Клинические рекомендации

Ph-негативные миелопролиферативные заболевания

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

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- **Национальное гематологическое общество**

Оглавление

Список сокращений 15
Термины и определения 19
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 20
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 20
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 21
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 22
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 23
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 23
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 24
Клинические признаки истинной полицитемии 24
Клинические признаки эссенциальной тромбоцитемии 25
Клинические признаки первичного миелофиброза 25
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 27
2.1 Жалобы и анамнез 31
2.2 Физикальное обследование 32
2.3 Лабораторные диагностические исследования 32
2.4 Инструментальные диагностические исследования 38
2.5 Иные диагностические исследования 41
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 43

3.1 Лечение истинной полицитемии 43

3.2 Лечение эссенциальной тромбоцитемии.....50

3.3 Лечение первичного миелофиброза, постполицитемического, посттромбоцитемического миелофиброза 55

3.4 Терапия бластной фазы МПЗ.....66

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 67

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....68

5.1 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с истинной полицитемией.....68

5.2 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с эссенциальной тромбоцитемией.....69

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с первичным миелофиброзом.....69

6. Организация оказания медицинской помощи 69

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 70

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах.....70

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у пациентов МПЗ.....71

Миелопролиферативные заболевания и беременность 72

Критерии оценки качества медицинской помощи 76

Список литературы.....77

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....83

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....83

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....85

Таблица 1 Лечение истинной полицитемии 85

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....88

Приложение В. Информация для пациента 95

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 96
Приложение Г1 Опросник МПН10 96
Приложение Г2 Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП 98
Приложение Г3 Шкала оценки общей выживаемости больных ИП 98
Приложение Г4 Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis) 99
Приложение Г5 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ (International Prognostic Scoring System, IPSS) 99
Приложение Г6 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) 100
Приложение Г7 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ (Dynamic International Prognostic Scoring System+, DIPSS+) 100
Приложение Г8. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП 101
Приложение Г9. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП и ЭТ 101
Приложение Г10 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ 102
Приложение Г11 Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ) 102
Приложение Г12 Частота динамического обследования пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) 103

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация 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

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ИНФα - препараты интерферона альфа-2b

ИП – истинная полицитемия

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

МО – молекулярный ответ

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

МПЗн – миелопролиферативное заболевание неклассифицированное

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФ – миелофиброз

НМГ – низкомолекулярный гепарин

МНО – международное нормализованное отношение

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПМФ – первичный миелофиброз

Пост-ИП МФ – постполицитемический миелофиброз

Пост-ЭТ МФ – посттромбоцитемический миелофиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СЭ – спленэктомия

СРБ - С-реактивный белок

УДД - уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР - уровень убедительности рекомендаций

ФА – фаза акселерации

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ХФ – хроническая фаза

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопии

ЭПО – эритропоэтин

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

Эхо-КГ - эхокардиография

ЭЦФ – эритроцитаферез

P^{32} – радиоактивный фосфор

CALR - кальретикулин

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Динамическая международная шкала оценки прогноза

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

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

EORTC - Европейская организация по исследованиям в области лечения рака

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

IPSET-thrombosis (The International Prognostic Score for ET) – Международный Прогностический Индекс рисков тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии

IPSS (International Prognostic Scoring System) – Международная шкала оценки прогноза

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

*JAK2*V617F – точечная мутация (замена гуанина на тимин) в гене Янус киназы

MCH - mean corpuscular hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах

MCHC - mean corpuscular hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе

MCV - Mean Corpuscular Volume, средний объем эритроцитов

MPL – ген рецептора тромбопоэтина

MPN-10 - Myeloproliferative Neoplasm – 10, опросник для оценки конституциональных симптомов у больных миелопролиферативными заболеваниями

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

PAI-1 - plasminogen activator inhibitor-1, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа

pCO2 - парциальное давление углекислого газа

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

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

RDW - red cell distribution width, относительная ширина распределения эритроцитов по объёму

Термины и определения

Трепанобиопсия – это диагностическая процедура забора образцов костного мозга путем пункции гребня подвздошной кости с использованием специального инструмента трепана.

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/МПЗ, хроническом миелолейкозе BCR-ABL1+, волосатоклеточном лейкозе. Среди неопухолевой патологии миелофиброз в костном мозге может встречаться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, на поздних этапах некроза костного мозга различной этиологии вследствие фиброгистиоцитарной пролиферации с замещением фиброзной тканью некротизированного костного мозга, или выявляется при повторной трепанобиопсии из этого же участка подвздошной кости. При дифференциальной диагностике следует принимать во внимание возможность миелофиброза реактивной природы при терапии G-CSF, с расширением и омоложением гранулоцитарного ростка, усилением ретикулинового каркаса стромы. Как и во всех случаях диагностики МПЗ, необходим тщательный сбор клинико-анамнестических, лабораторных данных. Миелофиброз может возникнуть в результате трансформации ИП и ЭТ. Таким образом, следует различать ПМФ, миелофиброз, возникший в результате прогрессии/трансформации ИП/ЭТ и морфологический термин «миелофиброз».

Эритромелалгия – это хронический ангиотрофоневроз, проявляющийся пароксизмами локальной жгучей боли с отеком и резким покраснением кожи. Как правило, возникает в стопах, реже в кистях, области ушных раковин, носа. Может иметь первичный и вторичный характер. Патология диагностируется по типичной клинике приступа.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, и сопровождаются изменением показателей периферической крови.

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

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (>450 х 10^9/л), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое (МПЗн) - согласно рекомендациям ВОЗ 2017 г., данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Ph-негативных МПЗ. Чаще всего эта категория используется при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными, позволяющими верифицировать ту или иную нозологическую форму МПЗ, что наиболее часто бывает при ранних стадиях заболеваний. Также диагноз МПЗн может быть использован при первичной диагностике в фазе бластного криза заболевания, без предшествующего анамнеза и установленного ранее диагноза МПЗ. Еще одним случаем установления диагноза МПЗн может быть сочетание МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы.

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

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

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

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки неизвестна [1, 2].

В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании молекулярного патогенеза МПЗ. Мутации в одном из трех генов - *JAK2, MPL, CALR* - могут быть обнаружены у подавляющего большинства пациентов с МПЗ. Данные мутации представляют собой «драйверные», которые могут определять фенотип МПЗ. Мутация *JAK2*V617F описана в 2005 году. Частота выявления *JAK2*V617F составляет около 95% при ИП, 50% и 60% при ЭТ и ПМФ. Соматические мутации в других экзонах гена *JAK2* были впоследствии обнаружены у пациентов с ИП (мутация *JAK2* в экзоне 12). Активирующие мутации в гене рецептора тромбопоэтина - *MPL*, могут быть обнаружены либо как поломка в редких случаях семейного тромбоцитоза (*MPL*S505N), либо как соматические мутации, возникающие у 3–8% пациентов с ПМФ или ЭТ (*MPL*W515). В 2-13 году открыты соматические мутации в гене кальретикулин (*CALR*), которые встречаются у 20-35% пациентов с ЭТ или ПМФ. Мутации *CALR* и *JAK2* являются

взаимоисключающими у пациентов с МПЗ, хотя могут встречаться редкие исключения [3].

При ИП и ЭТ выявляются и мутации в других генах: *TET2*, *IDH*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. Ни одна из них не специфична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется [4, 5].

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Патогенез МПЗ, в частности ПМФ, сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Известно, что лейкемические моноциты и мегакариоциты активно продуцируют множество цитокинов (TGF-ß, FGF, VEGF, ANG1, OPG, BMP4), избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов - одна из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов с ПМФ [6].

Клональная миелопролиферация при Ph-негативных МПЗ также может сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитии миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) миелоидных предшественников, ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF). Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может приводить к патологическому межклеточному взаимодействию нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость и распространенность различных нозологических форм МПЗ неодинакова. Эпидемиологических проспективных популяционных исследований по заболеваемости МПЗ до настоящего времени в России не проводилось. Согласно зарубежным данным первичная заболеваемость ИП составляет 0,95; ПМФ - 0,22; ЭТ - 0,51, МПЗн - 0,41 на 100000 населения в год соответственно [7]. При ретроспективном

десятилетнем исследовании в г. Санкт-Петербурге первичная заболеваемость Ph-негативными МПЗ составляла: ИП - 0,83; ПМФ - 1,01; ЭТ - 1,00 на 100000 населения в год соответственно. Общее количество пациентов с Ph-негативными МПЗ в Российской Федерации может составлять около 40 тысяч пациентов: 8,5 тысяч пациентов ПМФ; 11,5 тысяч пациентов с ЭТ; 20 тысяч пациентов ИП (при аппроксимации данных по распространенности МПЗ в г. Санкт-Петербурге), что может составлять около одной четверти от общей распространенности гемобластозов [8].

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

D45 Полицитемия истинная

D47.3 Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия

D47.4 Остеомиелофиброз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с классификацией ВОЗ 2017 г. группа хронических МПЗ объединяет семь нозологических форм [9]:

- хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ);
- ИП;
- ПМФ:

  ПМФ, префиброзная / ранняя стадия

  ПМФ, развернутая фиброзная стадия;
- ЭТ;
- МПЗн;
- хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ);
- хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ).

Фазы ПМФ

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

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90%) впервые выявленных пациентов. Наиболее характерными

признаками являются изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря веса, профузные ночные поты);

Фаза акселерации (ФА) диагностируется при наличии бластов 10-19% в костном мозге или периферической крови;

Бластный криз (БК) является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БК ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге ≥20% бластных клеток [9, 10].

Стадии ПМФ

В редакции классификации ВОЗ 2017 г. выделяют префиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик, клинических данных.

Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации). Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышенное количество лейкоцитов или повышение активности ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз [9].

Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоэза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением активности ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов [9].

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

Клинические признаки истинной полицитемии

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

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

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекислого диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки. В ряде случаев спленомегалия является результатом портальной гипертензии, развившейся вследствие тромбозов вен брюшной полости. Значимый рост размеров селезенки сопровождается дискомфортом и болями в животе [8, 9].

Клинические признаки эссенциальной тромбоцитемии

У пациентов с ЭТ могут наблюдаться симптомы ухудшения общего состояния – утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головные боли, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрени. Тромбоэмболия – наиболее распространенное и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности, крупных сосудов брюшной полости (воротной, печеночной, селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Возможно развитие геморрагических осложнений – кровотечений. Отмечается повышенный уровень спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [8, 9].

Клинические признаки первичного миелофиброза

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются при выполнении

клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов:

- синдром опухолевой интоксикации – прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации – боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия, при длительном течении заболевания у пациентов могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обусловливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- анемический синдром – общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения – тромбозы и тромбоэмболии сосудов различных органов и тканей, тромбофлебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ, служат поводом для обследования и установления диагноза ПМФ;
- синдром инфекционных осложнений – развитие оппортунистических или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- геморрагический синдром – кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые кровоизлияния, причинами кровоточивости могут быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;
- клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинусоидальный тромботический блок; синусоидальная обструкция; постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда-Киари) [8, 9].

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

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *на основании патогномоничных данных:*

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 2017 г. для повышения точности диагностики [9].

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;*
- *в трепанобиоптате костного мозга гиперклеточность, с учетом возраста, с трехлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга с атипией мегакариоцитов;*
- *обнаружение мутации JAK2V617F или мутаций в 12-м экзоне гена JAK2.*

Малый критерий:

- *уровень эритропоэтина 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 2017 г. для повышения точности диагностики [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Большие критерии:

- *постоянный тромбоцитоз более 450 × 10^9/л;*
- *в трепанобиоптате костного мозга пролиферация мегакариоцитов с повышенным количеством зрелых, больших размеров мегакариоцитов;*
- *несоответствие критериям ВОЗ для установления диагноза ИП, ПМФ, ХМЛ, МДС или других миелоидных новообразований;*
- *наличие мутации JAK2V617F, CALR или MPL.*

Малый критерий:

- *при отсутствии мутации JAK2V617F, CALR или MPL наличие других клональных маркеров или отсутствие признаков 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 2017 г. для повышения точности диагностики [9].

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 признаками атипии* без ретикулинового фиброза более 1 стадии (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, не соответствующей возрасту, гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропоэзом.*
- *Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, 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 малой степени (степень МФ-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 не менее 11 × 10^9/л;

в) пальпируемая спленомегалия;

г) повышение ЛДГ выше нормы.

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

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

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

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

Фиброзная стадия ПМФ

Большие критерии:

- *Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом степени 2 или 3 (МФ-2 или МФ-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 малой степени (степень МФ-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 не менее 11 × 10^9/л;

в) пальпируемая спленомегалия;

г) повышение ЛДГ выше нормы;

д) лейкоэритробластоз.

Для верификации диагноза «развернутая (фиброзная) 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 2017 г. для повышения точности диагностики [9].

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 ЛДГ;

д) симптомы опухолевой интоксикации: потеря более 10% веса за 6 месяцев, ночная потливость, необъяснимая лихорадка (> 37,5 °С).

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

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** проводить сбор анамнеза всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПЗ 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 [8-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** заполнять опросник MPN-10 при первичном обращении, а затем еженедельно после установления диагноза всем пациентам с диагнозом Ph-негативное МПЗ с целью контроля конституциональных симптомов [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Одним из инструментов для оценки симптомов и проблем, влияющих на качество жизни у больных МПЗ, является опросник MPN10. Данный опросник является одним из наиболее простых и удобных в клинической практике инструментов для оценки специфических симптомов у больных МПЗ и мониторинга течения заболевания. Опросник MPN10 позволяет оценить степень тяжести 10 симптомов, чаще всего встречающихся у больных МПЗ: слабости, быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела и непреднамеренного снижения массы тела. Симптомы оцениваются пациентом по 10-балльной шкале: 0 — нет симптома, 10 — максимальная степень тяжести симптома, которую можно себе представить. Максимальный уровень слабости оценивается за прошедшие 24 ч; максимальный уровень быстрого наполнения желудка во время еды, неприятных ощущений (дискомфорта) в животе, вялости (снижения активности), проблем с концентрацией внимания, ночной потливости, кожного зуда, боли в костях, повышения температуры тела — за прошедшую неделю; максимальный уровень непреднамеренного снижения массы тела — за последние 6 мес. Обработка данных по опроснику MPN10 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). Опросник должен использоваться для оценки клинического ответа на терапию (Приложение Г1).

