

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «9» июля 2015 года
Протокол № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Первичный миелофиброз у взрослых.

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

D 47.1 – первичный миелофиброз.

4. Дата разработки протокола: 2015 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

* – препараты, закупаемые в рамках разового ввоза

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛаТ – аланинаминотрансфераза

Алло-ТГСК – алогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Алло-ТКМ – алогенная трансплантация костного мозга

АСаТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БФ – бластная фаза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ИП – истинная полицитемия

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

МПО – миелопероксидаза

МНО – международное нормализованное отношение

НЭ – нафтилэстераза

ОАК – общий анализ крови

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
 ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
 ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз
 ПМФ – первичный миелофиброз
 пост-ИПМФ – МФ, развившийся после Истинной Полицитемии
 пост-ЭТМФ – МФ, развившийся после Эссенциальной Тромбоцитемии
 ПСА – простатический специфический антиген
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 ТВ – тромбиновое время
 УЗДГ – ультразвуковая доплерография
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВ – фракция выброса
 ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
 ХМЛ – хронический миелобластный лейкоз
 ХФ – хроническая фаза
 ЧД – частота дыхания
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 CIC ASCT – аллогенная трансплантация костного мозга со стандартным режимом кондиционирования
 DIPSS – International Prognostic Scoring System (Международная шкала оценки прогноза)
 FAB– классификация – франко-американско-британская классификационная система
 FISH – флюоресцентная in situ гибридизация
 HLA – система лейкоцитарных антигенов человека
 IPSS – International Prognostic Scoring System (Международная шкала оценки прогноза)
 RIC ASCT - аллогенная трансплантация костного мозга с редуцированным режимом кондиционирования

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, онкологи, гематологи.

Шкала уровней доказательности [1]

Уровень доказательности	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований

	случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Первичный миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией BCR-ABL1 – негативных стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепато-спленомегалией как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкемической прогрессией, невысокой выживаемостью [2]

9. Клиническая классификация: [2]

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

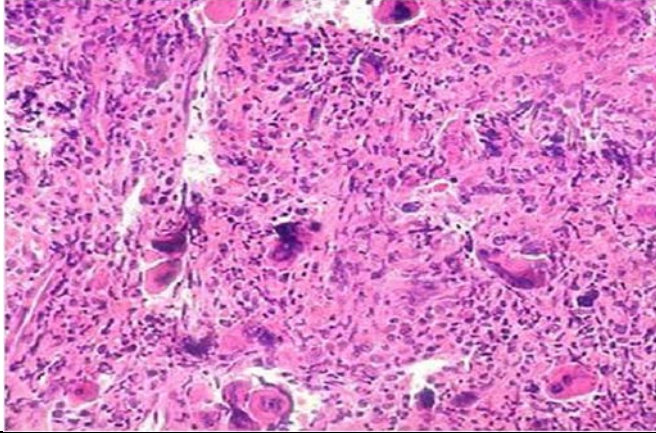
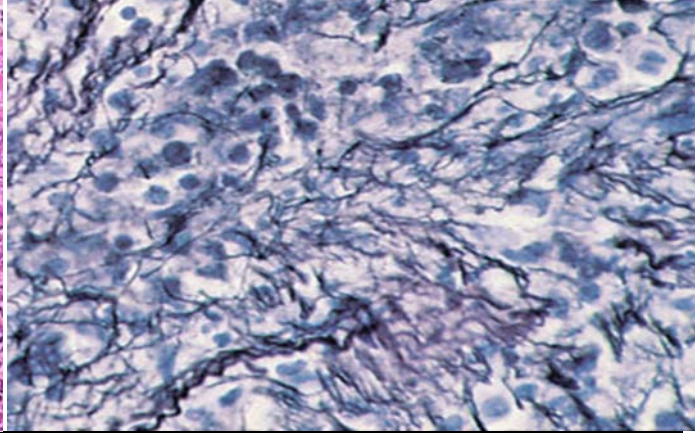
Хроническая фаза является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90%) впервые выявленных больных. Наиболее характерными признаками являются изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных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

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

Морфологически выделяют пре-фиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальная диагностика между ними должна проводиться на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга.

Трансформация пре-фиброзной/ранней стадии в фиброзную отмечается в 65% наблюдений в течение 4,2 лет, трансформация в острый лейкоз отмечается в 5-30% наблюдений. Вместе с тем, пре-фиброзная/ранняя стадия ПМФ может сохраняться без прогрессии в фиброзную стадию в течение 10 и более лет.

Характеристика морфологических стадий ПМФ.

Пре-фиброзная/ранняя стадия	Фиброзная стадия
Характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (по Европейской системе градации MF-0, MF-1).	Характеризуется ретикулиновым или коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом, редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоза.
	

Прогностические индексы

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше[3,4]

При постановке диагноза и в процессе лечения больных с ПМФ необходимо учитывать прогностические факторы, определяющие длительность жизни и прогноз пациентов.

