

Клинические рекомендации

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования

Кодирование по Международной
Статистической классификации
Болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **D47.4, D45, D47.1, D47.3, D75.1**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н., член-корр. РАН



Е.Н. Паровичникова

Оглавление

Оглавление	1
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	21
2.2 Физикальное обследование.....	23
2.3 Лабораторные диагностические исследования	23
2.4 Инструментальные диагностические исследования	27
2.5 Иные диагностические исследования.....	30
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	32
3.1 Лечение истинной полицитемии.....	32
3.2 Лечение эссенциальной тромбоцитемии.....	38

3.3 Лечение первичного миелофиброза.....	43
3.4 Терапия бластной фазы МПН.....	52
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	54
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	55
5.1 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с истинной полицитемией	55
5.2 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с эссенциальной тромбоцитемией	55
5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с первичным миелофиброзом.....	56
6. Организация оказания медицинской помощи	56
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	57
7.1 Лечебные подходы при хирургических вмешательствах	57
7.2 Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у пациентов МПН.....	57
7.3 Миелопролиферативные новообразования и инсульт	59
7.4 Миелопролиферативные новообразования и беременность	62
Планирование беременности у пациенток с МПН	62
Критерии оценки качества медицинской помощи	69
Список литературы.....	70
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	86
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	89
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	91
Таблица 1 Лечение истинной полицитемии.....	91

Таблица 2 Снижение дозы руксолитиниба** у пациентов с истинной полицитемией	92
Таблица 3 Лечение эссенциальной тромбоцитемии	92
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	94
Приложение В. Информация для пациента	99
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	100
Приложение Г1 Опросник МПН-10.....	100
Приложение Г2 Прогностический индекс риска развития тромбозов при ИП.....	101
Приложение Г3 Индекс оценки общей выживаемости больных ИП.....	102
Приложение Г4 Международный прогностический индекс риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis).....	103
Приложение Г5 Международный индекс оценки прогноза при ПМФ (International Prognostic Scoring System, IPSS).....	103
Приложение Г6 Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS).....	104
Приложение Г7 Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике плюс (Dynamic International Prognostic Scoring System+, DIPSS+).....	105
Приложение Г8. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП.....	106
Приложение Г9. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП и ЭТ	106
Приложение Г10 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ	107
Приложение Г11 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ).....	107
Приложение Г12 Частота динамического обследования пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз)	108

Список сокращений

- АДФ - аденозиндифосфат
- Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- БК – бластный криз
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
- ДИ – доверительный интервал
- ИФН — интерфероны (АТХ L03AB)
- ИП – истинная полицитемия
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МДС – миелодиспластический синдром
- МПН – миелопролиферативное новообразование
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МФ – миелофиброз
- МНО – международное нормализованное отношение
- НМГ — низкомолекулярный гепарин (АТХ B01AB Группа гепарина)
- НМК – нарушение мозгового кровообращения
- НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (АТХ M01A)
- ОВ – общая выживаемость
- ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
- ОР – отношение рисков
- ПМФ – первичный миелофиброз
- Пост-ИП МФ – постполицитемический миелофиброз
- Пост-ЭТ МФ – посттромбоцитемический миелофиброз
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЭГ — полиэтиленгликоль
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СЭ – спленэктомия

УДД - уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР - уровень убедительности рекомендаций

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопии

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

Эхо-КГ - эхокардиография

CALR - кальретикулин

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Международная динамическая прогностическая шкала

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group - Восточная объединенная группа онкологов

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

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) — флюоресцентная гибридизация in situ

IPSET-thrombosis (The International Prognostic Score for ET) – Международная прогностическая шкала риска развития тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии

IPSS (International Prognostic Scoring System) – Международная прогностическая шкала

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

MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System) — Международная мутационная прогностическая шкала

MF – степень ретикулинового/коллагенового фиброза стромы костного мозга, определяемая при гистохимическом окрашивании срезов трепанобиоптатов костного мозга с помощью импрегнации серебром

MYSEC-PM (The Myelofibrosis Secondary to PV and ET – Prognostic Model) – прогностическая модель для вторичного миелофиброза

NGS (next generation sequencing) — секвенирование нового поколения

TGF- β (Transforming Growth Factor β) — трансформирующий фактор роста β VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов

Термины и определения

Миелофиброз — это морфологический термин, который характеризует фиброз стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза, встречается при метастатическом и лимфомном поражениях костного мозга, острых лейкозах, миелодиспластических синдромах, МДС/МПН, хроническом миелолейкозе BCR-ABL1+, волосатоклеточном лейкозе. Среди неопухоловой патологии миелофиброз в костном мозге может встречаться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, на поздних этапах некроза костного мозга различной этиологии вследствие фиброгистиоцитарной пролиферации с замещением фиброзной тканью некротизированного костного мозга, или выявляется при повторной трепанобиопсии из этого же участка подвздошной кости.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичный миелофиброз (ПМФ), истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — группа гетерогенных заболеваний системы кроветворения, известных под общим названием «Ph — негативные миелопролиферативные новообразования» (МПН) [1-5]. МПН представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1–6].

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.

Первичный миелофиброз (ПМФ) - морфологический термин, который характеризует фиброз стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза. Выделяют миелофиброз первичный (ПМФ) и возникший в результате прогрессирования/трансформации ИП или ЭТ. Первичный миелофиброз 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 миелоидный лейкоз, невысокой выживаемостью. Вторичный миелофиброз возникает при прогрессировании/трансформации ИП или ЭТ.

Миелопролиферативное новообразование неклассифицированное (МПНн). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 5 издания (ВОЗ) 2024 г. [6], данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (по трепанобиоптату костного мозга) признаков МПН, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Ph-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 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 реарранжировок генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR::ABL1* [6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 возникновению клона с накоплением дальнейших генетических событий, что сопровождается клональной эволюцией [5, 6].

Мутации в гене *JAK2* возникают на уровне гемопоэтических стволовых клеток (клетки-предшественники) [7]. Мутация в 14 экзоне гена *JAK2* (*JAK2* V617F) выявляется более чем у 90% пациентов с ИП и у 60% с ЭТ или МФ [8, 9]. Мутации в 12 экзоне гена *JAK2* были описаны у 2–3% пациентов с ИП, причем ведущим морфологическим признаком является пролиферация эритроидного ростка [10].

Мутации в гене, кодирующем рецептор тромбопоэтина (*MPL* W515L/K), наблюдаются примерно у 5–8% всех пациентов с МФ и у 1–4% с ЭТ [11].

Мутации в 9 экзоне гена *CALR* наблюдаются примерно у 20–35% всех пациентов с ЭТ и МФ, что составляет 60–80% случаев *JAK2/MPL*-негативных ЭТ и МФ [11–13]. 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 ПМФ, а мутации в гене *CALR* 2-го типа преимущественно связаны с ЭТ [14].

Мутации в генах, которые участвуют в передаче сигнала (*CBL* и *LNK/SH2B3*), модификации хроматина (*TET2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *ASXL1* и *DNM3TA*), сплайсинге РНК (*SF3B1*, *SRSF2* и *U2AF1*) и супрессии опухолей (ген *TP53*) также могут быть выявлены у пациентов с МПН [15].

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

У больных ПМФ с мутациями в гене *CALR* показатели общей выживаемости (ОВ) лучше, в сравнении с пациентами, у которых определяются мутации *JAK2* V617F или *MPL* W515L/K. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов с мутацией типа 1, чем с типом 2 [14]. 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 [17]. 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 ($p < 0,001$). Десятилетняя 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 [17]. У больных ПМФ с мутациями в гене *MPL* отмечается низкий уровень гемоглобина при постановке диагноза и высокий риск развития трансфузионной зависимости [18].

Мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *U2AF1* считаются мутациями высокого молекулярного риска, связаны с худшей ОБ и выживаемостью без БК [19]. Мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *RAS* определяют прогноз в отношении ОБ, тогда как мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *IDH1/2* являются предикторами риска БК у пациентов с ПМФ [18]. Медиана ОБ 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 против 148 месяцев ($p < 0,0001$) [20]. Однако изолированные мутации в гене *ASXL1* сохраняли свою прогностическую значимость после учета факторов прогноза, включенных в индексы IPSS, DIPSS, DIPSS plus. На показатели ОБ и выживаемости без лейкоза оказывает влияние число выявленных мутаций. Медиана ОБ 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 лет и 27 лет соответственно [21].

У пациентов с пост-ИП и пост-ЭТ МФ прогностическое значение мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *U2AF1*, за исключением мутации в гене *SRSF2*, не установлено [22].

ИП с мутацией в экзоне 12 *JAK2* характеризуется более высокой концентрацией гемоглобина, а также низким числом тромбоцитов, лейкоцитов ко времени постановки диагноза по сравнению с ИП с мутацией *JAK2* V617F. Риски тромботических осложнений, прогрессирования с развитием пост-ИП МФ, БК не зависят от молекулярного статуса пациента. Однако число летальных исходов значительно выше у пациентов с мутацией *JAK2* V617F [23].

ЭТ с мутациями в гене *CALR* характеризуется более молодым возрастом, преобладанием мужчин, высоким количеством 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 уровнях 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 [24].

Широкое использование NGS (секвенирование нового поколения) позволило выявить неблагоприятные мутации в ряде генов у пациентов с ИП и ЭТ, связанные с повышенным риском прогрессирования заболевания с развитием БК [25]. У пациентов с ИП наличие хотя бы одной мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH2* было ассоциировано с худшей ОВ и выживаемостью без МФ, но не оказывало существенного влияния на показатели ОВ без БК [26]. У пациентов с 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 [27].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 [28, 29].

Общая стандартизованная заболеваемость основными Ph-негативными МПН в Швеции была равна 4,45 (4,34 – 4,56), 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) на 100 000 населения [29–33]. Грубые показатели заболеваемости в Санкт-Петербурге при ИП составили 0,83 (0,50 – 1,15), ЭТ 1,00 (0,60 – 2,10), 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 различной распространенностью заболеваний

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D45 Полицитемия истинная

D47.1 Хроническая миелопролиферативная болезнь

D47.3 Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия

D47.4 Остеомиелофиброз

D75.1 Вторичная полицитемия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с классификацией ВОЗ 5 изд. 2024 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 стадия и фиброзная стадия);
- 6) хронический эозинофильный лейкоз;
- 7) ювенильный миеломоноцитарный лейкоз;
- 8) МПН неклассифицированное [6].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина истинной полицитемии

Для ИП характерно наличие двух основных синдромов – плеторического и миелопролиферативного.

Плеторический синдром (от «плетора» – полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии.

При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с красно-синюшным оттенком. Положительный симптом Купермана - изменён 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, эритромегалгия (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, болей 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 [37].

Клиническая картина эссенциальной тромбоцитемии

У больных ЭТ могут наблюдаться общего характера: утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромегалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головную боль, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрень. Тромбоэмболия – наиболее распространенное и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности, крупных сосудов брюшной полости (воротной вены и ее ветвей, селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Геморрагические осложнения – кровотечения. Во время беременности отмечается повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [1, 2, 3, 35-37].

Клиническая картина первичного миелофиброза

Фазы ПМФ

В клиническом течении ПМФ выделяют фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, терминальная фаза бластной трансформации, или бластный криз. Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (>90%) впервые выявленных пациентов. Наиболее характерными признаками являются изменения клинического анализа крови

(лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном рядах до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты). Фаза акселерации диагностируется при наличии 10–19% бластных клеток в костном мозге или периферической крови [84]. БК является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БК при ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20% бластных клеток [84].

Стадии ПМФ

В классификации ВОЗ 5 изд. 20224 г. выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии ПМФ. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных. Префиброзная стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией, нарушением гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0/MF-1 по Европейской системе градации). Префиброзная 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 мегакариоцитопоза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением активности ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов [85].

Клиническая картина

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов [1, 2, 3, 35-37]:

синдром опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боль в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;

синдром опухолевой пролиферации — боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах и тканях (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;

анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;

тромботические осложнения — тромбозы и тромбозмболии сосудов разных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;

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

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 появлением экстрамедуллярного миелопоэза. Морфологически имеется сходство между пост-ИП МФ и ПМФ. К отличительным признакам пост-ИП МФ следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гиполобулярными 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].

Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромботических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП МФ) или прогрессирования заболевания с исходом в БК / острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза составляет менее 10% [6]. Причинами смерти больных ИП могут быть тромбозы, геморрагические, инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых существенно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [39].

Стратификация риска тромботических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена 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) [40].

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

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: на основании:

- 1) анамнестических данных,
- 2) физикального обследования,
- 3) лабораторных исследований,
- 4) инструментального обследования и др.

- **Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на ИП использовать критерии диагностики ВОЗ 5 изд. 2024 г. для повышения точности диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Большие критерии:

- уровень гемоглобина более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит более 49% у мужчин и более 48% у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов более 25% от расчетных значений;
- гиперклеточный костный мозг за счет расширения трех ростков миелопоэза, включающего расширение эритроидного ростка, гранулоцитарного ростка, пролиферацию мегакариоцитов, представленных плеоморфными и зрелыми формами;
- мутация гена JAK2 в экзоне 14 (JAK2 V617F) или в экзоне 12

Малый критерий:

- уровень эритропоэтина крови (ЭПО) ниже референсных значений.

Диагноз ИП устанавливается при наличии трех больших критериев или первых двух больших и малого критериев.

- **Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на ЭТ использовать критерии диагностики ВОЗ 2022 г. для повышения точности диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Большие критерии:

- *уровень тромбоцитов более $450 \times 10^9/\text{л}$;*
- *пролиферация мегакариоцитарного ростка с увеличением количества крупных и гигантских мегакариоцитов с гиперлобулярными ядрами; отсутствие значительного расширения или омоложения нейтрофильного гранулопоэза; очень редко – незначительное увеличение степени ретикулинового фиброза;*
- *несоответствие критериям ВОЗ для BCR::ABL1-позитивного хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза или иных миелоидных неоплазий;*
- *наличие мутации JAK2V617F, CALR или MPL.*

Малый критерий:

- *при отсутствии мутации JAK2, CALR или MPL, наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза.*

Диагноз является достоверным при наличии всех четырех больших критериев или первых трех больших и малого критериев.

- **Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на ПМФ использовать критерии диагностики ВОЗ 2024 г. для повышения точности диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Критерии для установления префиброзной и фиброзной стадии ПМФ различаются.

Префиброзная стадия ПМФ

Большие критерии:

- *Пролиферация мегакариоцитов с атипией¹ без ретикулинового фиброза более I стадии (MF-0 или MF-1), сопровождающаяся повышенной клеточностью костного мозга, пролиферацией гранулоцитарного ростка и часто сниженным эритропоэзом.*
- *Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других миелопролиферативных новообразований².*

- Обнаружение мутаций в *JAK2*, *CALR* или *MPL*, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*), или отсутствие ретикулинового фиброза малой степени (степень MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации)³.

Малые критерии:

а) анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями;

б) лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$;

в) увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно и/или с помощью визуализации;

г) повышение активности ЛДГ выше нормы.

Для установления диагноза «префиброзная стадия ПМФ» требуется наличие всех трех больших критериев и по меньшей мере одного малого критерия, подтвержденного в двух последовательных определениях.

- **Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ использовать критерии диагностики ВОЗ 2024 г. для повышения точности диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Обязательные критерии:

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

Дополнительные критерии:

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

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

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

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

³Пациенты с заболеваниями, приводящими к реактивному миелофибозу.

Фиброзная стадия ПМФ

Большие критерии:

- пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом степени 2 или 3 (MF-2 или MF-3);
- несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ЭТ, ИП, ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных новообразований;
- обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза низкой степени (степень MF-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации).

Малые критерии:

а) анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями;

б) лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$;

в) увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно и/или с помощью визуализации;

г) повышение активности ЛДГ выше нормы;

д) лейкоэритробластоз.

Для верификации диагноза фиброзной стадии ПМФ требуется наличие всех трех больших критериев и по крайней мере одного малого критерия, подтвержденного в двух последовательных определениях.