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение физикального осмотра при каждом обращении всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПЗ с целью выявления конкретного патологического процесса, вызвавшего нарушение нормальной жизнедеятельности [8-13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *обратить внимание на окраску кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых (бледные кожные покровы и слизистые могут являться симптомом анемии, плетора может свидетельствовать о повышенном уровне гемоглобина, гематокрита), кожи нижних конечностей (гиперемия, пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек являются обязательными для проведения.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПЗ с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [15].

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** всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПЗ проведение коагулограммы (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, антитромбин III, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов) для оценки риска тромботических и геморрагических осложнений [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у пациентов с Ph-негативными МПЗ высокий риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Исследование свертывающей системы выполняют на момент установления диагноза, далее – по клиническим показаниям.*

- **Рекомендуется** пациентам проведение молекулярно-генетического скрининга маркеров наследственной тромбофилии (F2, F5, F7, F13A1, PAI1, MTHFR, MTR, MTRR) в случае тромботических событий в анамнезе, отягощенном семейном анамнезе для оценки риска тромбогеморрагических осложнений [16].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: исследование полиморфизмов генов тромбофилии выполняют однократно. У *пациентов с Ph-негативными МПЗ высокий риск тромбогеморрагических осложнений. При наличии дополнительных факторов риска (генетическая тромбофилия / носительство полиморфизмов генов тромбофилии) необходим частый мониторинг состояния свертывающей системы крови (коагулограмма): не реже 1 раза в 3 месяца.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом Ph-негативное МПЗ биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, триглицериды, ЛДГ, СРБ, гомоцистеин) с целью верификации диагноза, диагностики сопутствующей патологии, оценки функции печени, почек, для необходимости консультации профильных специалистов, назначения сопроводительной терапии [13, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *уровень ЛДГ сыворотки крови является малым диагностическим критерием ПМФ. При повышенном уровне мочевой кислоты необходимо назначение препаратов, влияющих на обмен мочевой кислоты. При нарушении функции печени и почек необходимо назначение сопроводительной терапии. Гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия являются дополнительными факторами риска тромботических осложнений.* Биохимический анализ крови 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** пациентам с МПЗ уровнем гемоглобина ниже референсных значений; 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 отсутствии мутаций гена *JAK2*; пациентам с тромбоцитозом при отсутствии мутаций *JAK2, MPL, CALR* исследование обмена железа (ферритин, сывороточное железо) с диагностической целью [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при МПЗ, в частности ПМФ, анемия может носить смешанный генез (анемия хронических заболеваний и железодефицитная). Исследование обмена железа позволит определить ведущую причину анемического синдрома и назначить патогенетическую терапию. Дефицит железа является одной из ведущих причин вторичного тромбоцитоза. Наследственный гемохроматоз сопровождается повышением уровня железа сыворотки крови, повышением гемоглобина и гематокрита. 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** определение фолиевой кислоты, витамина B_{12} пациентам с гиперхромной макроцитарной анемией для выбора лечебной тактики в терапии анемического синдрома у пациентов с ПМФ и анемией [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** исследовать уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки 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 [9, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *определение ЭПО сыворотки крови является малым диагностическим критерием при установлении диагноза ИП. Субнормальный ЭПО при отсутствии мутации JAK2V617F является основанием для исследования мутации гена JAK2 в 12 экзоне. Исследование уровня ЭПО сыворотки крови необходимо для дифференциальной диагностики в группе МПЗ. Исследование уровня ЭПО сыворотки крови необходимо для дифференциальной диагностики в группе МПЗ. Использование*

препаратов эритропоэтина при анемии на фоне МПЗ может улучшить состояние больного и снизить количество необходимых гемотрансфузий. Базисный уровень эндогенного эритропоэтина до начала введения препаратов эритропоэтина имеет прогностическое значения для оценки эффективности терапии.

- **Рекомендуется** исследование прямой пробы Кумбса, ретикулоцитов у пациентов с МПЗ с симптомами анемии (при отсутствии других причин анемии) для исключения гемолитической анемии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, на наличие мутации W515 L/K гена *MPL*, секвенирование по Сэнгеру на наличие мутаций в 9 экзоне гена *CALR*) всем пациентам с подозрением на Ph-негативное МПЗ для верификации диагноза [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*:* *выявление мутации JAK2V617F с высокой степенью вероятности позволяет установить диагноз ИП у пациентов с соответствующей клинической картиной; выявление мутаций JAK2V617F, MPLW515L/K, в 9 экзоне 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 МПЗ, так и между МПЗ и вторичными эритроцитозом, тромбоцитозом, миелофиброзом. Однако в 13 - 17% случаев МПЗ не выявляются «драйверные» мутации.*

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие 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 отсутствии мутации V617F гена *JAK2* для верификации ИП [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПЗ и выявленной мутацией *JAK2*V617F определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2*V617F для верификации диагноза [9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии*:* *определение аллельной нагрузки JAK2V617F представляет собой суррогатный маркер оценки размера опухолевого клона, т. е. количества злокачественных клеток в периферической крови. В литературе много сообщений о возможности достижения длительных молекулярных ответов (МО) у пациентов с ИП при проведении терапии интерфероном-α (ИФН-α), у пациентов с ПМФ при проведении терапии руксолитинибом, после аллогенной трасплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Мониторинг МО имеет важное значение для оценки терапевтического потенциала лекарственных препаратов и может быть параметром для мониторинга длительности ответа на лечение. В связи с этим исследование аллельной нагрузки JAK2V617F в динамике следует проводить с частотой не менее 1 раз в год.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на МПЗ и в случае затруднений при проведении дифференциальной диагностики Ph-негативных МПЗ с ХМЛ ПЦР исследование (качественное) на ген *BCR-ABL1* (транскрипты p210, p190, p230) для верификации диагноза [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование периферической крови на исследование мутаций в генах *ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1* у больных Ph-негативными МПЗ при отсутствии мутаций *JAK2, MPL, CALR* для верификации диагноза [9], при решении вопроса о проведении алло-ТГСК при ПМФ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*:* *выявление мутаций в генах ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1 у больных Ph-негативными МПЗ 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** стандартное цитогенетическое исследование 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 [8, 9, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Частота выявления хромосомных аберраций до 10% на момент постановки диагноза. Выявление хромосомных аберраций при стандартном цитогенетическом исследовании является неблагоприятным прогностическим критерием при определении степени риска в шкалах DIPSS+ и GPSS. Тактика ведения пациентов с МПЗ базируется на определении прогностической группы.*

- **Рекомендуется** определить маркеры гепатита В и С, сифилиса, ВИЧ всем пациентам перед проведением инвазивных процедур, перед госпитализацией, о клиническим показаниям в группах риска для выявления гемотрансмиссивных инфекций [8]:
- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
- антитела к ВИЧ (Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови; Определение антител классов M, 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)

- **Рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови-артериального pO2, pCO2 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 отсутствии мутаций генов *JAK2, MPL, CALR* с целью выявления причин для эритроцитоза, повышения концентрации гемоглобина, повышения гематокрита [8, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, УЗИ почек всем пациентам для определения сопутствующей патологии, оценки степени гепатомегалии и спленомегалии [8, 12, 13].

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** всем пациентам с предварительным диагнозом МПЗ стернальная пункция с подсчетом миелограммы (количество бластов, соотношение миелоидного и эритроидного ростков, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов) для исключения МДС, острого лейкоза [8, 12, 13].
- **Комментарии**: *стернальная пункция с подсчетом миелограммы проводится на момент установления диагноза, затем – по клиническим показаниям*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с предварительным диагнозом МПЗ трепанобиопсия костного мозга 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 МПЗ [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при Ph-негативных МПЗ морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является одним из больших диагностических критериев. Гистологическое исследование костного мозга на момент диагностики следует выполнять всем пациентам с пороговым уровнем гемоглобина и гематокрита,*

что позволяет исключить ЭТ и ПМФ. Следует отметить, что диагноз ИП возможен и при концентрации гемоглобина и гематокрите ниже диагностического порога. Это возможно у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальный или даже сниженный гемоглобин при высоком уровне эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с состоявшимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови. Существует также специфическая форма ИП, которая представляет собой маскированную / латентную ИП. В таких случаях обнаруживают мутации гена JAK2 и снижение ЭПО, но значимого повышение концентрации гемоглобина не наблюдается. Клинические признаки МПЗ (ПМФ) неспецифичны – например, спленомегалия, анемия, могут быть обусловлены лимфомой селезенки с поражением костного мозга. Поэтому 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** пациентам с МПЗ с цефалгическим синдромом для определения сопутствующей патологии проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока с целью определения риска тромбоза в системе церебральных артерий, риска ТИА и ОНМК [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** УЗИ - допплерография сосудов портальной системы пациентам с МПЗ при подозрении на тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исследование позволяет выявить как прямые, так и косвенные признаки тромбоза сосудов портальной системы, своевременно поставить диагноз и определить лечебную тактику. Пациенты с подозрением на тромбоз вен нуждаются в частом мониторинге показателей свертывающей системы крови (не реже 1 раза в 3 месяца), проведении терапии антикоагулянтами, детальном обследовании. В случае*

острого тромбоза необходима госпитализация в гематологическое отделение. В динамике УЗИ-допплерографию сосудов портальной системы следует проводить в не реже 1 раза в год или чаще (по клиническим показаниям).

- **Рекомендуется** КТ (компьютерная томография) или МРТ (магнитно-резонансная томография) брюшной полости с внутривенным контрастированием с определением объема селезенки, оценкой состояния сосудов брюшной полости пациентам с МПЗ при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при состоявшемся тромбозе в системе портальных вен (обнаруженном при ультразвуковом исследовании) [8, 12, 13].

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. Антикоагулянтная терапия считается терапией выбора при остром тромбозе. При хроническом тромбозе рекомендованы мониторинг и профилактика кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, при необходимости медикаментозный тромболизис. Необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (спленэктомия, портокавальное шунтирование).*

- **Рекомендуется** всем пациентам с портальной гипертензией вследствие массивной спленомегалии и/или тромбоза в системе портальных сосудов проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с оценкой вен пищевода для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии [8, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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** оценка кардиопульмонального статуса (ЭКГ, ЭхоКГ) пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно – сосудистой системы для оценки риска тромботических осложнений и смерти от сердечно–сосудистых осложнений, для выявления противопоказаний к лечению цитостатическими препаратами [8, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *основными причинами, существенно снижающими качество жизни и угрожающими жизни пациентов с Ph-негативными МПЗ, помимо опухолевой природы являются тромбогеморрагические осложнения. Выявление факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МПЗ позволяет своевременно выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректирующей терапии в сочетании со специфическими циторедуктивными препаратами. Исследование проводят по клиническим показаниям.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуются** всем пациентам с предварительным диагнозом МПЗ дополнительные консультации специалистов (врача-невролога, врача-кардиолога, врача-хирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-гастроэнтеролога, врача- гематолога – гемостазиолога, врача – портального хирурга) при наличии жалоб неврологического характера, в случае развития осложнений (тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены) для диагностики и лечения сопутствующей патологии [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **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 [20-22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: *По результатам когортных 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 шкалу, разработанную в 2013г (Приложение Г3).*

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у пациентов с ЭТ предназначенную для оценки вероятности артериального тромбоза, обусловливающего инвалидизацию и ограничивающих продолжительность жизни пациентов [23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *На основании международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития артериального тромбоза при ЭТ - The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis) (Приложение Г4)*

- **Рекомендуется** применять стратификацию риска у всех пациентов с ПМФ для определения индивидуального прогноза пациента для определения тактики терапии [24 - 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: *В 2009 г. F.Cervantes et al. предложили Международную шкалу оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS). Данная шкала служит для определения прогноза на момент постановки 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). Новая система Dynamic IPSS (DIPSS) способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза.

Последующий анализ многоцентровых данных показал, что независимым прогностическим фактором являются тромбоцитопения (тромбоциты <100x10^9/л) и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных N. Gangat et al. система стратификации была дополнена и апробирована на 793 пациентах (Приложение Г7). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+ позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до развития бластной трансформации.

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

- **Рекомендуется** проведение кровопусканий (гемоэксфузий, флеботомий)/ эритроцитафереза (ЭЦФ) для поддержания гематокрита в пределах 40-45% для всех пациентов с ИП с целью снижения риска сердечно – сосудистых осложнений [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *кровопускание может производиться методом венепункции или венесекции, т. е. разрезом вены. Проводят в условиях процедурного кабинета. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением артериального давления, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов, особенно у пожилых людей. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния пациентов и в среднем составляет 250–500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Либо предварительно проводят в/в капельную инфузию объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания, и затем осуществляют гемоэксфузию. С целью уменьшения риска*

тромбозов на фоне гемоэксфузии также можно вводить внутривенно 5000 Ед гепарина натрия. Кровопускания проводятся через день, пожилым пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией - дважды в неделю (либо уменьшается объем крови, удаляемой во время процедуры). Основной целью лечения является поддержание гематокрита на уровне 40–45%. При принятии решения о сеансах кровопусканий уровень гемоглобина не учитывается. Альтернативой кровопусканиям является проведение аппаратного ЭЦФ.