Ниже приведены шкалы оценки прогноза МФ:

Признак	Подсчет риска по системе стратификации IPSS ¹⁷	Подсчет риска по системе стратификации DIPSS ^{18,19,20}	Подсчет риска по системе стратификации DIPSSPlus ²¹
Возраст более 65 лет	1	1	1
Уровень гемоглобина менее 100г/л	1	2	2
Уровень лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Бласты в периферической крови равно или более 1%	1	1	1
Конституциональные симптомы	1	1	1
Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Необходимость переливания эритроцитов		1	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23			1
Группы риска	• 0 баллов - низкий риск	• 0 баллов - низкий риск	• 0 баллов - низкий риск
	• 1 балл - промежуточный 1	• 1 - 2 балла - промежуточный 1	• 1 балл - промежуточный 1
	• 2 балла - промежуточный 2	• 3-4 балла - промежуточный 2	• 2 - 3 балла - промежуточный 2

	• 3 балла или более – высокий риск	• 5 - 6 балла или более – высокий риск	• 4 балла или более – высокий риск
	Система IPSS (International Prognostic Scoring System) служит для определения прогноза на момент постановки диагноза	Система Dynamic IPSS (DIPSS) способна предсказывать риск трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза	Система стратификации DIPSS+ позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации

Согласно группе риска можно определить относительную медиану выживаемости.[5]

Группа риска	Шкала IPSS		Шкала DIPSS		Шкала DIPSS+	
	Признак (n)	Медиана выживаемости (годы)	Признак (n)	Медиана выживаемости (годы)	Признак (n)	Медиана выживаемости (годы)
Низкий	0	11,3	0	Не достигнута	0	15,4
Промежуточный-1	1	7,9	1-2	14,2	1	6,5
Промежуточный-2	2	4,0	3-4	4	2-3	2,9
Высокий	≥3	2,3	5-6	1,5	≥4	1,3

10. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленный ПМФ;
- фебрильная нейтропения;
- геморрагический синдром.

Показания для плановой госпитализации:

- необходимость продолжения программной химиотерапии.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне [2]:

- общий анализ крови развернутый с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов);
- гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, гребень подвздошной кости);
- биохимический анализ крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная

фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор), сывороточное железо, ферритин, трансферрин, фолиевая кислота, витамин В12, эритропоэтин;

- миелограмма.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне [2]:

- определение уровня гаптоглобина;
- проба Кумбса при наличии признаков гемолиза, определение антител к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, миелокариотам, исключение иммунной природы цитопений;
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови методом FISH;
- коагулограмма (АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетическое исследование;
- HLA-типирование у молодых пациентов с промежуточным 2 и высоким риском по системам IPSS, DIPSS+ для решения вопроса о возможности проведения алло-ТКМ;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусного герпеса – группы;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у женщин - малого таза;
- фиброгастродуоденоскопия;
- рентгенография трубчатых костей;
- рентгенография органов грудной клетки.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию [2]:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма;
- группа крови и резус-фактор
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, ЛДГ, С-реактивный белок);
- УЗИ органов брюшной полости и селезенки;
- УЗИ органов малого таза – для женщин.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [2]:

- общий анализ крови развернутый с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного роста (нарушение созревания

нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов);

- гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, гребень подвздошной кости);
- биохимический анализ крови: (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор), сывороточное железо, ферритин, трансферрин, фолиевая кислота, витамин В12, эритропоэтин);
- миелограмма;
- группа крови и резус фактор.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [2]:

- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ
- исследование вязкости крови;
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови методом FISH: качественная на наличие мутации JAK2V617F; при положительном результате определение аллельной нагрузки мутантного JAK2V617F и «дикого» типов JAK2 гена методом real-time ПЦР (необходимо помнить, что только у 45-68% пациентов с ПМФ определяется JAK2 V617F мутация, ее отсутствие не исключает миелофиброз);
- HLA типирование;
- определение мутаций в экзоне 12 гена JAK2, генах MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2 у JAK2V617F отрицательных больных;
- определение уровня гаптоглобина с целью определения активности гемолиза;
- проба Кумбса при наличии признаков гемолиза, определение антител к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, миелокариотам, исключение иммунной природы цитопений;
- коагулограмма (АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетическое обследование на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин, консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- HLA-типирование у молодых пациентов с промежуточным 2 и высоким риском по системам IPSS, DIPSS+ для решения вопроса о возможности проведения алло-ТКМ;
- проба Реберга-Тареева;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), щитовидная железа, у мужчин - предстательной железы, у женщин - малого таза;
- ЭКГ;
- ЭХО – кардиография;

- фиброгастродуоденоскопия;
- рентгенография трубчатых;
- рентгенография органов грудной.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 Жалобы на[2-4]:

- слабость;
- потливость;
- утомляемость;
- субфебрилитет;
- познабливание;
- боли в костях или суставах;
- снижение массы тела;
- геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже;
- эпистаксис;
- меноррагии;
- повышенная кровоточивость.

Анамнез: следует обратить внимание на:

- длительно сохраняющуюся слабость;
- быстрая потеря веса
- быструю утомляемость;
- частые инфекционные заболевания;
- повышенную кровоточивость;
- появление геморрагических высыпаний на коже и слизистых оболочках.

12.2 Физикальное обследование[2-5]:

Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов^{7,8,9}.

- синдром опухолевой интоксикации – прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации – боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением селезенки, гепатомегалия, при длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани

конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;

- анемический синдром – общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения – тромбозы и тромбоэмболии сосудов различных органов и тканей, тромбофлебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ, служат поводом к обследованию и установлению диагноза ПМФ;
- синдромы 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).

12.3 Лабораторные исследования:

Согласно классификации ВОЗ, диагноз ПМФ основан на сочетании клинических, морфологических, молекулярных, цитогенетических характеристик [6]. Критерии подразделяются на большие и малые. Для установления диагноза необходимо наличие трех больших и не менее двух малых критериев.