- **Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на пост-ИП МФ/пост-ЭТ МФ использовать критерии диагностики ВОЗ 2024 г. для повышения точности диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Большие критерии:

- *Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ ЭТ или ИП;*
- *Фиброз костного мозга MF-2 или MF-3 (оценка по шкале 0–3) или 3–4 (оценка по шкале 0–4).*

Малые критерии:

- а) анемия или снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л;*
- б) лейкоэритробластоз;*
- в) увеличение размеров селезенки (пальпируемая селезенка более 5 см от края реберной дуги) или появление спленомегалии;*
- г) повышение активности ЛДГ выше нормы;*
- д) симптомы опухолевой интоксикации: потеря более 10% веса за 6 месяцев, ночная потливость, необъяснимая лихорадка ($>37,5^{\circ}\text{C}$).*

Диагноз пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ может быть установлен при наличии двух больших и не менее двух малых критериев.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** проводить сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Rh-негативное МПН в момент первичного обращения с целью уточнения таких характеристик как национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания с целью определения необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий [4, 5, 37, 71, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** заполнять опросник МПН10 (Приложение Г) при первичном обращении, а затем еженедельно после установления диагноза всем пациентам с

диагнозом Rh-негативное МПН с целью контроля конституциональных симптомов [133-135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

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 [133-135]. Опросник МПН10 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, болей 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 (Приложение Г1). Максимальный уровень слабости оценивается за прошедшие 24 часа; максимальный уровень быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, болей 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 [133, 134]. Ответом на лечение считается снижение общего балла опросника МПН10 на $\geq 50\%$ [135]. Использование информации, полученной напрямую от больного, при анализе симптомов заболевания и оценке их динамики в процессе лечения способствует реализации пациент-ориентированного подхода.

Опросник должен использоваться для оценки клинического ответа на терапию (Приложение Г1).

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической, аускультации терапевтической при каждом обращении всем пациентам с подозрением, предварительным диагнозом, установленным диагнозом Rh-негативное МПН с целью выявления конкретного патологического процесса, вызвавшего нарушение нормальной жизнедеятельности [4, 37, 71, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: физикальное обследование включает оценку окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацию печени и селезенки, оценку состояния легких, сердца, ЖКТ, почек.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить общий (клинический) анализ крови (с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Rh-негативное МПН с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [4, 5, 20, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование следует выполнять на момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина.

- **Рекомендуется** исследовать уровень эритропоэтина крови у пациентов с уровнем гемоглобина более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокритом более 49% у мужчин и более 48% у женщин для верификации диагноза, а также при наблюдении – в случае развития анемии с целью дифференциальной диагностики, определения прогноза, выбора тактики терапии [5-7, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование уровня ЭПО крови является малым диагностическим критерием при установлении диагноза ИП.

- **Рекомендуется** пациентам с МПН с уровнем гемоглобина ниже референсных значений выполнять комплекс исследований для диагностики нарушений обмена железа (исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки) для уточнения характера анемии и определения тактики лечения [5, 20, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при МПН, в частности ПМФ, анемия может носить смешанный генез (анемия хронических заболеваний и железodefицитная). Исследование обмена железа позволит определить ведущую причину анемического синдрома и назначить патогенетическую терапию. При наблюдении исследование обмена железа следует проводить при развитии анемии, снижении уровня гемоглобина на 20 г/л от исходного уровня, при появлении клинических признаков тканевого дефицита железа.

- **Рекомендуется** исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови для уточнения характера анемии и определения тактики лечения [5, 20, 37].
- **Рекомендуется** Молекулярно-генетическое исследование мутации в гене V617F (замена 617-ой аминокислоты с валина на фенилаланин) JAK2 (янус тирозинкиназа второго типа) в крови, Молекулярно-генетическое исследование маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах Jak2, MPL и CALR) для верификации диагноза [6-13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: выявление мутации JAK2V617F с высокой степенью вероятности позволяет установить диагноз ИП у пациентов с соответствующей клинической картиной; выявление мутаций JAK2V617F, MPLW515L/K, в экзоне 9 гена CALR с высокой степенью вероятности позволяет установить диагноз ПМФ или ЭТ у пациентов с соответствующей клинической картиной. Молекулярно-генетическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику как в группе МПН, так и между МПН

и вторичными эритроцитозом, тромбоцитозом, миелофиброзом. Однако в 13-17% случаев МПН не выявляются «драйверные» мутации

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на МПН определение экспрессии мРНК BCR-ABLp210 (количественное), определение экспрессии мРНК BCR-ABLp190 (количественное) для дифференциальной диагностики Ph-негативных МПН с ХМЛ [5-10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПН выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (определение тромбинового времени в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование агрегации тромбоцитов) для оценки риска тромботических и геморрагических осложнений [3, 37, 48, 49, 71, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: у пациентов с Ph-негативными МПН высокий риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) выполняют на момент установления диагноза, далее – по клиническим показаниям.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПН исследование уровня мочевого кислоты в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови с целью верификации диагноза, диагностики сопутствующей патологии, оценки функции печени [4, 5, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: уровень активности ЛДГ сыворотки крови является малым диагностическим критерием ПМФ. Анализ крови биохимический общетерапевтический

выполняют на момент установления диагноза, не реже 1 раза в 6 месяцев при наблюдении, не реже 1 раза в три месяца при циторедуктивной терапии.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *JAK2* в крови методом секвенирования (мутации в 12 экзоне гена *JAK2*) пациентам с уровнем гемоглобина более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокритом более 49% у мужчин и более 48% у женщин при отрицательных результатах молекулярно-генетического исследования маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах *Jak2*, *MPL* и *CALR*) для верификации диагноза ИП [6-14, 17, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: мутации 12 экзона гена *JAK2V617F* выявляются в 2-5% наблюдений при ИП.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *SRSF2*, *SF3B1* в крови, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *IDH1* в биопсийном (операционном) материале, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *IDH2* в биопсийном (операционном) материале у пациентов Ph-негативными МПН при отрицательном результате молекулярно-генетического исследования маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах *Jak2*, *MPL* и *CALR*) для верификации диагноза, для решения вопроса о проведении алло-ТГСК при ПМФ [9, 10, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: выявление мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1* у больных Ph-негативными МПН при отсутствии драйверных мутаций позволяет доказать клональность и является основанием применения большого диагностического критерия [9]. Наличие мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2* у больных ПМФ определяет высокий риск прогрессирования, короткую общую выживаемость.

- **Рекомендуется** цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга у пациентов с нетипичной клинической, морфологической картиной заболевания, при отсутствии мутаций генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*; всем кандидатам на алло-ТГСК с целью оценки цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза [5-20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Частота выявления хромосомных aberrаций до 10% на момент постановки диагноза. Выявление хромосомных aberrаций при стандартном цитогенетическом исследовании является неблагоприятным прогностическим критерием при определении степени риска согласно индексу DIPSS+ (Приложение Г). Тактика ведения пациентов с МПН базируется на определении прогностической группы.

- **Рекомендуется** всем пациентам перед проведением инвазивных процедур, перед госпитализацией, по клиническим показаниям в группах риска для выявления гемотрансмиссивных инфекций [5, 37, 108]:
определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМПИ) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
антитела к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови;
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови;
исследования на вирусные гепатиты В и С – определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови и определение антигена вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с предварительным диагнозом МПН получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон для установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики в группе Ph-негативных МПН [6, 20, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *гистологическое исследование костного мозга на момент диагностики следует выполнять всем пациентам с пороговым уровнем гемоглобина и гематокрита, что позволяет исключить ЭТ и ПМФ. Гистологическое исследование костного мозга введено в большие критерии диагностики ПМФ в классификации ВОЗ.*

При наблюдении исследование выполняется по клиническим показаниям (констатация прогрессии или ремиссии заболевания).

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона) всем пациентам для определения сопутствующей патологии, оценки степени гепатомегалии и спленомегалии [4-6, 20, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *на момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год и дополнительно по показаниям.*

- **Рекомендуется** дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы пациентам с МПН при подозрении на тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены для выявления признаков тромбоза сосудов портальной системы [119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *исследование позволяет выявить как прямые, так и косвенные признаки тромбоза сосудов портальной системы, своевременно поставить диагноз и определить лечебную тактику. В случае острого тромбоза необходима госпитализация в гематологическое отделение.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПН при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при состоявшемся тромбозе в системе портальных вен (обнаруженном при ультразвуковом исследовании) компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием, или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, для определения объема селезенки, оценки состояния сосудов брюшной полости [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *острые хирургические патологии брюшной полости крайне опасны и требуют срочного хирургического вмешательства. Тромбоз сосудов портальной системы различают полный и частичный, а также острую и хроническую форму. Острая форма может проявляться ишемией и инфарктом кишечника вследствие распространения тромба на мезентериальные сосуды. Хроническая форма чаще бессимптомная в силу включения компенсаторных механизмов, таких как дилатация печеночной артерии и развитие сети коллатералей. Проявлениями хронического тромбоза могут быть кровотечения из желудочно-кишечного тракта как следствие портальной гипертензии и билиопатия. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (спленэктомия, наложение portoкавального анастомоза, эндоскопическое лигирование варикозных расширений пищевода).*

- **Рекомендуется** всем пациентам с портальной гипертензией вследствие массивной спленомегалии и/или тромбоза в системе портальных сосудов проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с оценкой вен пищевода для выявления варикозно-расширенных вен в пищеводе и желудке, выявления портальной гипертензионной васкуло- и гастропатии [62, 105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *у данной категории пациентов высокий риск кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. При отсутствии риска кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода ЭГДС выполняют не реже 1 раза в год. В случае наличия риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода исследование выполняют не реже 1 раза в 3 месяца.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПН с цефалгическим синдромом для определения сопутствующей патологии проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока с целью определения риска тромбоза в системе церебральных артерий, риска ТИА и ОНМК [66, 67, 125].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** оценка риска тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых осложнений, для выявления противопоказаний к лечению гидроксикарбамидом**, руксолитинибом**, анагрелидом [1, 5, 20, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Выявление факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МПН позволяет своевременно выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректирующей терапии в сочетании со специфической циторедуктивной терапией.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у пациентов с ИП для оценки вероятности тромботических осложнений, привносящих наибольший вклад в структуру смертности и инвалидизации, обусловленную заболеванием, а также шкалу для определения прогноза [49, 68, 71, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *по результатам исследований наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска для сердечно-сосудистых, тромботических и геморрагических осложнений (Приложение Г2). Для оценки индивидуального прогноза целесообразно использовать индекс, разработанный в 2013 г. (Приложение Г3).*

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у пациентов с ЭТ для оценки вероятности артериального тромбоза, обуславливающего инвалидизацию и ограничивающих продолжительность жизни пациентов [43, 67-71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *на основании международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ был разработан международный прогностический индекс риска развития артериального тромбоза при ЭТ - The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis) (Приложение Г4)*

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у всех пациентов с ИП для определения индивидуального прогноза пациента для определения тактики терапии [44, 64, 71, 82, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарии: 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 истинной полицитемии (MIPSS-PV) (Приложение Г).

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у всех пациентов с ПМФ для определения индивидуального прогноза пациента для определения тактики терапии [71, 86-90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарии: в 2009 г. F. Cervantes et al. предложили Международный индекс оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS), который служит для определения прогноза на момент установления диагноза. Были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на выживаемость пациентов: возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В созданной прогностической системе используется балльная оценка, где каждому из признаков присваивается по одному баллу (Приложение Г5). Разделенные по количеству прогностических баллов группы пациентов статистически значимо различаются по длительности общей выживаемости.

В 2010 г. F. Passamonti et al. система IPSS была модифицирована с помощью присвоения фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л двух баллов вместо одного. Также была изменена классификация по группам риска соответственно баллам (Приложение Г6). Новый прогностический индекс Dynamic IPSS (DIPSS) способен предсказывать риск трансформации в любой момент оценки, а не только при установлении диагноза. На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров – это мутации в генах JAK2, MPL, CALR, EZH2, ASXL1, IDH1/2, SRSF2. Перечисленные маркеры включены в Международную мутационную прогностическую шкалу MIPSS

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у всех пациентов с ЭТ для определения индивидуального прогноза пациента для определения тактики терапии [44, 68-70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

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

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Лечение истинной полицитемии

Цели терапии ИП: предотвращение и лечение тромботических осложнений; контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка); сведение к минимуму рисков бластной трансформации и в пост-ИП МФ; предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

- **Рекомендуется** проведение кровопусканий (флеботомий) для поддержания гематокрита в пределах 40-45% для всех пациентов с ИП с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [40, 45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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, тромботические и геморрагические события в анамнезе, пожилой возраст. Объем гемозксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250–500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида** либо с предварительной внутривенной капельной инфузией объема жидкости,

превышающего планируемый объем кровопускания. Для уменьшения риска и лечения тромбозов на фоне гемоэксфузии возможно внутривенное введение 5000 ЕД гепарина натрия**, в том числе добавление его в инфузию восполняющей жидкости. Кровопускания проводятся через день, пациентам 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 [46]. Альтернативой кровопусканием является проведение аппаратного эритроцитафереза.

- **Рекомендуется** для всех пациентов с ИП прием #ацетилсалициловой кислоты** (75–300 мг/сут) с целью профилактики тромботических осложнений [36, 41, 71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарии: терапия низкими дозами #ацетилсалициловой кислоты** эффективна для купирования вазомоторных симптомов, связанных с ИП. Вазомоторные симптомы включают головные боли, головокружение, транзиторные неврологические нарушения, появление скотомы, шум в ушах, атипичный дискомфорт в груди, парестезии и эритромелалгию. Эти симптомы обусловлены аномальными взаимодействиями тромбоцитов и эндотелия на малых сосудах. Гистопатологические исследования при эритромелалгии выявили богатые тромбоцитами артериолярные микротромбы с эндотелиальным воспалением и пролиферацией интимы сосудов, сопровождающиеся повышенным потреблением тромбоцитов.

- **Рекомендуется** прием #ацетилсалициловой кислоты** по 75–150 мг 2 раза в день всем пациентам с ИП с сердечно-сосудистыми факторами риска, лейкоцитозом, при неадекватном контроле конституциональных симптомов при однократном приеме препарата для снижения риска тромботических осложнений [49, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** #клопидогрел** (75 мг/сут) для всех пациентов с ИП при непереносимости или противопоказаниях для #ацетилсалициловой кислоты** с целью профилактики тромботических осложнений [1, 2, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** купирование модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска для всех пациентов с ИП с целью снижения риска тромботических осложнений [1, 2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: отказ от курения, нормализация уровня артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии, нормализация веса, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний снижает риск тромботических осложнений.

- **Рекомендуется** назначение аллопуринола** в дозе 100–300 мг/сутки или фебуксостата в дозе 80-120 мг/сут пациентам с ИП при гиперурикемии. Показанием к проведению терапии аллопуринолом** является повышенный уровень мочевой кислоты, в том числе при отсутствии клинической симптоматики [5, 137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: назначение препаратов проводится под контролем уровня мочевой кислоты в крови в соответствии с инструкцией.

- **Рекомендуется** для пациентов с ИП для устранения кожного зуда (как конституционального симптома МПН) лечение антигистаминными средствами системного действия, анксиолитиками, при неэффективности симптоматической терапии – #интерферон альфа-2b** 1-5 млн МЕ п/к 3-5 р/нед, руksолитиниб**, гидроксикарбамид** [1, 2, 5, 37, 54, 59, 61, 137, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: патогенетического средства для лечения кожного зуда (как конституционального симптома МПН) не существует. Проводится симптоматическая терапия.

