

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» ноября 2017 года
Протокол №33

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЕ РН-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D 45.0	Истинная полицитемия
D 47.3	Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия
D 47.1	Хроническая миелопролиферативная болезнь

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
БФ	—	бластная фаза
ГСК	—	гемопозитические стволовые клетки
ГЦ	—	герменативный центр
ЗНО	—	злокачественное новообразование
ИГХ	—	иммунногистохимия
ИП	—	истинная полицитемия
ИФ α	—	интерферон-альфа
ИФА	—	иммунноферментный анализ
ИФТ	—	иммуннофенотипирование
КП	—	клинический протокол
КТ	—	компьютерная томография
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МПЗ	—	миелопролиферативные заболевания
МФ	—	миелофиброз
МДС	—	миелодиспластический синдром.
МКБ	—	международная классификация болезней

МОБ	–	минимальная остаточная болезнь
ОАК	–	общий анализ крови ²
ОБП	–	органы брюшной полости
ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
УД	–	уровень доказательности
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭТ	–	эссенциальная тромбоцитемия.
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization

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

1.5 Категория пациентов: взрослые, беременные.

1.6 Шкала уровня доказательности:

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
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [2-5]:

Истинная полицитемия – клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панмиелоз).

Все больные являются носителями мутации JAK2 V617F и/или CALR, MPL.

Эссенциальная тромбоцитемия – клональное миелопролиферативное заболевание с постоянной повышенной пролиферацией мегакариоцитов и повышенным образованием тромбоцитов, характеризующееся повышенным числом больших, зрелых мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови ($>450 \times 10^9/\text{л}$) и клинически – эпизодами тромбозов и/или кровотечений.

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

Хронический миеломоноцитарный лейкоз - клональное заболевание кроветворной системы, которое характеризуется хроническим моноцитозом в периферической крови, отсутствием Ph хромосомы, гена BCR-ABL1, а также бластозом в костном мозге $\leq 20\%$.

Хронический нейтрофильный лейкоз - хронический нейтрофильный лейкоз - редкое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся устойчивой нейтрофилией периферической крови, гиперклеточностью костного мозга вследствие пролиферации нейтрофильных гранулоцитов, а также гепатоспленомегалией. Для данной формы хронического миелопролиферативного заболевания характерно отсутствие Филадельфийской хромосомы и большого транскрипта BCR-ABL. Вместе с тем, у ряда пациентов может быть обнаружен микротранскрипт - (μ -BCR-ABL).

Хронический эозинофильный лейкоз - редкое хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся клональным увеличением количества эозинофилов разной степени зрелости в крови и костном мозге. Следует отметить, что не всегда на ранних этапах заболевания удается провести отчетливую грань между ХрЭЛ и гиперэозинофильным синдромом (ГЭС). Не случайно эти два понятия довольно длительное время объединяли: хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром. В проведении дифференциального диагноза помогают цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования и динамическое наблюдение за больным.

Атипичный хронический миелоидный лейкоз - клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся нейтрофильным

лейкоцитозом с дизгранулопоезом и циркулирующими незрелыми гранулоцитами. В отличие от ХМЛ при данном заболевании отсутствуют Ph хромосома и BCR-ABL транскрипт. Кроме того, при данном заболевании редко встречаются другие хромосомные нарушения.

1.8 Классификация [6-8]:

Миелопролиферативные заболевания:

1. Хронический нейтрофильный лейкоз
2. Истинная полицитемия
3. Первичный миелофиброз
 - Префибротическая стадия
 - Фибротическая стадия
4. Эссенциальная тромбоцитемия
5. Хронический эозинофильный лейкоз NOS
6. Мастоцитоз
7. Хроническое миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое

Миело-/лимфоидные заболевания с эозинофилией и перестройкой PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1, или с PCM1-JAK2:

1. Миело-/лимфоидные заболевания с перестройкой PDGFRA
2. Миело-/лимфоидные заболевания с перестройкой PDGFRB
3. Миело-/лимфоидные заболевания с перестройкой FGFR1
4. Миело-/лимфоидные заболевания с перестройкой PCM1-JAK2

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ)

1. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
2. Атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ) bcr-abl1 негативный
3. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
4. МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПЗ-КС-Т)
5. МДС/МПЗ неклассифицируемый

Истинная полицитемия:

Стратификация риска у больных ИП используется для оценки вероятности тромботических осложнений, превносящих наибольший вклад в структуру смертности и инвалидизации, обусловленную заболеванием, а не для оценки выживаемости или риска трансформации в лейкоз/миелофиброз.

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 и тромботических осложнений (табл. 2) (УД – В).

Таблица 2. Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП.

5

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

Таблица 3. Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ 2012 при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)

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

*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение

Таблица 4. Прогностическая шкала для пациентов с ИП

Прогностическая шкала	Группы риска и клиническая значимость
Обычная оценка тромбоза (рекомендации Европейского LeukemiaNet) 70	
По меньшей мере 1 из следующих факторов риска:	Низкий риск: возраст <60 лет И отсутствие тромбозов в анамнезе, то есть никаких факторов риска
• Возраст ≥ 60 лет	высокий риск: возраст ≥ 60 лет И / ИЛИ наличие тромбоза в анамнезе, по крайней мере, один из факторов риска
• Предшествующий тромбоз	Пациентам с низким уровнем риска назначают ацетилсалициловую кислоту с низкой дозой и подвергают регулярной флеботомии, чтобы сохранить гематокрит

	<45%; пациентам с высоким риском назначают циторедуктивное лечение
IPSS для общей выживаемости в PV78	
Факторы риска (вес):	низкий риск: 0 (средняя выживаемость, 28 лет)
• Возраст ≥ 67 лет (5 баллов)	Промежуточный риск: 1-2 балла (средняя выживаемость, 19 лет)
• Количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9 / L$ (1 балл)	
• Предшествующий венозный тромбоз в анамнезе (1 балл)	