- **Рекомендуется** для всех пациентов с ИП прием препаратов ацетилсалициловой кислоты** (100 мг/сут) с целью профилактики тромботических осложнений [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты** эффективна для купировании вазомоторных симптомов, связанных с ИП. Вазомоторные симптомы при 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 препаратов ацетилсалициловой кислоты** по 100 мг 2 раза в день всем пациентам с ИП с сердечно-сосудистыми факторами риска, лейкоцитозом, при неадекватном контроле конституциональных симптомов однократным приемом препарата для снижения риска тромботических осложнений [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** клопидогрел** (75 мг/сут) для всех пациентов с ИП при непереносимости или противопоказаниях для ацетилсалициловой кислоты** с целью профилактики тромботических осложнений [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты** являются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, "аспириновая триада", наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты** и других НПВС, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Рейе, детский возраст (до 15 лет - риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте** и другим салицилатам. Относительное противопоказание - тромбоцитоз >1500x10^9/л по причине повышенного риска кровотечений. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного пациента. Биохимическую резистентность определяют, как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты**, установленное по результатам различных лабораторных тестов. В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность пациентов к приему препарата, лекарственные взаимодействия, неадекватные дозы препарата, снижение биодоступности, нарушение регуляции альтернативных (не тромбоцитарных) путей продукции тромбоксана, ускоренное обновление тромбоцитов. Истинная устойчивость к ацетилсалициловой кислоте** может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеинов GPIIb/IIIa, GPIba, GPVI, рецепторов P2Y1, P2Y12 к аденозиндифосфату. Одной из самых изучаемых причин ложной резистентности к ацетилсалициловой кислоте** является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм. Важно помнить, что при использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда пациентов.*

- **Рекомендуется** купирование модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска для всех пациентов с ИП с целью снижения риска тромботических осложнений [29].

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 пациентам с ИП при гиперурикемии [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показанием к поведению терапии аллопуринолом** является повышенный уровень мочевой кислоты, в том числе при отсутствии клинической симптоматики. Назначение препарата проводится под контролем уровня мочевой кислоты в крови.*

- **Рекомендуется** для пациентов с ИП для устранения кожного зуда (как конституционального симптома МПЗ) лечение Н1 или Н2 антигистаминных средств, антидепрессантами, при неэффективности симптоматической терапии - цитостатическими препаратами [28-30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *патогенетического средства для лечения кожного зуда (как конституционального симптома МПЗ) не существует. Симптоматическая терапия включает: Н1 антагонисты гистамина (лоратадин по 10 мг 1 раз в день, перорально, дезлоратадин по 5 мг 1 раз в день, перорально, фенспирид по 80 мг 2–3 раза в сутки, максимальная суточная доза составляет 240 мг, цетиризин по 10 мг 1 раз в день, перорально), антидепрессанты: #пароксетин** по 20 мг 1 раз в сутки, перорально. В связи с тем, что кожный зуд является проявлением МПЗ, при неэффективности симптоматической терапии проводится лечение цитостатиками: препараты ИНФα** по 3 млн МЕ через день, подкожно; руксолитиниб** по 10 мг 2 раза в день.*

- **Рекомендуется** наблюдение, симптоматическая терапия (кровопускания / ЭЦФ, антиагрегантная терапия) для пациентов с ИП группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** медикаментозная терапия для пациентов с ИП группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений в случаях плохой

переносимости кровопусканий / ЭЦФ, частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэксфузий чаще, чем 1 раз в 3 месяца), признаках прогрессирования болезни (появление конституциональных симптомов, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза), симптоматической или прогрессирующей спленомегалии не обусловленной синдром Бадда - Киари), при тромбоцитозе > 1000 х 10^9/л [28 - 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*Выбор препарата первой линии определяется возрастом (назначение ИНФα** предпочтительно молодым пациентам); сопутствующей патологией (ИНФα** 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) (Приложение А3, таблица 1).*

*В настоящее время хорошо известно, что ИФНα может контролировать уровень гематокрита, размеры селезенки и симптомы опухолевой интоксикации у большинства пациентов с ИП. Терапия пегилированнымо ИНФα позволяет получить гематологические ремиссии в 80% наблюдений, а также снижение аллельной нагрузки JAK2V617F (полная молекулярная ремиссия 5% -10%). Однако широкое применение ИФНα** ограничивается плохой переносимостью. Побочные эффекты были зарегистрированы у 96% пациентов, 22% прекратили лечение по причине нежелательных явлений.*

*В нерандомизированном исследовании PVSG отмечена низкая частота ранних тромбозов в группе больных на терапии гидроксикарбамидом** по сравнению с исторической когортой, получавшей только кровопускание (6,6% против 14% через 2 года). Частота ОМЛ у пациентов, получавших гидроксикарбамид**, по сравнению с историческим контролем, получавшим либо хлорамбуцил, либо радиоактивный фосфор, была значительно ниже (5,9% против 10,6% против 8,3%, соответственно, в первые 11 лет лечения).*

*В клиническом исследовании 3 фазы руксолитиниб**, ингибитор JAK1 / 2, показал преимущество в сравнении с гидроксикарбамидом** у больных ИП с непереносимостью или резистентностью к гидроксикарбамиду**. Контроль гематокрита составляет 60% для руксолитиниба** против 20% для гидроксикарбамида**. Контроль над селезенкой и конституциональными симптомами был лучше при использовании руксолитиниба**.*

*Терапия бусульфаном** эффективна у больных 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**. В более позднем исследовании с включением более 1500 пациентов с ИП показано, что назначение бусульфана** не коррелирует с риском трансформации в острый лейкоз. Терапия бусульфаном** больных ИП с резистентностью к гидроксикарбамиду** позволила получить полный гематологический ответ у 80% и молекулярную ремиссию примерно у трети пациентов.*

- **Рекомендуется** коррекция дозировки руксолитиниба** для лечения пациентов ИП, в случае развития гематолгических НЯ [30-31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Приложение А3, таблица 2.*

Критерии оценки эффективности и переносимости лечения ИП.

- **Рекомендуется** лечение всех больных ИП продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение оценки эффективности и переносимости проводимой терапии на основании критериев Европейской организацией по изучению и лечению лейкозов (ELN) для всех пациентов с ИП, получающих терапию [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Приложении Г8.*

- **Рекомендуется** проводить оценку молекулярного ответа у пациентов с ИП, получающих терапию при наличии возможности молекулярного мониторинга [29].

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 не известна. У части пациентов может быть достигнут и молекулярный ответ (Приложение Г9).

- **Рекомендуется** проводить трепанобиопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга всем пациентам с ИП при появлении признаков прогрессии заболевания [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костного мозга. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза. В рутинной клинической практике трепанобиопсию следует выполнять при появлении признаков прогрессии заболевания (появление анемии, тромбоцитопении, лейкопении, не связанных с проводимой циторедуктивной терапией, лейкоцитоза, бластов в периферической крови, спленомегалии)*.

- **Рекомендуется** проводить оценку эффективности терапии ИНФα и руксолитинибом** у всех пациентов ИП [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *критерии резистентности ИНФα** и руксолитиниба**: недостижение полного гематологического ответа на максимально переносимой дозе препарата к 6 месяцам лечения.*

- **Рекомендуется** проведение оценки резистентности / непереносимости гидроксикарбамида** на основании критериев резистентности/непереносимости гидроксикарбамида** у всех пациентов с ИП ELN 2009 [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

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

*2 Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты >400 x10^9/л и лейкоциты >10 x 10^9/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 х10^9/л или тромбоциты <100 х10^9/л или гемоглобин <10 х10^9/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** [30].*

- **Рекомендуется** переход на другую линию терапии в случае неэффективности или непереносимости проводимой терапии [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** возмещение дефицита железа всем пациентам с ИП у которых лабораторными методами подтвержден дефицит железа и присутствуют выраженные клинические признаки тканевого дефицита железа [28, 29].

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 показателей 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 ОМЛ; контроль симптомов интоксикации; предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций [29].*

Целевой уровень тромбоцитов у пациентов, получающих терапию должен соответствовать нижней границе нормы - 400 х 10^9/л [29].

- **Рекомендуется** профилактика сердечно-сосудистых заболеваний для всех пациентов с ЭТ с целью устранения факторов риска тромбозов [28, 29].

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** для всех пациентов с ЭТ прием препаратов ацетилсалициловой кислоты** (100 мг/сут) с целью профилактики тромботических осложнений [28, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием препаратов ацетилсалициловой кислоты** по 100 мг 2 раза в день всем пациентам с ИП с сердечно-сосудистыми факторами риска, лейкоцитозом, при неадекватном контроле конституциональных симптомов однократным приемом препарата для снижения риска тромботических осложнений [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** клопидогрел** (75 мг/сут) для всех пациентов с ИП при непереносимости или противопоказаниях для ацетилсалициловой кислоты** с целью профилактики тромботических осложнений [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение аллопуринола** в дозе 100–300 мг/сутки пациентам с ИП при гиперурикемии [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показанием к поведению терапии аллопуринолом** является повышенный уровень мочевой кислоты, в том числе при отсутствии клинической симптоматики. Назначение препарата проводится под контролем уровня мочевой кислоты в крови.*

- **Рекомендуется** пациентам с ЭТ проведение плановых хирургических вмешательств и лечения у врача-стоматолога после нормализации числа тромбоцитов с целью снижения риска тромбогеморрагических осложнений [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *отмена проводимой терапии антиагрегантами должна проходить заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) перед оперативными вмешательствами и продолжена после.*

- **Рекомендуется** наблюдение, терапия антиагрегантами для пациентов с ЭТ группы низкого риска тромботических осложнений (Приложение Г4) [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *циторедуктивная терапия направлена в первую очередь на купирование риска тромботических осложнений. У данной группы пациентов циторедуктивная терапия не показана в связи с низким риском тромботических осложнений.*

- **Рекомендуется** проведение специфической терапии для пациентов с ЭТ группы низкого риска в случаях тромбоцитоза более $1000x10^9$/л, перед плановыми хирургическими вмешательствами, при прогрессировании болезни (увеличение числа тромбоцитов более чем на $300x10^9$/л за 3 месяца, появлении спленомегалии; появлении конституциональных симптомов), осложнениях (кровотечение); промежуточного риска с сердечно – сосудистыми факторами риска, всем больным группы высокого риска (Приложение Г4, Приложение А3, таблица 3) [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Циторедуктивная терапия не является обязательной для пациентов с ЭТ группы промежуточного риска (возраст> 60 лет, но без мутации JAK2 и без истории тромбоза), и подход к лечению в таких случаях должен быть индивидуальным.

*Терапевтический эффект гидроксикарбамида** заключается в снижении тромбоцитоза (следует отметить, что рекомендуемое число тромбоцитов не основано на контролируемых данных), профилактике тромботических осложнений. Гидроксикарбамид** рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии. Гидроксикарбамид** не следует использовать при беременности или при*

*планировании беременности. Дозировка гидроксикарбамида** подбирается индивидуально.*

*Препараты ИФНα** и #пегилированный ИНФα** (#пэгинтерферон альфа-2а, #пэгинтерферон альфа-2b**), являются предпочтительным препаратом первой линии у молодых пациентов (моложе 44 лет). Его можно применять и у пациентов старшего возраста при отсутствии аутоиммунных заболеваний, эпилепсии, депрессии.*

Анагрелид ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу типа 3 с последующим увеличением уровня цАМФ, реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает падение уровня тромбоцитов. Препарат следует назначать только после кардиологического обследования. У пациентов с ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки пользы и потенциального риска. Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются головные боли, тахикардия, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии. У пациентов с МПЗ с наличием сердечно – сосудистых заболеваний терапия анагрелидом сопряжена с риском развития нежелательных явлений, так как препарат обладает положительным инотропным эффектом.

- **Рекомендуется** сочетанная терапия (гидроксикарбамид** + анагрелид, гидроксикарбамид**+ ИФНα**) с индивидуальным подбором дозировки препарата в зависимости от показателей общего анализа крови в качестве терапии второй линии у пациентов, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие прием дозы препарата, адекватной для контроля уровня тромбоцитов [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Критерии оценки эффективности и переносимости лечения ЭТ.

- **Рекомендуется** проводить оценку клинико-гематологического ответа всем пациентам с ЭТ, получающим терапию [32].

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 [29].

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** выполнять трепанобиопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов исследование пациентам с ЭТ в случае решения вопроса о необходимости смены проводимой терапии, при оценке трансформации в пост-ЭТ МФ [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В рамках клинических исследований исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза. 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 в 2009 г. с целью своевременной смены терапии [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*1 Тромбоциты >600 x10^9/л, после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом** ≥2000 мг/день (2500 мг/день у пациентов более 80 кг) ИЛИ*

*2 Тромбоциты >400x10^9/л, лейкоциты <2,5x10^9/л, при любой дозе гидроксикарбамида** ИЛИ*

*3 Тромбоциты >400x10^9/л, гемоглобин <100 г/л, при любой дозе гидроксикарбамида** ИЛИ*

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

*5 Лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида**.*

3.3 Лечение первичного миелофиброза, постполицитемического, посттромбоцитемического миелофиброза

Цели терапии ПМФ: *контроль болезни (предупреждение прогрессии, увеличение общей выживаемости); облегчение симптоматики (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации); предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [29, 35].*

- **Рекомендуется** проводить выбор метода лечения с учетом отнесения пациента в группу риска в соответствии с прогностическими шкалами (IPSS, DIPSS, DIPSS+) (Приложение Г5, Приложение Г6, Приложение Г7); коморбидности; наличия совместимых по системе HLA доноров и возможности выполнения алло-ТГСК [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ***Низкий и промежуточный-1 риск.*** *Как правило, это пациенты с нормальным или незначительно сниженным уровнем гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Применение агрессивных методов лечения у таких пациентов сопряжено с большим риском побочных эффектов, чем риски прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение.*

Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность пациента: коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами, андрогенами; купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикостероидами. Быстропрогрессирующая симптоматическая спленомегалия, наличие конституциональных симптомов, неэффективность проводимой симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии. В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2.