- **Рекомендуется** наблюдение, симптоматическая терапия (кровопускания/ЭЦФ, #ацетилсалициловая кислота** 100 мг в день, перорально, длительно) для пациентов с ИП группы низкого риска с целью снижения риска развития тромбеморрагических осложнений [1, 4, 41, 49, 71, 73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** медикаментозная терапия для пациентов с ИП группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений в случаях плохой переносимости кровопусканий/ЭЦФ, частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэкспузий чаще, чем 1 раз в 3 месяца), признаках прогрессирования болезни (появление конституциональных симптомов, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза), симптоматической или прогрессирующей спленомегалии не обусловленной синдромом Бадда - Киари), при тромбоцитозе $>1000 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2, 5, 37, 54, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *выбор препарата первой линии определяется возрастом (назначение #интерферона альфа-2b** по 0,5-5 млн МЕ п/к 3-5 раз в неделю, подкожное введение лекарственного препарата, длительно, предпочтительно молодым пациентам [53, 54, 59, 137, 138, 139]); сопутствующей патологией (#интерферон альфа-2b** следует назначать с осторожностью при аутоиммунных заболеваниях, эпилепсии, депрессии, гидроксикарбамид** следует назначать с осторожностью при базалиоме, катаракте); гидроксикарбамид** противопоказан при беременности (за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск использования препарата), руксолитиниб** зарегистрирован для назначения при резистентности или непереносимости гидроксикарбамида**, возможно назначение по индивидуальным показаниям при резистентности или непереносимости препаратов #интерферона-альфа-2b**, тромботических и/или геморрагических осложнениях, синдроме портальной гипертензии, синдроме Бадда-Киари (Приложение А3, таблица 1) [77].*

*В настоящее время хорошо известно, что #интерферон альфа-2b** может контролировать уровень гематокрита, размеры селезенки и симптомы опухолевой интоксикации у большинства пациентов с ИП. Терапия #нэгинтерфероном альфа-2b** в дозировке 0,5 мкг/кг (35 мкг/нед) 1 раз в неделю, подкожное введение лекарственного препарата, позволяет получить гематологические ремиссии в 80% наблюдений, а также снижение аллельной нагрузки JAK2V617F (полная молекулярная ремиссия 5-10%) [58, 60, 137, 138, 140]. Однако широкое применение интерферонов ограничивается плохой переносимостью. Побочные эффекты были зарегистрированы у 96% пациентов, 22% прекратили лечение по причине нежелательных явлений.*

*В клиническом исследовании 3 фазы руксолитиниб** показал преимущество в сравнении с гидроксикарбамидом** у больных ИП с непереносимостью или*

резистентностью к гидроксикарбамиду** [61, 76, 77]. Контроль гематокрита составляет 60% для руксолитиниба** против 20% для гидроксикарбамида**. Контроль над размерами селезенки и конституциональными симптомами был лучше при использовании руксолитиниба**.

Терапия бусульфаном** эффективна у пациентов с ИП. У 65 пациентов с ИП, у которых заболевание было диагностировано до 60 лет, получавших бусульфан**, медиана выживаемости составила 19 лет. Только у 2 пациентов (3,5%) на терапии только бусульфаном**, развился острый лейкоз. Эти цифры были в пределах базового риска, присущего заболеванию, и ничем не отличаются от тех, которые наблюдаются при терапии гидроксикарбамидом** [63].

- **Рекомендуется** коррекция дозировки руксолитиниба** для лечения пациентов ИП, в случае развития гематологических НЯ с целью купирования осложнений лечения [61, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Приложение А3, таблица 2.

Критерии оценки эффективности и переносимости лечения ИП.

- **Рекомендуется** лечение всех пациентов с ИП продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект (для контроля симптомов интоксикации, размеров селезенки, профилактики тромботических осложнений, увеличения продолжительности жизни) [1, 2, 5, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: истинная полицитемия является хроническим заболеванием, лечение проводится длительное.

- **Рекомендуется** проводить оценку эффективности и переносимости проводимой терапии у всех пациентов ИП с использованием критериев клинико-гематологического ответа и резистентности/непереносимости гидроксикарбамида** ELN [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. Клиническая значимость

цитогенетических, молекулярных, морфологических ответов в настоящее время оценивается в исследованиях (Приложение Г9).

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП.

Полный ответ: гематокрит $<45\%$ без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза); тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, нормальные размеры селезенки, нет симптомов заболевания (нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль).

Частичный ответ: не соответствует критериям полного ответа, гематокрит $<45\%$ без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) ИЛИ ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания).

Отсутствие ответа: любой ответ, не соответствующий частичному или полному ответам.

*Критерии резистентности и непереносимости гидроксикарбамида**.*

1 Необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита $<45\%$ после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом** ≥ 2000 мг/день ИЛИ

2 Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты $>400 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$) после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом** ≥ 2000 мг/день ИЛИ

3 Невозможность редуцировать массивную спленомегалию (более 10 см ниже реберной дуги при пальпации) на 50% от исходного размера ИЛИ

4. Невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом** ≥ 2000 мг/день ИЛИ

5. АЧН $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$ или гемоглобин $<10 \times 10^9/\text{л}$ при минимальной дозе гидроксикарбамида**, необходимой для достижения полного или частичного ответа ИЛИ

6. Язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом** (изменения со стороны кожи и слизистых, гастроинтестинальные симптомы, пневмонит, лихорадка) при любой дозе гидроксикарбамида** [65].

- Рекомендуется переход на другую линию терапии в случае неэффективности или непереносимости проводимой терапии [1, 2, 6, 45, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вопрос о смене терапии решается индивидуально. В случаях удовлетворительной переносимости и отсутствия побочных эффектов первой линии терапии возможна эскалация дозировки препарата.

- **Рекомендуется** возмещение дефицита железа всем пациентам с ИП у которых лабораторными методами подтвержден дефицит железа только в случае наличия выраженных клинических признаков тканевого дефицита железа [37, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/ЭЦФ или анемии, развившейся вследствие кровотечений, в исключительных случаях может рассматриваться необходимость терапии препаратами железа. Данную терапию следует проводить при постоянном тщательном мониторинге общего (клинического) анализа крови.

3.2 Лечение эссенциальной тромбоцитемии

Цели терапии ЭТ: предупреждение тромботических или геморрагических осложнений; минимизация риска прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или бластную трансформацию; контроль симптомов интоксикации; предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций [1, 2, 5].

Целевой уровень тромбоцитов у пациентов, получающих терапию должен соответствовать нижней границе нормы - $400 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2, 6].

- **Рекомендуется** профилактика сердечно-сосудистых заболеваний для всех пациентов с ЭТ с целью устранения факторов риска тромбозов [2, 5, 68, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: отказ от курения, нормализация уровня артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии, нормализация веса, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний снижает риск тромботических осложнений.

- **Рекомендуется** прием #ацетилсалициловой кислоты** по 75-150 мг 1-2 раза в день пациентам с ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска, лейкоцитозом для снижения риска тромботических осложнений [49, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** #клопидогрел** (75 мг/сут) для всех пациентов с ЭТ при непереносимости или противопоказаниях для #ацетилсалициловой кислоты** с целью профилактики тромботических осложнений [1, 2, 49, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ЭТ проведение плановых хирургических вмешательств и лечения у врача-стоматолога после нормализации числа тромбоцитов с целью снижения риска тромбогеморрагических осложнений [1, 2, 5, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: отмена проводимой терапии #ацетилсалициловой кислотой**, #клопидогрелом** должна проходить заблаговременно (за 5-7 дней до вмешательства в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) перед оперативными вмешательствами и продолжена после [1, 2, 5].

- **Рекомендуется** наблюдение, при необходимости профилактическое назначение #ацетилсалициловой кислоты** 100 мг 1 раз в день, перорально, для пациентов с ЭТ группы низкого риска тромботических осложнений (Приложение Г4) [1, 2, 37, 49, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: пациентам показано наблюдение, циторедуктивная терапия инициируется в следующих случаях:

- *тромбоцитоз (тромбоциты $>1000 \times 10^9$ /л);*
- *перед плановыми хирургическими вмешательствами;*
- *прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов $>300 \times 10^9$ /л за 3 месяца, появление спленомегалии, симптомов общего характера);*
- *осложнения (тромбоз или кровотечение) [1, 2, 71].*
- **Рекомендуется** проведение специфической терапии для пациентов с ЭТ группы промежуточного риска (Приложение Г4, Приложение А3, таблица 3) [1, 2, 6, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** для пациентов младше 60 лет из группы промежуточного риска ЭТ первая линия терапии — наблюдение, #интерферон альфа-2b** в начальной дозе 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю и/или анагрелид и/или #пэгинтерферон альфа-2b** 45-90 мкг/нед (начальная доза составляет 0,5 мкг/кг/нед с повышением при необходимости до 2,0 мкг/кг/нед); вторая линия терапии — гидроксикарбамид** в соответствии с инструкцией к препарату и/или анагрелид в соответствии с инструкцией к препарату [51, 58, 60, 71, 78, 81, 138]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: #интерферон альфа-2b** - начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с возможной коррекцией дозы до 3-10 млн МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.) [138] до достижения полного или частичного ответа, продолжение поддерживающей терапии в минимальной дозе достаточной для сохранения достигнутого ответа [78]; #пэгинтерферон альфа-2b** 45-90 мкг/нед [58, 60]

- **Рекомендуется** для пациентов старше 60 лет из группы промежуточного риска ЭТ первая линия терапии — гидроксикарбамид**; вторая линия терапии — анагрелид, и/или #интерферон альфа-2b** [51, 71, 78, 81, 138]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #интерферон альфа-2b** - начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с возможной коррекцией дозы до 3-10 млн МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.) [138]

- **Рекомендуется** для пациентов младше 40 лет из группы высокого риска ЭТ первая линия терапии — #интерферон альфа-2b** и/или анагрелид и/или #пэгинтерферон альфа-2b**; вторая линия терапии — гидроксикарбамид** [58, 60, 71, 78, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: #интерферон альфа-2b** - начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с возможной коррекцией дозы до 3-10 млн МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.) до достижения полного или

частичного ответа, продолжение поддерживающей терапии в минимальной дозе достаточной для сохранения достигнутого ответа [78, 138];

*#пэгинтерферон альфа-2b** 45-90 мкг/нед [58, 60]*

*#Интерферон альфа-2b** позволяет быстро нормализовать количество тромбоцитов. Общий (полный и частичный) гематологический ответ составил 80%. У большинства больных #интерферон альфа-2b** позволяет уменьшить кожный зуд, опосредованный МПН. Однако нежелательные явления почти у четверти пациентов могут послужить причиной отмены #интерферона альфа-2b** [54, 138]*

*#Пэгинтерферон альфа-2b** п/к 45-90 мкг/нед [58, 60]*

Доза #пэгинтерферона альфа-2b** зависит от массы тела (Приложение А3, табл. 3). Его применение позволяет быстро получить гематологический ответ – к 2 месяцам терапии частота полного ответа составила 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% (0,45%-74,24%) до 22,1% (0,33%-65,42%). #Пэгинтерферон альфа-2b** характеризуется удовлетворительной переносимостью. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Частота тромботических событий составила 2,8% [78-80, 138].

- **Рекомендуется** для пациентов старше 40 лет из группы высокого риска ЭТ первая линия терапии — гидроксикарбамид**;
- вторая линия терапии — анагредид и/или #интерферон альфа-2b** и/или #пэгинтерферон альфа-2b** [51, 54, 58, 71, 138]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#интерферон альфа-2b** - начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с возможной коррекцией дозы до 3-10 млн МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.) до достижения полного или частичного ответа, продолжение поддерживающей терапии в минимальной дозе достаточной для сохранения достигнутого ответа [78, 138];*

*#пэгинтерферон альфа-2b** 45-90 мкг/нед [58, 60]*

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

*Комбинированная терапия (гидроксикарбамид** + анагрелид, гидроксикарбамид** + #интерферон альфа-2b**) может быть альтернативой при появлении гематологической токсичности. Назначение комбинаций препаратов позволит снизить дозировки и тем самым купировать или предотвратить нежелательные явления (Приложение А3).*

Критерии оценки эффективности и переносимости лечения ЭТ.

- **Рекомендуется** проводить оценку клинико-гематологического ответа всем пациентам с ЭТ, получающим терапию для определения дальнейшей тактики ведения пациента [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ представлены в Приложении Г10.

- **Рекомендуется** проводить оценку молекулярного ответа у пациентов с ЭТ, получающих терапию при наличии возможности молекулярного мониторинга [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. У части пациентов может быть достигнут и молекулярный ответ (приложение Г9). Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна.

- **Рекомендуется** Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия) и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов исследования пациентам с ЭТ в случае решения вопроса о необходимости смены проводимой терапии, при оценке трансформации в пост-ЭТ МФ [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в рутинной клинической практике трепанобиопсию следует выполнять при появлении признаков прогрессирования заболевания.

- **Рекомендуется** проведение оценки резистентности/непереносимости гидроксикарбамида** у пациентов с ЭТ в соответствии с критериями ELN с целью своевременной смены терапии [45, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Критерии резистентности к гидроксикарбамиду**/его непереносимости у больных ЭТ:

- количество тромбоцитов $>600 \times 10^9/\text{л}$, после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом** 2000 мг/день (2500 мг/день у пациентов более 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 $>400 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, при любой дозе гидроксикарбамида**;
- язвы на голенях или другие токсические проявления, обусловленные гидроксикарбамидом** при любой дозе препарата;
- лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида**.

3.3 Лечение первичного миелофиброза

Цели терапии ПМФ:

контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;

облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации);

предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 5].

Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие:

- 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 алло-ТГСК. [1, 5, 37, 91, 100, 138].
- **Рекомендуется** проводить выбор метода лечения с учетом отнесения пациента в группу риска в соответствии с прогностическими индексами (IPSS, DIPSS, DIPSS+) (Приложение Г5, Приложение Г6, Приложение Г7); коморбидности; наличия совместимых по системе HLA доноров и возможности выполнения алло-ТГСК [1, 5, 37, 91, 100, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: низкий и промежуточный-1 риск. Как правило, это пациенты с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластных клеток в периферической 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 таких пациентов сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправданно только динамическое наблюдение [91, 100].

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от начала заболевания следует обсудить возможность проведения алло-ТГСК. Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (АТХ В03ХА Другие антианемические препараты) купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами. 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 янус-ассоциированной киназы (JAK). У больных группы низкого риска ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK) применяются в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида** и/или интерферонов. У больных из группы промежуточного-1 риска ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK) применяются при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве второй и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности гидроксикарбамида**, интерферонов в течение 3–6 мес.

Промежуточный-2 и высокий риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+). Это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда — с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко 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 алло-ТГСК. При невозможности планирования алло-ТГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как для улучшения качества жизни, так и для увеличения ее продолжительности. Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в группы промежуточного-2 и высокого риска, является применение ингибиторов янус-ассоциированной киназы (JAK). Назначение ингибиторов янус-ассоциированной киназы (JAK) показано в рамках первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для этих больных нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [91, 100].

Рекомендуется проведение алло-ТГСК пациентам с ПМФ с промежуточным-2 или высоким риском по DIPSS (Приложение Г5, Приложение Г6,) и DIPSS+ (Приложение Г7), вторичным миелофиброзом, без значимых сопутствующих заболеваний, с удовлетворительным соматическим статусом (в постели пациент проводит меньше 50% времени, может осуществлять весь уход за собой, но не может выполнять никакой рабочей деятельности, не требуется лечение в условиях стационара), при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора [85-92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 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 алло-ТГСК. При первых признаках прогрессирования заболевания должен быть решен вопрос о возможности проведения алло-ТГСК. У больных ПМФ из групп низкого и промежуточный-1 риска необходимо выявление мутаций высокого молекулярного риска.

Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами на алло-ТГСК после проведения индукционной терапии по программе лечения ОМЛ или применением комбинированной терапии гипометилирующими агентами (ATX L01BC Аналоги пиримидина) и ингибиторами BCL2 (ATX L01XX Прочие противоопухолевые препараты) [69].

- **Рекомендуется** перед проведением алло-ТГСК медикаментозная терапия ингибиторами янус-ассоциированной киназы (JAK), а в некоторых случаях спленэктомия у пациентов со значительной спленомегалией с целью улучшения общей и бессобытийной выживаемости [91, 92, 97-104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Влияние спленэктомии на исход алло-ТГСК в настоящее время не вполне ясно и требует дополнительного изучения.

- **Рекомендуется** назначение терапии всем пациентам с ПМФ группы промежуточного-2 и высокого рисков (IPSS, DIPSS, DIPSS+) с целью сдерживания пролиферации опухолевого клона, контроля показателей крови, профилактики осложнений [99, 100, 138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: противоопухолевые препараты, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:

*Гидроксикарбамид** 10–30 мг/кг/сут внутрь;*

*#Меркаптопурин** 1–2 мг/кг/сут внутрь;*

*#Цитарабин** 10–20 мг/м²/сут в/м или в/в, курсом 10–14 дней каждый месяц;*

- **Рекомендуется** лечение #интерфероном альфа-2b** 0,5-1 млн МЕ п/к 3 раза в неделю, с коррекцией дозы до минимально достаточной для достижения и поддержания клинического эффекта и удовлетворительной переносимости. 2-3 млн МЕ/нед, являющейся минимально достаточной для достижения и поддержания клинического эффекта и удовлетворительной переносимости. Дозировка может составлять от 2-3 млн МЕ в неделю, до 10 млн МЕ в неделю в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.), длительно, как терапии первой линии у пациентов моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии [77, 138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** применение у пациентов с симптоматической анемией #эпоэтин альфа** или #эпоэтин бета** с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях [94, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: препараты, стимулирующие эритропоэз (АТХ В03ХА Другие антианемические препараты), 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 #эпоэтина альфа** или #эпоэтина бета** является 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, также возможно введение 40 000 МЕ/кг один раз в неделю [138]. При недостаточном ответе через 1-3 месяца доза может быть повышена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3–4 мес. Вместе с тем с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтина составляет около 56 %, а эффект длится в среднем около 1 года [94].