Критерии ПМФ:

Большие критерии	Малые критерии
1. Пролиферация и атипия** мегакариоцитов, сочетающаяся с ретикулиновым /иликоллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ).	1.Повышение активности ЛДГ
2.Отсутствие критериев других миелопролиферативных заболеваний (нр, ИП, BCR/ABL1+ХМЛ, МДС).	2.Пальпируемая селезенка
3.Обнаружение клональных маркеров (нр, MPLW515K/L, JAK2V617F) или отсутствие признаков реактивного миелофиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)	3.Лейкоэритробластоз
	4.Анемия

	5. Конституциональные симптомы (проливные ночные поты, потеря веса >10% в течение 6 месяцев, необъяснимая лихорадка >37,5°C или диффузная боль в костях)***
Для постановки диагноза ПМФ необходимо наличие всех трех больших и двух малых критериев!!!	
**От малых до крупных мегакарицитов с незрелой морфологией – нарушенным ядерноцитоплазматическим соотношением, атипичными гиперхромными гипобулярными/уродливыми ядрами, с формированием рыхлых и плотных кластеров.	
***Согласно классификации ВОЗ к малым критериям относят 1-4	

Помимо диагностических критериев ВОЗ возможно применение диагностических критериев Campbell & Green и Итальянской Объединенной Исследовательской группы:

ВОЗ, 2008		Campbell & Green, 2006		Italian Cooperative Study Group, 1999	
Необходимые критерии для постановки диагноза					
A1-A3 и только 2 любых В		A1 + A2 и только 2 любых В		A1-A3 и только 2 любых В или A1-A2 и 4 любых В	
Критерии группы А					
A1	Мегакариоцитарная атипия и фиброз или мегакариоцитарная атипия, повышенная гранулоцитарная клеточность или пониженная эритроидная клеточность без фиброза	A1	Ретикулин 3 ст (по шкале 0-4)	A1	Диффузный фиброз костного мозга
A2	Отсутствуют ВОЗ критерии для ИП, ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных заболеваний	A2	Патогенетическая мутация (н-р: JAK2 или MPL) или отсутствие BCR-ABL1	A2	Отсутствие BCR-ABL1
A3	Приобретенные мутации или клональный маркер или отсутствие причины реактивного фиброза			A3	Пальпируемая спленомегалия
Критерии группы В					
B1	Лейкоэритроblastоз	B1	Пальпируемая спленомегалия	B1	Дакриоциты***
B2	Повышение активности ЛДГ	B2	Необъяснимая анемия	B2	Циркулирующие незрелые миелоидные клетки
B3	Анемия*	B3	Дакриоциты	B3	Циркулирующие эритробласты
B4	Пальпируемая спленомегалия	B4	Лейкоэритроblastоз	B4	Мегакариоцитарная атипия
		B5	Конституциональные симптомы**	B5	Экстрамедуллярный гематопоз
		B6	Экстрамедуллярный гематопоз		

*Гемоглобин 115 г/л для мужчин; <100 г/л для женщин;

**** Потеря веса >10% в течение 6 месяцев, проливные поты или диффузная боль в костях.**

***** Эритроциты в форме слезы или капли.**

12.4 Инструментальные исследования [2,6]:

- **УЗИ:** органов брюшной полости увеличение размеров печени, селезенки, сосудов портальной системы, артерий почек.
- **Фиброгастродуоденоскопия:** при признаках портальной гипертензии для исключения варикозного расширения вен пищевода и желудка;
- **Рентгенография трубчатых костей:** для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии;
- **Рентгенография органов грудной клетки:** для исключения вторичной миелофиброза на фоне хронических заболеваний и новообразований легких
- **ЭКГ:** нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце;
- **ЭхоКГ:** признаки сердечной недостаточности (ФВ < 60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.

Показания для консультации узких специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром;
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров;
- Ревматолог – синдром Свита;

- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямомантиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

12.5 Дифференциальный диагноз. [7]

Диагноз	ХМЛ	ПМФ	ИП
Селезенка	увеличена	значительно увеличена	немного, умеренно увеличена
Число лейкоцитов	$50 \times 10^9/\text{л}$ и выше	$20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$	$10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	норма, повышенное	норма, повышенное или пониженное	норма, повышенное, редко – пониженное
Ph-хромосома	обнаруживается	не обнаруживается	не обнаруживается
Мутация гена JAK2V617F	не обнаруживается	обнаруживается в 40–50 % случаев	обнаруживается в 90–95 % случаев
Содержание щелочной фосфатазы в лейкоцитах	низкое, в отдельных случаях норма или повышенное	повышенное, в редких случаях норма или повышенное	повышенное
Содержание витамина В 12 в сыворотке крови	высокое	нормальное или несколько сниженное	нормальное или повышенное
Миелограмма	костный мозг богат клеточными элементами, преобладание незрелых форм гранулопоэза, сужение красного ростка	бедность клеточными элементами, преобладание зрелых форм гранулопоэза	расширение всех 3 ростков гемопоэза
Трепанобиопсия	миелоидная гиперплазия с преобладанием незрелых гранулоцитов	– полиморфный состав костного мозга, мегакарицитоз; – очаговый фиброз, клеточный костный мозг, мегакарицитоз; – диффузный миелофиброз, вытеснение деятельного	расширение всех 3 ростков гемопоэза

		костного мозга; – сочетание миелофиброза с остеосклерозом	
--	--	--	--

13. Цели лечения:

- контроль болезни: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости.
- облегчение симптоматики: улучшение качества жизни (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации).
- предупреждение осложнений.

14. Тактика лечения:

Терапия ХФ ПМФ, как правило, проводится с помощью лекарственных препаратов в виде циторедуктивной терапии, интерферонотерапии или их сочетанного применения. Вбластной фазе лечение может проводиться по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных. После подтверждения диагноза и определения прогностической группы ПМФ должна быть определена тактика специальной терапии. Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются следующие:

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

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим II, общеохранительный.