Прогностическая шкала для пациентов с ЭТ

Прогностическая модель	Группы риска и их клиническая значимость
Обычный показатель для прогнозирования сосудистых осложнений (рекомендации Европейского LeukemiaNet) 70	
По меньшей мере 1 из следующих факторов риска:	
• Возраст ≥ 60 лет.	Низкий риск: возраст <60 лет. И нет тромбоза в анамнезе или крупных кровотечений. И число тромбоцитов < $1500 \times 10^9 / L$, то есть ни один из 3 основных факторов риска
• Предыдущий тромбоз или массивное кровотечение.	Высокий риск: возраст ≥ 60 лет. И / ИЛИ тромбоз в анамнезе или массивного кровотечения. И / ИЛИ тромбоциты $\geq 1500 \times 10^9 / L$, то есть по крайней мере 1 из 3 основных факторов риска
• Число тромбоцитов $\geq 1500 \times 10^9 / L$.	Если пациенты с низким риском просто наблюдаются (наблюдение самостоятельно) или получают ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе, пациенты с

Прогностическая модель	Группы риска и их клиническая значимость	7
	высоким риском получают циторедуктивное лечение плюс низкодозовую ацетилсалициловую кислоту	
IPSET-тромбозы (Международная Прогностическая Шкала: оценивает риск тромбозов) 71		
Факторы риска (вес):	низкий риск: 0-1 балла (вероятность тромботических событий: 1,03% пациентов / год)	
• Возраст ≥ 60 лет (1 балл)	Промежуточный риск: 2 балла (2,35% пациентов в год)	
• Предшествующий тромбоз (2 балла)	Высокий риск: ≥ 3 балла (3,56% пациентов / год)	
• Сердечно-сосудистые факторы риска * (1 балл)	Терапевтические действия: (1) наблюдение - у пациентов без факторов риска; (2) ацетилсалициловая кислота должна использоваться у всех пациентов с JAK2 (V617F) и / или с сердечно-сосудистыми факторами риска; (3) пожилым пациентам (≥ 60 лет) без факторов риска циторедуктивная терапия проводится по показаниям; (4) циторедуктивная терапия рассматривается у более молодых пациентов (< 60 лет) с мутацией JAK2 при ЭТ и сопутствующими сердечно-сосудистыми факторами риска, даже при отсутствии предшествующих тромбозов	
• Мутация JAK2 (V617F) (2 балла)		
PSET (международная прогностическая шкала для ЭТ: прогноз выживаемости) 73		
Факторы риска (вес):		
• Возраст ≥ 60 лет (2 балла)	низкий риск: 0 (медианная выживаемость не достигнута)	
• Предшествующий тромбоз (2 балла)	Промежуточный риск: 1-2 балла (средняя выживаемость, 24,5 года)	
• Количество лейкоцитов $> 11 \times 10^9 / L$ (1 балл)	Высокий риск: 3-4 балла (средняя выживаемость, 13,8 года)	

↵* Сердечно-сосудистые факторы риска включают гипертонию, диабет и курение.

Прогностическая шкала для Хронического миеломоноцитарного лейкоза: используется для определения группы риска при ХММЛ (данная шкала представлена в виде электронного калькулятора, которым можно воспользоваться пройдя по ссылке¹

¹ https://qxmd.com/calculate/calculator_45/cmml-prognostic-scoring-systems-from-spain-and-dusseldorf

Алгоритм риск-адаптированной терапии истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии (Tefferi A., 2015)



CVR – имеются факторы риска кардиоваскулярных осложнений; АсК – ацетилсалициловая кислота;

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [9-12]:

Диагностические критерии:

Жалобы, анамнез, данные физического исследования имеет значение в диагностике и в дифференциальной диагностике хронических миелопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи, с чем не относятся к диагностическим критериям.

Жалобы при ИП (характер возникновения и проявления болевого синдрома) на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии – *плеторический синдром*, наиболее характерен для истинной полицитемии.

Кожный зуд, потливость, слабость, повышенная температура тела, боли в костях – *миелопролиферативный синдром*;

NB! Плеторический синдром (от слова «плетора» – полнокровие) – характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд после мытья, жгучие боли и парестезии в кончиках пальцев, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшным оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения – тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия). Увеличение объема циркулирующих эритроцитов приводит к появлению артериальной гипертензии у пациентов, которые до начала заболевания не жаловались на данный симптом, либо усугубление уже имеющейся гипертонической болезни, которая плохо поддается лечению традиционными гипотензивными препаратами. Более выраженными становятся симптомы ишемической болезни сердца, церебрального атеросклероза.

В раннюю стадию заболевания отмечается эритроцитоз, в костном мозге – панмиелоз. Так как заболевание развивается постепенно, от его начала до постановки диагноза проходит от 2 до 4 лет. Длительность данной стадии – до 5 лет.

NB! 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 мочекишечного диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки.

Физикальное обследование:

- при осмотре: определяется цвет кожных покровов (синюшный оттенок¹¹ - положительный симптом Купермана). Покраснение кожных покровов.
- при пальпации: спленомегалия.

Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** - с дифференциальным подсчетом с использованием автоматического анализатора (гематокрит, подсчет числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов.
- **молекулярно-генетическое исследование периферической крови** - определение аллельной нагрузки мутантного JAK2 V617F и «дикого» типов JAK2 гена в режиме реального времени ПЦР.
- **цитологическое исследование аспирата костного мозга** - трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.
- **стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга** – для дифференциальной диагностики с Ph-позитивными МПЗ.