- **Рекомендуется** руксолитиниб** пациентам с ПМФ из групп низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к гидроксикарбамиду**, другим противоопухолевым препаратам или интерферонам, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска, как препарат выбора Приложение Г5, Приложение Г6, Приложение Г7) [97-102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: начальная доза препарата зависит от уровня тромбоцитов: по 15 мг 2 раза в сутки для пациентов с уровнем тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$; по 20 мг 2 раза в сутки для пациентов с уровнем тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составляет по 25 мг 2 раза в сутки. Начальная доза у пациентов с уровнем тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ — по 10 мг 2 раза в сутки. В первые 4 нед. терапии дозировку не следует менять [97, 100, 140]. Коррекция дозы препарата проводится на основании безопасности и эффективности проводимого лечения. Лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при уровне 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 уровня тромбоцитов и нейтрофилов терапия может быть возобновлена в дозе по 5 мг 2 раза в сутки (Приложение А3, табл. 4, 5), при стабильных

показателях и удовлетворительной переносимости доза может быть постепенно увеличена [97-100]. Рекомендуется коррекция дозы препарата при снижении числа тромбоцитов менее $125 \times 10^9/\text{л}$ (Приложение А3, табл. 4, 5) [97, 100].

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 глюкокортикоидов в низких дозах [100-102].

- **Рекомендуется** федратиниб пациентам с ПМФ при спленомегалии и/или наличии выраженных конституциональных симптомов, непереносимости или резистентности к руксолитинибу** [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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) [30, 100]. Федратиниб одобрен в Российской Федерации для лечения взрослых больных ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ промежуточного-2 или высокого рисков.

- **Рекомендуется** хирургическое лечение (СЭ, коррекция проявлений портальной гипертензии) пациентам с прогрессирующей спленомегалией 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) [103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. После СЭ у 3% больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9%. Важно отметить, что примерно у 20% больных наблюдается значительный

послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине важна нормализация уровня тромбоцитов до и после СЭ и до 4-6 раз в сутки мониторинг показателей клинического анализа крови в раннем послеоперационном периоде. В период после СЭ проводится терапия гидроксикарбамидом**, в случае резистентности к ней — терапия #цитарабином** (10–20 мг/м²/сут 10–14 дней каждый месяц) [138], #меркаптопурином** (1-2 мг/кг/сут) [138], #кладрибином** (5 мг/м² 5 дней) [141, 142], руксолитинибом** [138, 140]. В послеоперационный период в течение 1 недели целесообразен тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза). Кроме того, с целью профилактики венозных и послеоперационных тромбозов назначают препараты группы гепарина в профилактических дозах, гепарин натрия** в дозе 500—1000 ед/ч, в течение 7 дней [104]. или антагонисты витамина К (варфарин**). Через 1 нед. и 1 мес. после СЭ целесообразно выполнение УЗИ брюшной полости (комплексное) 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 больных (выполнением СЭ у пациентов с более тяжелым течением заболевания и более длительной их выживаемостью благодаря СЭ), 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].

- **Рекомендуется** дистанционная лучевая терапия при поражении селезенки у пациентов с ПМФ 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 [106, 107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: эффективным является, как правило, применение малых доз (0,5-2,0 Гр, разделенных на 5-10 сеансов). Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3-6 месяцев) эффект и сопряжено с риском

усугубления цитопений и, в основном, проводится пациентам, имеющим противопоказания к СЭ.

- **Рекомендуется** пациентам переливание эритроцитсодержащих сред при наличии анемического синдрома [100, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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.

- **Рекомендуется** переливание тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопении с развитием геморрагического синдрома [100, 109, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показанием к переливанию тромбоконцентрата служит число тромбоцитов ниже $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ 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 $50 \times 10^9/\text{л}$.

- **Рекомендуется** пациентам при истинном дефиците железа препараты железа [109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: общий (клинический) анализ крови и контроль показателей обмена железа, в первую очередь исследование уровня ферритина, при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности терапии является повышение уровня гемоглобина до нормы или более чем на 15–20 г/л от исходных показателей за месяц лечения. После нормализации уровня гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием препаратов железа целесообразно продолжать около 3 мес. В

дальнейшем 1 раз в 3–6 мес. необходимо контролировать показатели обмена железа [109].

- **Рекомендуется** пациентам при хронической посттрансфузионной перегрузке железом терапия деферазироксом** после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной взвеси и более, или при наличии клинических данных, лабораторных (например, при уровне ферритина в крови более 1000 мкг/л), возможно проведение МРТ брюшной полости (печени) в T2 режиме [111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 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.

Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса** составляет 20 мг/кг. У больных, получающих трансфузии эритроцитной массы в количестве более 14 мл/кг в месяц (приблизительно >4 доз в месяц для взрослых), начальная суточная доза может быть выше — 30 мг/кг. У больных, получающих менее 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (приблизительно <2 доз крови в месяц для взрослых), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровень ферритина в крови и при необходимости корректировать дозу деферазирокса** каждые 3–6 мес., основываясь на изменениях уровня 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 (уровень ферритина крови остается на \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 целевого уровня ферритина (обычно 500–1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (также с шагом 5–10 мг/кг) снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание уровня ферритина в крови в целевом диапазоне. Если уровень ферритина в крови существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом** [111].

- **Рекомендуется** применение глюкокортикоидов в составе комбинированной терапии с иммуностимуляторами и симптоматической терапией у пациентов с ПМФ с выраженными симптомами опухолевой интоксикации, что у значительной части пациентов приводит к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния [4, 97-100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *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 глюкокортикоиды и иммуностимуляторы, а также их комбинации, которые у многих пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, влияющими на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK) [97-100].*

Мониторинг и оценка эффективности лечения ПМФ

- **Рекомендуется** проводить оценку клинико-гематологического ответа всем пациентам с ПМФ, получающим терапию с целью оценки эффективности лечения [112, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *клинико-гематологический ответ оценивается по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови и может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Критерии определения клинико-гематологического ответа приведены в Приложении Г11.*

3.4 Терапия бластной фазы МПН

БК МПН является терминальной стадией заболевания. Риск БК составляет 1–4% при ЭТ, 3–7% - при ИП и 9–13% - при ПМФ в течение 10 лет наблюдения. Диагноз БК устанавливают при выявлении $\geq 20\%$ бластных клеток в периферической крови или костном мозге, также критерием БК является скопление бластных клеток в тканях и органах по типу миелоидной саркомы (хлоромы). Прогноз при БК МПН крайне неблагоприятный: показатели однолетней и трехлетней общей выживаемости не

превышают 20% и 5% соответственно. На выбор тактики терапии при БК МПН существенное влияние оказывают возраст больного и сопутствующие заболевания.

К настоящему времени нет контролируемых исследований, по результатам которых можно было бы определить оптимальную индукционную химиотерапию у пациентов с БК МПН. Всем пациентам, достигшим редукции бластога, в возрасте до 60 лет и при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, показано выполнение алло-ТГСК. Однако зачастую терапия носит паллиативный характер. Тактика терапии бластной фазы МПН определяется возрастом пациентов и сопутствующей патологией. У пациентов с сохранным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части пациентов.

- **Рекомендуется** выбор метода лечения в зависимости от соматического статуса пациента, коморбидности [31, 32, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в большинстве случаев лечение направлено на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и пр.). С целью улучшения качества жизни пациентов:

#Азациитидин** 75 мг/м² в дни 1–7, подкожно или #децитабин - 20 мг/м² в дни 1–5, подкожно, #венетоклакс** - 200 мг (диапазон 100–400 мг), внутрь ежедневно, 1-28 дни. Длительность терапии не определена. В среднем пациенты получают 3 цикла (от 1 до 9 циклов). Вероятность достижения общего ответа составляет 53% [84, 140]. В случае резистентности к терапии или потери ответа возможно применение в качестве монотерапии или комбинации других противоопухолевых препаратов: терапия #цитарабином** (10–20 мг/м²/сут 10–14 дней каждый месяц) [138], #меркаптопурином** (1-2 мг/кг/сут) [138], #кладрибином** (5 мг/м² 5 дней) [141, 142] и др.

Алло-ТГСК с намерением выполнить может планироваться у пациентов моложе 60–65 лет при отсутствии противопоказаний. Для них обязательны выполнение типирования и поиск донора. Проведение алло-ТГСК возможно при достижения хронической фазы.

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать

лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

Диетотерапия и специфическое обезболивание не применяются.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Основные направления реабилитации: медикаментозная терапия; оптимизация физической активности; соблюдение диеты; предупреждение стрессовых ситуаций и переутомления; борьба с вредными привычками; работа с медицинским психологом.

- **Рекомендуется** проведение услуг по медицинской реабилитации пациента, перенесшего злокачественное новообразование лимфоидной и кроветворной ткани, услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего химиотерапию, для всех пациентов с Rh-негативными МПН для восстановления организма [136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *основой услуг по медицинской реабилитации пациента является формирование правильного образа жизни пациентов, а также диетотерапия, фармакотерапия и адекватная физическая активность. Данные мероприятия применяются в комплексе, а их характер подбирается индивидуально для каждого пациента во всех случаях.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПН наряду с медикаментозной терапией и физической активизацией проводить немедикаментозную клиничко-психологическую адаптацию, нейропсихологическую реабилитацию, в связи с различными психологическими нарушениями: тревожностью, внутренней напряженностью, раздражительностью, склонностью к уходу в болезнь, обилием жалоб на общее состояние [136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *клиничко-психологическая адаптация, нейропсихологическая реабилитация включает разъяснительные беседы с целью формирования у пациента и его родственников адекватных представлений о болезни и путях избавления от нее и ее*

последствий, о необходимости соответствующего образа жизни, т. е. режима труда, отдыха и питания, некоторых привычек как факторов риска осложнений МПН. Клинико-психологическая адаптация, нейропсихологическая реабилитация не менее важна, чем медикаментозная, так как у пациентов часто отмечаются страх смерти, снижение настроения, тревога, нарушение сна.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Так как точные этиологические причины МПН не известны, не существует какого-либо известного способа надежной профилактики.

Пациенты с МПН нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у врача-гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения варьирует от 1 – до 3-4 раз в год.

5.1 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с истинной полицитемией

- **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса пациентов с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику МПН10, лабораторный контроль, инструментальное обследование всех пациентов с ИП для определения дальнейшей тактики ведения пациентов (Приложение Г12) [37, 113, 133-135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5.2 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с эссенциальной тромбоцитемией

- **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику МПН10, лабораторный контроль, инструментальное обследование всех пациентов с ЭТ для определения дальнейшей тактики ведения пациентов (Приложение Г12) [37, 113, 133-135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с первичным миелофиброзом

- **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику МПН10, лабораторный контроль, инструментальное обследование всех пациентов с ПМФ для определения дальнейшей тактики ведения пациентов (Приложение Г12) [37, 113, 133-135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Организация оказания медицинской помощи

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

Показания для плановой госпитализации:

- обследование пациентов с высоким риском геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций;
- подбор индивидуальной дозировки таргетной лекарственной терапии;
- анемический синдром при тяжелой анемии с целью гемозаместительной терапии;
- хирургическое лечение МПН (спленэктомия, наложение портокавального анастомоза, эндоскопическое лигирование варикозных расширений пищевода);
- осложнения от проводимой терапии;
- коррекция терапии при развитии осложнений заболевания (кровотечение, тромбоз, серозит);
- наличие отягощающих состояние пациента сопутствующих заболеваний;
- коррекция проводимой терапии (подбор дозировки как стандартных препаратов, так и таргетных препаратов), смена проводимого медикаментозного лечения;
- подготовка и проведение алло-ТГСК.

Показания для экстренной госпитализации:

- инфаркт селезенки;
- анемический синдром, неуточненный;
- гемолитическая анемия (гемолитический криз);
- геморрагический синдром III-IV степени;
- глубокая тромбоцитопения (тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$) при наличии выраженного

геморрагического синдрома (в т. ч. в анамнезе);

- острый тромбоз;
- бластный криз.

Показания к выписке пациента из стационара:

- установление диагноза при отсутствии показаний к терапии;
- определена схема лечения;
- купирование осложнений заболевания.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У пациентов с МПН высокий риск как тромботических осложнений, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение лекарственных препаратов для нормализации числа клеток периферической крови. У всех пациентов с МПН при проведении плановых оперативных вмешательств необходима отмена #ацетилсалициловой кислоты**, #клопидогрела** и всех препаратов для лечения МПН в соответствии с фармакокинетикой лекарственного средства.

- В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение гидроксикарбамида** или анагрелида 1 - 3 мг в сутки, перорально, профилактическое введение антитромботических средств, назначение #ацетилсалициловой кислоты** (100 мг/сут) с целью профилактики тромботических осложнений [36, 41, 49, 71, 73],

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- После операции рекомендуется всем пациентам с Rh-негативными МПН проведение профилактики тромбообразования с ежедневным или чаще по клиническим показаниям контролем уровня тромбоцитов [1, 2, 5, 37, 100, 116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.2 Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у пациентов МПН

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

- инсульт/транзиторные ишемические атаки;

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

Факторы риска (связанные с пациентом):

- возраст >60 лет;
- тромбозы в анамнезе;
- уровень 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 (мутации (полиморфизмы) в гене протромбина, факторе V типа Лейден, антифосфолипидные антитела) [46].

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 [118].

Приобретенный синдром Виллебранда — нечастое осложнение МПН. Характерны выраженный тромбоцитоз, нормальное или удлиненное время кровотечения, нормальная концентрация фактора VIII и фактора Виллебранда при сниженной ристоцетинокфакторной 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 [117]. Предполагается, что терапия и снижение числа тромбоцитов уменьшают риск тромбозов

при МПН. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов, кроме гепарина показана всем больным МПН [1, 2, 37, 100, 116]. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов янус-ассоциированной киназы (*JAK*), 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, показателей системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания [116].

7.3 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 [116, 121].

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 области компрометированной васкуляризации и соответствующим неврологическим дефицитом;
- артериальная гипертония с развитием на ее фоне артериолосклероза внутримозговых артерий, приводящих к лакунарному инсульту или нарушениям системной гемодинамики с реализацией в гемодинамический 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 [120, 121]. Транзиторные ишемические атаки реализуются в этих же сосудистых системах по аналогичным механизмам, но ограничены 24-часовым временным интервалом и отсутствием инфаркта мозга при нейровизуализации [123-125].

У пациентов с МПН нередки и нарушения венозного кровообращения – церебральные венозные тромбозы, тромбозы венозных синусов с классическими проявлениями [124-126].

Инсульт может быть первым клиническим проявлением основного гематологического заболевания [125, 126]. Однако чаще всего церебральные симптомы (цефалгия, головокружение, тошнота, чувствительные и/или двигательные нарушения) могут маскироваться общей астенизацией пациентов с МПН и своевременно не распознаются.

Ангионейровизуализационные характеристики

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

Патогенетическая терапия

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, а также ангиохирургические методы вмешательства. Антитромботическая гемокоррекция включает внутривенное введение лекарственных препаратов для тромболитической терапии при отсутствии противопоказаний, нормализацию гемореологических и гемостатических свойств и антитромботического резерва сосудистой стенки с помощью антитромботических средств, антиагрегантов, кроме гепарина, гемодилюции. К ангиохирургическим методам относятся – каротидная эндартерэктомия, транслюминальная баллонная ангиопластика с внутренней/наружной сонной артерии со стентированием, локальная эндоваскулярная трансартериальная

тромбоэкстракция, тромболитическая терапия с последующими эндоваскулярными вмешательствами (Локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис).

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

Тактика ведения больных

Если у пациента с МПН присутствует любой из нижеперечисленных симптомов:

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

рекомендуется следующий **алгоритм комплексного обследования:**

- прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный в профильном учреждении, выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга в режимах T2, T2 FLAIR, T1, T2*/SWI, DWI, при подозрении на диссекцию - T1 fs и 3D-TOF компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока с оценкой наличия и степени атеросклеротического поражения;
- электроэнцефалография;
- суточное мониторирование артериального давления;
- ЭХО-КГ, при подозрении на наличие открытого овального окна – выполнение ультразвуковой доплерографии транскраниальная артерий методом мониторирования методом микроэмболодетекции для диагностики шунта справа налево.