Диета: нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (**уровень доказательности В**) [18-22].

14.2 Медикаментозное лечение

Таблица. Алгоритм терапии в зависимости от группы риска. [8]

Алгоритм терапии						
Низкий риск		Промежуточный-1 риск		Промежуточный-2 или высокий риск		
Асимптомное течение	Симптомы есть	Симптоматическая терапия	Руксолитиниб	<45 лет	45-65 лет	>65 лет
Наблюдение	Симптоматическая терапия		Исследовательский препарат	CIC ASCT*	RIC ASCT**	Руксолитиниб Исследовательский препарат

Группа низкого риска.

Пациенты группы низкого риска, как правило, это больные с нормальным или незначительно сниженным уровнем гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без

бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Больные ПМФ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости 7-15 лет и низкий риск трансформации заболевания.

Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с большим риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение.

У пациентов группы низкого риска с наличием проявлений заболевания проводится терапия симптоматическими средствами:

- коррекция анемии,
- купирование симптомов опухолевой интоксикации.

Группа промежуточного – 1 риска.

У пациентов группы промежуточного-1 риска проводится терапия симптоматическими средствами:

- коррекция анемии;
- купирование симптомов опухолевой интоксикации.

Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия (с угрозой разрыва), наличие конституциональных симптомов, неэффективность проводимой симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии, в т.ч. и ингибиторами JAK2 (руксолитинибом).

Группа промежуточного-2 и высокого риска.

У пациентов группы промежуточного-2 или высокого риска в возрасте <65 лет при наличии HLA-идентичного донора необходимо рассмотреть вопрос о проведении аллогенной трансплантации костного мозга.

У пациентов группы промежуточного-2 или высокого риска в возрасте >65 лет предпочтительная терапия ингибиторами JAK2 (руксолитинибом).

Цитостатическая терапия (уровень доказательности C):

При ПМФ цитостатические препараты применяются, как правило, в монорежиме в низких дозах:

- Гидроксимочевина (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.

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

Цитостатики рекомендуются как циторедуктивная терапия первой линии у пациентов с МФ.

Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательным является назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м² в сутки при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут.

Интерферон-альфа (уровень доказательности С) [9]:

Терапия интерфероном более целесообразна у молодых больных.

При БФ эффективность терапии ИФ-альфа не доказана.

Оптимальная доза интерферона не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводится в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови.

Дозировка и режим введения также выбирается индивидуально с учетом переносимости: 1,5-3млн МЕ подкожно, через день, длительно.

Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами интерферона альфа может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

Эритропоэз-стимулирующие агенты (уровень доказательности D)[10-12]:

Применение данных препаратов возможно с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях

Более эффективно применение эритропоэзстимулирующих агентов при уровне эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии.

Начальной дозой препарата является 150 МЕ/кг (10 000ЕД) 3р/нед, доза удваивается до 20 000 ЕД через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается.

При отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3-4месяца.

Глюкокортикоиды (кортикостероидные гормоны) (уровень доказательности D). [13,14]

Назначаются для купирования симптомов опухолевой интоксикации и в рамках сочетанной терапии с другими лекарственными препаратами. При использовании глюкокортикостероидов необходимо учитывать противопоказания и побочные эффекты их длительного применения.

Талидомид Преднизолон (МРТ) курс 3 месяца

Преднизолон	0,5 мг / кг / сут в течение 1 мес; 0,25 мг / кг / сут в течение второго месяца; 0,125 мг / кг / сут в течение третьего месяца
Талидомид	50 мг внутрь ежедневно

Леналидомид +Преднизолон) курс повторяется каждые 28 дней

Леналидомид	10 мг внутрь 1раз в день, с 1 по 21 день
Преднизолон	В 1й месяц преднизолон (30 мг / сут внутрь) Второй месяц снижена до 15 мг / сут Третий месяц по 15 мг через день

Андрогены (анаболические стероиды) (уровень доказательности С). [15,16]

Терапию даназолом следует проводить больным МФ с трансфузионно-зависимой анемией, при наличии симптомов опухолевой интоксикации.

Биохимический анализ крови должен выполняться не реже раза в месяц, УЗИ печени каждые 6 - 12 месяцев.

Всем мужчинам должен проводиться контроль ПСА как до начала лечения, так и на протяжении всего времени терапии.

Противопоказаниями для назначения андрогенов являются повышение уровня ПСА и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы.

Рекомендуемая начальная доза Даназола 200мг/день, с постепенным увеличением дозы в зависимости от переносимости и веса пациента. Пациентам с массой тела менее 80 кг назначается даназол по 600 мг/день, для пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг.

Оценка эффекта должна проводиться через 6 месяцев. Пациенты, которые ответили на терапию андрогенами, должны принимать препарат в течение последующих 6 месяцев по 400мг в день до снижения дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг/день.

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.

Ингибиторы JAK2 (Руксолитиниб) (Уровень доказательности В). [17-20]

Таргетный препарат, блокирующий активность JAK2-киназы, действует на ключевое звено патогенеза МФ –сигнальный путь JAK-STAT. Руксолитиниб влияет как на мутантный (JAK2 V617F), так и на «дикий» тип JAK-киназы, поэтому эффективен при лечении больных МФ негативных по наличию мутации JAK2 V617F.

Для назначения Руксолитиниба обязательно определение JAK2 мутации. Для пациентов групп промежуточного-2 и высокого риска является препаратом выбора. Для пациентов группы промежуточного-1 риска рекомендуется при резистентности к гидроксикарбамиду или другим цитостатикам.

