крови	
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-2 в крови	
Исследования на гепатиты В и С: определение поверхностного антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови и антигена вируса гепатита С в крови	
УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников, лимфатических узлов	В период первичной диагностики, затем не реже 1 раза в год, дополнительно — по клиническим показаниям
Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы	При подозрении на тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены. При подтверждении тромбоза не реже 1 раза в 12 мес., чаще — по клиническим показаниям
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	В случае цефалгического синдрома. При выявлении атеросклеротического поражения сосудов не реже 1 раза в 12 мес., чаще — по клиническим показаниям
Получение гистологического препарата костного мозга методом трепанобиопсии из передней или задней верхней ости гребня подвздошной кости с последующими гистологическим и гистохимическим исследованиями	В период первичной диагностики, далее — при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение активности ЛДГ, появление спленомегалии)
КТ или МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением	При подозрении на тромбоз в сосудах портальной системы, инфаркт селезенки. При подтверждении тромбоза не реже 1 раза в 12 мес., чаще — по клиническим показаниям
ФЭГДС	Однократно при спленомегалии для исключения наличия варикозного расширения вен
ЭКГ, ЭхоКГ	Перед проведением медикаментозного лечения, при смене терапии

RPR — антикардиолипиновый тест (тест быстрых плазменных реагинов); АЛТ — аланинаминотрансфераза; аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МПН — миелопролиферативное новообразование; РМП — реакция микропреципитации; ФЭГДС — фиброэзофагогастроуденоскопия; ЭхоКГ — эхокардиография.

Факторы риска (специфичные для МПН):

- биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов;
- повышение числа лейкоцитов и их активация;
- наличие мутации *JAK2 V617F* или другого маркера клональности [116].

Кровотечения наблюдаются при любом числе тромбоцитов, но особенно часто при тромбоцитозе ( $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ). Прием НПВП, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты, повышает риск кровотечений [117].

Приобретенный синдром Виллебранда — нечастое осложнение МПН. Характерны выраженный тромбоцитоз, нормальное или увеличенное время кровотечения, нормальная концентрация фактора VIII и фактора Виллебранда при сниженной ристоцетин-кофакторной активности, снижение способности тромбоцитов к связыванию с коллагеном. Кроме того, в крови уменьшается количество высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда вплоть до их исчезновения, что можно ошибочно принять за II тип болезни Виллебранда. Дефицит высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда — основная причина кровоточивости, причем, чем выше концентрация тромбоцитов, тем меньше в крови высокомолекулярных олигомеров и тем выше риск кровотечений [118]. Предполагается, что терапия и снижение числа тромбоцитов уменьшают риск тромбозов при МПН. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты) показана всем больным МПН [101]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов *JAK2*, в частности руксолитиниба. В 2 проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значительно снижал число лейкоцитов и тромбоцитов с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAK2 V617F* [97, 98]. Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания [116].

## 11. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И ИНСУЛЬТ

Инсульт — важнейшая медико-социальная проблема современности, в 88 % случаев представленная ишемическими формами нарушения мозгового кровообращения (НМК). Высокая распространенность инсульта среди пациентов с МПН, по разным данным, колеблется от 5 до 20 %. Кроме того, более ранний дебют НМК, чаще у молодых пациентов (медиана возраста 49 лет), диктует необходимость мероприятий по превентивной диагностике и первичной профилактике уже на самых ранних, начальных этапах гематологического заболевания [119, 120].

### 11.1. Клиника нарушения мозгового кровообращения

Ишемические НМК у пациентов с МПН отличаются выраженной гетерогенностью с точки зрения их

генеза. В качестве причины ишемических НМК могут выступать:

- атеротромботическая окклюзия одной из ветвей магистральных артерий головного мозга с формированием инфарктов в зоне компрометированной васкуляризации и соответствующим неврологическим дефицитом;
- артериальная гипертензия с развитием на ее фоне артериосклероза внутримозговых артерий, приводящих к лакунарному инсульту или нарушениям системной гемодинамики с реализацией в гемодинамической инсульт;
- кардиоэмболический подтип поражения головного мозга при сопутствующей патологии сердца.

В подавляющем числе наблюдений инсульт при МПН развивается по типу гемореологической микроокклюзии в результате смещения соотношения форменных элементов крови и плазмы (гематокрит), а также изменения кровотока в интрацеребральных артериях с последующей ишемизацией головного мозга. Нередко корковая локализация очагов в системе каротидного бассейна в зонах смежного кровоснабжения протекает бессимптомно — по типу «немых» инфарктов [121]. Транзиторные ишемические атаки реализуются в этих же сосудистых системах по аналогичным механизмам, но ограничены 24-часовым интервалом и отсутствием инфаркта мозга при нейровизуализации [122, 123].

У пациентов с МПН нередки и нарушения венозного кровообращения: церебральные венозные тромбозы, тромбозы венозных синусов с классическими проявлениями [124, 125].

Инсульт может быть первым клиническим проявлением основного гематологического заболевания [126]. Однако чаще всего церебральные симптомы (цефалгия, головокружение, тошнота, чувствительные и/или двигательные нарушения) могут маскироваться общей астенизацией пациентов с МПН и своевременно не распознаваться.

### 11.2. Ангионейровизуализационные характеристики НМК

Особенность нейровизуализации у пациентов гематологического профиля определяется преимущественной субкортикальной локализацией очаговых изменений и относительно высокой частотой так называемых немых инфарктов головного мозга помимо симптомных НМК. Развитие очаговых изменений сосудистого генеза в веществе головного мозга связано со снижением перфузии (недостаточный кровоток) и предрасполагает к когнитивной дисфункции, которая также расценивается как хроническая цереброваскулярная патология.