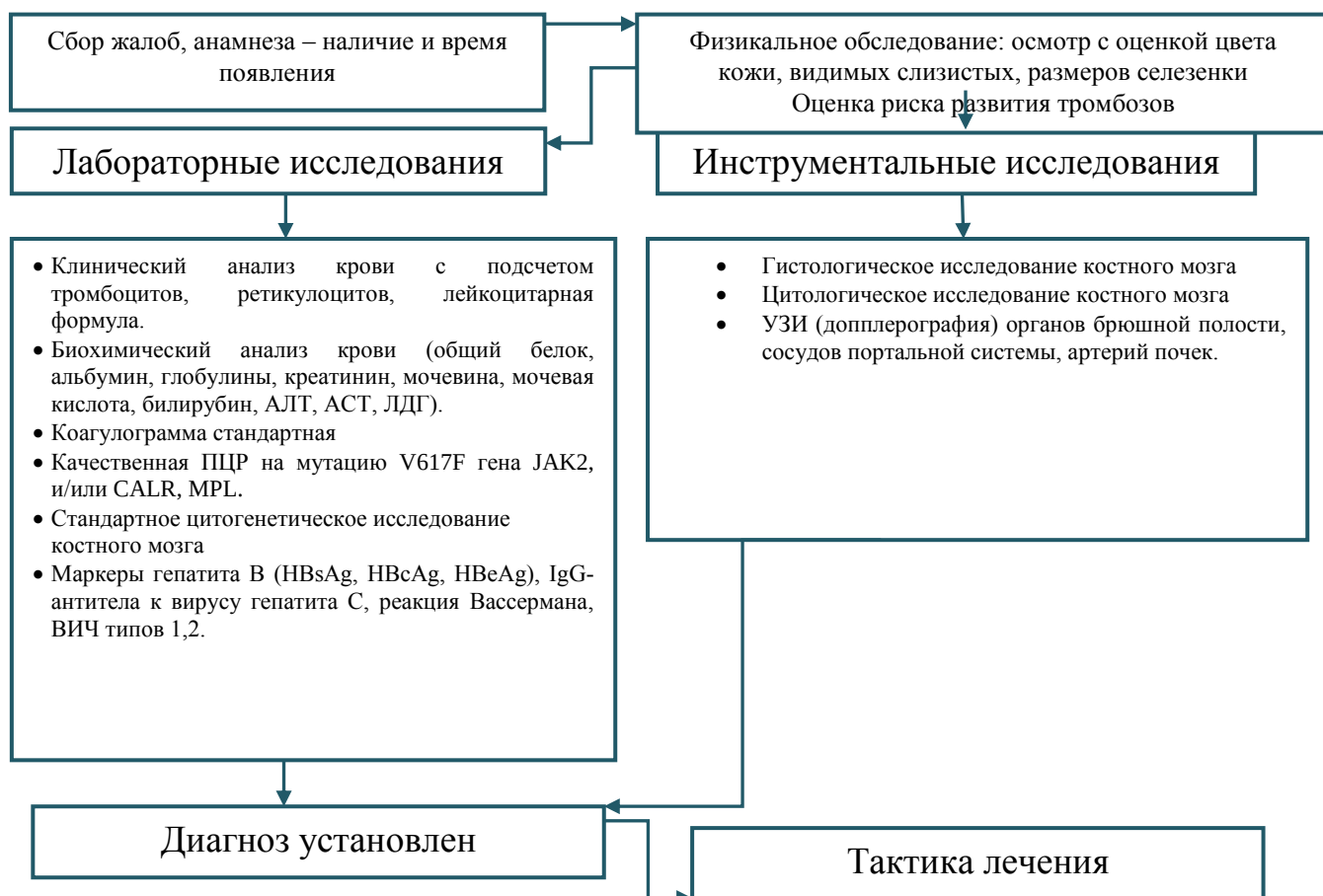
Инструментальные исследования:

- **УЗИ органов брюшной полости** – с определением объема селезенки, для исключения развития инфаркта селезенки, тромбоза в системе портальных вен.
- **трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием** для выявления ретикулинового и коллагенового фиброза; также необходимо для оценки эффекта терапии, прогрессирования и трансформации заболевания. Для сопоставления с гистологической картиной в дебюте заболевания (до лечения).

Показания для консультации специалистов:

- консультации других узких специалистов – по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм [9-11]:



Дополнительные обследования для постановки диагноза МПЗ:

- Общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).
- Маркеры наследственной тромбофилии. При наличии тромбозов.
- Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомидином), гомоцистеин. При наличии тромбозов.
- Биохимический анализ крови (ЩФ, гамма-ГТП)
- Исследование обмена железа: ферритин сыворотки, сывороточное железо. Определение концентрации витамина B12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови.
- Определение уровня эритропоэтина в сыворотке крови.
- КТ грудной клетки.
- Фиброзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода.
- Колоноскопия.
- Молекулярные исследования: мутация BCR/ABL.
- Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) на 8+, 9+, del20q (у пациентов < 65 лет для оценки прогностической стратификации и показанием для трансплантации костного мозга).
- МРТ брюшной полости с определением объема селезенки. При остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен. Если есть возможность выполнить данное исследование.
- Микрореакция

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [12]:

13

Дифференциальная диагностика МПЗ проводится на основании данных лабораторных исследований: цитологических, гистологических, иммуногистохимических, цитогенетических, молекулярно-генетических.

Нозология	Основные исследования	Дополнительные исследования (по показаниям)
Истинная полицитемия	1. Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови 2. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации JAK2 V617F) 3. Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон 4. Миелограмма 5. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга	1. Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер). При наличии тромбозов. 2. Фиброэзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода. Колоноскопия. (Для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии). 3. Исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность)
Эссенциальная тромбоцитемия	1. Клинический анализ крови развернутый (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов); 2. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: на наличие мутации JAK2 V617F 3. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга; 4. Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон; 5. УЗИ органов брюшной полости (размеры печени и селезенки, диаметр воротной вены);	1. Миелограмма, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов; 2. Определение мутаций в гене MPL (W515L; W515K), CALR у JAK2 V617F отрицательных больных; 3. Молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии
Хронический миелолейкоз	1. ОАК с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов 2. миелограмма; 3. цитогенетическое исследование костного мозга; 4. исследование костного мозга методом FISH (t (9; 22)/BCR/ABL); 5. HLA типирование	1. иммунофенотипирование периферической крови/костного мозга на проточном цитофлюориметре (панель острых лейкозов); 2. гистологическое исследование биоптата (лимфоузлы, гребень подвздошной кости);
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	1. ОАК (количество моноцитов в крови $>1.0 \times 10^9/\text{л}$ в течение не менее 3-х месяцев, количество бластов в периферической крови менее 5%), увеличение базофилов в крови; 2. Миелограмма (повышенная	Цитогенетическое исследование (транслокацию t(5;12)(q33;p13) с образованием слитного гена TEL-PDGFR. У трети пациентов выявляются различные хромосомные нарушения: -7, +8, -5, комплексные нарушения, +21, 12p-, 20q-. У

