

Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С., Шихбабаева Д. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ**

Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V. A., Martynkevich I. S., Shikhbabaeva D. I.

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg, Russian Federation

**MODERN CONCEPTS
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA**

РЕЗЮМЕ

Истинная полицитемия (ИП) — редкое заболевание, число впервые выявленных больных которым в год составляет около 1 на 100 000 населения. Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: истинная эритремия, красная эритремия, болезнь Вакеза и др.

В основе патогенеза ИП лежит дефект стволовой кроветворной клетки с последующей соматической мутацией в гене янускиназы рецепторов цитокинов, приводящий к пролиферации миелоидных ростков кроветворения, в большей степени эритроцитарного с риском развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболий. Длительная пролиферация гемопоэтических клеток приводит к фиброзу и замещению деятельного костного мозга волокнами коллагена — развитию вторичного постполицитемического миелофиброза. У части больных может происходить дальнейшее прогрессирование болезни в фазу бластной трансформации.

Благодаря достигнутым в последние годы успехам в расшифровке молекулярно-генетических механизмов ИП значительно улучшилась диагностика и создан новый класс лекарственных препаратов, обладающих патогенетическим действием.

В статье представлен систематизированный с учетом наиболее актуальной информации о достижениях в диагностике и лечении алгоритм ведения больных истинной полицитемией с описанием всех этапов диагностики и терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: истинная полицитемия, алгоритм, шкала прогноза риска тромбозов, руксолитиниб.

ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) — rare disease with incidence about 1 per 100000 inhabitants yearly. Synonyms that had been used for PV previously are Erythremia vera, Red erythremia, Vaquez disease etc.

The PV pathogenesis based on stem cell defect with subsequent somatic mutation in Janus kinase gene of cytokine receptor that led to myeloid cell line proliferation, especially erythroid, with vascular thrombotic and thromboembolic complications risk. Long-term stem cells proliferation result to fibrosis and bone marrow substitution with collagen fibers — postpolycythemic myelofibrosis. Some patients can get disease progression with blastic transformation.

Through to recent success in molecular-genetic PV mechanisms decryption, PV diagnostic had been significantly improved; also new class of drugs with pathogenic action had been developed.

The article contains thorough PV management algorithm that had been systemized with information of latest advances in PV diagnostic and treatment.

KEY WORDS: polycythemia vera, algorithm, thrombosis risk scale, ruxolitinib.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) — хроническое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся поражением стволовой клетки. Заболевание сопровождается соматической мутацией в гене янускиназы (*JAK2*) рецепторов цитокинов и проявляется пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [3, 4 127].

Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: истинная эритремия, красная эритремия, болезнь Вакеза и др. [3, 4, 158]. Наибольшее распространение получило название истинная полицитемия (ИП), которое указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с вторичными эритроцитозами.

Впервые как самостоятельное заболевание ИП описана Louis Henri Vaquez в 1892 г., который, занимаясь изучением болезней сердца, и описал форму цианоза с постоянным эритроцитозом [144]. В 1903 г. William Osler высказал предположение, что причиной заболевания у группы описанных им пациентов является повышение активности работы костного мозга [93]. В 1951 г. William Dameshek выделил группу миелопролиферативных заболеваний со сходным патогенезом, включающую ИП и охарактеризовал классическое течение ИП с исходом в миелофиброз [39]. С 1967 г. организована Исследовательская группа по истинной полицитемии (PVSG), являющаяся международным методическим центром по разработке критериев диагноза и систематизации результатов лечения [101]. Накопление данных привело к уточнению критериев диагноза ИП экспертной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 и 2008 годах [145, 146]. Открытие в 2005 г. роли мутации *JAK2V617F* в патогенезе миелопролиферативных новообразований [61, 70, 80] привело к значительному продвижению в понимании механизмов развития заболевания и созданию препаратов направленного (таргетного) действия, уже доказавших свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях [149].

ИП — редкое (орфанное) заболевание. Отечественные популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности отсутствуют [3, 4]. Литературные данные о за-

болеваемости по сообщениям зарубежных регистров составляют приблизительно 1–1,9: 100 000 населения [12, 25]. Классические представления о медиане возраста в дебюте заболевания 60–70 лет в настоящее время пересматриваются. Открытие участия в патогенезе заболевания молекулярно-генетических поломок (мутации в генах *JAK2*) значительно улучшило качество диагностики и позволяет выявлять заболевание у больных молодого возраста [96].