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

- артериальная гипертензия,
- атеросклероз магистральных (брахиоцефальных) артерий головы,
- сахарный диабет,
- ожирение/метаболический синдром,
- нарушения ритма сердца, патология клапанов,
- наследственная тромбофилия,

- перенесенные артериальные и венозные тромбозы в анамнезе,
- возраст старше 60 лет.

МПН представляют собой трудно диагностируемую причину церебральных тромботических событий. 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 антитромботическими средствами для приема внутрь в течение как минимум 6 месяцев при отсутствии противопоказаний. Решение о более длительном назначении антитромботических средств принимается по показаниям, обусловленным гематологическим заболеванием, при участии специалиста по гемостазу.

В настоящее время нет специальных рекомендаций по тромболизу у пациентов с МПН. Показания соотносятся с общепринятыми рекомендациями по проведению тромболитической терапии [126, 127]. С целью профилактики повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) и повторного ишемического инсульта больным МПН с высоким риском развития ишемического инсульта или других тромботических событий, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения, **рекомендован** прием ацетилсалициловой кислоты** в малых дозах (75-100 мг/сут, внутрь). При наличии иных показаний (напр., фибрилляция предсердий) следует ориентироваться на профильные клинические рекомендации по первичной профилактике НМК. Например, при фибрилляции предсердий назначаются антитромботические средства в отсутствие высокого риска кровотечений [127, 128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.4 Миелопролиферативные новообразования и беременность

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 врачом-гематологом. Женщины с МПН, которые планируют беременность, должны наблюдаться совместно врачом-гематологом, имеющим опыт ведения пациенток во время беременности, и врачом-акушером-гинекологом для оценки рисков осложнений при беременности и согласования оптимальной программы профилактики осложнений и лечения МПН. В зависимости от риска сосудистых осложнений у матери и патологии при беременности

существуют различные возможности лечения — от назначения антиагрегантной терапии, препаратов группы гепарина до #интерферона альфа-2b**. Планирование беременности рекомендуется при достижении клинко-гематологической компенсации заболевания. У женщин с портальной гипертензией вопрос о возможности беременности необходимо решать совместно с врачом-акушером-гинекологом, профильным врачом-хирургом, и врачом-гематологом после комплексного обследования больной, включающего проведение ЭГДС и УЗИ сосудов портальной системы. При планировании беременности всем пациенткам с МПН выполняется 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 противоопухолевые препараты (#гидроксикарбамид**, #бусульфан**, #анагредид, др.), то для исключения тератогенных эффектов указанные выше препараты следует отменить за 3 мес. до зачатия, то же касается и отцов. Для поддержания уровня тромбоцитов не более $400 \times 10^9/\text{л}$ за 3 мес. до беременности показано назначить терапию препаратами #интерферона альфа-2b**.

- Всем женщинам рекомендуется начать антиагрегантную терапию малыми дозами #ацетилсалициловой кислоты** (50–100 мг в сутки) за 3 мес. до планируемой беременности. При наличии дополнительных факторов тромбофилии и тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПН, рекомендуется провести антикоагулянтную терапию НМГ в профилактических или лечебных дозах [128, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 с развитием не только венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но и с репродуктивными потерями на ранних сроках. В зависимости от времени постановки диагноза возможны следующие варианты беременности при МПН:

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

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 C), мутация *FII* (G20210A), мутация гена *MTHFR* (наследственная гипергомоцистеинемия); дефицит антитромбина III, дефицит протеина C и/или приобретенных форм тромбофилии (чаще антифосфолипидный синдром).

3. Осложненное течение беременности, которое могло быть вызвано основным заболеванием:

- прерывание беременности на ранних сроках (≥ 3 случаев);
- антенатальная гибель плода;
- задержка развития плода;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- тяжелая преэклампсия;
- ранние и очень ранние преждевременные роды;
- послеродовое кровотечение;
- кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка.

4. Женщины, имеющие на момент настоящей беременности уровень тромбоцитов в крови $>1500 \times 10^9/\text{л}$.

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

Алгоритм обследования больных МПН во время беременности

Алгоритм обследования больных МПН предполагает следующие исследования во время беременности [129]:

1. Динамический контроль показателей крови с исследованием уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследованием уровня общего гемоглобина в крови и оценкой гематокрита, состояния плазменного звена гемостаза. Исследование уровня маркеров

внутрисосудистого свертывания каждые 2–4 недели, на 3-й день и через 4 недели 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, исследование уровня фибриногена в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбинового индекса) каждые 2–4 недели во время беременности и на 3, 14 и 40-й день после родов;

3. Дополнительно для оценки риска тромботических осложнений при постановке на учет необходимо однократно исследовать уровень естественных антикоагулянтов (определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови) и сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (исследование агрегации тромбоцитов с помощью фармакологических проб);

4. Для оценки риска 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, определение содержания антител к кардиолипину в крови (IgG, IgM), определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови (IgG, IgM);
- исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией высокого риска: молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови;
- исследование уровня гомоцистеина в крови.

5. Если манифестация заболевания произошла во время беременности, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование — молекулярно-генетическое исследование маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах Jak2, MPL и CALR), что позволяет диагностировать наличие МПН у пациентки.

6. УЗИ плода дважды в каждом триместре;

7. Ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока 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 брюшной полости (комплексное) 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. Рентгенография пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с обязательным экранированием живота позволяет определить протяженность варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям);

12. ЭГДС проводится по показаниям. Это визуальный метод, который позволяет лучше других определить наличие варикозно-расширенных вен в пищеводе и желудке, степень их выраженности, а также портальную гипертензионную васкуло- и гастропатию, является методом дифференциально-диагностического выбора в случаях возникшего либо остановившегося желудочно-кишечного кровотечения.

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, интерфероны и витамины группы В. Необходимо 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 уровень 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 #интерферон альфа-2b**,

который является наиболее безопасным вариантом лечения. Многочисленные исследования подтверждают отсутствие эмбриотоксического и тератогенного воздействия #интерферона альфа-2b** на плод [128, 129, 138, 143].

Алгоритм назначения препаратов #интерферона альфа-2b**: при тромбоцитозе (тромбоциты $>400 \times 10^9/\text{л}$ и $<600 \times 10^9/\text{л}$) введение #интерферона альфа-2b** продолжить, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск; при тромбоцитозе (тромбоциты $>600 \times 10^9/\text{л}$) #интерферон альфа-2b** вводится в дозе 9-21 млн МЕ в неделю подкожно, позволяющей поддерживать число тромбоцитов $\leq 450 \times 10^9/\text{л}$ [129, 138, 143].

#Ацетилсалициловая кислота** применяется в дозе 100 мг/сут у всех женщин с МПН на протяжении всей беременности [129, 138]. 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 [129, 138]. В качестве антикоагулянтной терапии рекомендованы НМГ в профилактических или лечебных дозах согласно клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО [129, 138].

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

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

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

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

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

Плазмаферез проводится в объеме 300–400 мл через 1–2 дня, всего 2–7 сеансов. Плазмозамещение проводится коллоидными и кристаллоидными растворами (В05ВА Растворы для парентерального питания, В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс). Отношение объема удаляемой плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет во время беременности 1:1,2; альбумин человека** используется в виде 10 или 20% раствора в количестве 100 или 50 мл соответственно.

Показания к применению эритроцитафереза у женщин с МПН во время беременности: эритроцитоз (эритроциты $>5,5 \times 10^{12}/л$) и гематокрит более 45% при впервые выявленной во время беременности ИП. На протяжении всей беременности и послеродового периода женщинам с МПН рекомендован комплекс витаминов группы В.

Перед родоразрешением всем беременным с МПН проводят профилактику тромботических осложнений:

- ношение медицинского компрессионного трикотажа в процессе родоразрешения;
- прекращение приема препаратов #ацетилсалициловой кислоты** за 7-14 нед. до родоразрешения [129];
- 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 #интерферона альфа-2b**, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск, с целью поддержать нормальный уровень тромбоцитов и снизить риск ВТЭО [129, 143];
- продолжить прием #ацетилсалициловой кислоты** в дозе 50–100 мг/сут всем пациенткам с МПН в течение 6 нед. послеродового периода. Не применяется при

наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей [129, 143];

- НМГ в профилактических дозах в течение 6 нед. послеродового периода при наличии дополнительных факторов тромбофилии, при тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПН, а также при других факторах риска ВТЭО [129, 138, 143].;
- подавление лактации по общепринятым схемам при необходимости проведения терапии ИФН альфа-2b в связи с тем, что при лечении препаратами #интерферона альфа-2b** во время грудного вскармливания у новорожденных развивается тромбоцитопения, т. к. препарат проникает в грудное молоко [128, 129];
- назначение комплекса витаминов группы В всем пациенткам на протяжении послеродового периода [128, 129];
- в течение 6 недель 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 (размер 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].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Rh-негативное МПН в момент первичного обращения	Да/нет
2.	Заполнен опросник МПН10 при первичном обращении, а затем еженедельно после установления диагноза	Да/нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови (с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ) всем пациентам с	Да/нет

	подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПН	
4.	Выполнено всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПН исследование уровня мочевой кислоты в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови	Да/нет
5.	Выполнено исследование уровня эритропоэтина крови у пациентов с уровнем гемоглобина более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокритом более 49% у мужчин и более 48% у женщин	Да/нет
6.	ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона) всем пациентам	Да/нет
7.	Выполнено всем пациентам с предварительным диагнозом МПН получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/нет
8.	Выполнено Молекулярно-генетическое исследование маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах Jak2, MPL и CALR)	Да/нет
9.	При наличии показаний проведена медикаментозная терапия	Да/нет

Список литературы

1. Vannucchi A. M., T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjan, N. Kröger, J. Thiele, Buske C. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015; 26 (5): 85-99
2. A. Tefferi, T. Barbui. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology.* 2019; 94 (1) 133-143 <https://doi.org/10.1002/ajh.25303>
3. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrnan A, Reverter JC, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2V617F allele burden. *Am J Hematol.* 2009;84(2):102-108

4. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.) Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/НАТ.2019.51.88.001
5. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021; 14(2): 262-298. DOI: [10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298](https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298)
6. World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board.. IARCPress 2024, ISBN 9789283245209. Part A. pp 40-52
7. Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, Chao MP, Mariappan MR, Lay M, Jones C, Zehnder JL, Lilleberg SL, Weissman IL. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 18;103(16):6224-9. doi: 10.1073/pnas.0601462103.
8. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005 Mar 19-25;365(9464):1054-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9
9. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005 Apr 28;352(17):1779-90. doi: 10.1056/NEJMoa051113.
10. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, Ferrari M, Gisslinger H, Kralovics R, Cremonesi L, Skoda R, Cazzola M. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1686-9. doi: 10.1182/blood-2007-07-101576.
11. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, Steensma DP, Elliott MA, Wolanskyj AP, Hogan WJ, McClure RF, Litzow MR, Gilliland DG,

- Tefferi A. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3472-6. doi: 10.1182/blood-2006-04-018879.
12. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A Set al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379-90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
 13. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et.al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
 14. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, et.al.. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2016 Feb;30(2):431-8. doi: 10.1038/leu.2015.277.
 15. Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):287-96. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.287.
 16. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, et.al.. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):325-32. doi: 10.1182/blood-2015-07-661835.
 17. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et.al.. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1062-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435.
 18. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, , et.al.. GIMEMA--Italian Registry of Myelofibrosis; MPD Research Consortium. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):244-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06565.x.
 19. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et.al.. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014 Apr 3;123(14):2220-8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.
 20. Busque L, Porwit A, Day R, Olney HJ, Leber B, Éthier V, Sirhan S, Foltz L, Prchal J, Kamel-Reid S, Karsan A, Gupta V. Laboratory Investigation of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian MPN Group. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(4):408-22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131.

21. 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 Sep;28(9):1804-10. doi: 10.1038/leu.2014.76.
22. 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 Jul;91(7):681-6. doi: 10.1002/ajh.24377.
23. 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 Mar;35(3):871-875. doi: 10.1038/s41375-020-0991-x.
24. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et.al.. Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1552-5. doi: 10.1182/blood-2013-11-538983.
25. Alvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, et.al.. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(5):764-771. doi: 10.1111/bjh.14762.
26. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et.al.. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016 Nov 22;1(1):21-30. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000216.
27. Senín A, Fernández-Rodríguez 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 Mar;97(3):443-451. doi: 10.1007/s00277-017-3193-5.
28. 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. <https://doi.org/10.1111/ejh.12256>.
29. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014; 89(6): 581-7. <https://doi.org/10.1002/ajh.23690>.
30. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al: Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1:643-51, 2015

31. Gangat N, Ilyas R, McCullough K, Begna KH, Al-Kali A, Patnaik MM, Litzow MR, Hogan WJ, Mangaonkar A, Alkhateeb H, Shah MV, Elliott MA, Foran JM, Badar T, Palmer JM, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Predictors of response to venetoclax plus hypomethylating agent therapy and survival in blastphase myeloproliferative neoplasm. *Haematologica*. 2023 May 1;108(5):1423-1428. doi: 10.3324/haematol.2022.282019. PMID: 36519330; PMCID: PMC10153526
32. S. Thepot I, R. Itzykson, V. Seegers, E. Raffoux, B. Quesnel, Y. Chait, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3735-42. doi: 10.1182/blood-2010-03-274811
33. Мартинков В.Н., Новик Д.К., Веялкин И.В., Силин А.Е., Искров И.А. Заболеваемость Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):363-372. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372>
34. 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.
35. Pizzi M, Croci GA, Ruggeri M, Tabano S, Dei Tos AP, Sabbatini E, Gianelli U. The Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 12;13(22):5666. doi: 10.3390/cancers13225666.
36. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114-24. doi: 10.1056/NEJMoA035572. PMID: 14711910
37. 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 Sep;20(9):1033-1062. doi: 10.6004/jnccn.2022.0046.
38. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, et al. Clinical features of latent/ masked polycythemia vera (single center experience). *Haematologica*. 2016;101:812.
39. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М. и др. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):72. [Subortseva IN,

- Melikyan AL, Kovrigina AM, et al. Latent polycythemia vera. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1):72. (In Russ)]
40. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Skoda RC. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol*. 2000 Jun;79(6):312-8. doi: 10.1007/s002779900136.
 41. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et.al.. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22-33. doi: 10.1056/NEJMoa1208500.
 42. Song IC, Kang S, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, Jo DY. Acquired von willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood Res*. 2023 Mar 31;58(1):42-50. doi: 10.5045/br.2023.2022218.
 43. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et.al.. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
 44. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et.al.. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):291-302. doi: 10.1111/bjh.16380.
 45. 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.
 46. Crisa E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691-9. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z.
 47. Ковалева Л.Г., Меликян А.Л., Ко П.И., Седова Г.Т., Петров М.М. Эритроцитаферез в комплексном лечении истинной полицитемии. *Гематология и трансфузиология*. 1987;32(11): 10-14.
 48. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev*. 2003;2(1):15-28. doi: 10.1038/nrd985.
 49. 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 Jan-Dec;28:10760296221117482. doi: 10.1177/10760296221117482.
50. Gill H, Leung GMK, Yim R, Lee P, Pang HH, Ip HW, Leung RYY, Li J, Panagiotou G, Ma ESK, Kwong YL. 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 Dec;25(1):247-257. doi: 10.1080/16078454.2020.1780755.
 51. Wang R, Shallis RM, Stempel JM, et.al.. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea. *Blood Adv*. 2023 Mar 14;7(5):734-743. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008259.
 52. 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 а-2b. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):582.
 53. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):451-8. doi: 10.1002/cncr.22026. PMID: 16804923.
 54. Huang B.-T., Zeng Q.-C., Zhao W.-H., Li B.-S., Chen R.-L. Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk. Res*. 2014;38:1177–1183. doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.019.
 55. Kiladjian J.-J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117:4706–4715. doi: 10.1182/blood-2010-08-258772.
 56. 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.
 57. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 57-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2015 г., Орландо). *Клиническая онкогематология*. 2016;9(2):218-28.
 58. Sun Y, Cai Y, Cen J, Zhu M, Pan J, Wang Q, Wu D, Chen S. Pegylated Interferon Alpha-2b in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in the Real World. *Front Oncol*. 2021 Dec 21;11:797825. doi: 10.3389/fonc.2021.797825.