Руксолитиниб также может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТКМ.

Дозировка определяется с учетом исходного уровня тромбоцитов. Рекомендуемая начальная доза руксолитиниба составляет:

- 15 мг 2 раза/день при тромбоцитах $100-200 \times 10^9/\text{л}$;
- 20 мг 2 раза/день при тромбоцитах $>200 \times 10^9/\text{л}$;
- 5 мг 2 раза/день при тромбоцитах $50-100 \times 10^9/\text{л}$ с последующей титрацией дозы.

Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день.

Трансфузионная поддержка.

Переливание эритроцитсодержащих сред.

Показано при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяет степень недостаточности кровообращения, а не уровень гемоглобина.

Целевой уровень гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должен быть выше 70 г/л, при наличии сердечно-сосудистой патологии более 90 г/л.

Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии:

- заражение гемотрансмиссивными инфекциями;
- появление иммунизации к собственными донорским эритроцитами тромбоцитам;
- развитие перегрузки железом – посттрансфузионный гемосидероз.

Переливание тромбоконцентрата.

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

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

– перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [1, 4-7]:

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:

- гидроксимочевина (гидроксикарбамид) 500 мг, капсулы;
- меркаптопурин 50 мг, таблетки;
- бусульфан 200 мг, таблетки;
- интерферон-альфа 1000000 МЕ, Лиофилизат для приготовления раствора
- эритропоэтин* 2000МЕ/0,5мл, 40000 МЕ/1 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения;
- даназол* 100 мг, 200 мг, капсулы;
- руксолитиниб* 5мг, 15 мг, 20мг, таблетки.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска:

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- филграстим, раствор для инъекций 0,3мг/мл, 1 мл;
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл;
- аллопуринол* 100 мг, таблетки.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг;

- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг;
- моксифлоксацин, таблетка, 400 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг;
- ципрофлоксацин таблетка, 500 мг;
- метронидазол, таблетка, 250 мг, гель стоматологический 20г;
- эритромицин, таблетка 250мг.

Противогрибковые лекарственные средства:

- анидулафунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- клотримазол, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, таблетка, 400 мг, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- валганцикловир, таблетка, 450мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг.

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, таблетка 480 мг.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% 250мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, 5 мл; (для промывания катетера)
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл;
- ривароксабан, таблетка;
- транексамовая кислота, капсула/таблетка 250 мг;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл.

Другие лекарственные средства:

- амброксол, раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл, 100мл;

- амлодипин, таблетка/капсула 5 мг;
- атенолол, таблетка 25мг;
- ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- дифенгидрамин, раствор для инъекций 1% 1 мл;
- дротаверин, таблетка 40 мг;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл;
- левофлоксацин, таблетка, 500 мг;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- лизиноприл, таблетка 5мг;
- метилпреднизолон, таблетка, 16 мг;
- метилурацил, мазь для местного применения в тубе 10% 25г;
- омепразол, капсула 20 мг;
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- преднизолон, таблетка, 5 мг;
- смектит диоктаэдрический, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3,0 г;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- торасемид, таблетка 10мг;
- фентанил, система терапевтическая трансдермальная 75 мкг/ч; (для лечения хронических болей у онкологических больных)
- хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

- перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [1, 4-7]:

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства

- гидроксимочевина (гидроксикарбамид) 500 мг, капсулы;
- меркаптопурин 50 мг, таблетки;
- цитарабин 100 мг/5 мл, раствор для инфузий;
- бусульфан 200 мг, таблетки;
- интерферон-альфа 1000000 ME, Лиофилизат для приготовления раствора;
- эритропоэтин* 2000ME/0,5мл, 40000 ME/1 мл раствор для внутривенного и подкожного введения;
- преднизолон 30мг, раствор для инъекций;
- даназол* 100 мг, 200 мг, капсулы;
- руксолитиниб* 5мг, 15 мг, 20мг, таблетки.

- перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения):

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- филграстим, раствор для инъекций 0,3мг/мл, 1 мл;
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл;
- аллопуринол* 100 мг, таблетки.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+500 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг;
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- колистиметат натрия*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 млн ЕД/флакон;
- метронидазол таблетка, 250 мг, раствор для инфузий 0,5% 100мл, гель стоматологический 20г;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл, таблетка 500 мг;
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г;
- моксифлоксацин, таблетка 400 мг, раствор для инфузий 400 мг/250 мл
- офлоксацин, таблетка 400 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5г;
- тигециклин*, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 50 мг/флакон;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000мг/200мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефоперазон, сульбактам порошок для приготовления раствора для инъекций 2 г;
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл, таблетка 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250мг;
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций 1 г.

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В*, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- анидулофунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- клотримазол, крем для наружного применения 1% 30г, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения, 5% - 5,0, таблетка - 400 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- валганцикловир, таблетка, 450мг;
- ганцикловир*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг №14.

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл, таблетка 480 мг.

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- метилпреднизолон, таблетка 16 мг, раствор для инъекций 250 мг;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл, таблетка 5 мг.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:

- альбумин, раствор для инфузий 10 %, 100мл, 20 % 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 5% - 500мл; 40% - 10 мл, 40% - 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл;
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл;

- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 250мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л
- гидроксиэтилкрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6 % 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер.