### 11.3. Патогенетическая терапия НМК

При развитии острого НМК основными стратегическими направлениями являются реперфузия и нейропротекция. К реперфузионным методикам,

имеющим своей целью восстановление или усиление кровотока по сосудам в области повреждения, относятся антитромботическая гемокоррекция и ангиохирургические методы вмешательства. Антитромботическая гемокоррекция включает медикаментозный тромболизис при отсутствии противопоказаний, нормализацию гемореологических и гемостатических свойств и антитромботического резерва сосудистой стенки с помощью антикоагулянтов, антиагрегантов, гемодилуции, вазоактивных средств, ангио- и эндотелиопротекторов. К ангиохирургическим методам относятся каротидная эндартэктомия, транскраниальная баллонная ангиопластика со стентированием сонных артерий, механическая тромбэкстракция, тромболитическая терапия с последующими эндоваскулярными вмешательствами.

Нейропротекция — это любые методы защиты головного мозга от гибели в результате ишемии (нейропротекция, глиопротекция, васкулопротекция).

#### 11.4. Тактика ведения больных

Если у пациента с МПН присутствует любой из перечисленных ниже симптомов:

- головная боль,
- головокружение,
- онемение и/или слабость в руке и ноге,
- преходящие нарушения зрения,
- нарушения сознания,

рекомендуется следующий **алгоритм комплексного обследования**:

- 1) консультация и наблюдение невролога в профильном учреждении, выполнение МРТ головного мозга в режимах T2, T2 FLAIR, T1, T2\*/SWI, DWI; при подозрении на диссекцию — T1-взвешенное сканирование и 3D-TOF-ангиография;
- 2) дуплексное сканирование магистральных (брахиоцефальных) артерий с оценкой наличия и степени атеросклеротического поражения;
- 3) электроэнцефалография;
- 4) суточный мониторинг АД;
- 5) ЭхоКГ, при подозрении на наличие открытого овального окна — выполнение транскраниальной доплерографии с эмболодетекцией для диагностики шунта справа налево.

Риск развития НМК у пациентов с МПН резко возрастает при наличии одного или нескольких из следующих факторов:

- артериальная гипертензия;
- атеросклероз магистральных (брахиоцефальных) артерий;
- сахарный диабет;
- ожирение/метаболический синдром;
- нарушения ритма сердца, патология клапанов;
- наследственная тромбофилия;
- артериальные и венозные тромбозы в анамнезе;
- возраст > 60 лет.

МПН представляют собой трудно диагностируемую причину церебральных тромботических со-

бытий. Высокая осведомленность врачей различных специальностей необходима для выявления основного гематологического заболевания у пациентов с устойчивыми изменениями в общем анализе крови.

Пациентам с церебральными венозными тромбозами рекомендуется терапия антикоагулянтами для приема внутрь (ривароксабан или дабигатран) в течение как минимум 6 мес. при отсутствии противопоказаний. Решение о более длительном назначении антикоагулянтов принимается по показаниям, обусловленным гематологическим заболеванием, при участии специалиста по гемостазу.

В настоящее время нет специальных рекомендаций по тромболизису у пациентов с МПН. Показания соотносятся с общепринятыми рекомендациями по проведению тромболитической терапии [127].

#### 11.5. Профилактика НМК

С целью **первичной** профилактики НМК больным МПН с высоким риском развития ишемического инсульта или других тромботических событий рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (75–100 мг/сут внутрь). При наличии иных показаний (в частности, фибрилляции предсердий) следует ориентироваться на профильные клинические рекомендации по первичной профилактике НМК. Например, при фибрилляции предсердий назначают антикоагулянты в отсутствие высокого риска кровотечений [128].

**Вторичная** профилактика некардиоэмболических НМК у пациентов с МПН предполагает рассмотрение вопроса о медикаментозном лечении основного гематологического заболевания с одновременным приемом ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (75–100 мг/сут внутрь).

##### Ключевые положения

- В алгоритм обследования больных МПН с целью оценить цереброваскулярный статус рекомендуется включение МРТ головного мозга для исключения «немых» инфарктов, а также наличия множественных очагов сосудистого генеза.
- При выявлении цереброваскулярной симптоматики у пациентов с МПН в обязательном порядке необходимо обеспечить совместное ведение больного гематологом и неврологом.

## 12. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

### 12.1. Планирование беременности у пациенток с МПН

Учитывая высокий риск прерывания беременности и ее осложнений, беременность у пациенток с МПН по возможности должна быть запланирована и разрешена гематологом. Женщины с МПН, которые планируют беременность, должны наблюдаться совместно гематологом, имеющим опыт ведения

пациенток во время беременности, и акушером-гинекологом для оценки рисков осложнений при беременности и согласованного назначения наиболее оптимального лечения. В зависимости от риска сосудистых осложнений у матери и патологии при беременности существуют различные возможности лечения — от назначения антиагрегантной терапии, НМГ до ИФН  $\alpha$ -2b. Планирование беременности рекомендуется при достижении клиничко-гематологической компенсации МПН. У женщин с портальной гипертензией вопрос о возможности беременности необходимо решать совместно с акушером-гинекологом, профильным хирургом, гепатологом и гематологом после комплексного обследования больной, включающего проведение ФЭГДС и УЗИ сосудов портальной системы. При планировании беременности всем пациенткам с МПН рекомендуется контроль исходного уровня тромбоцитов (желательно  $\leq 400\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$ ) и гематокрита ( $\leq 45\%$ ). Необходимо также проводить исследование основных параметров системы гемостаза, диагностику антифосфолипидного синдрома и определение мутаций генов, сопряженных с наследственными тромбофилиями высокого риска. Если пациентка принимает циторедуктивные препараты (гидроксикарбамид, бусульфид, анагредид и др.), то для исключения тератогенных эффектов указанные выше препараты следует отменить за 3 мес. до зачатия, то же касается и отцов. Для поддержания числа тромбоцитов не выше  $400 \times 10^9/\text{л}$  за 3 мес. до беременности показано назначить циторедуктивную терапию препаратами ИФН  $\alpha$ -2b. Всем женщинам рекомендуется начать антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой в малых дозах (50–100 мг/сут) за 3 мес. до планируемой беременности. При наличии дополнительных факторов тромбофилии и тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПН, рекомендуется провести антикоагулянтную терапию НМГ в профилактических или лечебных дозах [129].