При выборе тактики лечения пациентов с ПМФ группы промежуточный-1 риск моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение одного-двух лет от дебюта заболевания должна быть обсуждена вероятность проведения алло-ТГСК.

Промежуточный-2 и высокий риск. *Как правило, это пациенты с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластов, с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со хромосомными аберрациями, дополнительными молекулярными поломками. У данной категории пациентов в ближайшие годы высокий риск бластной трансформации. При выборе тактики лечения пациентов моложе 65 лет без выраженной сопутствующей патологии должна быть обсуждена возможность проведения алло-ТГСК. При невозможности проведения алло-ТГСК назначается циторедуктивная и симптоматическая терапия. Преимущественно используется лекарственная терапия с выбором препаратов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как с целью улучшения качества жизни, так и увеличения ее продолжительности.*

Рекомендуется проведение алло-ТГСК пациентам с ПМФ с промежуточным-2 или высоким риском по DIPSS (Приложение Г5, Приложение Г6,) и DIPSS+ (Приложение Г7), без серьезных 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 [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты с ПМФ группы промежуточного -2 и высокого риска, не получавшие терапию руксолитинибом, в возрасте 65 лет или моложе имеют лучшую общую выживаемость при проведении алло-ТГСК; тогда как для пациентов с ПМФ группы низкого риска предпочтительно проведение лекарственной терапии. Преимущество от выполнения алло-ТГСК от частично совместимого родственного и неродственного донора не является подробно изученным вопросом и должно рассматриваться индивидуально в зависимости от клинической ситуации, связанной с пациентом и отсутствием полностью совместимого HLA-идентичного донора.*

- **Рекомендуется** направлять в центры с опытом проведения трансплантации при ПМФ и проводить HLA-типирование больных ПМФ группы промежуточного -1

риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+), кто является потенциальными кандидатами для алло-ТГСК (Приложение Г5, Приложение Г6, Приложение Г7) [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты с низким и промежуточным-1 риском также являются потенциальными кандидатами для алло-ТГСК и должны при появлении первых признаков прогрессии заболевания направляться для решения вопроса о возможности проведения алло-ТГСК.*

- **Рекомендуется** проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами JAK2, а также возможно проведение спленэктомии перед проведением алло-ТГСК у пациентов со значительной спленомегалией с целью улучшения общей и бессобытийной выживаемости [37, 39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Влияние спленэктомии на исход алло-ТГСК в настоящий момент не вполне ясно и требует дополнительного изучения. Руксолитиниб** рассматривается как препарат выбора для пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК.*

- **Рекомендуется** назначение цитостатической терапии всем больным ПМФ группы промежуточного - 2 и высокого риска с целью сдерживания пролиферации опухолевого клона, контроля показателей крови, профилактики осложнений [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Препараты применяются, как правило, в качестве монохимиотерапии в низких дозах (Гидроксикарбамид** 10-30 мг/кг/сут; Меркаптопурин** 1-2 мг/кг/сут; Цитарабин** 10-20 мг/м2/сут 10-14 дней каждый месяц; Бусульфан** 0,5-4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг.*

- **Рекомендуется** лечение препаратами ИНФα** (рекомбинантного или пегилированного) как терапии первой линии у пациентов моложе 60 лет в случае, если заболевание протекает без массивной спленомегалии [40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Эффективность препарата при значительной спленомегалии низкая. При БК эффективность терапии ИНФα** не доказана. Оптимальная доза ИНФα** не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводится в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировка и режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости: 1,5-3млн МЕ подкожно, через день, длительно.*

- **Рекомендуется** применение эритропоэзстимулирующих агентов (*дарбэпоэтин-альфа**, эпоэтин-альфа**, эпоэтин-бета**)* с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *более эффективно применение эритропоэзстимулирующих агентов при уровне эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 единиц три раза в неделю, доза удваивается до 20000 единиц через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При недостаточном ответе доза может быть повышена в два раза. При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3-4 месяца. Вместе с тем, с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения эритропоэтинов составляет около 56% и длится в среднем около года.*

- **Рекомендуется** терапия #даназолом пациентам с ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией [42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Пациентам с массой тела менее 80 кг назначается #даназол по 600 мг ежедневно, для пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг. Оценка эффекта проводится после 6 месяцев терапии. При достижении ответа прием #даназола должен быть продолжен в дозе 400 мг в день в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но*

не менее 200 мг в день. Всем пациентам, получающим #даназол, биохимический анализ крови должен выполняться не реже раза в месяц, УЗИ печени каждые 6 - 12 месяцев, всем мужчинам должен проводиться контроль простатического специфического антигена (ПСА) как до начала лечения, так и на протяжении всего времени терапии. Лечение #даназолом и другими андрогенами обычно хорошо переносится. Побочные эффекты андрогенов: задержка жидкости, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухолей печени. Противопоказаниями для назначения андрогенов являются повышение уровня ПСА и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы.

- **Рекомендуются** ингибиторы JAK2 для терапии пациентам из групп промежуточного-2 и высокого риска в качестве препарата первой линии терапии, а также пациентам, отнесенным в группу низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к терапии первой линии (гидроксикарбамид**, другие цитостатики, ИФНα**) (Приложение Г5, Приложение Г6, Приложение Г7) [30, 43,44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии*:*

*Пероральный ингибитор JAK1 / 2, руксолитиниб** - первым зарегистрированный таргетный препарат. В исследовании COMFORT-I 309 пациентов были рандомизированы либо в группу руксолитиниб**, либо в группу плацебо. Уменьшение объема селезенки ≥ 35% наблюдалось у 41,9%, получавших руксолитиниб**, по сравнению с 0,7% в группе плацебо. В исследовании COMFORT-II проводилось сравнение руксолитиниба** с наилучшей доступной терапией у 219 пациентов, рандомизированных в соотношении 2: 1. Первичная конечная точка (уменьшение размера селезенки ≥35% к 48 неделе) была отмечена у 28,5% пациентов, получавших руксолитиниб**, по сравнению с 0% в группе наилучшей доступной терапии. Оценка симптомов, опосредованных ПМФ согласно опроснику EORTC-QLQ-C30, показала улучшение в отношении конституциональных симптомов от исходного уровня к 8-й неделе и 48-й неделе, что указывает на значительное улучшение качества жизни.*

Клиническое исследование JUMP представляет собой исследование расширенного включал тех, кто был классифицирован как промежуточный риск-1. Это исследование также подтвердило выводы о безопасности и эффективности препарата на основании анализа данных 1144 пациентов с ПМФ.

*В клинических исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II показано преимущество препарата в отношении сокращения размеров селезенки, купирования симптомов опухолевой интоксикации и значительное увеличение выживаемости больных ПМФ. Преимущество в отношении общей выживаемости в группе больных на терапии руксолитинибом** наблюдалось независимо от исходного состояния, уровня гемоглобина, трансфузионной зависимости. Однако не выявлено существенных отличий при оценке риска развития вторичного острого лейкоза.*

Начальная доза препарата зависит от количества тромбоцитов (Приложение А3, таблица 4). В первые 4 недели терапии дозировку не следует менять. Коррекция дозы препарата проводится на основании безопасности и эффективности проводимого лечения. Лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее 50×10^9/л и появлении геморрагического синдрома или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5\times10^9$/л. После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов терапия может быть возобновлена в дозе по 5 мг 2 раза в день (Приложение А3, таблица 5). Рекомендовано проведение коррекции дозы препарата при уменьшении числа тромбоцитов менее 125×10^9 /л (Приложение А3, таблица 6).

*Терапия руксолитинибом** должна продолжаться пока сохраняется терапевтический эффект. В случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидных гормонов в низких дозах.*

- **Рекомендуется** хирургическое лечение (СЭ), коррекция проявлений портальной гипертензии) пациентам с прогрессирующим увеличением размеров селезенки с целью купирования компрессионного синдрома (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикации, тяжелых гиперкатаболических симптомов (кахексия, глубокая анемия, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопения, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой развития кровотечения из желудка и пищевода) [45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая спленэктомия не рекомендуется при ПМФ из-за высокого риска кровотечений. После проведения СЭ у 3% пациентов развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9%. Важно отметить, что значительный послеоперационный тромбоцитоз наблюдается примерно у 20% пациентов и ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине необходима нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В постспленэктомическом периоде должна проводиться циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом**, в случае резистентности к гидроксикарбамиду** – терапия #кладрибином (по 5 мг/м^2 2-х часовая инфузия №5, курс повторить через 28 дней). В послеоперационном периоде в течение недели целесообразен тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы, также в течение месяца с целью профилактики назначаются гепарин натрий или непрямые антикоагулянты (варфарин**). Через неделю и 1 месяц после СЭ целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен. Отдаленные осложнения СЭ, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования болезни. Бластная трансформация после проведения СЭ проявляется у 10-15% пациентов с ПМФ. Последнее обстоятельство связано с отбором пациентов, а не истинным изменением в биологии болезни, поскольку нет никаких оснований полагать, что биология болезни, связанная с патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевает изменения в результате СЭ. Пациентам с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить исследования кровообращения в портальной системе в динамике. Поскольку портальная гипертензия, ассоциированная со спленомегалией, в постспленэктомическом периоде разрешается, в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования*

- **Рекомендуется** лучевая терапия у пациентов с ПМФ в случае массивной симптоматической спленомегалии, с уровнем тромбоцитов >50x10^9/л, для которых хирургическое вмешательство противопоказано, с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания, в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфоузлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других органах [47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *эффективным является, как правило, применение малых доз (0,1-0,5 Гр, разделенных на 5-10 сеансов). Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3-6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится пациентам, имеющим противопоказания к СЭ.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ПМФ с анемией в случае дефицита железа назначение пероральных препаратов железа [29, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *дозировка препаратов устанавливается в рамках зарегистрированных показаний. Контроль клинического анализа крови и обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение уровня гемоглобина до нормы или более чем на 15-20 г/л от исходного уровня в течение месяца лечения. После нормализации уровня гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать в течение трех месяцев. В дальнейшем периодически 1 раз в 3-6 месяцев необходимо проводить контроль показателей ферростатуса.*

- **Рекомендуется** парентеральное введение цианокобаламина** в случае дефицита витамина В12 у пациентов с ПМФ и анемией [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *По 100-200 мкг/сут через день, внутримышечно.*

- **Рекомендуется** пациентам фолиевая кислота** при фолиеводефицитной анемии. [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ориентировочная доза составляет 1 - 3 мг в сутки 20 – 30 дней.*

- **Рекомендуется** пациентам переливание эритроцитсодержащих сред при наличии анемического синдрома [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *неотложность и объем трансфузии определяет степень недостаточности кровообращения, а не уровень гемоглобина. Введение эритроцитов проводится при наличии выраженных клинических признаков анемии, ориентировочно при снижении гемоглобина крови до 70-90 г/л. При дефицитных анемиях (железодефицитная, B_{12} дефицитная) введение эритроцитов показано только при анемии тяжелой степени, у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Целевой уровень гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должен быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии более 90 г/л.*

- **Рекомендуется** пациентам терапия препаратом деферазирокс** после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной взвеси и более, или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л), возможно проведение МРТ печени в Т2 режиме [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *длительное использование трансфузий в терапии ПМФ в связи с отсутствием в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени, при количестве трансфузий более 20-25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса** составляет 20 мг/кг массы тела. Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью уменьшения количества железа в организме, может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг. Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормальной концентрации железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 10 мг/кг. Коррекцию дозы деферазирокса** следует проводить каждые 3-6 месяцев, основываясь на изменениях концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить «шагами»; «шаг» составляет 5-10 мг/кг. Управление корректирующих изменений дозы определяется индивидуальной эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания*

*железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/ кг (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥ 2500 мкг/ л), дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Не рекомендуется применение дозы более 40 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен. Пациентам при достижении целевой концентрации ферритина сыворотки (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с «шагом» 5-10 мг/кг) снижение дозы препарата для того, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом**.*

- **Рекомендуется** пациентам переливание тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов ниже $10x10^9$/л или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома [29, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при наличии повышенного потребления тромбоцитов (фебрильная лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $20x10^9$/л. При наличии признаков ДВС-синдрома или кровотечении целевой уровень тромбоцитов, поддерживаемый с помощью трансфузий должен быть более $50x10^9$/л.*

- **Рекомендуется** применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов, а также их комбинации для терапии пациентов с ПМФ с выраженными симптомами интоксикации, что у значительной части пациентов приводит к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *10 мг/сут #леналидомида** (5 мг/сут, если исходное количество тромбоцитов <100×10 ^{9}/л) в дни с 1 по 21 28-дневного цикла в течение шести циклов в сочетании с преднизолоном** 30 мг/сут. перорально в течение цикла 1, 15 мг/сут в течение цикла 2 и 15 мг/сут через день в течение цикла 3.*

- **Рекомендуется** использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим)** 5 мкг/кг/сут, а также иммуноглобулина человека нормального** в дозах 0,2-0,5 г/кг 3-5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и улучшения чувствительности к лекарственным препаратам

пациентам с ПМФ при инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении IV ст, в случаях когда польза назначения препаратов превышает потенциальный риск нежелательных явлений [29, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *лейкопения и нейтропения, являющиеся иногда проявлениями заболевания, обусловливают повышение частоты возникновения инфекционных осложнений у пациентов с ПМФ. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у пациентов с ПМФ часто протекают атипично, так как повышение температуры, в том числе и фебрильное, может являться и симптомом опухолевой интоксикации.*

- **Рекомендуется** проведение терапии, направленной на профилактику кровотечений пациентов с ПМФ с тромбоцитопенией [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *назначение препаратов аскорбиновой кислоты**, этамзилата**, исключение факторов риска – нормализация венозного давления (уменьшение портальной гипертензии с помощью бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), профилактика поражения слизистых (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов).*

- **Рекомендуется** терапия аллопуринолом** при увеличении уровня мочевой кислоты у пациентов с ПМФ для нормализации обмена мочевой кислоты [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *предупредить проявление симптомов гиперурикемии может адекватная скорости лизиса опухоли гидратация с назначением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола**. Дозировка аллопуринола** 100 мг/сут с коррекцией дозы в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови.*

- **Рекомендуется** назначение нестероидных противовоспалительных средств перорально и местно на область сустава в виде мазей и гелей у пациентов с ПМФ при развитии подагрической атаки [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Критерии оценки эффективности и переносимости лечения миелофиброза, постполицитемического, посттромбоцитемического миелофиброза

- **Рекомендуется** проводить оценку клинико-гематологического ответа всем пациентам с ПМФ, получающим терапию с целью оценки эффективности лечения [51].