Лекарственные средства, применяемые для проведения интенсивной терапии (кардиотонические средства для лечения септического шока, миорелаксанты, вазопрессоры и средства для наркоза):

- аминафиллин, раствор для инъекций 2,4%, 5 мл;
- амиодарон, раствор для инъекций, 150 мг/3 мл;
- атенолол, таблетка 25мг;
- атракурий безилат, раствор для инъекций, 25мг/2,5мл;
- атропин, раствор для инъекций, 1 мг/ мл;
- диазепам, раствор для внутримышечного и внутривенного применения 5мг/мл 2мл;
- добутамин*, раствор для инъекций 250 мг/50,0 мл;
- допамин, раствор/концентрат для приготовления раствора для инъекций 4%, 5 мл;
- инсулин простой;
- кетамин, раствор для инъекций 500 мг/10 мл;
- морфин, раствор для инъекций 1% 1мл;
- норэпинефрин*, раствор для инъекций 20мг/мл 4,0;
- пипекурония бромид, порошок лиофилизированный для инъекций 4 мг;
- пропофол, эмульсия для внутривенного введения 10 мг/мл 20 мл, 10 мг/мл 50 мл;
- рокурония бромид, раствор для внутривенного введения 10мг/мл, 5 мл;
- тиопентал натрий, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500мг;
- фенилэфрин, раствор для инъекций 1% 1мл;
- фенобарбитал, таблетка 100мг;
- человеческий нормальный иммуноглобулин, раствор для инфузий;

- эpineфрин, раствор для инъекций 0,18 % 1 мл.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- аминокaproновая кислота, раствор 5%-100 мл;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7*5*1, 8*3;
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл.

Другие лекарственные средства:

- бупивакаин, раствор для инъекций 5 мг/мл, 4 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- прокаин, раствор для инъекций 0,5% по 10 мл;
- иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] раствор для внутривенного введения 50 мг/мл- 50 мл;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- фамотидин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 20 мг;
- амброксол, раствор для инъекций, 15 мг/2 мл, раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл, 100мл;
- амлодипин, таблетка/капсула 5 мг;
- ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- дифенгидрамин, раствор для инъекций 1% 1 мл;
- дротаверин, раствор для инъекций 2%, 2 мл;
- каптоприл, таблетка 50мг;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл;
- левомицетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- лизиноприл, таблетка 5мг;
- метилурацил, мазь для местного применения в тубе 10% 25г;
- нафазолин, капли в нос 0,1% 10мл;
- ницерголин, лиофилизат для приготовления раствора инъекций 4 мг;
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5мг/мл-20мл;
- смектитдиоктаэдрический, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3,0 г;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- тобрамицин, капли глазные 0,3% 5мл;

- торасемид, таблетка 10мг;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2мл, капсулы 50мг, 100 мг;
- фентанил, система терапевтическая трансдермальная 75 мкг/ч (для лечения хронических болей у онкологических больных);
- фолиевая кислота, таблетка, 5 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл;
- хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: не применяются.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

Лучевая терапия (Уровень доказательности С).

Использование лучевой терапии на область печени и селезенки имеет кратковременный (3-6 месяцев) эффект и сопряжено с риском усугубления цитопений и, в основном, проводится больным, имеющим противопоказания к спленэктомии.

ЛТ показана пациентам:

- С симптоматической спленомегалией, у которых количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{ли}$ которые не подлежат спленэктомии.
- При наличии очагов экстрамедуллярного кроветворения с вовлечением жизненно важных органов.
- При развитии компрессии спинного мозга.
- При выраженных болях в костях.

Назначается в виде малых доз (0,1-0,5 Гр, разделенных на 5-10 сеансов).

Алло-ТГСК (Уровень доказательности А). [21-27]

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения пациентов с первичным миелофиброзом, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размеров селезенки, исчезновению симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижению полной цитогенетической и молекулярной ремиссии²¹. Принимая во внимание данные медианы общей выживаемости для групп промежуточного 2 и высокого риска, 35 и 16 месяцев соответственно, алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у больных с первичным миелофиброзом, отнесенных в эти группы. Однако решение вопроса о выполнении алло-ТГСК должно приниматься для каждого больного индивидуально!!! Не существует

экстренных показаний к выполнению того или иного вида ТКМ. Выбор метода лечения часто бывает сложным за счет того, что методы ТКМ, приводящие к полному излечению пациента, более опасны, особенно на ранних этапах, по сравнению с другими методами терапии, более безопасными, но менее эффективными в плане долгосрочного прогноза.

Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по различным прогностическим шкалам необходимо учитывать также наличие других дополнительных неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, продвинутую стадию заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии.

Результаты алло-ТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так 5-летняя общая выживаемость после алло-ТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76%, в группе промежуточного-1 – 48%, промежуточного- 2 и высокого – 38%, а у пациентов с трансформацией в ОМЛ 2-летняя ОВ составляет около 40%²⁹. Таким образом, решение вопроса о проведении алло-ТГСК должно приниматься своевременно и не откладываться, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит своевременно решить вопрос о смене терапевтической тактики.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не применяются.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Спленэктомия (уровень доказательности С) [28-30].

Проводится исключительно в тех случаях, когда нет альтернативных методов лечения в виду высокого риска операционных и послеоперационных осложнений.

Показания для проведения спленэктомии:

- рефрактерная к терапии спленомегалия;
- прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом;
- рефрактерная к терапии анемия;
- рефрактерный гемолиз;
- тромбоцитопения, резистентная к традиционным методам терапии;

- симптоматическая портальная гипертензия (асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен);
- выраженные катаболические симптомы, включая кахексию.

В предоперационном периоде необходимо:

- провести оценку сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков;
- провести коррекцию любой коагулопатии.

Требуется тщательный контроль количества тромбоцитов до и после спленэктомии;

Лапароскопическая спленэктомия не рекомендуется.

Эмболизация селезеночной артерии не рекомендуется.