## 12.2. Беременность при МПН

Беременные и женщины, которые хотят иметь детей, образуют особую группу среди пациентов с МПН, поскольку выраженная гиперкоагуляция, обусловленная МПН на фоне беременности, связана не только с развитием венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но и с репродуктивными потерями на ранних сроках. В зависимости от времени постановки диагноза возможны следующие варианты беременности при МПН:

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

## 12.3. Группы риска по развитию осложнений

Женщин с МПН во время беременности можно разделить на группы высокого и низкого риска развития осложнений. К группе высокого риска относятся беременные, если присутствует один из перечисленных ниже факторов.

1. Предшествующие тромботические осложнения (венозный или артериальный тромбоз, кровотечения по причине основного заболевания [ИП/ЭТ]) и наличие портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка II–III степени.
2. Микроциркуляторные нарушения (эритромелалгия, головная боль, головокружения, снижение слуха, нарушение зрения) или наличие двух и более наследственных полиморфизмов генов тромбофилии, среди которых мутация Лейден (резистентность к протеину С), мутации в генах *FII* (G20210A), *MTHFR* (наследственная гипергомоцистеинемия); дефицит антитромбина III, дефицит протеина С; приобретенные формы тромбофилии (чаще антифосфолипидный синдром).
3. Осложненное течение беременности, которое могло быть вызвано основным заболеванием:
  - прерывание беременности на ранних сроках;
  - антенатальная гибель плода;
  - задержка развития плода;
  - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
  - тяжелая преэклампсия;
  - ранние и очень ранние преждевременные роды;
  - послеродовое кровотечение;
  - кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка.
4. Уровень тромбоцитов в крови  $> 1500 \times 10^9/\text{л}$  на момент настоящей беременности.

К группе низкого риска относятся женщины, у которых нет ни одного из перечисленных выше факторов.

## 12.4. Алгоритм обследования больных МПН во время беременности

Алгоритм обследования больных МПН предполагает следующие исследования во время беременности.

1. Динамический контроль показателей крови с оценкой количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гемоглобина и гематокрита, состояния плазменного звена гемостаза. Исследование уровня маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2–3 нед. и на 3-й день после родов с целью оценить динамику гематологических показателей и для контроля проводимого циторедуктивного лечения.
2. Для оценки риска тромботических и геморрагических осложнений необходимы исследование и контроль параметров системы гемостаза (растворимых фибрин-мономерных комплексов, фибриногена, АЧТВ, протромбинового индекса) каждые 2–3 нед. во время беременности и на 3, 14 и 40-й дни после родов.
3. Дополнительно для оценки риска тромботических осложнений при постановке на учет необходимо однократно исследовать уровень

естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) и сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (определение агрегационной функции тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином).

4. С целью выявить риск тромботических осложнений проводится диагностика наследственной и приобретенной тромбофилии, если заболевание впервые диагностировано во время беременности либо она не была проведена до наступления беременности, которая включает:
  - диагностику антифосфолипидного синдрома — определение волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител (IgG, IgM), антител к  $\beta 2$ -гликопротеиду (IgG, IgM);
  - исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией высокого риска: мутации генов фактора V (Лейден) 1691GA, FII (протромбина) G20210A;
  - определение уровня гомоцистеина в плазме.
5. Если манифестация заболевания произошла во время беременности, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование — определение мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, что позволяет диагностировать наличие МПН у пациентки.
6. УЗИ плода дважды в каждом триместре.
7. Допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода каждые 4 нед., начиная с 22-й недели каждые 4 нед. до 33 нед., далее — по показаниям.
8. Кардиотокография плода с 33-й недели каждые 2–3 нед., после 37-й недели — 1 раз в 1–2 нед. для оценки состояния плода.
9. Для оценки состояния органов брюшной полости проводится УЗИ с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены в I–II триместре беременности.
10. МРТ позволяет более четко определять просветы шунтов и оценивать портальный кровоток, а также идентифицировать степень паренхиматозного поражения печени и изменения в селезенке (при наличии показаний).
11. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с обязательным экранированием живота свинцовым фартуком позволяет определить протяженность варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).
12. ФЭГДС проводится по показаниям. Это визуальный метод, который позволяет лучше других определить наличие варикозно-расширенных вен в пищеводе и желудке, степень их выраженности, а также портальную гипертензионную васкуло- и гастропатию. ФЭГДС — метод дифференциально-диагностического

выбора в случаях возникшего либо остановившегося желудочно-кишечного кровотечения.

## 12.5. Лечение больных МПН во время беременности

Лечение больных МПН во время беременности должно быть направлено на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В настоящее время применение не проникающих через плацентарный барьер и не обладающих тератогенным свойством лекарственных средств позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствовало сохранению беременности и снижению частоты осложнений у пациенток. Терапевтические возможности при МПН во время беременности включают антитромботическое лечение, антикоагулянтную терапию, кровопускания при ИП, ИФН  $\alpha$ -2b и витамины группы В (пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота). Рекомендуется поддерживать показатели гематокрита в пределах нормы, соответствующей беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и числа тромбоцитов во II триместре, после чего эти показатели вновь повышаются в послеродовой период, создавая повышенный риск тромбоза в первые 6 нед. после родов. В этот период важен пристальный мониторинг показателей крови. С целью уменьшить количество тромбоцитов при беременности в лечении будут нуждаться женщины из группы высокого риска развития сосудистых осложнений. При необходимости проведения терапии, направленной на снижение числа тромбоцитов, применяется рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b, который является наиболее безопасным вариантом лечения. Многочисленные исследования подтверждают отсутствие эмбриотоксического и тератогенного воздействия ИФН  $\alpha$ -2b на плод.

Алгоритм назначения препаратов ИФН  $\alpha$ -2b:

- при тромбоцитозе (тромбоциты  $> 400 \times 10^9/\text{л}$  и  $< 600 \times 10^9/\text{л}$ ) введение ИФН  $\alpha$ -2b продолжить, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск;
- при тромбоцитозе (тромбоциты  $> 600 \times 10^9/\text{л}$ ) ИФН  $\alpha$ -2b вводится в дозе 3 млн МЕ в сутки (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов  $\leq 450 \times 10^9/\text{л}$ . Назначение пегилированных форм ИФН- $\alpha$  с введением 1 раз в неделю (либо каждые 2 нед.) рекомендуется пациенткам с выраженной токсичностью ИФН  $\alpha$ -2b.

Ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 50–100 мг/сут у всех больных МПН на протяжении всей беременности. С учетом патогенеза МПН, а также изменений системы гемостаза во время беременности ацетилсалициловая кислота не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей. Прием клопидогрела рекомендован в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты или развития резистентности при дозе 75 мг/сут. В качестве антикоагулянтной терапии

рекомендованы НМГ в профилактических или лечебных дозах, согласно клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО.

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

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

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

Показания к проведению плазмафереза у больных МПН во время беременности:

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

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

Показания к применению эритроцитафереза у больных МПН во время беременности:

- эритроцитоз (эритроциты >  $5,5 \times 10^{12}/л$ );
- гематокрит более 45 % при впервые выявленной во время беременности ИП.

На протяжении всей беременности и послеродового периода женщинам с МПН рекомендуется комплекс витаминов группы В: В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>9</sub> (фолиевая кислота), В<sub>12</sub> (цианокобаламин). Фолиевая кислота в комплексе с витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> снижает концентрацию гомоцистеина и риск ВТЭО.

Перед родоразрешением всем беременным с МПН проводят профилактику тромботических осложнений:

- ношение медицинского компрессионного трикотажа во время родоразрешения;
- прекращение приема препаратов ацетилсалициловой кислоты за 2 нед. до родоразрешения;
- проведение регионарной аналгезии (в родах по желанию женщины) или анестезии (во время кесарева сечения) не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ;

- при плановом кесаревом сечении введение НМГ в профилактических дозах прекращают за 24 ч до него и возобновляют через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Послеродовой период является наиболее опасным по развитию ВТЭО. Характерные для беременности изменения системы гемостаза сохраняются в течение 6 нед. после родов. Тактика ведения послеродового периода состоит в профилактике ВТЭО и заключается в следующем [129]:

- продолжить введение ИФН α-2b, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск, с целью поддержать нормальный уровень тромбоцитов и снизить риск ВТЭО;
- продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 50–100 мг/сут в течение 6 нед. после родов. Не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей;
- НМГ в профилактических дозах в течение 6 нед. после родов при наличии дополнительных факторов тромбфилии, при тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПН, а также при других факторах риска ВТЭО;
- подавление лактации по общепринятым схемам при необходимости проведения терапии ИФН α-2b в связи с тем, что при лечении препаратами ИФН α-2b во время грудного вскармливания у новорожденных развивается тромбоцитопения, т. к. препарат проникает в грудное молоко [130];
- назначение комплекса витаминов группы В всем пациенткам на протяжении послеродового периода;
- в течение 6 нед. после родов необходимо носить компрессионный трикотаж.

Эффективность лечения подтверждается сохранением клинико-гематологической ремиссии заболевания, которая определяется данными объективного обследования, показателями крови, результатами УЗИ органов брюшной полости (размеры печени и селезенки), гистологическим исследованием костного мозга. При адекватно подобранном лечении возможно нормальное течение беременности и родов. Беременность не влияет на течение МПН. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПН не отличаются от аналогичных показателей у женской популяции населения в целом [129].

### 13. ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ МПН

Одна из важных задач лечения пациентов с МПН — устранение или облегчение симптомов, связанных с болезнью, и поддержание/улучшение качества жизни. Результаты, полученные в рамках национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020,

реализованной в РФ в 2020 г., позволили выявить особенности нарушений качества жизни у больных МПН и определить спектр характерных специфических проблем, связанных с заболеванием и лечением [131, 132]. В настоящее время успешное снижение выраженности симптомов является дополнительным критерием эффективности лечения МПН [114]. При анализе эффективности лечения МПН важное значение имеет оценка симптомов и качества жизни пациента, наряду с клиническими показателями, числом госпитализаций, частотой и тяжестью осложнений. Мониторинг симптомов и качества жизни у больных МПН следует проводить с использованием стандартизованных опросников [133].

Опросник МПН10 является одним из наиболее простых и удобных в клинической практике инструментов для оценки специфических симптомов у больных МПН и мониторинга течения заболевания [134, 135]. Он позволяет оценить степень тяжести 10 симптомов, чаще всего встречающихся у этой категории пациентов: слабости, быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела и непреднамеренного снижения массы тела. Симптомы оцениваются пациентом по 10-балльной шкале: 0 — нет симптома, 10 — максимальная степень тяжести симптома, которую можно себе представить (табл. 24). Максимальный уровень слабости оценивается за прошедшие 24 ч; максимальный уровень быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела — за прошедшую неделю; максимальный уровень непреднамеренного снижения массы тела — за последние 6 мес. Обработка данных по опроснику МПН10 предполагает наряду с анализом информации о степени тяжести каждого из 10 симптомов по 10-балльной шкале расчет общего результата оценки симптомов в виде среднего балла их выраженности. Диапазон значений общего результата оценки симптомов — от 0 до 100 баллов (чем выше балл, тем больше общая степень тяжести всех симптомов). Опросник должен использоваться при оценке клинического ответа на терапию. Его следует применять до начала терапии и регулярно в процессе лечения [134, 135]. Ответом на лечение считается снижение общего балла опросника МПН10 на 50 % и более [136]. Использование информации, полученной напрямую от больного, при анализе симптомов заболевания и оценке их динамики в процессе лечения способствует реализации пациент-ориентированного подхода.