59. Muller EW, de Wolf JT, Egger R, et al. Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. *Brit J Haematol.* 1995;89:313-318
60. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et.al.. Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders. 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 Jun 1;106(11):2397-405. doi: 10.1002/cncr.21900.
61. Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2015;15:27-33. doi: 10.1016/j. clml.2015.02.013.
62. Alvarez-Larrán A, Abalde JG, Cervantes F, Hernández-Guerra M, Vizzutti F, Miquel R, Gilabert R, Giusti M, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Portal hypertension secondary to myelofibrosis: a study of three cases. *Am J Gastroenterol.* 2005 Oct;100(10):2355-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50374.x. PMID: 16181389
63. Ivarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, Mata MI, Xicoy B, Martínez-Trillos A, Gómez-Casares MT, Durán MA, Marcote B, Ancochea A, Senín A, Angona A, Gómez M, Vicente V, Cervantes F, Bellosillo B, Besses C. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):2037-43. doi: 10.1007/s00277-014-2152-7.
64. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia.* 2018 Oct;32(10):2105-2116. doi: 10.1038/s41375-018-0207-9.
65. 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.
66. Кузнецова П.И., Танащян М.М., Меликян А.Л. и др. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2015;5(0):44-6.
67. Танащян 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.
68. Mancuso S, Accurso V, Santoro M, Raso S, Contrino AD, Perez A, Di Piazza F, Florena AM, Russo A, Siragusa S. The Essential Thrombocythemia, Thrombotic Risk

- Stratification, and Cardiovascular Risk Factors. *Adv Hematol.* 2020 Mar 27;2020:9124821. doi: 10.1155/2020/9124821.
69. Tefferi, A., Alkhateeb, H. & Gangat, N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* **13**, 108 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00878-8>
 70. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, Tefferi A. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016 Jun;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 Jan 25. 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 Nov 18;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 arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med.* 1985;102(4):466-71.
 75. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Сударииков А.Б., Абдуллаев А.О. Кожная токсичность гидроксикарбамида. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018. 11(3): 252-258. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258
 76. Jean-Jacques Kiladjian, Pierre Zachee, Masayuki Hino, Fabrizio Pane, Tamas Masszi, Claire N Harrison, et al. Long-term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Polycythaemia Vera (RESPONSE): 5-year Follow Up of a Phase 3 Study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e226-e237. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8. Epub 2020 Jan 23.
 77. Silver RT, Vandriss K, Goldman JJ. Recombinant interferon- α may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood.* 2011 Jun

- 16;117(24):6669-72. doi: 10.1182/blood-2010-11-320069. Epub 2011 Apr 25. PMID: 21518929.
78. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer*. 1998 Sep 15;83(6):1205-13. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980915)83:6<1205::aid-cncr21>3.0.co;2-8. PMID: 9740087
 79. Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, Thomas D, Faderl S, Estrov Z, Kantarjian H, Giles FJ. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Jan;51(1):81-6. doi: 10.1007/s00280-002-0533-4.
 80. Luo D, Luo J, Liang H, He Z, Chen H, Wen Z, Wang Q, Zhou X, Liu X, Xu N. [Efficacy and safety of peginterferon- α 2b for treatment of myeloproliferative neoplasms]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2023 Jun 20;43(6):1029-1034. Chinese. 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, Pemmaraju N, Newberry KJ, Manshour T, Cortes J, Kantarjian HM, Verstovsek S. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017 Aug;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* 31, 2726–2731 (2017). doi:10.1038/leu.2017.169
 84. Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2023 Jul 18;13(1):108. doi: 10.1038/s41408-023-00878-8. PMID: 37460550; PMCID: PMC10352315.
 85. Gianelli U, Vener C, Bossi A, Cortinovis I, Iurlo A, Fracchiolla NS, Savi F, Moro A, Grifoni F, De Philippis C, Radice T, Bosari S, Lambertenghi Delilieri G, Cortelezzi A. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol*. 2012 Sep;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. P. Guglielmelli et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36310-318. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886
90. Loscocco GG, Rotunno G, Mannelli F, Coltro G, Gesullo F, Pancani F, Signori L, Maccari C, Esposito M, Paoli C, Vannucchi AM, Guglielmelli P. 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 Jan;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.bjhh.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 Jul 18;12(7):1954. doi: 10.3390/cancers12071954. PMID: 32708474; PMCID: PMC7409021.
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. Kröger N, Wolschke C, Gagelmann N. How I treat transplant-eligible patients with myelofibrosis. *Blood*. 2023 Nov 16;142(20):1683-1696. doi: 10.1182/blood.2023021218.
96. Gowin K, Ballen K, Ahn K, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2020;4(9):1965-1973. doi:10.1182/bloodadvances.2019001084
97. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, Hu W, Mascarenhas J. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 27;16(1):82. doi: 10.1186/s13045-023-01471-z. PMID: 37501130;
98. Pemmaraju N, Bose P, Rampal R, Gerds AT, Fleischman A, Verstovsek S. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2023 Jun;64(6):1063-1081. doi: 10.1080/10428194.2023.2196593.
99. Виноградова О.Ю. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):471-8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478.
100. 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.
101. Baek DW, Cho HJ, Lee JM, Kim J, Moon JH, Sohn SK. Light and shade of ruxolitinib: positive role of early treatment with ruxolitinib and ruxolitinib withdrawal syndrome in patients with myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2022 Jul;15(7):573-581. doi: 10.1080/17474086.2022.2088499.
102. Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, Polverelli N, Rumi E, Caramella M, Carraro MC, D'Adda M, Molteni A, Sissa C, Lunghi F, Vismara A, Ubezio M, Guidetti A, Caberlon S, Anghilieri M, Komrokji R, Cattaneo D, Della Porta MG, Giorgino T, Bertù L, Brociner M, Kuykendall A, Passamonti F. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1855-1864. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006889.
103. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив*. 2013;85(8):69-76.
104. 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.

105. 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.
106. Federico M, Pagnucco G, Russo A, Cardinale G, Guerrieri P, Sciumè F, Symonds C, Cito L, Siragusa S, Gebbia N, Lagalla R, Midiri M, Giordano A, Montemaggi P. Palliative splenic irradiation in primary and post PV/ET myelofibrosis: outcomes and toxicity of three radiation schedules. *Hematol Rev.* 2009 May 4;1(1):e7. doi: 10.4081/hr.2009.e7.
107. Tefferi A, Jiménez T, Gray LA, Mesa RA, Chen MG. Radiation therapy for symptomatic hepatomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol.* 2001 Jan;66(1):37-42. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.00342.x.
108. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003. С. 9-15.
109. 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.
110. 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.
111. Elli EM, Belotti A, Aroldi A, Parma M, Pioltelli P, Pogliani EM. Iron chelation therapy with deferasirox in the management of iron overload in primary myelofibrosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Jun 1;6(1):e2014042. doi: 10.4084/MJHID.2014.042.
112. Mascarenhas J, Heaneyb ML, Najfelda V. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. *Leuk Res.* 2012;36(12):1500-4. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013.
113. 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.
114. Rinaldi I, Muthalib A, Wijayadi T, Sutedja B, Susanto N, Magdalena L, Tandaju JR, Wardhana IL, Winston K. Surgical Complications in Myeloproliferative Neoplasm

- Patient with Essential Thrombocythemia: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2022 Sep 12;15:491-497. doi: 10.2147/IMCRJ.S375777.
115. Tiu A, Chiasakul T, Kessler CM. The Pitfalls of Global Hemostasis Assays in Myeloproliferative Neoplasms and Future Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2024 Mar;50(2):213-223. doi: 10.1055/s-0043-57010.
116. Schafer AI. Thrombotic, Vascular, and Bleeding Complications of the Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Apr;35(2):305-324. doi: 10.1016/j.hoc.2020.11.006.
117. Song IC, Kang S, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, Jo DY. Acquired von willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood Res*. 2023 Mar 31;58(1):42-50. doi: 10.5045/br.2023.2022218.
118. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Raskurazhev AA, Lagoda OV, Subortseva IN, Melikyan 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.
119. Wang D, Yu X, Sun Y, Lv Y, Li Y, Zhao P, Niu J, Zhang Y, Chen Y, Chen K, Chen Z, Liu W, Wang M, Hu X. 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 Jan-Dec;29:10760296231181117. doi: 10.1177/10760296231181117.
120. Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Konovalov RN, Krotenkova MV, Chechetkin AO, Lagoda OV, Melikhyan AL, Tanashyan MM. Covert Brain Infarcts in Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Disorders. *J Clin Med*. 2021 Dec 21;11(1):13. doi: 10.3390/jcm11010013.
121. Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3480-3492. doi: 10.1007/s00415-021-10441-9.
122. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. место издания ГЭОТАР-Медиа Москва, 288 с. 2020
123. Simaan N, Molad J, Honig A, Filioglo A, Shbat F, Auriel E, Barnea R, Hallevi H, Seyman E, Mendel R, Leker RR, Peretz S. Characteristics of patients with cerebral sinus venous thrombosis and JAK2 V617F mutation. *Acta Neurol Belg*. 2023 Oct;123(5):1855-1859. doi: 10.1007/s13760-022-02077-x.

124. W.B. Chen, X.L. Wang Cerebral venous sinus thrombosis as the first manifestation of JAK2(V617F)-positive essential thrombocythemia Chin. Med. J., 131 (6) (2018), pp. 748-750
125. Танащян М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при р-негативных миелопролиферативных заболеваниях / Танащян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Меликян А.Л. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Том 61. №3. – С. 46-50.
126. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 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 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
127. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 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 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
128. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. Современная онкология. 2008;10(3):68-9.
129. Шмаков, Роман Георгиевич. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.01 / Шмаков Роман Георгиевич; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН]. — Москва, 2008. — 46 с.
130. Качество жизни пациентов с миелопролиферативными 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..

131. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. Клиническая онкогематология. 2021;15(2):176–97.
132. 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.
133. 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; 118:401–408.135.
134. 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.
135. 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; 30:4098–4103
136. H. K. Rossau, M. Kjerholt, N. Brochmann, L. H. Tang, K. B. Dieperink. Daily living and rehabilitation needs in patients and caregivers affected by myeloproliferative neoplasms (MPN): A qualitative study. Journal of Clinical Nursing 2022 31 (7-8): 909 – 921 <https://doi.org/10.1111/jocn.15944>
137. Шуваев В. А., Мартынкевич И. С . Как мы лечим истинную полицитемию. Онкогематология 2024;19(1):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-00-00>
138. Миелопролиферативные новообразования / В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, С.В. Сидоркевич. — 2-е изд., доп. и перераб. —М., 2023. — 336 с
139. Silver RT, Barel AC, Lascu E, et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon-alpha (rIFNalpha) treatment in early myelofibrosis. Cancer 2017;123:2680-2687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28518222>

140. Sorensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon-alpha2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: A phase II study. *Haematologica* 2020;105:2262-2272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33054051>
141. Mesa, R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis / R.A.Mesa // *Blood*. - 2009. –Vol.113 №22. - P.5394-5400
142. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*. 2005 Feb;74(2):117-20
143. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Ахмедова А.И., Соколова М.А., Виноградова М.А. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. *Акушерство и гинекология*. 2017; 12: 46-51. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.46-51>

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, член ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
2. Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России.
3. Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член президиума Российского общества патологоанатомов, член президиума Российского общества онкогематологов, член европейско-американской рабочей группы по изучению патологии костного мозга.
4. Шуваев Василий Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии»

- Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБУ ДПО РМАНПО, профессор кафедры внутренних болезней ИАТЭ НИЯУ МИФИ.
5. Морозова Елена Владиславовна, доктор медицинских наук руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им РМГорбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им акад И.П. Павлова,
 6. Ломаиа Елза Галактионовна, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией иммуноонкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России.
 7. Байков Вадим Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения России.
 8. Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ России, заместитель руководителя Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» ДЗМ, главный научный сотрудник отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» МЗ России,
 9. Гилязитдинова Елена Александровна, врач-гематолог отделении стандартизации методов лечения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
 10. Грицаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий ЦАОП (центр амбулаторной онкологической помощи) СПб ГБУЗ Городская больница № 15.
 11. Ионова Татьяна Ивановна, доктор биологических наук, профессор, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

12. Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующий клинко-диагностическим отделением гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
13. Кузнецова Полина Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ Научный центр неврологии
14. Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
15. Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, *руководитель научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России».*
16. Митина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н. Ф. Владимирского,
17. Полушкина Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник института акушерства ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
18. Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России
19. Соколова Манана Александровна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
20. Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук., заведующий отделом молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России.

21. Танамян Маринэ Мовсесовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ Научный центр неврологии
22. Туркина Анна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая КДО гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
23. Шатохин Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России
24. Шмаков Роман Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского.
25. Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – гематологи
2. Врачи – онкологи
3. Врачи – терапевты
4. Врачи – неврологи
5. Врачи – кардиологи
6. Врач-акушеры-гинекологи.

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

УДД	Расшифровка
------------	--------------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

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

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Таблица 1 Лечение истинной полицитемии

Первая линия терапии	#Интерферон альфа-2b**	По 1-5 млн МЕ 3-5 раз в неделю, подкожное введение лекарственного препарата [1, 2, 5, 37, 54, 58-61, 138]
	#Пэгинтерферон альфа-2b**	0,5 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно [58, 60, 138]
	Гидроксикарбамид**	Лечение начинают с суточной дозы 15-20 мг/кг. Дозу устанавливают индивидуально, стремясь поддержать гематокрит ниже 45 %, а количество тромбоцитов – ниже 400х10 ⁹ /л. У большинства пациентов удается достигнуть этих показателей, постоянно применяя гидроксикарбамид** в суточной дозе от 500 мг/сутки до 1000 мг/сутки. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата [1, 2, 5, 37, 54, 58-61, 138]

Непереносимость или резистентность гидроксикарбамида**	Руксолитиниб**	По 10 мг 2 раза в день [1, 2, 5, 37, 54, 58-61]
Возраст > 70 лет	Бусульфан** (таблетки)	По 4-6 мг до суммарной дозировки 200 мг [63].

Таблица 2 Снижение дозы руксолитиниба у пациентов с истинной полицитемией**

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л	Коррекции дозы не требуется
Концентрация гемоглобина 100 - <120 г/л и количество тромбоцитов 75 - <100 $\times 10^9$ /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 день. У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в день, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в день.
Концентрация гемоглобина <80 г/л ИЛИ количество тромбоцитов <50 $\times 10^9$ /л	Приостановление применения

Таблица 3 Лечение эссенциальной тромбоцитемии

Первая линия терапии	#Интерферон альфа-2b **	начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с возможной коррекцией дозы до 3-10 млн МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, пять дней в неделю и пр.) [138]]
	#Пэгинтерферон альфа-2b**	45-90 мкг/нед [51, 58, 60, 71, 78, 81]
	Гидроксикарбамид**	Начальная суточная доза гидроксикарбамида составляет 15 мг/кг, затем дозу подбирают так, чтобы поддерживать количество тромбоцитов на уровне ниже 600×10^9 /л, не приводя при этом к уменьшению числа лейкоцитов ниже 4×10^9 /л. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется

		возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата [1, 2, 5, 37, 54, 58, 60, 61, 138].
Непереносимость или резистентность первой линии терапии	Анагредид	Начальная дозировка 1 мг в день с индивидуальным подбором до достижения минимальной эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей содержание тромбоцитов менее $600 \times 10^9/\text{л}$, оптимально между $150 \times 10^9/\text{л}$ и $400 \times 10^9/\text{л}$ [138].
Возраст > 70 лет	Бусульфан**	По 2-4 мг до суммарной дозировки 200 мг.