Требуется проведение соответствующей вакцинации и длительная пенициллинотерапия;

В послеоперационном периоде наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз у 20% пациентов и высокий риск тромбозов.

В послеоперационном периоде необходимо:

- проводить циторедуктивную терапию гидроксимочевинной, в случае резистентности рассмотреть терапиюкларидрином;
- тщательный мониторинг уровня тромбоцитов и коагулограммы; - с целью профилактики тромбозов гепарин или непрямые антикоагулянты; -через неделю и 1 месяц после спленэктомии;
- УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

При развитии инфекционных осложнений и жизнеугрожающих кровотечений пациентам по экстренным показаниям проводят хирургические вмешательства.

14.5. Профилактические мероприятия:

Профилактика тромбозов. [31]

Течение ПМФ сопряжено с риском развитиятромбозов и усилением тяжести сердечно-сосудистых заболеваний. Доказанными факторами риска тромбозов у больных ПМФ являются возраст старше 60 лет и наличие мутации JAK2V617F, особенно в сочетании с лейкоцитозом.

В качестве профилактики тромбозов применяется ацетилсалициловая кислота (аспирин), при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

При высоком уровне тромбоцитов рассматривается назначение гидроксимочевины. Вторичная профилактика после уже случившегося тромбоза сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания крови и назначению по показаниям антикоагулянтнойтерапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами под контролем свертывающей системы.

Профилактика вторичного гемосидероза.

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

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

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

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата деферазирокс каждые 3-6 месяцев, основываясь на изменениях концентрации ферритина в сыворотке крови.

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

14.6. Дальнейшее ведение:

15. Индикаторы эффективности лечения:

Для оценки эффективности терапии и выявления токсичности необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, биохимических,

цитогенетических и молекулярно-генетических показателей. Своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

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

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца в соответствии со степенью тяжести анемии
Биохимические показатели (ЛДГ, моченая кислота) (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12 при их дефиците или перегрузке железом)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца
Коагулограмма (АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген)	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в три месяца
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стернальная пункция с подсчетом миелограммы цитогенетическим исследованием. Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее не реже 1 раза в год, а также при развитии панцитопении или появлении бластемии

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

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

			больных, нуждающихся в трансфузиях
Лейкоциты	4÷9х10 ⁹ /л с нормальной лейкоцитарной дифференцировкой	Снижение ≥50% при лейкоцитозе >20х10 ⁹ /л или повышение более чем на 1х10 ⁹ /л при лейкопении <4 х10 ⁹ /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией
Тромбоциты	150÷450х10 ⁹ /л	Снижение ≥50% при тромбоцитозе >800х10 ⁹ /л или повышение ≥50х10 ⁹ /л при тромбоцитопении <100 х10 ⁹ /л	Повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с терапией

Таблица Международной Рабочей Группы по оценке ответа МФ на терапию[32].

Ответ	Критерии
Полная ремиссия	- Полная резолуция симптомов, связанных с заболеванием, включая пальпируемую спленомегалию. -Полный ответ показателей периферической крови.При этом все три гематологических показателя (Hb, лейкоциты, тромбоциты) не должны превышать исходный нормальный уровень. -Нормальная лейкоцитарная дифференцировка -Гистологическая ремиссия костного мозга. Нормоклеточность стандартизованная по возрасту, не более5% миелобластов и остеомиелофиброз не выше 1 степени.
Частичная ремиссия	Все вышеперечисленные критерии за исключением ремиссии костного мозга.
Клиническое улучшение	Соответствует одному из ниже перечисленных критериев в отсутствии признаков прогрессирования, а также полной или частичной ремиссии (клиническое улучшение определяется, если критерий наблюдается не менее 8 недель): – Минимальное повышение Hb на 20 г/л или исчезновение зависимости от гемотрансфузий (применимо только для пациентов с исходным уровнем Hb менее 100 г/л). – Уменьшение спленомегалии на 50% при пальпируемой спленомегалии (исходный размер селезенки по крайней мере ниже реберной дуги на 10 см) или не пальпируемая спленомегалия в случае исходно пальпируемой селезенки более 5 см из-под края реберной дуги – Минимально 100%-ое повышение тромбоцитарного счета и абсолютного числа тромбоцитов на $50.000 \times 10^9/\text{л}$ (применимо только для пациентов с исходным уровнем тромбоцитов менее $50.000 \times 10^9/\text{л}$). – Минимально 100%-оеповышение нейтрофильного счета и абсолютного числа нейтрофилов не менее чем на $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (применимо только для пациентов с исходным уровнем менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$).
Прогрессирование заболевания	Соответствует одному из ниже приведенных критериев: – Прогрессирующая спленомегалия определяется как появление пальпируемой спленомегалии более 5 см ниже

	края левой реберной дуги, которая до этого не определялась, или минимально 100%-ое повышение пальпируемой спленомегалии при исходном уровне ниже 5÷10см из-под края левой реберной дуги. – Лейкемическая трансформация, подтвержденная биопсией костного мозга с определением бластов не менее 20%. – Повышение уровня бластов в периферической крови более чем на 20% за последние 8 недель.
Стабилизация	Когда не соответствует ни одному из вышеперечисленных критериев.
Рецидив	Потеря полной ремиссии, частичной ремиссии или клинического улучшения. Другими словами, когда пациент с полной или частичной ремиссией больше не соответствует необходимым критериям, в том числе и для клинического улучшения.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", врач гематолог отделения онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 3) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования", заведующая курсом гематологии.
- 4) Габбасова Сауле Телембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая отделением гемобластозов.
- 5) Каракулов Роман Каракулович – доктор медицинских наук, профессор, Академик МАИ РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» главный научный сотрудник отделения гемобластозов.
- 6) Табаров Адлет Берикболович – Начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан" клинический фармаколог, врач педиатр.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

- 1) Афанасьев Борис Владимирович - Доктор медицинских наук, директор Научно-Исследовательского Института Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего профессионального

образования Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. И.П. Павлова.