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 МПЗ

При наличии в гемограмме или миелограмме более 20% клеток с бластной морфологией диагностируется бластный криз [52]. БК МПЗ является терминальной стадией заболевания. Сроки от момента дебюта заболевания до развития БК могут существенно различаться от одного-двух до десятков лет. Такая разница в сроках развития БК может быть обусловлена неточностью установления сроков начала болезни. В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения болезни оказывает система стратификации DIPSS+ (Приложение Г7).

Тактика ведения пациентов с БК МПЗ в настоящее время не разработана. Всем пациентам, достигшим редукции бластоза, 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 МПЗ 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** пожилым пациентам с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ (вторичный острый лейкоз, бластный криз) проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов для торможения роста опухоли и купирования осложнений [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и пр.), с целью улучшения качества жизни пациентов:*

- *Гидроксикарбамид**1000-2000 мг/сутки, перорально.*
- *Меркаптопурин**50-100 мг/сутки, перорально.*
- *Цитарабин**20 мг 2 раза/день, п/к, 1-14 дни, через 30-45 дней.*
- *Азацитидин** 75 мг/м^2 по 7 дней каждые 28 дней.*
- *Химиотерапия по программе «7+3».*

  Программа «7+3»:

  - *Цитарабин** 100 мг/м2 в/в 2 раза в день,1-7-йдень*
  - *Даунорубицин** 45 мг/м2 в/в 1 раз в день,1-3-йдень или*
  - *Даунорубицин** 60 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1 -3-йдень или*
  - *Митоксантрон** 10 мг/м2 в/в 1 раз в день,1-3-йдень или*
  - *Идарубицин** 12 мг/м2 в/в 1 раз в день,1-3-йдень*

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 специфические обезболивание не применяется.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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

- **Рекомендуется** проведение реабилитационных мероприятий для всех пациентов с Ph-негативными МПЗ для восстановления организма [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПЗ наряду с медикаментозной терапией и физической активизацией проводить немедикаментозную и медикаментозную психокоррекцию в связи с различными психологическими нарушениями: тревожностью, внутренней напряженностью, раздражительностью, склонностью к уходу в болезнь, обилием жалоб на общее состояние [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Психологическая 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 МПЗ. Психологическая 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 МПЗ не известны, не существует какого-либо известного способа надежной профилактики.

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

5.1 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с истинной полицитемией

- **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику МПН10, лабораторный

контроль, инструментальное обследование всех пациентов с ИП (Приложение Г12) [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 (Приложение Г12) [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с первичным миелофиброзом

- **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику MPN-10, лабораторный контроль, инструментальное обследование всех пациентов с ПМФ (Приложение Г12) [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с МПЗ 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 таргетных лекарственных препаратов;
- Анемический синдром при тяжелой анемии с целью гемозаместительной терапии;
- Хирургическое лечение МПЗ (спленэктомия, портокавальное шунтирование, лигирование варикозно-расширенных вен 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 не более $20x10^9$/л при наличии выраженного геморрагического синдрома 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)

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У пациентов с МПЗ высокий риск как тромботических осложнений, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации числа клеток периферической крови. У всех пациентов с МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств необходима отмена антиагрегантов и циторедуктивных препаратов в соответствии с фармакокинетикой.

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что достоверно сокращает число постоперационных осложнений. После операции обязательным является проведение профилактики тромбообразования с ежедневным контролем уровня тромбоцитов. Для всех пациентов с МПЗ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов. С учетом того, что при тромбоцитозе более

высок риск как тромботических, так и геморрагических осложнений прием антиагрегантов и циторедуктивной терапии возобновляется как можно быстрее при устойчивом гемостазе и после заживления операционных ран [13, 29, 45, 46].

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у пациентов МПЗ

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

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

Факторы риска (связанные с пациентом): возраст >60 лет; повышенная масса тела; сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия); наличие тромбофилических факторов риска (мутации Лейден в гене фактора V, в гене протромбина, антифосфолипидные антитела).

Наличие одного или более сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет) увеличивает частоту артериальных тромбозов. Наиболее значимым фактором, особенно у женщин, оказался фактор курения [13].

Имеются также факторы риска, более специфичные для МПЗ: тромбозы в анамнезе, число тромбоцитов 1500×10^9/л, биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение количества лейкоцитов и их активация, наличие *JAK2*V617F или другого маркера клональности.

Профилактика тромбообразования с помощью назначения антиагрегантов – препаратов ацетилсалициловой кислоты** показана всем пациентам с МПЗ [13].

Кровотечения бывают при любом уровне тромбоцитов, но особенно часто - при тромбоцитозе (количество тромбоцитов >$1500\text{-}2000 \times 10^9$/л). Прием НПВП, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты**, повышает риск кровотечений. Приобретенный синдром фон Виллебранда - нечастое осложнение МПЗ. Характерны выраженный тромбоцитоз, нормальное или удлиненное время кровотечения, нормальный уровень

антигенов фактора VIII и фактора фон Виллебранда при сниженной ристоцетин-кофакторной активности, снижение способности тромбоцитов к связыванию с коллагеном. Кроме того, в крови уменьшается количество высокомолекулярных олигомеров фактора фон Виллебранда вплоть до исчезновения, что можно ошибочно принять за II тип болезни фон Виллебранда. Дефицит высокомолекулярных олигомеров фактора фон Виллебранда - основная причина кровоточивости, причем чем выше уровень тромбоцитов, тем меньше в крови высокомолекулярных олигомеров и тем выше риск кровотечений.

Предполагается, что назначение терапии и снижения уровня тромбоцитов, уменьшают риски развития тромбозов при МПЗ. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов JAK2, в частности руксолитиниба**. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб** значимо снижал уровни лейкоцитов и тромбоцитов, с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAK2V617F* [44, 54].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания крови и назначению по показаниям антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами под контролем свертывающей системы.

Миелопролиферативные заболевания и беременность

Беременные пациентки с МПЗ должны наблюдаться и проходить родоразрешение в центрах с опытом ведения беременности у пациентов с заболеваниями системы крови в тесном сотрудничестве акушеров-гинекологами с гематологами. Терапевтические подходы при МПЗ и беременности зависят от статуса болезни пациенток и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из нижеперечисленных факторов, беременность имеет высокий риск осложнений у матери и у плода:

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери;
- предшествующие кровотечения по причине основного заболевания (МПЗ);
- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием;
- кровотечения до и после родов;
- тяжелая преэклампсия;
- идиопатическое невынашивание беременности в первом триместре (≥3);
- задержка роста плода;
- внутриутробная смерть или мертворождение (при отсутствии другой причины);

- отслойка плаценты;
- гипертромбоцитоз более 1000 х 10^9/л.

Алгоритм обследования во время беременности предусматривает:

- динамический контроль показателей периферической крови с исследованием числа тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели;
- исключение антифосфолипидного синдрома (волчаночный коагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, уровня гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности);
- УЗИ плаценты и плода двукратно в каждом триместре;
- допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного и кровотока в средней мозговой артерии плода с 22-й недели, каждые 4 недели;
- кардиотокография плода с 33 недели (в 33, 36, 38 недель).

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

Терапевтические возможности при МПЗ во время беременности включают:

- профилактическое антитромботическое лечение (антиагреганты, антикоагулянтную терапию);
- кровопускания при ИП;
- циторедуктивную терапию;
- коррекцию дефицитных состояний (препараты железа и витамины группы В (пиридоксин**, цианокобаламин**, фолиевая кислота**).

Уровень гематокрита необходимо поддерживать в нормальных пределах, соответствующих беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и тромбоцитов, во втором триместре, число которых вновь повышается в послеродовом периоде, создавая повышений риск развития тромбозов в первые шесть недель после родов. Тесный мониторинг числа клеток периферической крови важен в этот период. В случае приема пациенткой

циторедуктивных средств, для исключения тератогенных эффектов, гидроксикарбамид** или анагрелид должны быть постепенно отменены за 3 месяца до зачатия, то же приемлемо и для отцов. При необходимости продолжить терапию возможно назначение ИФНα**.

Основной препарат для лечения МПЗ во время беременности, действие которого направлено на снижение числа тромбоцитов, - это ИФНα**, безопасный во время беременности. Алгоритм назначения ИФНα** состоит в следующем:

- при тромбоцитозе более $600x10^9$/л ИФНα вводится в дозе 3 млн МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов на уровне 200–$300x10^9$/л;
- при тромбоцитозе более $400x10^9$/л, введение ИФНα продолжается, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск.

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

Если у матери или плода есть риск осложнений, применение НМГ показано в течение всей беременности и в течение шести недель после родов. Профилактические дозы НМГ при массе тела беременных 50-90 кг должны составлять: надропарин кальция 0,3 мл 1 раз в сутки, эноксапарин натрия** 40 мг (0,4мл) 1 раз в сутки) или далтепарин натрия по 5000 МЕ 2 раза в сутки. При массе беременных менее 50 кг дозы уменьшаются в два раза, при массе тела более 90 кг используются двойные дозы соответственно. В случае развития тромбозов используют лечебные дозы НМГ, которые в два раза больше профилактических. Помимо этого, показаниями для проведения антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией) являются: гиперкоагуляция, не характерная для определенного срока беременности, признаки активации внутрисосудистого свертывания крови, а также наличие дополнительных факторов тромбофилии высокого риска.

Перед родоразрешением всем беременным с МПЗ проводится профилактика тромбогеморрагических осложнений, включающая:

- прием препаратов ацетилсалициловой кислоты** прекращается за 2 недели до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства;
- ношение медицинского компрессионного белья при родоразрешении;
- регионарную анальгезию (в родах по желанию женщины) или анестезию (во время кесарева сечения), которые проводятся 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 прекращается за 24 ч до и возобновляется через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Тактика ведения послеродового периода заключается в следующем:

- ношение медицинского компрессионного белья в течение 6 недель после родов;
- все пациентки с МПЗ с нормальным и повышенным уровнем тромбоцитов должны получать ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-100 мг/сут;
- введение ИФНα** продолжается, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск;
- при наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске введение НМГ в профилактических дозах в течение 6 недель послеродового периода;
- грудное вскармливание возможно при проведении терапии НМГ, ИФНα**, но противопоказано при приеме других циторедуктивных средств (гидроксикарбамид**, анагрелид**).

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

При адекватно подобранном лечении возможны нормальное развитие беременности и течение родов. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПЗ не отличаются от аналогичных показателей в общей популяции [55].

Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
.	Выполнен сбор анамнеза (в том числе семейного и профессионального), жалоб пациента, оценка объективного статуса пациента (в основном – геморрагический синдром), оценка размера селезенки, наличие периферических и/или внутрибрюшных и внутригрудных лимфоузлов.	5	С
	Заполнен опросник МПН10	3	В
.	Выполнен клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов на анализаторе и по мазку	5	С
.	Выполнен биохимический анализ крови (концентрация сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, концентрация сывороточного ферритина)	5	С
.	Выполнено исследование уровня эритропоэтина крови (при диагностике ИП, в случае анемии при ЭТ и ПМФ)	5	С
.	Выполнено ультразвуковое исследования органов брюшной полости (определение размеров печени и селезенки)	5	С
.	Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением гистохимических методов	5	С
	Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации *JAK2V617F*	5	С
	Молекулярно-генетическое исследование крови у больных с отсутствием мутации JAK2V617F на наличие мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* (при диагностике ИП) на наличие мутаций генах *CALR, MPL* (при диагностике ЭТ, ПМФ)	5	С
.	При наличии показаний проведена циторедуктивная терапия	5	С

Список литературы

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):573-82. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8711.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных заболеваний *Клиническая онкогематология.* 2016; 9 (3): 314-325.
3. R.C.Skoda, A. Duek, J. Grisouard. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Experimental Hematology.* 2015; 43(8): 599-608 https://doi.org/10.1016/j.exphem.2015.06.007
4. Schischlik F., Kralovics R. Mutations in myeloproliferative neoplasms - their significance and clinical use. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(11):961-973. doi: 10.1080/17474086.2017.1380515. Epub 2017 Sep 25.
5. W. Vainchenker, Franc¸ois Delhommeau, Stefan N. Constantinescu, Olivier A. Bernard. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *BLOOD*, 2011. 118(7):1723-1735; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-292102
6. H. C. Hasselbalch, M. E. Bjørn. MPNs as Inflammatory Diseases: The Evidence, Consequences, and Perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:102476. doi: 10.1155/2015/102476.
7. Mehta J., Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):595-600. doi: 10.3109/10428194.2013.813500. Epub 2013 Jul 29.
8. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Монография. С-Пет. 2016; 298
9. WHO Classification of tumours of lymphoid and hematopoietic tissues. Lyon: IARC; 2017;585.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Myeloproliferative neoplasms version I.2020-May 21.2020
11. R. M. Emanuel, A. C. Dueck, H. L. Geyer, J.-J. Kiladjian, S. Slot, S. Zweegman,P. A.W. te Boekhorst, S. Commandeur, H. C. Schouten, F. Sackmann, A. K. Fuentes, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol.* 2012; 30(33): 4098–4103. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3863

12. Vannucchi A. M., T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, J. Thiele, Buske C. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015; 26 (5): 85-99.
13. Agarwal M. B., Malhotra H., Chakrabarti P., Varma N., Mathews V., Bhattacharyya J., T. Seth, K. Gayathri, H. Menon, P. G. Subramanian, A. Sharma, M. Bhattacharyya, J. Mehta, A. K. Vaid, S. Shah, S. Aggarwal, P. K. Gogoi, U. Agarwal, Varma. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015; 36(1): 3–16. doi: 10.4103/0971-5851.151770
14. 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
15. 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.
16. Шихбабаева Д.И. Значение клинических и молекулярно-генетических факторов в стратификации рисков у больных истинной полицитемией. 2017. Канд.диссертация. 113
17. Hoffman R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice E-Book 7th edition 2017 https://books.google.de/books?isbn=0323509711
18. Toros A. B., Gokcay S., Cetin G., Ar M. C., Karagoz Y., Kesici B. Portal Hypertension and Myeloproliferative Neoplasms: A Relationship Revealed. *ISRN Hematol.*Volume 2013, Article ID 673781, 5 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/673781
19. Pieri L., Guglielmelli P., Vannucchi A. M. Chronic Myeloproliferative Neoplasms: a Collaborative Approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010; 2(2): e2010017. Published online 2010 Jun 21. doi: 10.4084/MJHID.2010.017
20. 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
21. Michiels J. J., Berneman Z., Schroyens W. et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of

thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:589—604.