Таблица 4 Начальная доза руксолитиниба при лечении миелофиброза**

Количество тромбоцитов	Доза руксолитиниба**
$>200 \cdot 10^9/\text{л}$	по 20 мг 2 раза в день
$100-200 \cdot 10^9/\text{л}$	по 15 мг 2 раза в день
$50-100 \cdot 10^9/\text{л}$	по 5 мг 2 раза в день

Таблица 5. Выбор дозировки руксолитиниба при возобновлении терапии.**

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

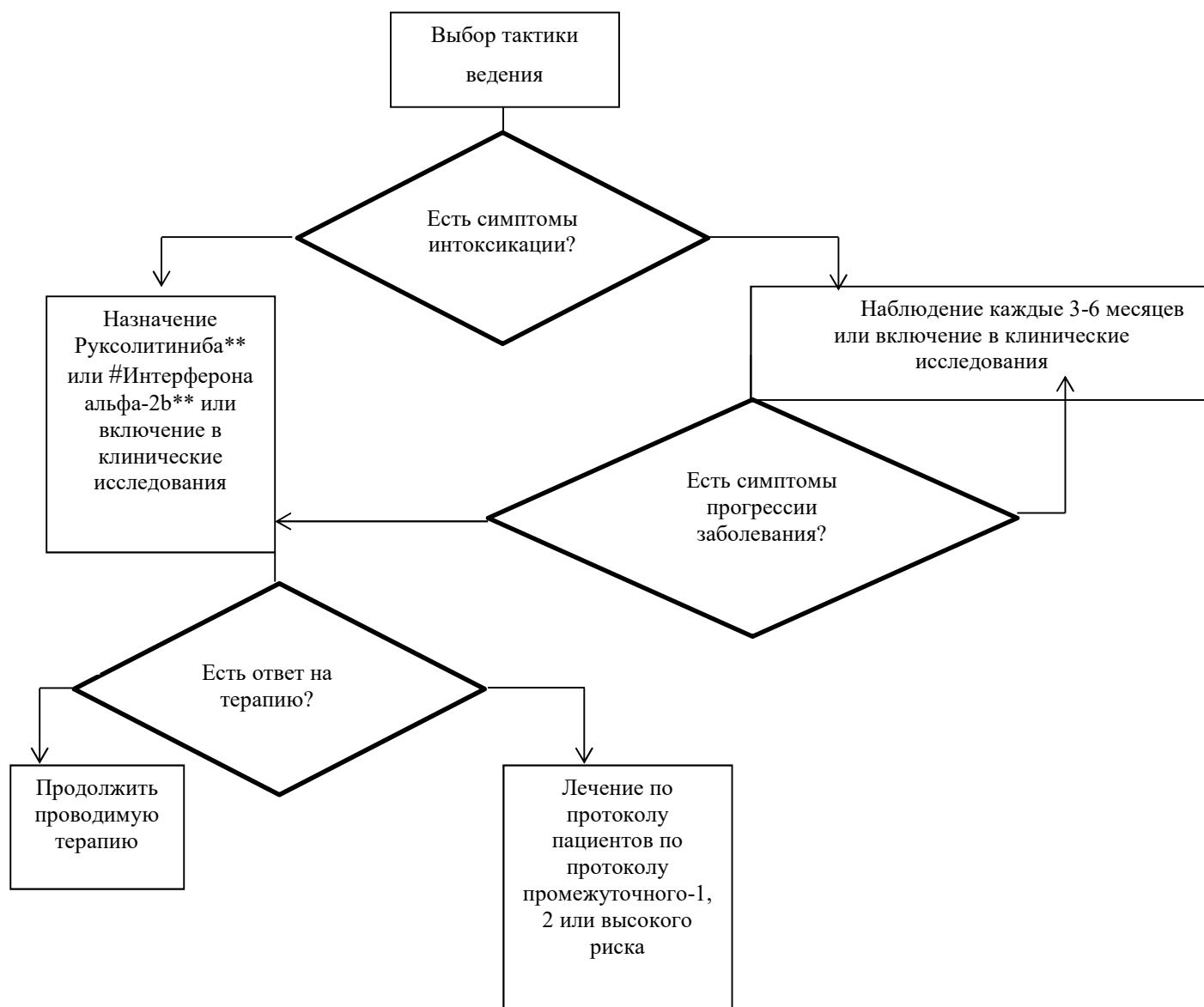
Таблица 6 Доза препарата руксолитиниба при снижении числа тромбоцитов.**

	Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов				
Тромбоциты	25 мг 2 раза в день	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день
	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы

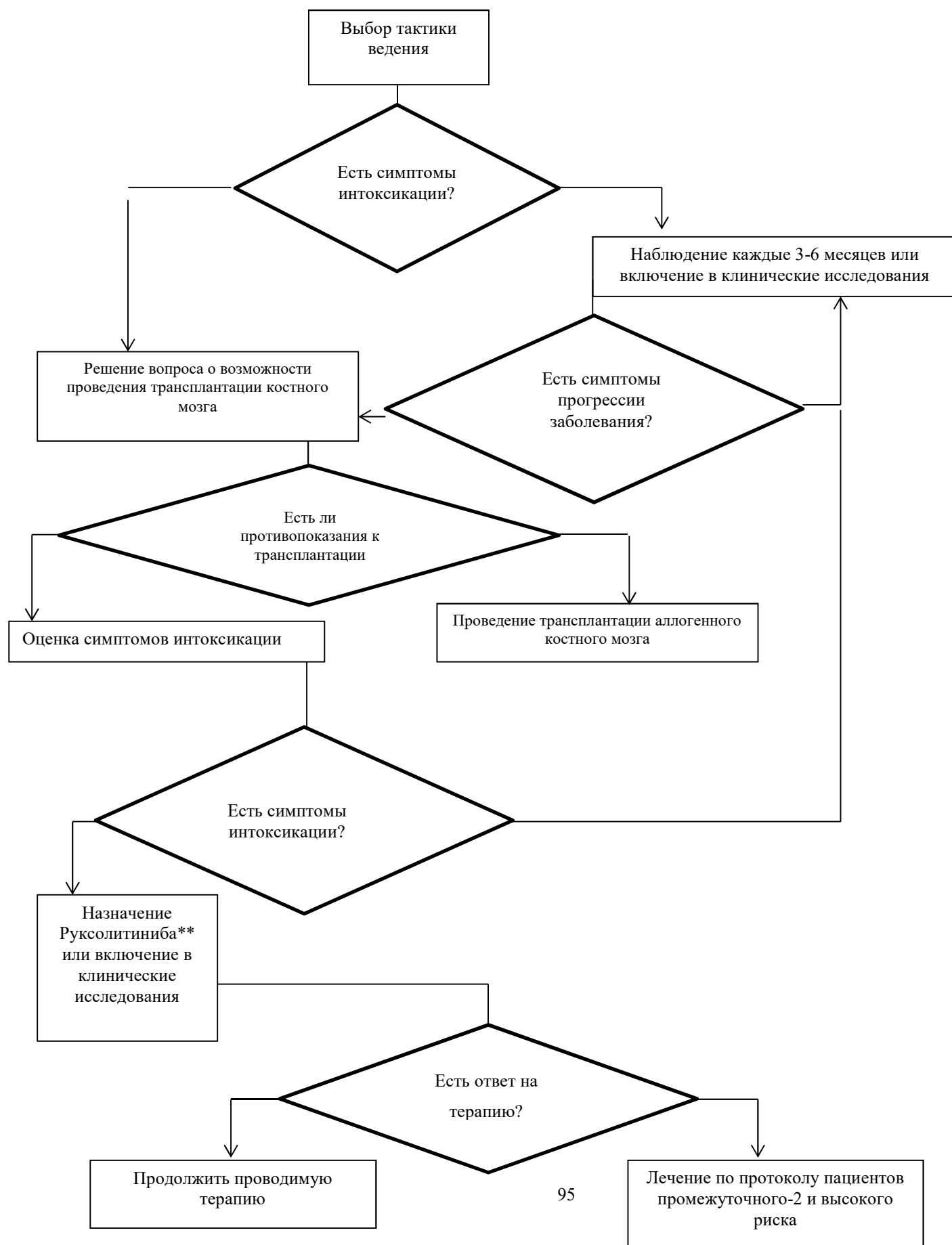
100 – менее $125 \times 10^9 / \text{л}$	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений	Без изменений
75 – менее $100 \times 10^9 / \text{л}$	10 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений
50 – менее $75 \times 10^9 / \text{л}$	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза	Без изменений
менее $50 \times 10^9 / \text{л}$ и геморраг ический синдром	Приос тановление	Приос тановление	Приос тановление	Приос тановление	Приос тановление

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

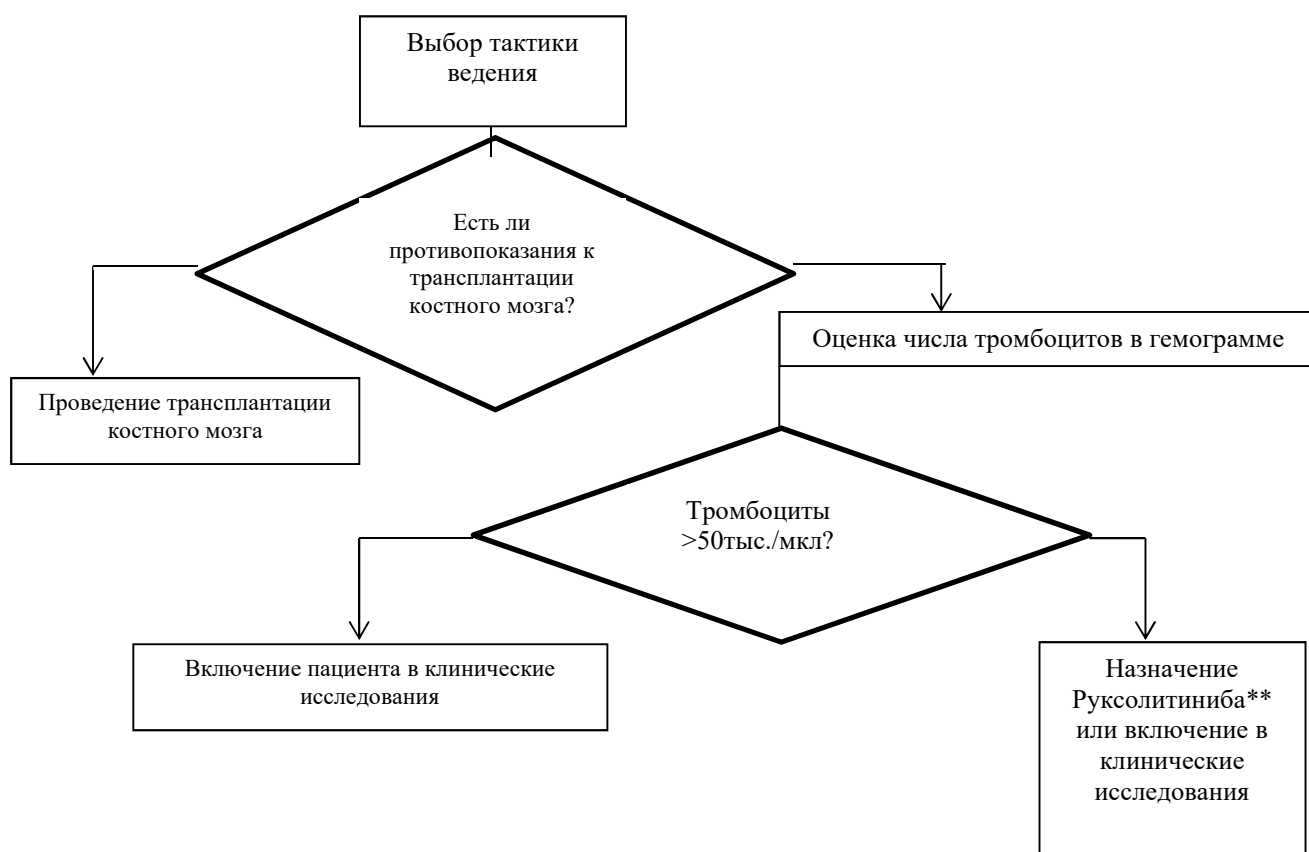
Блок-схема 1. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом низкого риска



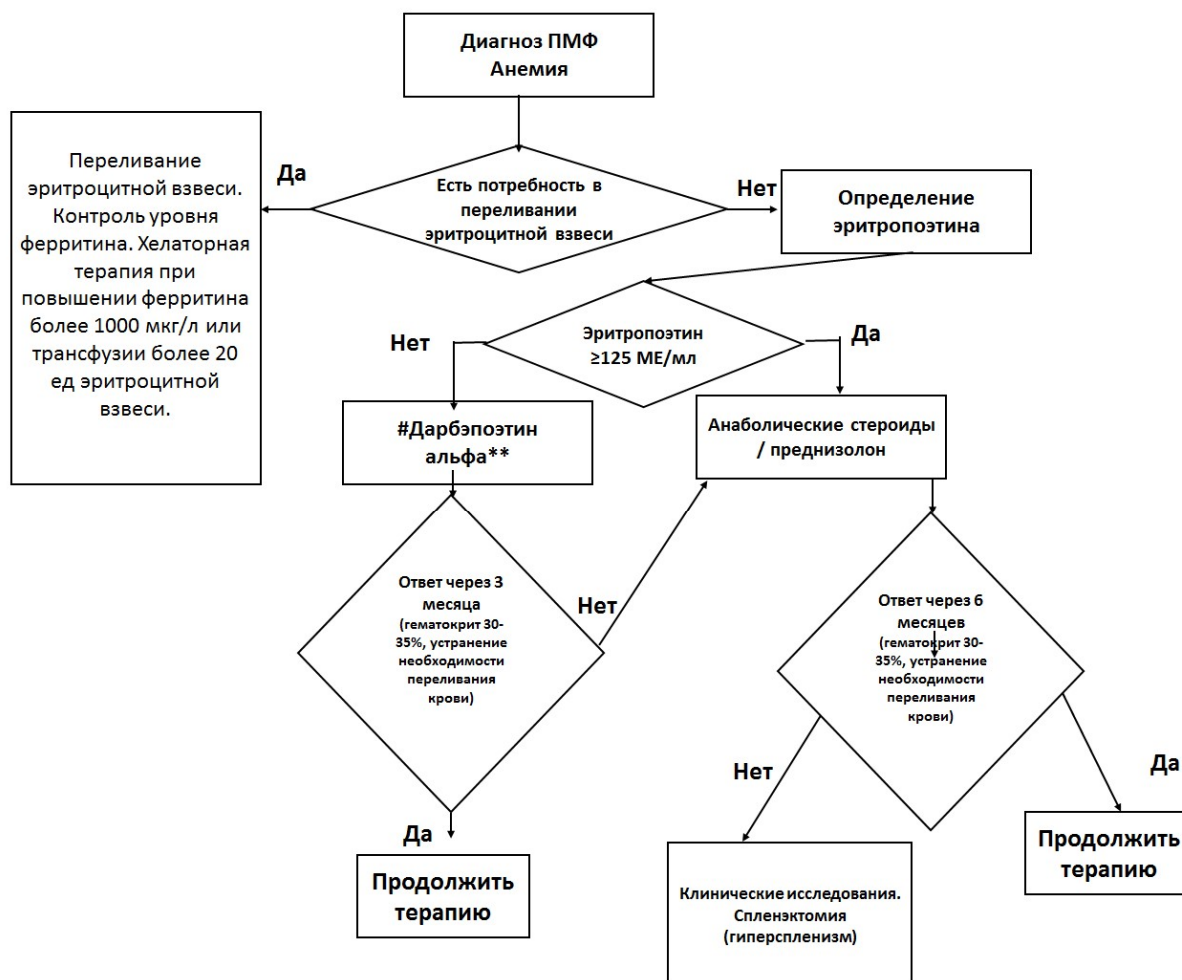
Блок-схема 2. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом промежуточного-1 риска