2) Рахимбекова Гульнара Айбековна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела.

3) Пивоварова Ирина Алексеевна – Medicinae Doctor, Master of Business Administration, Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров КМ., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения, первичный миелофиброз. 2014/ с35-63.

3. Tefferi A., Huang J., Schwager S. et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. Cancer 2007; 109: 2083–8.

4. Thiele J, et al. Best Pract Res Clin Haematol. 2006;19(3):413-437.

5. T.Reilly et al. Guideline for diagnosis and management of myelofibrosis. British Journal of Haematology, 2012,158, 453-471

6. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007;110(4):1092-1097.

7. Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева, Л.Ю. Колосова, С.Н. Бычкова «Первичный миелофиброз». Ж: онкогематология 4/2011 с.50-57

8. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. Blood. 2011; 117(13):3494-3504. Blood: journal of the American Society of Hematology by American Society of Hematology.

9. Larsen TS, Bjerum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response on interferon alpha_2b in two patients with polycythemia vera. Ann Hematol 2008; 87:847–850.

10. Huang, J. Erythropoiesis Stimulating Agents and the Risk of Leukemic Transformation in Primary Myelofibrosis /J.Huang, C.-Y.Li, R.A.Mesa et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. - 2007. – Vol.110 №11. - P.554.

11. Barosi, G. Therapeutic approaches in myelofibrosis / G.Barosi, V.Rosti, A.M.Vannucchi // Expert Opinion on Pharmacotherapy. - 2011. – Vol.12 № (10). - P.1597-1611. Tefferi, A. How I treat myelofibrosis / A.Tefferi // Blood. - 2011. – Vol.117 №13. - P.3494-3504.

12. Cervantes, F. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature / F.Cervantes, A.Alvarez-Larrán, J.-C.Hernández-Boluda et al. // British Journal of Haematology. - 2004. – Vol.127 №4. - P.399-403
13. Mesa, R.A. A phase 2 trial of combination low -dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia/ R. A. Mesa, D. P. Steensma, A. Pardanani et al // Blood,2003. — Vol. 101 № 7. — P. 2534–2541.
14. Quintas-Cardama, A. Phase II Study of Lenalidomide and Prednisone for Patients with Myelofibrosis / A. Quintas-Cardama, A. Tefferi, D. Thomas et al // ASH Annual Meeting Abstracts,2007. — Vol. 110 № 11. — P. 3545.
15. Besa, E.C. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival / E.C.Besa, P.C.Nowell, N.L.Geller, F.H.Gardner //Cancer. - 1982. Vol.49 №2. - P.308-313.
16. Branda, R.A. Randomized Study of Nandrolone Therapy for Anemias Due to Bone Marrow Failure / R.A.Branda, T.W.Amsden, H.S.Jacob // Arch Intern Med. - 1977. – Vol.137 №1. - P.5.
17. Quintás-Cardama, A Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms / A.Quintás-Cardama, S. Verstovsek // Cancer. - 2012. Vol.118 №4. -P.870-877.
18. Mesa, R.A. Associations Between Improvements in Myelofibrosis (MF) Symptoms and Quality of Life Measures with Splenomegaly Reduction in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of the JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib Versus Placebo in Patients with MF / R.A.Mesa, J.Gotlib, V.Gupta et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. - 2011. – Vol.118 №21. - P.3842.
19. Verstovsek, S. Adverse events (AEs) and the return of myelofibrosis (MF)-related symptoms after interruption or discontinuation of ruxolitinib (RUX) therapy / S.Verstovsek, R.A.Mesa, J.R.Gotlib et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2012. Vol.30 №15_suppl (May 20 Supplement). - P.6624.
20. Verstovsek, S. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib:survival advantage in comparison to matched historical controls / S.Verstovsek, H.M.Kantarjian, Z.Estrov et al. //Blood. - 2012. – Vol.120 №6. - P.1202-1209
21. Gangat N. et.al., DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status,JCO, 2010 Vol 29, N 4, pp 392-397
22. Ditschkowski M. et.al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis, Haematologica 2012;97(10):1574-1581.
23. Barbui T. et.al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, JCO 2011 Vol 29, N 6, pp 761-770

24. Kröger N. et.al., Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Blood* 2009 114: 5264-5270
25. Ballen K., How to manage the transplant question in myelofibrosis, *Blood Cancer Journal*, 2012 2, e59 doi:10.1038/bcj.2012.3
26. Kennedy J. A et.al., Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, *Blood*, 2013 121: 2725-2733
27. Barosi, G. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET) / G.Barosi, D.Bordessoule, J.Briere et al. // *Blood*. - 2005. – Vol.106 №8. -P.2849-53.
28. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000 Apr. 1; 95(7):2226-33.
29. Feldman LS, Demyttenaere SV, Polyhronopoulos GN, Fried GM. Refining the selection criteria for laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008 Feb; 18(1):13-9.
30. Mesa, R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis / R.A.Mesa // *Blood*. - 2009. –Vol.113 №22. - P.5394-5400
31. Barbui, T. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors / T. Barbui, A. Carobbio, F. Cervantes et al // *Blood*, 2010. — Vol. 115 № 4. — P. 778–782
32. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*. 2006;108(5):1497-1503