22. 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.
23. 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-definedessential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015;5:e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.
24. 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.
25. Passamonti F., Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, Tefferi A. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia inprimary myelofibrosis. *Blood.* 2010;116(15):2857-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415.
26. 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.
27. R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia, A. Masciulli, M. Rosaria Mennitto, T. Barbui The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients With Polycythemia Vera. *Thrombosis.* 2011;2011:794240. doi: 10.1155/2011/794240. Epub 2011 May 17.
28. A. Tefferi, Tiziano 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

29. Меликян А. Л., Туркина А. Г., Ковригина А. М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017; 1:25—60.
30. Инструкция по медицинскому применению препарата. Jakavi (ruxolitinib): SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf

31. 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.
32. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European Leukemia Net consensus conference. *Blood* 2009;113(20):4829-4833.
33. Alvarez-Larran A., Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood.* 2010;116:1205–10.
34. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev.* 2003; 2: 15–28
35. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1551-1560. doi: 10.1002/ajh.25230.
36. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. *Ann Hematol.* 2017;96(4):531-535. doi: 10.1007/s00277-016-2785-9.
37. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica.* 2019;104(4):659-668. doi: 10.3324/haematol.2018.206151.
38. Nicolaus Kröger, Toni Giorgino, Bart L Scott, Markus Ditschkowski, Haefaa Alchalby, Francisco Cervantes, et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation on Survival of Patients Less Than 65 Years of Age With Primary Myelofibrosis. Blood 2015;125(21):3347-50; doi: 10.1182/blood-2014-10-608315. Epub 2015 Mar 17.
39. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(6):958-964. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.03.002.
40. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon-α2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica*. 2018;103(3):438-446. doi: 10.3324/haematol.2017.181297.
41. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Alvarez-Larrán A, Fox ML, García-Gutiérrez V, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Mata-Vázquez MI,

Raya JM, Estrada N, García S, Kerguelen A, Durán MA, Albors M, Cervantes F. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2017;98(4):407-414. doi: 10.1111/ejh.12846.

42. Cervantes F., Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol.* 2005;129(6):771-5.
43. Al-Ali H. K., Griesshammer M., le Coutre P., Waller C. F., Liberati A. M., Schafhausen P., Tavares R., Giraldo P., Foltz L., Raanani P., Gupta V., Tannir B., Ronco J. P., Ghosh J., Martino B., Vannucchi A. M. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica.* 2016;101(9):1065–1073.
44. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):156.
45. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein M.N. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000;95(7):2226-33.
46. Меликян А. Л., Колосова Л. Ю., Соколова М. А., Ковригина А. М., Силаев М. А., Гилязитдинова Е. А., Гемджян Э. Г., Карагюлян С. Р. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Тер.архив.* 2013.8, 69-76.
47. Nicolosi M, Mudireddy M, Patnaik MM, Gangat N, Pardanani A, Tefferi A. A retrospective survey of exposure history to chemotherapy or radiotherapy in 940 consecutive patients with primary myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2018;93(4):E103-E107. doi: 10.1002/ajh.25037.
48. Isidori A, Borin L, Elli E, Latagliata R, Martino B, Palumbo G, Pilo F, Loscocco F, Visani G, Cianciulli P. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. *Blood Rev.* 2018;32(6):473-479. doi: 10.1016/j.blre.2018.04.004.
49. Quintás-Cardama A[1], Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760-6. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548.
50. Mesa RA[1], Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010;116(22):4436-8. doi: 10.1182/blood-2010-05-287417.

51. A. Tefferi, F. Cervantes, R. Mesa, F. Passamonti, S. Verstovsek, A.M. Vannucchi, J. Gotlib, B. Dupriez, Animesh Pardanani, Claire Harrison, Ronald Hoffman, Heinz Gisslinger, Nicolaus Kröger, Juergen Thiele, Tiziano Barbui and Giovanni Barosi Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013 122:1395-1398; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-488098
52. Scherber RM[1], Mesa RA[2]. Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):118-126. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.118.
53. Pedersen KM, Zangger G, Brochmann N, Grønfeldt BM, Zwisler AD, Hasselbalch HC, Tang LH. The effectiveness of exercise-based rehabilitation to patients with myeloproliferative neoplasms-An explorative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(5):e12865. doi: 10.1111/ecc.12865.
54. Samuelson, Bethany T.; Vesely, Sara K.; Chai-Adisaksopha, Chatree; Scott, Bart L.; Crowther, Mark; Garcia, David The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2016; 27 (6): 648-652 doi: 10.1097/MBC.0000000000000446
55. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. *Современная онкология.* 2008. 10(3).68-69

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

1. Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, член Национального гематологического общества.
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, профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ А.М. Ковригина, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество патологоанатомов», Российского профессионального общества онкогематологов.
4. Шуваев Василий Анатольевич, кандидат медицинских наук, руководитель гематологического центра ГКБ им В.В. Вересаева (Москва), ведущий научный сотрудник ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург)
5. Морозова Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П.Павлова
6. Ломаиа Ельза Галактионовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения 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-акушер-гинеколог.

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

A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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 3 млн МЕ через день, подкожно
	#Пегилированный интерферон альфа-2a**	180 мкг 1раз в неделю, подкожно
	#Пегилированный интерферон альфа-2b**	0,5 мл (при массе тела 54-66 кг), 0,6 мл (при массе тела 67-80 кг), 0,8 мл (при массе тела 81 – 106 кг), 1 мл (при массе тела 107-133 кг) 1 раз в неделю, подкожно
	Гидроксикарбамид**	500 – 2000 мг 1 раз в день, однократно
Непереносимость или резистентность гидроксикарбамида	Руксолитиниб**	По 10 мг 2 раза в день
Возраст > 70 лет	Бусульфан**	По 2-4 мг до суммарной дозировки 200 мг.

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 ≥ 100×10^9 /л	Коррекции дозы не требуется
Концентрация гемоглобина 100 - <120 г/л и количество тромбоцитов 75 - $<100\times10^9$/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 - $<75\times10^9$/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 $<50\times10^9$/л	Приостановление применения

Таблица 3 Лечение эссенциальной тромбоцитемии

Первая линия терапии	Интерферон альфа-2b**	По 3 млн МЕ через день, подкожно
	#Пегилированный интерферон альфа-2а**	45 - 180 мкг 1раз в неделю, подкожно
	#Пегилированный интерферон альфа-2b**	0,5 мл (при массе тела 54-66 кг), 0,6 мл (при массе тела 67-80 кг), 0,8 мл (при массе тела 81 – 106 кг), 1 мл (при массе тела 107-133 кг) 1 раз в неделю, подкожно
	Гидроксикарбамид**	По 500 мг 2 раз в день с индивидуальным подбором до достижения эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей содержание тромбоцитов менее 600 х 10^9/л, оптимально между 150 х 10^9/л и 400 х 10^9/л.
Непереносимость или резистентность первой линии терапии	Анагрелид**	Начальная дозировка 1 мг в день с индивидуальным подбором до достижения минимальной эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей содержание тромбоцитов менее 600 х 10^9/л, оптимально между 150 х 10^9/л и 400 х 10^9/л.
Возраст > 70 лет	Бусульфан**	По 2-4 мг до суммарной дозировки 200 мг.

Таблица 4 Начальная доза руксолитиниба при лечении миелофиброза

Тромбоциты	Доза руксолитиниба
>200·10^9/л	по 20 – 25 мг 2 раза в день
100–200·10^9/л	по 15 мг 2 раза в день
50–100·10^9/л	по 5 мг 2 раза в день

Таблица 5. Выбор дозировки руксолитиниба при возобновлении терапии.

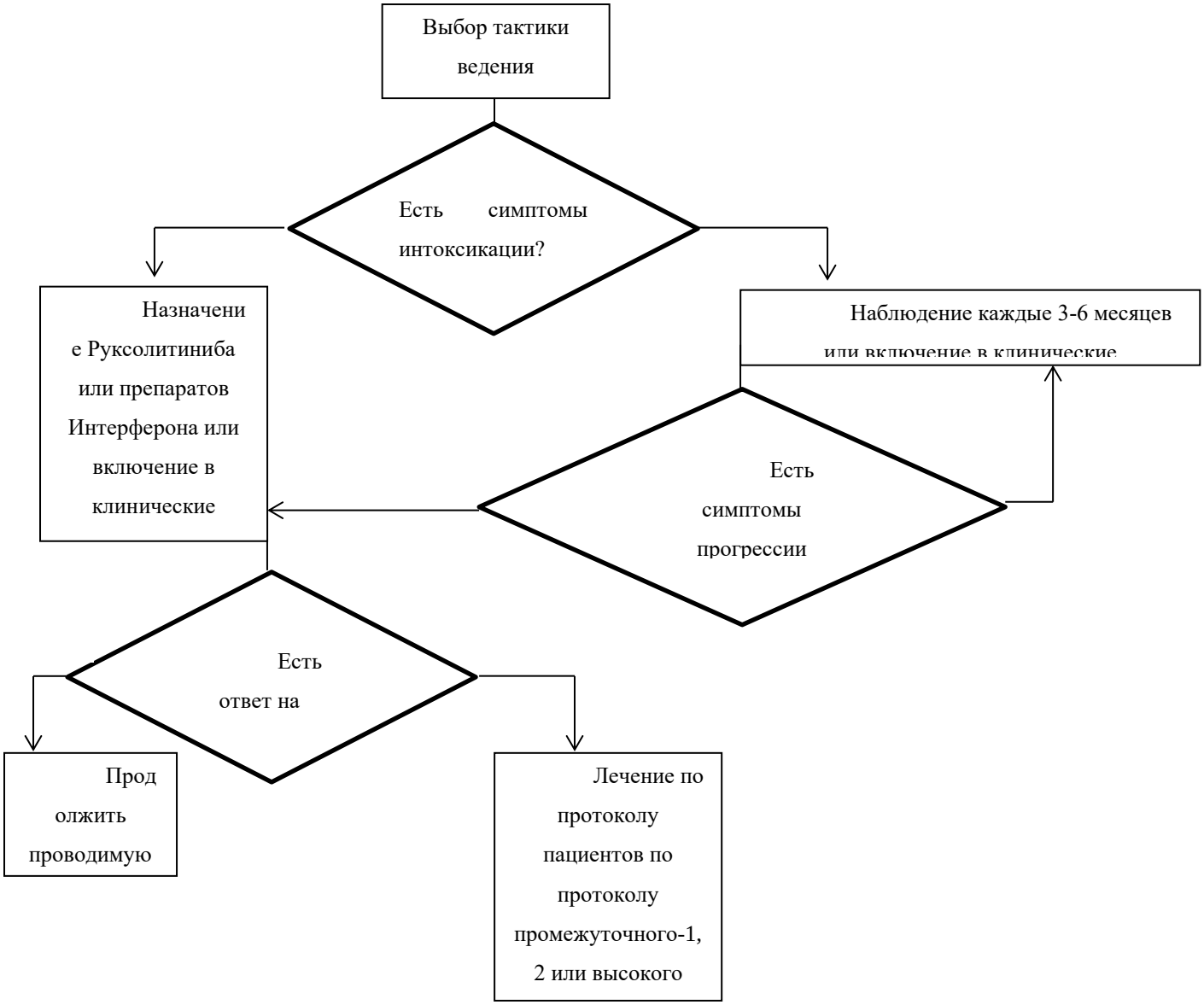
Количество тромбоцитов	Доза препарата при возобновлении терапии
125×10^9/л и более	20 мг 2 раза в день
100 – менее 125×10^9/л	15 мг 2 раза в день
75 – менее 100×10^9 /л	10 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее, при сохранении количества тромбоцитов, возможно увеличение до 15 мг 2 раза в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

Таблица 6 Доза препарата руксолитиниб при снижении числа тромбоцитов.