## 14. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МПН

Большинство пациентов с МПН могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпита-

Таблица 24. Опросник МПН10

Симптом	Оценка, баллы
Обведите одно число, которое соответствует тому, насколько сильно Вас беспокоил каждый из перечисленных ниже симптомов за прошедшую неделю.	
<b>Слабость</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Ощущение быстрого наполнения желудка во время еды (раннее насыщение)</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Неприятные ощущения (дискомфорт) в животе</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Вялость, снижение активности</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Проблемы с концентрацией внимания по сравнению с состоянием до постановки диагноза</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Ночная потливость</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Кожный зуд</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Боль в костях (не в суставах, не в мышцах, без четкой локализации)</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<b>Повышение температуры тела (&gt; 37,8 °C)</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить; постоянно, каждый день)
<b>Непреднамеренное снижение массы тела за последние 6 мес.</b>	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)

Чтобы получить четкую общую картину своего самочувствия, Вы можете сложить все баллы и рассчитать общий результат.

**Всего:** \_\_\_\_\_ баллов.

лизации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

Показания к плановой госпитализации:

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

Показания к экстренной госпитализации:

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

Показания к выписке пациента из стационара:

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения МПН на протяжении длительной истории их изучения неоднократно подвергались пересмотру. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза Rh-негативных МПН, в установлении роли сигнального пути JAK-STAT. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки результатов лечения.

При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с появлением признаков нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения числа форменных элементов крови на протяжении нескольких лет. Заболевание диагностируют при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или после возникших тромбозов и тромбоемболий. При ПМФ, как и при пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, развитием симптомов опухолевой интоксикации, появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения в костном мозге (нарастание фиброза и остеосклероза) приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона способствует появлению дополнительных мутаций и вероятности развития БК.

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

Цели терапии ИП и ЭТ в настоящее время заключаются в сдерживании прогрессирования заболевания, купировании его симптомов и улучшении качества жизни больных. Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений,

серьезно ухудшающих качество жизни пациента. Лечение пациентов с Rh-негативными МПН должно осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов. Терапия всех Rh-негативных МПН основана на применении риск-адаптированной стратегии. Для этой цели на основании анализа данных наблюдения за большим числом пациентов разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП и ЭТ, системы стратификации риска прогрессирования при ПМФ. Важным представляется оценка возраста и наличия у пациента сопутствующих заболеваний. Основные методы терапии следующие: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатическими препаратами, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикостероидами; коррекция осложнений посредством лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемокомпонентов. Единственным радикальным методом лечения ПМФ остается аллоТГСК, имеющая ограниченную область применения из-за риска смерти и серьезных осложнений.

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

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

В.А. Шуваев — гранты или контракты с АО «Фирма Евросервис», авторские гонорары или лицензии от «ГЭОТАР-Медиа» и «ЛитРес», гонорары за лекции, презентации, выступления в качестве спикера, написание рукописей или участие в образовательных мероприятиях от ООО «Новартис Фарма», ООО «Пфайзер Инновации», АО «Фармстандарт», ООО «Амджен», ООО «ЭббВи». А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** V.A. Shuvaev: grants or contracts from Firm Euroservice, royalty or licenses from GEOTAR-Media and LitRes, honoraria for lectures, presentations, speaker presentations, manuscript writing, and participation in educational events from Novartis Pharma, Pfizer Innovations, Pharmstandard, Amgen, AbbVie. A.M. Kovrigina, member of the Editorial Board of Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice,

did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** А.Л. Меликян.

**Сбор и обработка данных:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа.

**Предоставление материалов исследования:**

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

**Анализ и интерпретация данных:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа.

**Подготовка рукописи:** А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, В.А. Шуваев, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа, О.Ю. Виноградова, С.В. Грицаев, Т.И. Ионова, П.И. Кузнецова, И.С. Мартынкевич, Т.А. Митина, Т.И. Поспелова, А.Б. Судариков, М.М. Танашян, А.Г. Туркина, Ю.В. Шатохин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** A.L. Melikyan.

**Data collection and processing:** A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.M. Kovrigina, V.A. Shuvaev, E.V. Morozova, E.G. Lomaia.

**Research materials provision:** A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.M. Kovrigina, V.A. Shuvaev, E.V. Morozova, E.G. Lomaia.

**Data analysis and interpretation:** A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.M. Kovrigina, V.A. Shuvaev, E.V. Morozova, E.G. Lomaia.

**Manuscript writing:** A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.M. Kovrigina, V.A. Shuvaev, E.V. Morozova, E.G. Lomaia, O.Yu. Vinogradova, S.V. Gritsaev, T.I. Ionova, P.I. Kuznetsova, I.S. Martynkevich, T.A. Mitina, T.I. Pospelova, A.B. Sudarikov, M.M. Tanashyan, A.G. Turkina, Yu.V. Shatokhin.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Публикация была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 28.03.2024 г. (протокол № 178).

**ETHICS APPROVAL.** This publication was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 28.03.2024 (protocol #178).

## ORCID

А.Л. Меликян — <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

И.Н. Суборцева — <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

А.М. Ковригина — <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

В.А. Шуваев — <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>

Е.В. Морозова — <https://orcid.org/0000-0003-0752-0757>

Е.Г. Ломаиа — <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

В.В. Байков — <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

О.Ю. Виноградова — <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

С.В. Грицаев — <https://orcid.org/0000-0001-7586-4709>

Т.И. Ионова — <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>

П.И. Кузнецова — <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Л.А. Кузьмина — <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

И.С. Мартынкевич — <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Т.А. Митина — <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Е.С. Полушкина — <https://orcid.org/0000-0002-1945-0154>

Т.И. Поспелова — <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

М.А. Соколова — <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>

А.Б. Судариков — <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

М.М. Танашян — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

А.Г. Туркина — <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Ю.В. Шатохин — <https://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Р.Г. Шмаков — <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

Е.Н. Паровичникова — <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31–56. [Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]
2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):25–60. [Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/NAT.2019.51.88.001. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/NAT.2019.51.88.001. (In Russ)]
4. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative

- Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):262–98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298. (In Russ)]
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
  6. Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(16):6224–9. doi: 10.1073/pnas.0601462103.
  7. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
  8. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779–90. doi: 10.1056/NEJMoa051113.
  9. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;111(3):1686–9. doi: 10.1182/blood-2007-07-101576.
  10. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006;108(10):3472–6. doi: 10.1182/blood-2006-04-018879.
  11. Klampff T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
  12. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
  13. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2016;30(2):431–8. doi: 10.1038/leu.2015.277.
  14. Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):287–96. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.287.
  15. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;127(3):325–32. doi: 10.1182/blood-2015-07-661835.
  16. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435.
  17. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol*. 2007;137(3):244–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06565.x.
  18. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220–8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.
  19. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. (In Russ)]
  20. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014;28(9):1804–10. doi: 10.1038/leu.2014.76.
  21. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol*. 2016;91(7):681–6. doi: 10.1002/ajh.24377.
  22. Tondeur S, Paul F, Riou J, et al. Long-term follow-up of JAK2 exon 12 polycythemia vera: a French InterGroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM) study. *Leukemia*. 2021;35(3):871–5. doi: 10.1038/s41375-020-0991-x.
  23. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123(10):1552–5. doi: 10.1182/blood-2013-11-538983.
  24. Alvarez-Larran A, Senin A, Fernandez-Rodriguez C, et al. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2017;178(5):764–71. doi: 10.1111/bjh.14762.
  25. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016;1(1):21–30. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000216.
  26. Senin A, Fernandez-Rodriguez C, Bellosillo B, et al. Non-driver mutations in patients with JAK2V617F-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. *Ann Hematol*. 2018;97(3):443–51. doi: 10.1007/s00277-017-3193-5.
  27. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014;92(4):289–97. doi: 10.1111/ejh.12256.
  28. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014;89(6):581–7. doi: 10.1002/ajh.23690.
  29. Heppner J, Nguyen LT, Guo M, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):286. doi: 10.1186/s13104-019-4321-1.
  30. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms – trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med*. 2020;287(4):448–54. doi: 10.1111/joim.13019.
  31. Baade PD, Ross DM, Anderson LA, et al. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms in Australia, 2003–2014. *Am J Hematol*. 2019;94(4):E107–E109. doi: 10.1002/ajh.25407.
  32. Мартинков В.Н., Новик Д.К., Веялкин И.В. и др. Заболеваемость Ph-негативными хроническими миелолипролиферативными заболеваниями в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):363–72. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372. [Martinkov V.N., Novik D.K., Veyalkin I.V., et al. The incidence of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Belarus. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(3):363–72. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372. (In Russ)]
  33. Shuvaev V, Martynkevich I, Abdulkadyrova A, et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. *Blood*. 2014;124(21):5556. doi: 10.1182/blood.V124.21.5556.5556.
  34. Pizzi M, Croci GA, Ruggeri M, et al. The Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5666. doi: 10.3390/cancers13225666.
  35. Godfrey AL. Myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Blood Rev*. 2020;42:100717. doi: 10.1016/j.blre.2020.100717.
  36. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(9):1033–62. doi: 10.6004/jnccn.2022.0046.
  37. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica*. 2016;101:812.
  38. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М. и др. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):72. [Subortseva I.N., Melikyan A.L., Kovrigina A.M., et al. Latent polycythemia vera. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1):72. (In Russ)]
  39. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol*. 2000;79(6):312–8. doi: 10.1007/s002779900136.
  40. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22–33. doi: 10.1056/NEJMoa1208500.
  41. Song IC, Kang S, Lee MW, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood Res*. 2023;58(1):42–50. doi: 10.5045/br.2023.2022218.
  42. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
  43. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020;189(2):291–302. doi: 10.1111/bjh.16380.
  44. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.
  45. Crisa E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691–9. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z.
  46. Ковалева Л.Г., Меликян А.Л., Ко П.И. и др. Эритроцитаферез в комплексном лечении истинной полицитемии. *Гематология и трансфузиология*. 1987;32(11):10–4. [Kovaleva L.G., Melikyan A.L., Ko P.I., et al. Erythrocytapheresis in the complex treatment of polycythemia vera. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1987;32(11):10–4. (In Russ)]
  47. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev*. 2003;2(1):15–28. doi: 10.1038/nrd985.
  48. Manoharan A, Gemmell R, Cavanaugh L, Shadood N. Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms: A Single Center Experience of Using Whole Blood Platelet Aggregation Studies for Risk Assessment and Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:1076029622117482. doi: 10.1177/1076029622117482.
  49. Gill H, Leung GMK, Yim R, et al. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. *Hematology*. 2020;25(1):247–57. doi: 10.1080/16078454.2020.1780755.
  50. Wang R, Shallis RM, Stempel JM, et al. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea. *Blood Adv*. 2023;7(5):734–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008259.
  51. Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И. и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном α-2b. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):582. [Subortseva I.N., Gilyazitdinova E.A., Kolosheina T.I., et al. Preliminary results of a study evaluating the efficacy and safety of cepeginterferon α-2b therapy of patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):582. (In Russ)]

52. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А. и др. Цепэгин-терферон альфа-2b в лечении хронических миелопролиферативных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):23–9. doi: 10.26442/terarkh201890723-29. [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Gilyazitdinova E.A., et al. Terapevticheskiy arkhiv. 2018;90(7):23–9. doi: 10.26442/terarkh201890723-29. (In Russ)]
53. Huang B-T, Zeng Q-C, Zhao W-H, et al. Interferon  $\alpha$ -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res*. 2014;38(10):1177–83. doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.019.
54. Kiladjian J-J, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117(18):4706–15. doi: 10.1182/blood-2010-08-258772.
55. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990–8. doi: 10.1038/leu.2008.280.
56. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 57-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2015 г., Орlando). *Клиническая онкогематология*. 2016;9(2):218–28. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Materials of the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (December, 2015; Orlando). *Clinical oncohematology*. 2016;9(2):218–28. (In Russ)]
57. Sun Y, Cai Y, Cen J, et al. Pegylated Interferon Alpha-2b in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in the Real World. *Front Oncol*. 2021;11:797825. doi: 10.3389/fonc.2021.797825.
58. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Essential Thrombocythaemia or Polycythaemia Vera: A Post-Hoc, Median 83 Month Follow-Up of an Open-Label, Phase 2 Trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e165–e175. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30030-3.
59. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106(11):2397–405. doi: 10.1002/cncr.21900.
60. Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2015;15(Suppl 0):27–33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013.
61. Руксолитиниб (инструкция по медицинскому применению) (электронный документ). Доступно по: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm). Ссылка активна на 15.03.2024. [Ruxolitinib (package insert) (Internet). Available from: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm). Accessed 15.03.2024. (In Russ)]
62. Alvarez-Larran A, Martinez-Aviles L, Hernandez-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014;93(12):2037–43. doi: 10.1007/s00277-014-2152-7.
63. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, et al. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*. 2018;32(10):2105–16. doi: 10.1038/s41375-018-0207-9.
64. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891.
65. Кузнецова П.И., Танашян М.М., Меликян А.Л. и др. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;5(0):44–6. [Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Melikyan A.L., et al. Cerebrovascular pathology in myeloproliferative diseases. *Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015;5(0):44–6. (In Russ)]
66. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(2):41–5. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii*. 2014;8(2):41–5. (In Russ)]
67. Mancuso S, Accurso V, Santoro M, et al. The Essential Thrombocythemia, Thrombotic Risk Stratification, and Cardiovascular Risk Factors. *Adv Hematol*. 2020;2020:9124821. doi: 10.1155/2020/9124821.
68. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137. [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137. (In Russ)]
69. Tefferi A, Alkhatieb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):108. doi: 10.1038/s41408-023-00878-8.
70. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016;91(4):390–4. doi: 10.1002/ajh.24293.
71. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697–718. doi: 10.1002/ajh.27216.
72. Hasselbalch HC, Silver RT. New Perspectives of Interferon-alpha2 and Inflammation in Treating Philadelphia-negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Hemasphere*. 2021;5(12):e645. doi: 10.1097/HS9.0000000000000645.
73. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205–10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319.
74. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arterial inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466–71.
75. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А. и др. Кожная токсичность гидроксикарбамида. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):252–8. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258. [Subortseva I.N., Melikyan A.L., Gilyazitdinova E.A., et al. Dermatological Toxicity of Hydroxycarbamide. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):252–8. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258. (In Russ)]
76. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134(18):1498–509. doi: 10.1182/blood.2019000428.
77. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- $\alpha$  vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931–41. doi: 10.1182/blood.2021012743.
78. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Резолюция Совета экспертов, посвященного вопросам диагностики и лечения миелопролиферативных новообразований, существующим стандартам и возможности их реализации в условиях реальной клинической практики в России. *Онкогематология*. 2022;17(4):60–6. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-60-66. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Resolution of the Expert Council on the issues of diagnosis and treatment of myeloproliferative neoplasms, existing standards and the possibility of their implementation in real clinical practice in Russia. *Oncohematology*. 2022;17(4):60–6. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-60-66. (In Russ)]
79. Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51(1):81–6. doi: 10.1007/s00280-002-0533-4.
80. Luo D, Luo J, Liang H, et al. Efficacy and safety of peginterferon- $\alpha$ 2b for treatment of myeloproliferative neoplasms. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2023;43(6):1029–34. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.06.20.
81. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863–6. doi: 10.1182/blood.v97.4.863.
82. Masarova L, Bose P, Daver N, et al. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017;59:110–116. doi: 10.1016/j.leukres.2017.06.001.
83. Passamonti F, Giorgino T, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726–31. doi: 10.1038/leu.2017.169.
84. Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. *Онкогематология*. 2023;18(4):115–34. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134. [Vinogradova O.Yu., Shikhbabaeva D.I., Kobzev Yu.N., et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. *Oncohematology*. 2023;18(4):115-34. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134. (In Russ)]
85. Gianelli U, Vener C, Bossi A, et al. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1193–202. doi: 10.1038/modpathol.2012.87.
86. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.
87. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
88. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
89. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310–8. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4886.
90. Loscocco GG, Rotunno G, Mannelli F, et al. The prognostic contribution of CBL, NRAS, KRAS, RUNX1, and TP53 mutations to mutation-enhanced international prognostic score systems (MIPSS70/plus/plus v2.0) for primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2024;99(1):68–78. doi: 10.1002/ajh.27136.
91. De Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(3):257–63. doi: 10.1016/j.bjh.2016.04.003.
92. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126–33. doi: 10.1038/leu.2015.233.