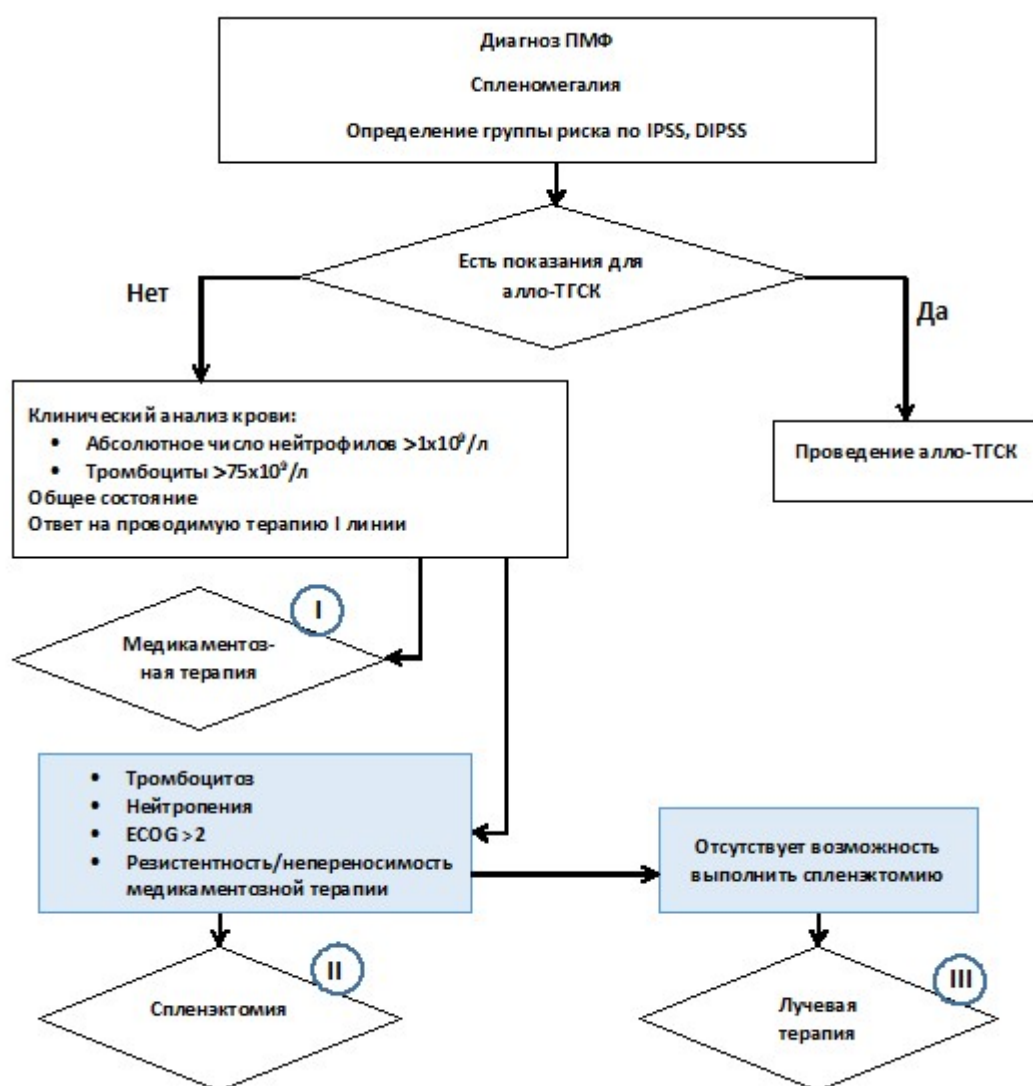
Блок-схема 3. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом промежуточного-2 и высокого риска



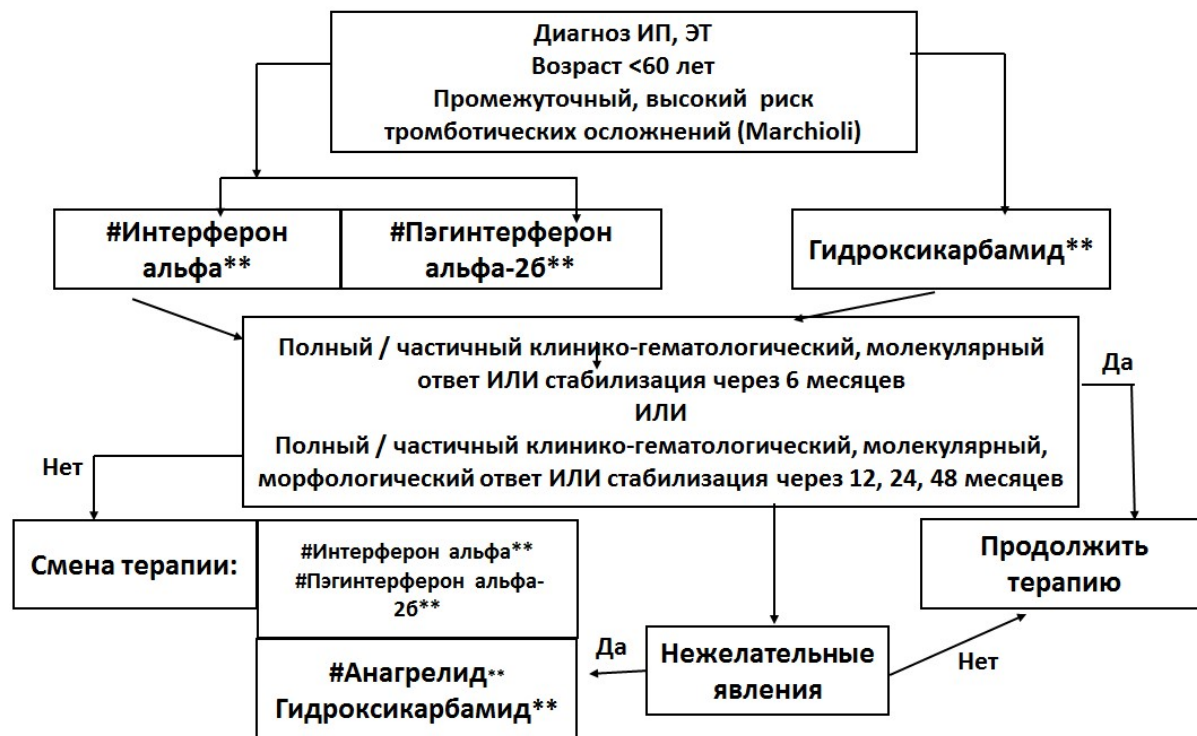
Блок-схема 4. Алгоритм терапии анемического синдрома у пациентов с ПМФ



Блок-схема 5. Алгоритм лечения спленомегалии у пациентов с ПМФ



Блок-схема 6. Алгоритм терапии пациентов молодого и среднего возраста с ИП и ЭТ



Приложение В. Информация для пациента

Диагноз Ph-негативных МПН (ИП, ЭТ, ПМФ) устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, молекулярно-генетические маркеры, или другие признаки клональных изменений гемопоэза), также важным является исключение других заболеваний как причины изменений системы крови.

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

Пациенты с МПН нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у врача-гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения варьируется от 1 – до 3-4 раз в год.

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

Соблюдение рекомендаций врача, высокая комплаентность терапии позволяет контролировать заболевание, предупреждать развитие осложнений. Лечение пациентов с Rh-негативными МПН может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1 Опросник МПН-10

Название на русском языке: МПН-10

Оригинальное название (если есть): MPN-10

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): опросник по оценке выраженности симптомов, опосредованных заболеванием, контролю за эффективностью проводимой терапии.

Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Слабость	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Обведите одно число, которое соответствует тому, насколько сильно Вас беспокоили каждый из нижеперечисленных симптомов за прошедшую неделю	
Ощущение быстрого наполнения желудка во время еды (раннее насыщение)	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Неприятные ощущения (дискомфорт) в животе	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)

Вялость, снижение активности	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Проблемы с концентрацией внимания – по сравнению с состоянием до установления диагноза	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Ночная потливость	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Кожный зуд	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Боль в костях (не в суставах, не в мышцах, без четкой локализации)	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
Повышение температуры (> 37,8°C)	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить – постоянно, каждый день)
Непреднамеренное снижение веса (массы тела) за последние 6 месяцев	(Отсутствие) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить)
<p align="center">ЧТОБЫ ПОЛУЧИТЬ ЧЕТКУЮ ОБЩУЮ КАРТИНУ СВОЕГО САМОЧУВСТВИЯ, ВЫ МОЖЕТЕ СЛОЖИТЬ ВСЕ БАЛЛЫ И РАССЧИТАТЬ ОБЩИЙ РЕЗУЛЬТАТ.</p> <p align="center">ВСЕГО:</p>	

Ключ (интерпретация): Обработка данных по опроснику МПН10 предполагает вместе с анализом информации о степени тяжести каждого из 10 симптомов по 10-балльной шкале расчет общего результата оценки симптомов в виде среднего балла выраженности всех симптомов, умноженного на 10 (при условии, что пациент ответил как минимум на 6 вопросов из 10). Диапазон значений общего результата оценки симптомов — от 0 до 100 (чем выше балл, тем больше общая степень тяжести всех симптомов).

Пояснения (при необходимости): Заполните бланк ниже, чтобы оценить тяжесть симптомов заболевания. Симптом: от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие, 10 – максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить. Оцените слабость (усталость, утомляемость), обведя одно число, которое наиболее соответствует МАКСИМАЛЬНОМУ уровню слабости за последние 24 часа.

Приложение Г2 Прогностический индекс риска развития тромбозов при ИП

Название на русском языке: Прогностический индекс риска развития тромбозов при истинной полицитемии

Оригинальное название (если есть): нет

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23(10):2224-2232

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Факторы	Риск тромбозов
Возраст < 65 лет, нет тромбозов в анамнезе	Низкий
Возраст \geq 65 лет, нет тромбозов в анамнезе ИЛИ возраст < 65 лет, тромбозы в анамнезе	Промежуточный
Возраст \geq 65 лет, тромбозы в анамнезе	Высокий

Ключ (интерпретация): частота тромбозов у больных группы низкого риска составляет 2,5%, группы промежуточного риска – 5%, высокого риска – 10,9% в год

Пояснения все пациенты с истинной полицитемией должны быть отнесены в группу риска с целью определения терапевтической тактики

Приложение Г3 Индекс оценки общей выживаемости

больных ИП

Название на русском языке: Индекс оценки общей выживаемости больных ИП

Оригинальное название (если есть): нет

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Критерий	Прогностическое значение
возраст \geq 67 лет	5 баллов
возраст 57–66 лет	2 балла
лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1 балл
венозные тромбозы	1 балл

Ключ (интерпретация): По сумме баллов все пациенты разделены в 3 группы: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1 или 2 балла), высокий риск (≥ 3 балла). Между группами выявлены различия в выживаемости. Медиана общей выживаемости составила

27,8 лет для пациентов низкой группы риска, 18,9 лет – промежуточной и 10,7 лет – высокой.

Приложение Г4 Международный прогностический индекс риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)

Название на русском языке: Международный прогностический индекс риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии

Оригинальное название (если есть): (IPSET-thrombosis)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, Rumi E, Practice-relevant revision of IPSET- thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015;5:e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Критерий	Прогностическое значение
Возраст более 60 лет	1 балл
Тромбозы в анамнезе	2 балла
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение)	1 балл
<i>JAK2V617F</i>	2 балла

Ключ (интерпретация): пациент может быть отнесен в группу Низкий риск при наличии 0 или 1 балла, в группу промежуточный риск - 2 балла, высокий риск - 3 и более баллов

Приложение Г5 Международный индекс оценки прогноза при

ПМФ (International Prognostic Scoring System, IPSS)

Название на русском языке: Международный индекс оценки прогноза при ПМФ

Оригинальное название (если есть): International Prognostic Scoring System, IPSS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Cervantes F. 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.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс

- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1
Уровень лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бласты в периферической крови $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1

Ключ (интерпретация):

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

Приложение Г6 Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)

Название на русском языке: Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике

Оригинальное название (если есть): Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 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. Journal of Clinical Oncology. 2011. 29(4). 392-7.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
---------	--

Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	2
Уровень лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бласты в периферической $\geq 1\%$	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1

Ключ (интерпретация):

- 0 баллов - низкий риск;
- 1 - 2 балла – промежуточный-1;
- 3 - 4 балла – промежуточный-2;
- 5 - 6 баллов или более – высокий риск.

Приложение Г7 Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике плюс (Dynamic International Prognostic Scoring System+, DIPSS+)

Название на русском языке: Международный индекс оценки прогноза при ПМФ в динамике плюс

Оригинальное название (если есть): (Dynamic International Prognostic Scoring System+, DIPSS+)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 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. Journal of Clinical Oncology. 2011. 29(4). 392-7.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):
- Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1
Уровень лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$	1
Бласты в периферической крови $\geq 1\%$	1

Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23	1

Ключ (интерпретация):

0 баллов - низкий риск

1 балл – промежуточный-1

2 - 3 балла – промежуточный-2

4 балла или более – высокий риск

Приложение Г8. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП

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

Приложение Г9. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП и ЭТ

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ. Может применяться только для пациентов с уровнем аллельной нагрузки $> 10\%$ при первоначальном исследовании	Снижение $\geq 50\%$ от уровня при первоначальном исследовании у пациентов с уровнем аллельной нагрузки $< 50\%$ при первоначальном исследовании или снижение $\geq 25\%$ от уровня при первоначальном исследовании у пациентов с уровнем аллельной нагрузки $> 50\%$ при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

Приложение Г10 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ

Ответ	Критерии ответа
Полный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	1 Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9$ /л
	2 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
	3 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	4 Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9$ /л
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех критериев	
Частичный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	Пациенты, кто не соответствует критериям полного ответа Тромбоциты $\leq 600 \times 10^9$ /л или снижение более 50% от исходного уровня
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа

Приложение Г11 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия
Симптомы интоксикации	Отсутствие симптомов		Появление симптомов
Селезенка	Не пальпируется	Уменьшение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или снижение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки $\geq 50\%$ при размерах ≤ 10 см ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки $\geq 30\%$ при размерах ≥ 10 см ниже реберной дуги
Гемоглобин	≥ 120 г/л; для пациентов со стабильным $Hb > 110$ г/л не нуждающихся в гемотрансфузиях	Увеличение $Hb \geq 20$ г/л, но ≤ 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях	Снижение $Hb \geq 20$ г/л или возникновение зависимости от трансфузий Или повышение потребности $\geq 50\%$ в трансфузиях для пациентов, нуждающихся в гемотрансфузиях
Лейкоциты	$4 - 10 \times 10^9$ /л	Снижение $\geq 50\%$ без нормализации при лейкоцитозе $> 20 \times 10^9$ /л или повышение более чем на 1×10^9 /л без	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

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

Приложение Г12 Частота динамического обследования пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз)

Исследование	Периодичность мониторинга
Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови	При первичном обращении пациента
Визуальный осмотр терапевтический, пальпация терапевтическая, аускультация терапевтическая	При каждом обращении
Опросник МПН10	Еженедельно (пациент заполняет опросник самостоятельно)
Общий (клинический) анализ крови (с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина
Исследование уровня мочевой кислоты в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 6 месяцев при наблюдении, не реже 1 раза в три месяца при циторедуктивной терапии
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза). Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме.	На момент установления диагноза. Далее - по клиническим показаниям
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах <i>F2</i> , <i>F5</i>	Однократно в случае тромботических событий в анамнезе, отягощенном семейном анамнезе
Исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня железа сыворотки крови	С диагностической целью, затем при развитии анемии, снижении уровня гемоглобина на 20 г/л от исходного уровня, при появлении клинических признаков тканевого дефицита железа.

Уровень эритропоэтина крови	Для верификации диагноза, а также при наблюдении – в случае развития анемии
Молекулярно-генетическое исследование маркеров Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (мутации в генах <i>Jak2</i> , <i>MPL</i> и <i>CALR</i>)	На момент установления диагноза.
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в 12 экзоне гена <i>JAK2</i> в крови методом секвенирования	На момент установления диагноза только при отсутствии мутации V617F гена <i>JAK2</i> .
Молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена <i>bcr-abl</i> (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22 хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9 хромосоме)	При проведении дифференциальной диагностики с хроническим миелоидным лейкозом.
Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , молекулярно – генетическое исследование мутаций в гене <i>IDH1</i> в биопсийном (операционном) материале. Молекулярно – генетическое исследование мутаций в гене <i>IDH2</i> в биопсийном (операционном) материале	Однократно при принятии решения о проведении алло-ТГСК
Цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга	Однократно при принятии решения о проведении алло-ТГСК
<p>Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;</p> <p>антитела к ВИЧ (определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i>) в крови;</p> <p>исследования на вирусные гепатиты В и С – определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B virus</i>) в крови и определение антигена вируса гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови.</p>	Перед проведением инвазивных манипуляций
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год, дополнительно по клиническим показаниям
Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы пациентам с МПН	При подозрении на тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены,

	селезеночной вены, верхней брыжеечной вены. При подтверждении тромбоза – не реже 1 раза в 12 месяцев, 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 месяцев, чаще – по клиническим показаниям.
Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение активности ЛДГ, появление спленомегалии).
Компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием, описание и интерпретация компьютерных томограмм или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	При подозрении на тромбоз в сосудах портальной системы, инфаркт селезенки. При подтверждении тромбоза – не реже 1 раза в 12 месяцев, чаще – по клиническим показаниям.
Эзофагогастродуоденоскопия	Однократно при спленомегалии для исключения наличия варикозного расширения вен.
Регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, эхокардиография	Перед проведением медикаментозного лечения, при смене терапии.