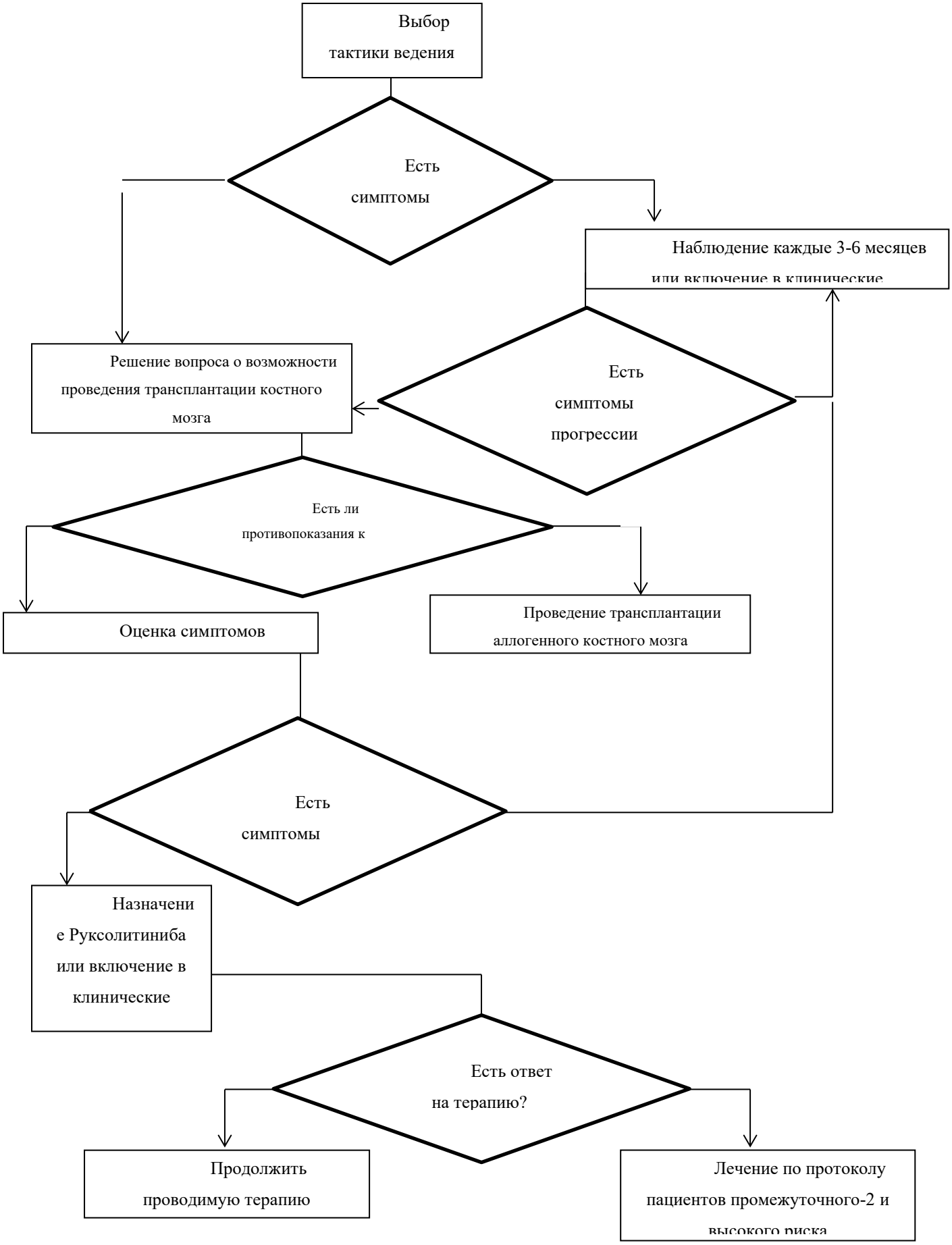
	Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов				
Тромбоциты	25 мг 2 раза в день	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день
	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы
100 – менее 125x10^9/л	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений	Без изменений
75 – менее 100×10^9 /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 75×10^9 /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 50×10^9 /л и геморрагический синдром	Приостановление	Приостановление	Приостановление	Приостановление	Приостановление

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

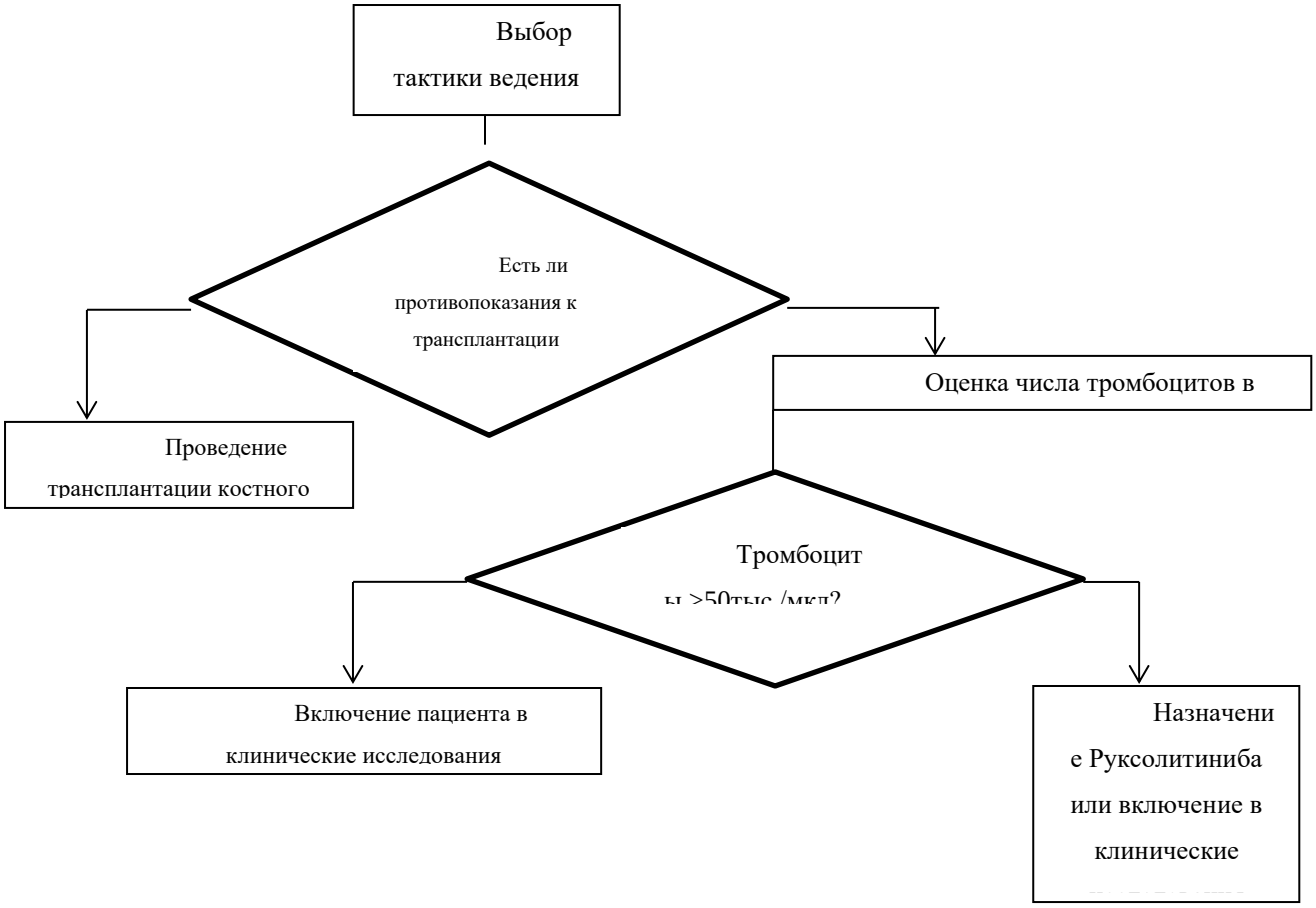
Блок-схема 1. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом низкого риска



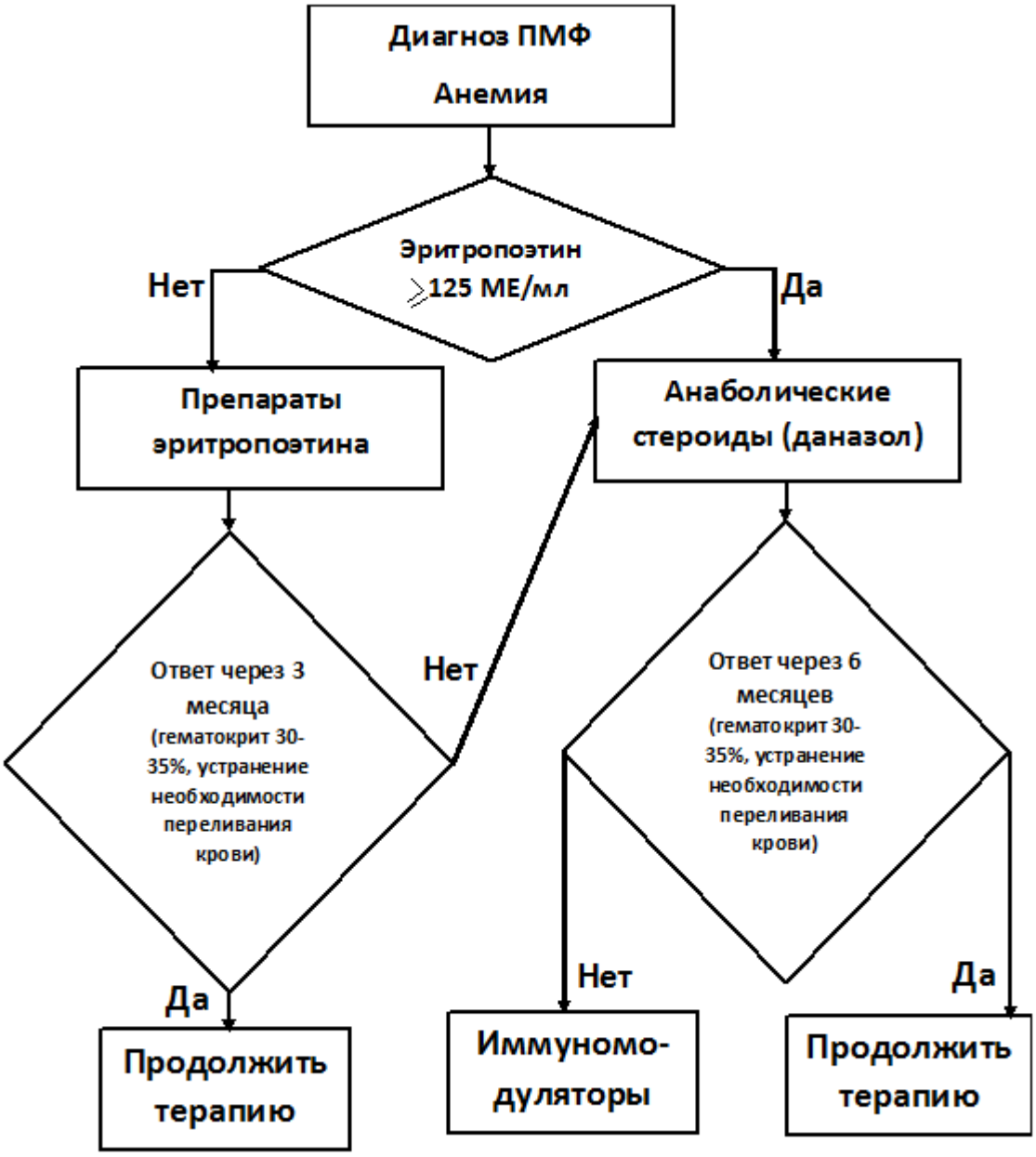
Блок-схема 2. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом промежуточного-1 риска



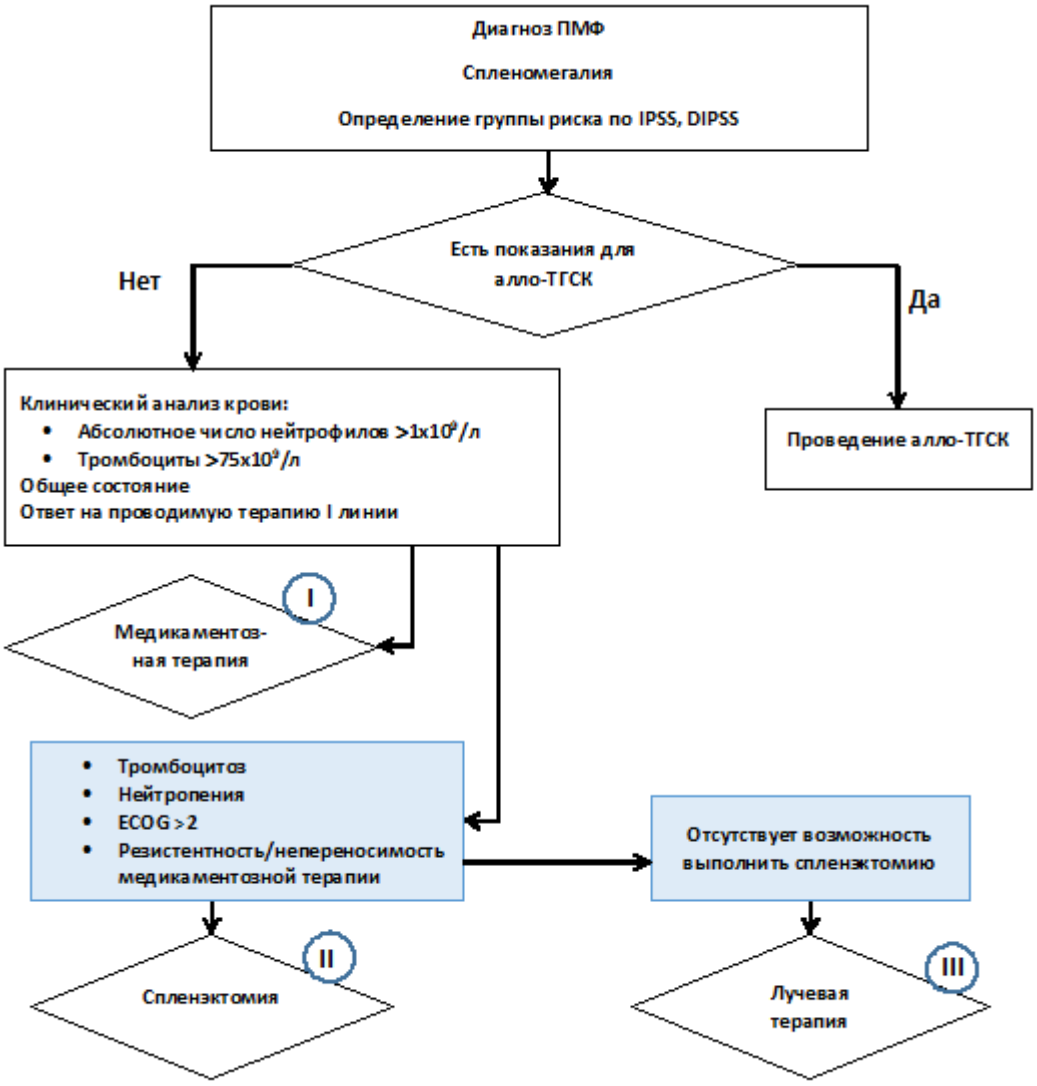
Блок-схема 3. Алгоритм подбора терапии у пациентов с первичным миелофиброзом промежуточного-2 и высокого риска