	клеточность костного мозга, содержание бластов + промиелоцитов. В миелограмме < 20%; отсутствие палочек Ауэра в бластах; наличие диспластических изменений в клетках); 3. Цитогенетическое исследование (отсутствие Ph хромосомы и BCR-ABL транскрипта;	40% больных имеют место мутации в системе генов Ras). 14
Хронический нейтрофильный лейкоз	1. ОАК (увеличение количества лейкоцитов за счет зрелых нейтрофилов. При этом отсутствует левый сдвиг в лейкоцитарной формуле, отсутствует увеличение базофилов и эозинофилов в крови). 2. Миелограмма (увеличение количества лейкоцитов за счет зрелых нейтрофилов. При этом отсутствует левый сдвиг в лейкоцитарной формуле, отсутствует увеличение базофилов и эозинофилов в крови). 3. Б/х анализ крови (увеличение уровня витамина B12 в сыворотке крови) 4. УЗИ ОБП (увеличение селезенки) 5. Цитогенетическое исследование костного мозга (отсутствие филадельфийской хромосомы и большого транскрипта BCR-ABL. Вместе с тем, у ряда пациентов может быть обнаружен микротранскрипт - (μ -BCR-ABL).	1. ИФА на инфекции (Бактериальные, грибковые, вирусные (первые дни), рикетсиозные, вызванные спирохетами; на фоне выброса эндотоксина).
Хронический эозинофильный лейкоз	1. ОАК (Количество зрелых и незрелых эозинофилов в крови > 1.5 x 10⁹/л); 2. Стандартное цитогенетическое исследование (Ph хромосома и BCR-ABL транскрипт отсутствуют); 3. Миелограмма (увеличение числа бластов в крови или костном мозге. Количество бластов в крови > 2%, количество бластов в костном мозге - 5-19%, увеличение числа эозинофилов). 4. УЗИ ОБП Увеличение размеров селезенки.	1. Цитогенетическое исследование (Хромосомные нарушения с вовлечением локуса 4q12 (PDGFRA – platelet derived growth factor receptor α gene) и KIT тирозин киназ : t(3;4)(p13;q12), t(4;7)(q11;q23), t(4;7)(q11;p13). Наиболее характерно наличие слитного гена FIP1L1- PDGFRA).
По показаниям	• биохимический анализ крови - общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза. • исследование обмена железа - ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом. • уровень эритропоэтина сыворотки крови - ниже референсных значений. • Общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию). • Маркеры наследственной тромбофилии. При наличии тромбозов. • Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин С, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомидином), гомоцистеин. При наличии тромбозов.	

	• Биохимический анализ крови (ЩФ, гамма-ГТП) • Исследование обмена железа: ферритин сыворотки, сывороточное железо. Определение концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови. • Определение уровня эритропоэтина в сыворотке крови. • КТ грудной клетки. • Фиброзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода. • Колоноскопия. • Молекулярные исследования: мутация BCR/ABL. • Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) на 8+, 9+, del20q (у пациентов < 65 лет для оценки прогностической стратификации и показаний для трансплантации костного мозга). • МРТ брюшной полости с определением объема селезенки. При остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен. Если есть возможность выполнить данное исследование. • Микрореакция	15
--	---	----

(ВОЗ 2016)	Большие критерии	Малые критерии	Подтверждение диагноза
ИП	1. Гемоглобин > 165 г/л у мужчин или более 160 г/л у женщин, или гематокрит > 49% у мужчин или у 48% у женщин, или увеличенная масса эритроцитов (более чем на 25% выше среднего прогнозируемого значения) 2. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза. 3. Наличие JAK2 (V617F) или JAK2 экзона 12 мутации	1. Уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки ниже референсных значений.	Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критерия или при наличии первого большого и двух малых критериев. Примечание: Критерий № 2 (биопсия КМ) может не потребоваться в случаях с устойчивым абсолютным эритроцитозом: уровень гемоглобина > 18,5 г/дл у мужчин (гематокрит, 55,5%) или более 16,5 г/дл у женщин (гематокрит, 49,5%). Однако первичный миелофиброз (имеющийся у 20% пациентов) может быть обнаружен только при проведении биопсии КМ;
ЭТ	1. Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9$ /л	Наличие клонального	Диагностика ЭТ требует наличия всех

	2. В костном мозге пролиферация мегакариоцитов с увеличением числа зрелых мегакариоцитов с гиперглобулированными ядрами. Не наблюдается сдвига влево в нейтрофильном гранулопоэзе или эритропоэзе и редко увеличение ретикулиновых волокон. 3. Отсутствие критериев BCR-ABL1 + ХМЛ, ЭТ, ПМФ, миелодиспластических синдромов или других миелоидных новообразований 4. Наличие мутации JAK2, CALR или MPL	маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза	четырёх больших критериев ~~16~~ и первых трёх больших критериев и малого критерия
префибротический ПМФ	1. Пролиферация и атипия* мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префибротическая клеточная фаза ПМФ). 2. Отсутствие критериев ИП, BCR/ABL1+ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных заболеваний. 3. Наличие мутаций JAK2, CALR или MPL, а при их отсутствии – исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие	Наличие по меньшей мере 1 критерия: • Анемия, не связанная с сопутствующим заболеванием • лейкоцитоз (количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9 / \text{л}$) • Пальпируемая спленомегалия • Повышение активности ЛДГ	Диагностика префибротического миелофиброза требует наличия всех трёх больших критериев и по крайней мере 1 малого критерия. Примечание: При отсутствии какой-либо из 3 основных клональных мутаций поиск наиболее часто встречающихся сопутствующих мутаций (например, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2, SF3B1) помогает в определении клональной природы заболевания

	лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)		17
Другие миелофиброзы	1. Наличие мегакариоцитарной пролиферации и атипии, сопровождаемой либо ретикулиновым, либо / или коллагеновым фиброзом 2 или 3 2. Отсутствие критериев для BCR-ABL1 + CML, PV, ET, миелодиспластическим синдромам или другим миелоидным новообразованиям 3. Наличие мутаций JAK2, CALR или MPL, а при их отсутствии – исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)	Наличие по меньшей мере 1 из следующего, подтвержденное в двух последовательных определениях: • Анемия, не связанная со сопутствующим заболеванием • лейкоцитоз (количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9 / л$) • пальпируемая спленомегалия • Уровень ЛДГ увеличен до уровня выше верхней границы нормы • Лейкоэритробластоз	Диагностика МФ требует соблюдения всех 3 больших критериев и по крайней мере 1 малого критерия. Примечание: При отсутствии какой-либо из 3 основных клональных мутаций поиск наиболее часто встречающихся сопутствующих мутаций (например, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2, SF3B1) помогает в определении клональной природы заболевания

Диагностические критерии МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом:

Анемия, ассоциированная с дисплазией эритроидного ростка с/или мультилинейной дисплазией, $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, $< 1\%$ бластов в периферической крови и $< 5\%$ бластов в костном мозге
Наличие тромбоцитоза с количеством тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9 / L$
Наличие мутации SF3B1 или, отсутствие мутации SF3B, отсутствие в анамнезе цитотоксической или колони стимулирующей терапии, которые могут быть причиной развития МДС/МПЗ
Отсутствие BCR-ABL1, отсутствие перестроек PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1; или PCM1-JAK2; отсутствие (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) или del(5q)
Отсутствие в анамнезе МПЗ, МДС (за исключением MDS-RS), или другие типы МДС/МПЗ

Диагностические критерии aXМЛ BCR-ABL1–:

Лейкоцитоз в периферической крови за счет увеличения количества нейтрофилов и их предшественников (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), включающей $\geq 10\%$ от лейкоцитов)
--

Дисгранулопоз, который может включать аномальное содержание хроматина
Отсутствие или минимальная абсолютная базофилия; количество базофилов <2% от количества лейкоцитов
Отсутствие или минимальный абсолютный моноцитоз; моноциты <10% от количества лейкоцитов
Гиперклеточный КМ с гранулоцитарной пролиферацией и дисплазией гранулоцитов, с/или дисплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростков
<20% бластов в периферической крови и костном мозге
Не доказанные перестройки PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1, или PCM1-JAK2
Не соответствует критериям ВОЗ BCR-ABL1+ ХМЛ, ПМФ, ИП, или ЭТ

Диагностические критерии ХММЛ:

Персистирующий моноцитоз $\geq 1 \times 10^9 / L$, при этом моноциты составляют $\geq 10\%$ от количества лейкоцитов
Не соответствует критериям ВОЗ для BCR-ABL1 + ХМЛ, ПМФ, ИП или ЭТ
<20% бластов в крови и КМ
Дисплазия в 1 или более миелоидных ростках. Если миелодисплазия отсутствует или минимальна, диагноз ХММЛ может быть выставлен, если присутствуют другие критерии
Клональная цитогенетическая и молекулярно-генетическая поломка присутствующая в гемопоэтических клетках
или
Моноцитоз сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев
Все другие причины моноцитоза были исключены

Диагностические критерии ХМЛ (фаза акселерации):

Уровень лейкоцитов ($> 10 \times 10^9 / л$), без ответа на терапию	«Предварительные критерии ответа на терапию ИТК»
Нарастающая спленомегалия, без ответа на терапию	Резистентность к первой линии ИТК
Тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9 / л$), без ответа на терапию	Резистентность к двум последовательным линиям ИТК
Стойкая тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9 / л$), не связанная с терапией	Появление 2 или более мутаций в BCR-ABL1 во время терапии ИТК
20% или более базофилов в КМ	
10-19% бластных клеток в периферической крови или КМ	
Дополнительные хромосомные абберации в клетках Ph + (трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19), комплексный кариотип или аномалии 3q26.2	
Любая новая клональная хромосомная аномалия в клетках Ph +, которая возникает во время терапии	

Таблица 1.

**Филадельфийская хромосома - отрицательные классические МПЗ:
клинические, морфологические и молекулярные особенности**

Нозология	Клинико-морфологическая характеристика	Генетические мутации	Зависимость клинического исхода от генотипа
ИП	Эритроцитоз часто сочетается с тромбоцитозом и / или лейкоцитозом (то есть полицитемией) и обычно связан с подавлением эндогенного эритропоэтина. Гиперклеточность костного мозга для возраста с ростом всех трех ростков (то есть панмиелоз)	JAK2 (V617F) примерно у 96% пациентов • JAK2 экзона 12 мутаций у примерно 4% пациентов (изолированный эритроцитоз у большинства из этих пациентов) • Пациенты с JAK2 дикого типа крайне редки, если таковые имеются	• у пациентов с ИП повышенный риск тромбоза • ИП может прогрессировать до развития миелофиброза
ЭТ	Тромбоцитоз. Нормоклеточный костный мозг с пролиферацией мегакариоцитов	JAK2 (V617F) у 60-65% пациентов • CALR exon 9 indels у 20% -25% пациентов • MPL экзона 10 мутаций * примерно у 4% -5% пациентов • Неканонические мутации MPL * у <1% пациентов • у 10% пациентов не выявляется ни одной из вышеуказанных мутаций	• ЭТ включает повышенный риск тромбоза и кровотечения и может трансформироваться в миелоидный лейкоз • JAK2 (V617F) - ЭТ включает высокий риск развития тромбоза и миелофиброза • CALR- ЭТ включает более низкий риск тромбоза более высокий риск прогрессирования миелофиброза

** MPL-экзоновые мутации включают W515L / K / A / R, S505N / C и V501A (трансмембранный домен MPL); мутации MPL (вне экзона 10) включают T119I, S204F / P. [12]*

3.ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [13-20]: для пациентов с установленным диагнозом, лечение и профилактика осложнений может проводиться в амбулаторных условиях.

Определение тактики терапии при ИП:

Цели терапии ИП (УД – D):

- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;

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

Методы терапевтического воздействия при ИП:

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

Определение тактики терапии при ЭТ:

Цели терапии ЭТ (УД – D):

- предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;
- минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или ОМЛ;
- контроль симптомов интоксикации;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций. Целевой уровень тромбоцитов менее $400 \times 10^9/\text{л}$.