93. How J, Hobbs G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1954. doi: 10.3390/cancers12071954.
94. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004;127(4):399–403. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05229.x.
95. Kroger N, Wolschke C, Gagelmann N. How I treat transplant-eligible patients with myelofibrosis. *Blood*. 2023;142(20):1683–96. doi: 10.1182/blood.2023021218.
96. Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*. 1982;49(2):308–13. doi: 10.1002/1097-0142(19820115)49:2<308::aid-cnrc2820490217>3.0.co;2-4.
97. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):82. doi: 10.1186/s13045-023-01471-z.
98. Pemmaraju N, Bose P, Rampal R, et al. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(6):1063–81. doi: 10.1080/10428194.2023.2196593.
99. Виноградова О.Ю., Шуваяев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):471–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478. [Vinogradova O.Yu., Shuvayev V.A., Martynkevich I.S., et al. Targeted Therapy of Myelofibrosis. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):471–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478. (In Russ)]
100. Руксолитиниб (инструкция по медицинскому применению) (электронный документ). Доступно по: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm). Ссылка активна на 15.03.2024. [Ruxolitinib (package insert) (Internet). Available from: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6290.htm). Accessed 15.03.2024. (In Russ)]
101. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1262–71. doi: 10.1002/ajh.24592.
102. Baek DW, Cho HJ, Lee JM, et al. Light and shade of ruxolitinib: positive role of early treatment with ruxolitinib and ruxolitinib withdrawal syndrome in patients with myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(7):573–81. doi: 10.1080/17474086.2022.2088499.
103. Maffioli M, Mora B, Ball S, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2022;6(6):1855–64. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006889.
104. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Терапевтический архив. 2013;85(8):69–76. [Melikyan A.L., Kolosova L.Yu., Sokolova M.A., et al. The role of splenectomy in the treatment of patients with myelofibrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(8):69–76. (In Russ)]
105. Melikyan AL, Kovrigina AM, Sokolova MA, et al. The Role Of Splenectomy In The Treatment Of Myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(21):4083. doi: 10.1182/blood.v122.21.4083.4083.
106. Doki N, Irisawa H, Takada S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med*. 2007;46(4):187–90. doi: 10.2169/internalmedicine.46.1768.
107. Federico M, Pagnucco G, Russo A, et al. Palliative splenic irradiation in primary and post PV/ET myelofibrosis: outcomes and toxicity of three radiation schedules. *Hematol Rev*. 2009;1(1):e7. doi: 10.4081/hr.2009.e7.
108. Tefferi A, Jimenez T, Gray LA, et al. Radiation therapy for symptomatic hepatomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*. 2001;66(1):37–42. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.00342.x.
109. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003. С. 9–15. [Vorob'ev A.I. *Rukovodstvo po gematologii*. (Guidelines on hematology.) Moscow: Nyudiamed Publ.; 2003. pp. 9–15. (In Russ)]
110. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/IJGM.S51800.
111. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol*. 2010;85(10):808–10. doi: 10.1002/ajh.21819.
112. Elli EM, Belotti A, Aroldi A, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in the management of iron overload in primary myelofibrosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014042. doi: 10.4084/MJHID.2014.042.
113. Mascarenhas J, Heaney ML, Najfeld V. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. *Leuk Res*. 2012;36(12):1500–4. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013.
114. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.
115. Rinaldi I, Muthalib A, Wijayadi T, et al. Surgical Complications in Myeloproliferative Neoplasm Patient with Essential Thrombocythemia: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2022;15:491–7. doi: 10.2147/IMCRJ.S375777.
116. Tiu A, Chiasakul T, Kessler CM. The Pitfalls of Global Hemostasis Assays in Myeloproliferative Neoplasms and Future Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(2):213–23. doi: 10.1055/s-0043-57010.
117. Schafer AL. Thrombotic, Vascular, and Bleeding Complications of the Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(2):305–24. doi: 10.1016/j.hoc.2020.11.006.
118. Song IC, Kang S, Lee MW, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood Res*. 2023;58(1):44–8. doi: 10.5045/br.2023.2022218.
119. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, et al. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6(3):66–70. doi: 10.1159/000448597.
120. Wang D, Yu X, Sun Y, et al. Incidence of Thrombosis at Different Sites During the Follow-Up Period in Essential Thrombocythemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231181117. doi: 10.1177/10760296231181117.
121. Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Konovalov RN, et al. Covert Brain Infarcts in Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Disorders. *J Clin Med*. 2021;11(1):13. doi: 10.3390/jcm1010013.
122. Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update. *J Neurol*. 2021;268(9):3480–92. doi: 10.1007/s00415-021-10441-9.
123. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Insult: poshagovaya instruksiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. (Stroke: a step-by-step guide. Guidelines for doctors.) 2<sup>nd</sup> revised edition. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2020. 288 p. (In Russ)]
124. Simaan N, Molad J, Honig A, et al. Characteristics of patients with cerebral sinus venous thrombosis and JAK2 V617F mutation. *Acta Neurol Belg*. 2023;123(5):1855–9. doi: 10.1007/s13760-022-02077-x.
125. Chen WB, Wang XL. Cerebral venous sinus thrombosis as the first manifestation of JAK2(V617F)-positive essential thrombocythemia. *Chin Med J*. 2018;131(6):748–50. doi: 10.4103/0366-6999.226903.
126. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Суборцова И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелолиферативных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2016;61(3):46–50. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(3):46–50. (In Russ)]
127. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000021.
128. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
129. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. Современная онкология. 2008;10(3):68–9. [Shmakov R.G., Polushkina E.S. Features of reproductive function in women with oncohematological diseases. *Sovremennaya onkologiya*. 2008;10(3):68–9. (In Russ)]
130. Kumar AR, Hale TW, Mock RE. Transfer of interferon alfa into human breast milk. *J Hum Lact*. 2000;16(3):226–8. doi: 10.1177/089033440001600308.
131. Качество жизни пациентов с миелолиферативными новообразованиями и отношение пациентов и врачей к проблемам заболевания и лечения: результаты национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. Под ред. Т.И. Ионовой. М.: Практическая медицина, 2021. 36 с. [Ionova T.I., ed. *Kachestvo zhizni patsientov s mieloproliferativnymi novoobrazovaniyami i otnoshenie patsientov i vrachei k problemam zabolevaniya i lecheniya: rezul'taty natsional'noi nablyudatel'noi programmy MPN-KZh-2020*. (Quality of life of patients with myeloproliferative neoplasms and patient- and doctor-reported attitudes to the disease and treatment issues: outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020.) Moscow: Prakticheskaya medicina Publ.; 2021. 36 p. (In Russ)]
132. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелолиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. Клиническая онкогематология. 2021;15(2):176–97. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197. [Ionova T.I., Andreevskaya E.A., Babich E.N., et al. Current Quality-of-Life Aspects in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Russian Federation: Overview of the Outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020. *Clinical oncohematology*. 2022;15(2):176–97. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197. (In Russ)]
133. Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю. и др. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25. [Ionova T.I., Anchukova L.V., Vinogradova O.Yu., et al. Quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis during therapy: data of clinical practice. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1):17–25. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25. (In Russ)]

**134.** Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118(2):401–8. doi: 10.1182/blood-2011-01-328955.

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

nogradova O.Yu., Efremova E.V., et al. Development and Validation Results of the Russian MPN10 Form for Symptom Assessment in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Compliance with International Recommendations. *Clinical onco-hematology*. 2020;13(2):176–84. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-176-184. (In Russ)]

**136.** Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3863.



Только для медицинских и фармацевтических работников.  
Для распространения на территории РФ.

При финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма»  
Ленинградский проспект, д. 70, Москва, 125315, Россия  
Тел: +7 (495) 967 12 70  
Факс: +7 (495) 967 12 68)  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

11252457/JAK/pdf/9.24/0