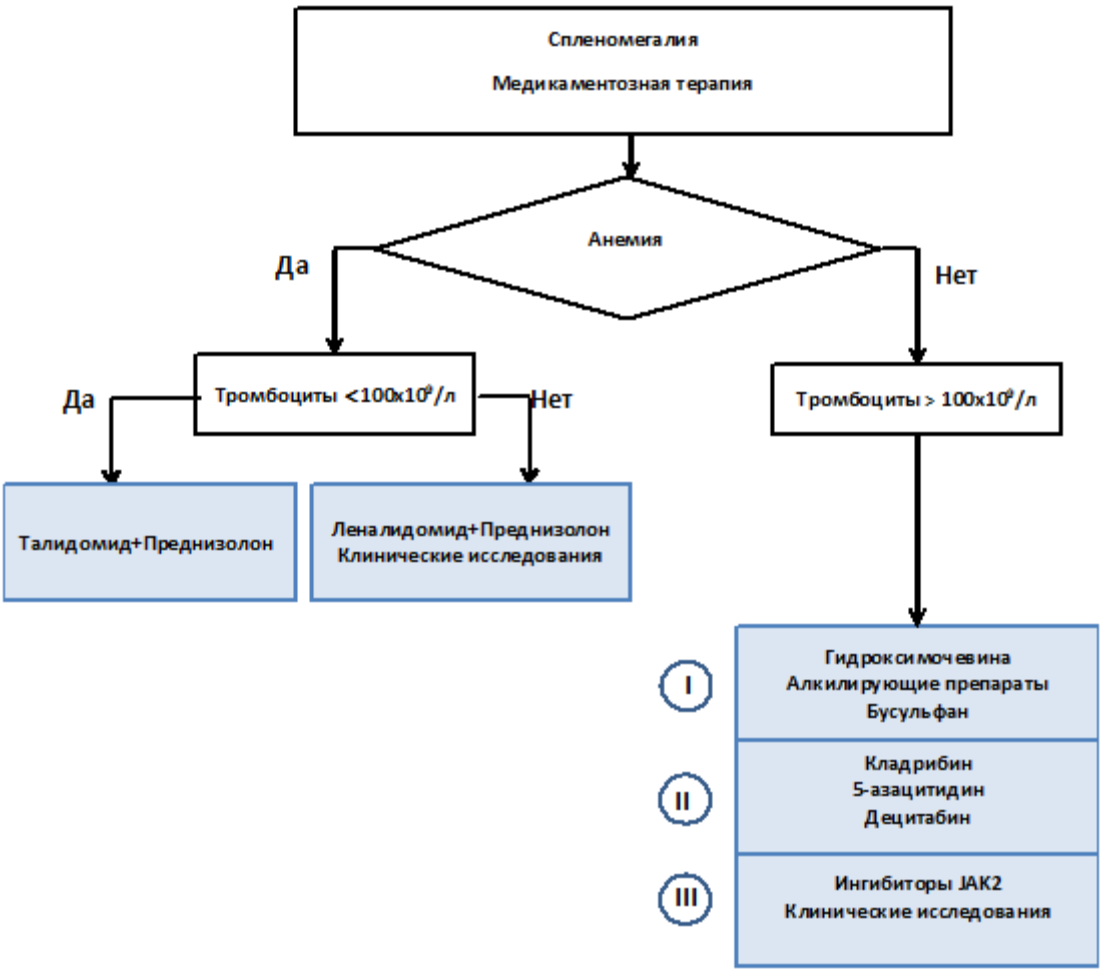
Блок-схема 4. Алгоритм терапии анемического синдрома у пациентов с ПМФ



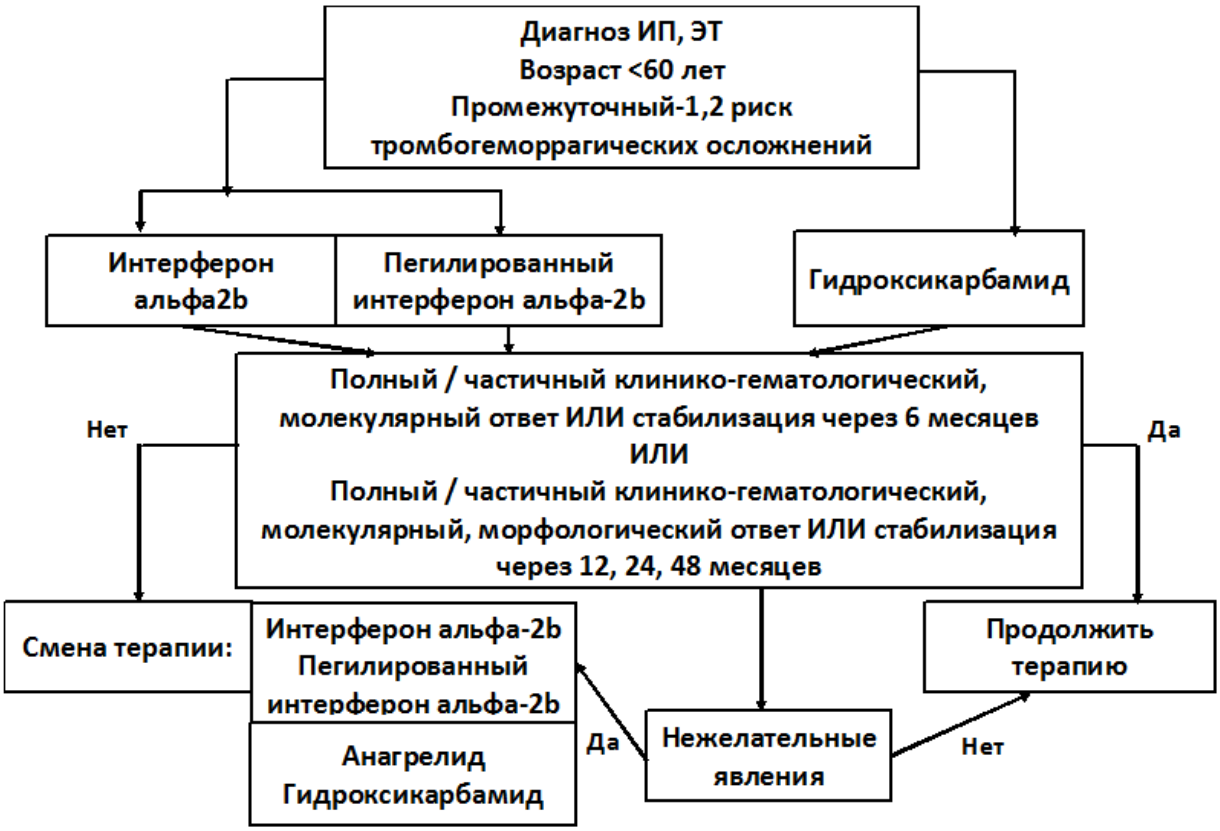
Блок-схема 5. Алгоритм лечения спленомегалии у пациентов с ПМФ



Блок-схема 6. Алгоритм лечения массивной спленомегалии у пациентов с ПМФ с анемией



Блок-схема 7. Алгоритм терапии молодых пациентов с ИП и ЭТ



Приложение В. Информация для пациента

Диагноз Ph-негативных МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, 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 МПЗ нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения варьируется от 1 – до 3-4 раз в год.

Терапия всех Ph-негативных МПЗ 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 Ph-негативными МПЗ может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1 Опросник МПН10

Название на русском языке: МПН10

Оригинальное название (если есть): MPN10

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
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
ЧТОБЫ ПОЛУЧИТЬ ЧЕТКУЮ ОБЩУЮ КАРТИНУ СВОЕГО САМОЧУВСТВИЯ, ВЫ МОЖЕТЕ СЛОЖИТЬ ВСЕ БАЛЛЫ И РАССЧИТАТЬ ОБЩИЙ РЕЗУЛЬТАТ. ВСЕГО:	

Ключ (интерпретация): Обработка данных по опроснику MPN10 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 Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП

Факторы	**Риск тромбозов**	**Частота тромбозов, % в год**
Возраст < 65 лет, нет тромбозов в анамнезе	Низкий	2,5%
Возраст ≥ 65 лет, нет тромбозов в анамнезе ИЛИ возраст < 65 лет, тромбозы в анамнезе	Промежуточный	5%
Возраст ≥ 65 лет, тромбозы в анамнезе	Высокий	10,9%

Гипертромбоцитоз (более 1000x10^9/л) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда.

Приложение Г3 Шкала оценки общей выживаемости больных ИП

Для оценки общей выживаемости пациентов с ИП в 2013 г была предложена прогностическая система, где неблагоприятным прогностическим факторам присваивался балл:

Критерий	Прогностическое значение
возраст ≥ 67 лет	5 баллов
возраст 57–66 лет	2 балла
лейкоциты ≥15 × 10^9/л	1 балл
венозные тромбозы	1 балл

По сумме баллов все пациенты разделены в 3 группы: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1 или 2 балла), высокий риск (≥3 балла). 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 Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)

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
*JAK2*V617F	2 балла
Низкий риск - 0 или 1 балл Промежуточный риск - 2 балла Высокий риск - 3 и более баллов	

Приложение Г5 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ (International Prognostic Scoring System, IPSS)

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1
Уровень лейкоцитов более $25x10^9$/л	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
0 балов - низкий риск; 1 балл – промежуточный-1 риск; 2 балла – промежуточный-2 риск; 3 балла или более – высокий риск.	

Приложение Г6 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	2
Уровень лейкоцитов более $25x10^9$/л	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
0 балов - низкий риск; 1 - 2 балла – промежуточный-1; 3 - 4 балла – промежуточный-2; 5 - 6 баллов или более – высокий риск.	

Приложение Г7 Международная шкала оценки прогноза при ПМФ (Dynamic International Prognostic Scoring System+, DIPSS+)

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст более 65 лет	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1
Уровень лейкоцитов более $25x10^9$/л	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1
Тромбоциты $<100x10^9$/л	1
Необходимость переливания эритроцитов	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23	1

0 балов - 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 ≤400 x 10^9 /л 3. Лейкоциты ≤10 x 10^9 /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 (*JAK2*V617F и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ. Может применяться только для пациентов с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании	Снижение ≥ 50 % от уровня при первоначальном исследовании у пациентов с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании или снижение ≥ 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 ≤400 x 10^9 /л
	2 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль) 3 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ) 4 Лейкоциты ≤10 x 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 ≤600 x 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 ≥50% при размерах ≤10 см ниже реберной дуги или снижение размеров селезенки ≥30% при размерах ≥10 см ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки ≥50% при размерах ≤10 см ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки ≥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≥20г/л, но ≤120г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности ≥50% в трансфузиях	Снижение Hb≥20г/л или возникновение зависимости от трансфузий Или повышение потребности ≥50% в трансфузиях для пациентов, нуждающихся в гемотрансфузиях
Лейкоциты	4 – 10 x 10^9/л	Снижение ≥50% без нормализации при лейкоцитозе >20 x 10^9/л или повышение	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

		более чем на 1 х 10^9/л без нормализации при лейкопении <4 х 10^9/л	
Тромбоциты	150 – 450 х 10^9/л	Снижение ≥50% без нормализации при тромбоцитозе >800х10^9/л или повышение ≥50х10^9/л без нормализации при тромбоцитопении <100х10^9/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
Анамнез	При первичном обращении пациента
Физикальное обследование	При каждом обращении
Опросник МПН10	Еженедельно (пациент заполняет опросник самостоятельно)
Общий (клинический) анализ крови с определением гематокрита, с подсчетом лейкоцитарной формулы	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина
Биохимические показатели (общий белок, мочевина, креатинин, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, триглицериды, ЛДГ, СРБ, гомоцистеин)	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 (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, антитромбин III, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов)	На момент установления диагноза. Далее - по клиническим показаниям
Молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии (F2, F5, F7, F13A1, PAI1, MTHFR, MTR, MTRR)	Однократно в случае тромботических событий в анамнезе, отягощенном семейном анамнезе
Обмен железа (ферритин, сывороточное железо)	С диагностической целью, затем при развитии анемии, снижении уровня гемоглобина на 20 г/л от исходного уровня, при появлении клинических признаков тканевого дефицита железа.
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени,	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год и дополнительно по показаниям

селезенки, оценкой портального кровотока	
УЗИ - допплерография сосудов портальной системы	При подозрении на тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены. При подтверждении тромбоза – не реже 1 раза в 12 месяцев, чаще – по клиническим показаниям.
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение уровня сывороточного ЛДГ, появление спленомегалии).