Методы терапевтического воздействия при ЭТ:

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

Определение тактики терапии при ПМФ:

Цели терапии больных ПМФ (УД – D):

- 1) Контроль болезни: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

2) Облегчение симптоматики: улучшение качества жизни (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации).

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

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

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

Определение тактики терапии при ХММЛ:

1) Лечение больных ХММЛ с агрессивным типом течения проводится либо в виде монотерапии гидроксимочевиной или этопозидом, либо с использованием различных схем полихимиотерапии, применяемых для лечения острых лейкозов.

2) Дополнительное лечение: как при МДС.

3) Трансплантация аллогенных кроветворных клеток: единственный метод обеспечивающий вылечивания, рекомендуется рассмотреть у молодых пациентов, имеющих совместимого по системе HLA донора; результаты аналогичны к результатам лечения МДС.

4) Циторедуктивная терапия: чаще всего гидроксимочевина, прежде всего при МП-ХММЛ.

5) Гипометилирующие препараты: азацитидин при МД-ХММЛ с бластозом в костном мозге $\geq 10\%$.

Определение тактики терапии при хроническом нейтрофильном лейкозе:

Лечение больным ХрНЛ длительное время не проводится, хотя при выраженном гиперлейкоцитозе и нарастании размеров печени и селезенки с целью циторедукции может быть использована гидроксимочевина. Вместе с тем, все больные ХрНЛ должны быть под постоянным наблюдением гематолога.

Определение тактики терапии при хроническом эозинофильном лейкозе:

Лечение ХрЭЛ, особенно при наличии слитного гена FIP1L1-PDGFR α , начинают с небольших по сравнению с ХМЛ доз Гливека - 100 мг/сутки. У 80% больных в течение 7-35 дней удается получить полную гематологическую ремиссию, а затем

и молекулярно-генетическую ремиссию. При отсутствии эффекта от малых доз, дозу Гливек увеличивают до 400 мг/сутки, что позволяет достигнуть гематологической ремиссии у 20-25% больных, резистентных к малым дозам. При неэффективности терапии Гливек может быть использована гидроксимочевина, α -интерферон, глюкокортикоиды. Эффективность терапии хронического эозинофильного лейкоза и качество жизни больных во многом определяются степенью поражения органов-мишеней. Поэтому принципиальное значение имеет раннее применение препарата Гливек, что предотвращает развитие необратимых или жизнеугрожающих изменений в органах-мишенях.

Определение тактики терапии при атипичном хроническом миелолейкозе:

Заболевание характеризуется крайне агрессивным течением. Длительность жизни больных составляет в среднем 11-18 месяцев. При атипичном хроническом миелолейкозе использование препарата Гливек не эффективно. Единственным эффективным методом лечения является аллогенная трансплантация стволовых клеток. Однако и данный метод лечения обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость только у 30% пациентов.

Определение тактики терапии при миелопролиферативных заболеваниях неклассифицируемых:

Тактика ведения данных пациентов в настоящее время не разработана. Всем пациентам, достигшим редукции бластоэ, 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 больных с сохраненным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных. Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монокимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и пр.), с целью улучшения качества жизни больного [67].

3.1 Немедикаментозное лечение [19-20]:

- Режим: общеохранительный;
- Диета: стол №15 (общая).

3.2 Медикаментозное лечение:

Выбор циторедуктивной терапии

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

- промежуточный риск:
 - возраст <60 лет: 1-ая линия – наблюдение, ИФН-альфа и/или анагРЕЛИД; 2-ая линия гидроксимочевина;
 - возраст >60 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагРЕЛИД и/или ИФН-альфа;
- высокий риск:
 - возраст <40 лет: 1-ая линия – ИФН-альфа и/или анагРЕЛИД; 2-ая линия гидроксимочевина;
 - возраст >40 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагРЕЛИД и/или ИФН-альфа; Сочетанная терапия (гидроксимочевина + анагРЕЛИД, гидроксимочевина + ИФН-альфа)

может стать альтернативой в качестве терапии 2-ой линии у пациентов, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие прием дозы препарата, адекватной для контроля уровня тромбоцитов.

Гидроксимочевина.

Терапевтический эффект гидроксимочевины заключается в снижении тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. В исследовании РТ-1 показана большая эффективность гидроксимочевины в сравнении с анагРЕЛИДОМ в предотвращении артериальных тромбозов [22]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксимочевину в первой линии молодым больным с ожидаемой длительной продолжительностью жизни следует назначать с осторожностью.

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

Гидроксимочевину не следует использовать при беременности или при планировании беременности.

Бусульфан.

Бусульфан оказывает цитостатическое (подавляющее деление клеток) действие на миелоидные клетки (клетки костного мозга, из которых образуются клетки крови - эритроциты и тромбоциты). В относительно низких дозах избирательно угнетает гранулоцитопоз (процесс образования гранулоцитов - клеток крови). При хроническом гранулоцитарном лейкозе (злокачественной опухоли, возникающей из кроветворных клеток и поражающей костный мозг /рак крови/) препарат уменьшает общее количество гранулоцитов, облегчает симптомы заболевания и улучшает клиническое состояние больного.

Интерферон-альфа.

Лечение препаратами ИФН-альфа является эффективным и безопасным препаратом для лечения. ИФН-альфа не оказывает лейкозогенного или тератогенного действия. Рекомендации (УД – С): ИФН-альфа рекомендуется как

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

Анагрелид.

Анагрелид является селективным ингибитором мегакариоцитов. Препарат не обладает лейкозогенным эффектом. Данные клинических исследований свидетельствуют, что анагрелид дозозависимо ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [23]. Рекомендуемая начальная доза анагрелида — 0,5 мг 4 раза в сутки или 1,0 мг 2 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 2,5 мг, суточная доза — 10 мг. При оптимальной дозе количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества тромбоцитов на уровне ниже 600 000/мкл, а в идеале — до нормального уровня. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагрелида в дозе 1,5–5,0 мг/сут. Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются сосудо-расширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диарея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии [24]. Вследствие этого анагрелид рекомендуется только пациентам без застойной сердечной недостаточности или сердечной аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [25].

Рекомендации (УД – В).

- Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений, аритмий и кардиомиопатии, все пациенты перед назначением анагрелида должны пройти обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхокардиографию).
- Показаниями к назначению анагрелида являются: терапия первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте <60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте <40 лет. Вторая линия терапии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения, доза	Уровень доказательности
Лекарственные средства, профилактирующие	ацетилсалициловая кислота или	Внутрь, определяется уровнем	A [33-37]

тромботические осложнения		тромбоцитов (50, 75, 100мг)	25
	клопидогрел или	75мг, внутрь определяется уровнем тромбоцитов	C[33-37]
	тиклопидин	0,25г внутрь определяется уровнем тромбоцитов	C[33-37]
Лекарственные средства, оказывающее циторедуктивное действие	Гидроксимочевина или	Внутрь, п/к, в/в, выбор препарата определяется уровнем лейкоцитов (20-40мг/кг/сут); бластных клеток; возраста	B [33-37]
	Цитарабин или		B[33-37]
	Меркаптопурин или		C[33-37]
	Анагелид или		B[33-37]
	Бусульфан или		C[33-37]
	Интерферон-альфа		B[33-37]
Лекарственные средства, применяемые для таргетной терапии	Руксолитиниб или	Перорально: таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг	A [33-37]
	Ленолидамид или	Внутрь выбор дозы по показаниям	B [33-37]
	Бусульфан		C [33-37]
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин или	внутривенно подкожно	C [33-37]
	Надропарин или		
	Эноксапарин		

При возникновении осложнений лечение проводится в соответствии с клиническим протоколом данного осложнения.

3.3 Хирургическое вмешательство нет.

3.4 Дальнейшее ведение: согласно клинического протокола по медицинской реабилитации.

Ведение пациентов с ХМПЗ подразумевает за собой длительный динамический контроль. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений, так²⁶как основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни, при ЭТ является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям.

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

Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений, аритмий и кардиомиопатии, все пациенты должны проходить алвновое обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхокардиографию).

3.5 Индикаторы эффективности лечения [22]:

Критерии клиникогематологического ответа при лечении ЭТ:

Ответ	Критерии ответа
Полный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	1 Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9$ /л
	2 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
	3 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	4 Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9$ /л
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.	
Частичный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	Пациенты, кто не соответствует критериям полного ответа
	1 Тромбоциты $\leq 600 \times 10^9$ /л или снижение более 50% от исходного уровня.
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного

- нет достоверных рекомендаций по контролю молекулярного ответа (качественный, количественный молекулярный анализ на JAK2V617F).
- исследование костномозгового кроветворения целесообразно проводить только при оценке трансформации в миелофиброз.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [22]:

Ответ	Критерии ответа при ИП
Полный ответ (ответ в течение 12 недель)	1 Гематокрит $< 45\%$ без кровопусканий
	2 Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9$ /л
	3 Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9$ /л
	4 Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ)
	5 Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)

Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев.		27
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	

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- проведение курсов химиотерапии;
- проведение трепанобиопсии гребня подвздошной кости в случае отсутствия возможности проведения в амбулаторных условиях;
- спленэктомия;
- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- соматически тяжелый пациент (ECOG $\geq$ 3). Госпитализация в отделение паллиативной помощи пациентам с массивной симптоматической спленомегалией, с уровнем тромбоцитов >50 x 10⁹/л.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [26]: стационарное лечение показано пациентам с развитием жизнеугрожающих тромботических состояний, которое проводится в соответствии с клиническими протоколами: «Венозные тромбозы и тромбофлебиты, посттромбофлебитический синдром», «Тромбоэмболические осложнения в акушерстве», «Тромбоэмболия легочной артерии», «Эмболия и тромбоз аорты и артерий».

5.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим: общеохранительный.
- Диета: общая.

5.2 Медикаментозное лечение: см. подпункт 3.2

5.3 Хирургическое вмешательство:

- Спленэктомия – проводится строго по показаниям:

Показания:

- прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости);
- интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой;
- тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию;

- глубокая анемия, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопения, резистентная к традиционным методам терапии;
- обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва;
- внепеченочная портальная гипертензия с угрозой развития кровотечения из желудка и пищевода.

Противопоказания:

- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- неконтролируемая коагулопатия;
- отсутствие согласия больного.

5.4 Дальнейшее ведение: см. пункт 3.4

6. Индикаторы эффективности лечения: см. пункт 3.5

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, Руководитель департамента онкологии Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии.
- 2) Вильданова Рузаль Фауатовна – гематолог Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии.
- 3) Тусипова Адия Айткалиевна – гематолог Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии.
- 4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М.Оспанова».

Консультант: Рапильбекова Гульмира Курбановна – доктор медицинских наук, профессор, акушер-гинеколог акушерского отделения №1 Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, заведующая курсом гематологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 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) Williams Hematology, Kaushansky K., Lichtman M., Beutler E. et al., eds. 8th ed. McGraw-Hill Professional, USA; 2010.
- 3) James C., Ugo V., Le Couedic J. P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144—1148. Baxter E. J., Scott L. M., Campbell P. J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054—1061. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (17): 1779—1790.
- 4) Абдулкадыров, К.М. Клиническая гематология : справочник. / К.М.Абдулкадыров. - СПб: Питер Принт, 2006. – 843с.
- 5) Абдулкадыров К.М. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза /К.М.Абдулкадыров, В.А.Шуваев, И.С.Мартынкевич // Вестник Гематологии.- 2013.- Т.9.- №3. С.44-78
- 6) Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494–1502.
- 7) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128– 5133; quiz 5252.
- 8) Tefferi A. et.al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management.// *American Journal of Hematology.* 2012 (87). 285-293.
- 9) Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092–1097.
- 10) Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman JW, et al. Bone marrow fibrosis and diagnosis of essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2009;27:e220–221; author reply e222–223.
- 11) Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2008;93:34–40.
- 12) Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol* 2010;85:62–69.
- Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):667-679. [PubMed]
- 13) Barbui T. et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *JCO,* 2011. 29(6): p. 761-770.

- 14) Verstovsek S. et al. Long-Term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera. ASH Annual Meeting Abstracts, 2012. 120(21): p. 804
- 15) Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116:1205–1210; quiz 1387.
- 16) Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;17:528–544.
- 17) Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med* 1985;102:466–471.
- 18) 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.
- 19) Абдулкадыров, К.М. Хронический лейкоз-ретикулоз (некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения). Автореф.дисс.док.мед.наук. / К.М.Абдулкадыров. – Л., 1973. – 73с.
- 20) Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И.Воробьев. - М.: Ньюдиамед, 2003. - С.9-15.
- 21) Kayacioglu I, Gunay R, Saskin H, et al. The role of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the prevention of early- phase graft occlusion due to reactive thrombocytosis after coronary artery bypass operation. *Heart Surg Forum* 2008;11:E152–E157.
- 22) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4778-81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891. Epub 2013 Apr 16.
- 23) Solberg Jr L.A., A. Tefferi, K.J. Oles, J.S. Tarach, R.M. Pettit, L.A. Forstrom, and M.N. Silverstein, The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *British Journal of Haematology*, 1997. 99(1): p. 174-180.
- 24) Harrison C.N., P.J. Campbell, G. Buck, K. Wheatley, C.L. East, D. Bareford, B.S. Wilkins, J.D. van der Walt, J.T. Reilly, A.P. Grigg, P. Revell, B.E. Woodcock, and A.R. Green, Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High- Risk Essential Thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(1): p. 33-45.
- 25) Storen E.C. and A. Tefferi, Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*, 2001. 97(4): p. 863-866.
- 26) Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et.al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2.// *N Engl J Med*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].
- 27) Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: Prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619–621.

- 28) Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494–1502.
- 29) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128– 5133; quiz 5252.
- 30) Tefferi A. et.al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management.// *American Journal of Hematology*. 2012 (87). 285-293.
- 31) Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008 Nov;22(11):1990-8. doi: 10.1038/leu.2008.280. Epub 2008 Oct 9
- 32) Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. // *British Journal of Haematology*. - 2005 - vol. 129(3) - p.293-306.

*уровень специалиста с указанием этапа оказания медицинской помощи (напр.: врач-гинеколог стационара или врач общей практики поликлиники и т.д.)

**структура и нумерация части II протокола может меняться в зависимости от нозологической классификации заболевания и типа протокола (экстренный случай, хирургическое вмешательство, внутренние болезни и т.д.). Эту главу рекомендуется представлять в виде схем, таблиц, графиков и алгоритмов.

***в данных разделах необходимо приведение ссылки на источник, имеющий хорошую доказательную базу, с указанием уровня достоверности. Ссылки указывать в виде квадратных скобок с нумерацией по мере встречаемости. Данный источник должен быть указан в списке литературы под соответствующим номером.

Приложение 1 к типовой структуре Клинического протокола диагностики и лечения

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ (схемы)

- 1) **Диагностические мероприятия:** сбор жалоб и анамнеза.
- 2) **Медикаментозное лечение:** симптоматическая терапия.

Приложение 2.

Программа лечения ХМПЗ во время беременности:

В связи с тем, что все Rh-негативные хМПЗ имеют много общих клинико-морфологических характеристик, принципы ведения беременности и лечебная тактика у данной группы пациенток во многом сходны. На основании анализа

данных разработан алгоритм обследования женщин с хМПЗ во время беременности, включающий:

- исследование показателей периферической крови и гемостаза, включающее количество тромбоцитов, их функциональную активность, состояние плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 нед.;
- диагностику АФС (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, уровня гомоцистеина, в случае если эти исследования не были проведены до беременности;
- УЗИ плода дважды в каждом триместре;
- доплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода (наиболее информативного показателя для определения гипоксии плода) начиная с 22 нед. каждые 4 нед.;
- кардиотокографию плода с 33 нед. беременности (на 33, 36 и 38-й неделях).

- 1) всем беременным с тромбоцитозом назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 - 100мг;
- 2) при уровне тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ - рекомбинантный интерферон- α (ИФ- α) вводят в дозе 3 млн МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов на уровне 200 - $300 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) при тромбоцитозе более $400 \times 10^9/\text{л}$, введение ИФ- α продолжают, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск.
- 4) антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярный гепарин) по показаниям при отклонениях в плазменном звене гемостаза. [32]

Для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано использование медицинских компрессионных чулок. Чтобы снизить риск развития кровотечения необходимо отменить прием ацетилсалициловой кислоты за 2 недели до родоразрешения. Региональная анестезия не должна использоваться ранее 12 часов от последней профилактической дозы НМГ, в случае применения лечебной дозы НМГ - не ранее, чем через 24 часа. Начинать прием НМГ можно спустя 4 часа после удаления эпидурального катетера. При плановом кесаревом сечении прием профилактической дозы НМГ необходимо прекратить за один день до родоразрешения и возобновить через 3 часа после окончания операции (или через 4 часа после удаления эпидурального катетера). (6)

В послеродовом периоде, опасном по развитию тромбоэмболических осложнений, необходимо продолжение лечения в течение 6 недель. В связи с тем, что рекомбинантный ИФ- α экскретируется с молоком, грудное вскармливание во время лечения противопоказано. [33]

Резюмируя приведенные данные, следует подчеркнуть в первую очередь, что у женщин с ХМПЗ возможны нормальные беременность и роды. Однако течение

беременности и родоразрешение у этих пациенток характеризуются высокой частотой осложнений со стороны как плода, так и матери. Необходим также контроль болезни матери. В связи с этим показано тщательное совместное наблюдение беременной акушером и гематологом. Родоразрешение беременных с ХМПЗ должны проводить высококвалифицированные специалисты в специализированных учреждениях. Лечение гематологического заболевания и достижение устойчивой ремиссии до беременности способствуют благоприятному исходу беременности и родов для матери и ребенка. В связи с тем, что сочетание ХМПЗ с беременностью наблюдается редко, необходимо тесное сотрудничество исследователей в этой области для проведения кооперированных рандомизированных клинических исследований. На данном этапе остается много нерешенных вопросов, касающихся тактики ведения беременности у женщин с ХМПЗ. Отсутствуют данные об исследованиях системы гемостаза и ее изменениях при ХМПЗ во время беременности. Вследствие этого нет четких показаний к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Не прослежены развитие детей, рожденных женщинами ХМПЗ, а также отдаленные результаты их течения после родов.