Традиционно представление о более частой заболеваемости ИП среди мужчин по сравнению с женщинами (1,5–2,0: 1) [12, 25].

При анализе десятилетней динамики заболеваемости ежегодная первичная заболеваемость ИП в Санкт-Петербурге колебалась от 0,5 до 1,15 и составила в среднем 0,83 на 100 000 населения в год; медиана возраста на момент установления диагноза составила 59 лет (от 20 до 86 лет); соотношение по полу составило 145 женщин и 107 мужчин (1,4:1).

Патогенетически ИП представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках с последующей соматической мутацией в гене янускиназы рецепторов цитокинов. Повышенная пролиферация миелоидных ростков кроветворения, в большей степени эритроцитарного, постепенно приводит к развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения (спленомегалии), риску развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболий. Длительная пролиферация патологических гемопоэтических клеток сопровождается фиброзом и замещением деятельного костного мозга волокнами коллагена — развитием вторичного постполицитемического миелофиброза. У части больных накопление повреждений в геноме и дальнейшее прогрессирование болезни завершается фазой бластной трансформации.

Определяющим при ИП является обнаружение точечной мутации в гене янускиназы рецептора эритропоэтина *JAK2V617F* [61, 70, 80] или других генетических нарушений в *JAK-STAT* сигнальном пути (12 экзоне гена *JAK2*, гене *LNK*, генах *SOC* и пр.) [78, 95, 113, 120].

Общая выживаемость при ИП в среднем составляет около 20 лет, не приводя таким образом к значительному ограничению продолжительности жизни у большинства больных [98]. У молодых больных (с дебютом заболевания

в возрасте менее 50 лет) при медиане общей выживаемости в 23 года, общая продолжительность жизни снижена в связи с развитием тромбозов, прогрессированием в миелофиброз и бластной трансформацией [96]. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни больных при ИП, является склонность к тромбозам и тромбозамболиям. Вероятность развития клинически значимых тромбозов реализуется у 1,8% — 10,9% пациентов в год в зависимости от факторов риска [84]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск развития тромбозов составляет 14% при длительности ИП десять лет [96]. При длительном течении заболевания вторичный постполицитемический миелофиброз развивается у около 0,5% в год [32]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1% в год при продолжительности заболевания более 10 лет [84].

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов — ингибиторов янускиназ, обладающих патогенетическим действием, показавшим хорошую эффективность и безопасность в клинических исследованиях [149].

Целью современной терапии ИП в настоящее время является профилактика сосудистых катастроф, сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с улучшением качества жизни больных.

Точная и своевременная диагностика и регулярный контроль лечения с помощью клинических, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования является условием правильного прогнозирования течения заболевания и достижения максимальной эффективности терапии.

При написании данной работы использовались результаты исследований отечественных и зарубежных авторов. Был обобщен собственный опыт диагностики и лечения 252 больных истинной полицитемией, наблюдающихся в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии.

В данном труде представлен алгоритм диагностики и терапии больных ИП, основанный на собственном многолетнем опыте ведения больных ИП, последних рекомендациях ВОЗ и Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [16, 21, 113]. В нем также освещаются вопросы, связанные с адекватным использованием различных методов лечения ИП с целью повышения качества жизни больных, увеличения продолжительности жизни, их социальной и трудовой реабилитации.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина возникновения ИП в настоящее время остается неизвестной. Наиболее вероятен комплексный генез возникновения заболевания, когда предрасположенность к болезни реализуется под влиянием внешних факторов, воздействующих на интактный геном и приводящих к малигнизации клетки [94, 141]. Наследственная предрасположенность к заболеванию может иметь место при наличии родственных больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями (ХМПН). Относительный риск развития ИП у родственников больных ХМПН составляет 5,7 (95% Д.И. 3,5–9,1) [71] и может быть ассоциирован с носительством 46/1 гаплотипа гена *JAK2* [64]. Одним из ключевых моментов патогенеза ИП считается активация JAK-STAT сигнального пути, обусловленная наличием мутации в гене янускиназы рецепторов цитокинов *JAK2* в 617 положении, приводящая к замене фенилаланина на валин — *JAK2V617F*

[22, 61, 70, 80] или более редко в 12 экзоне *JAK2* [95, 113], еще реже наблюдается активация JAK-STAT сигнального пути, связанная с потерей торможения фосфорилирования янускиназ из-за мутации в гене *LNK* белка SH2B3, между кодонами 208 и 234 [78], или мутациями в генах семейства супрессоров сигнала цитокинов *SOC*, наиболее часто *SOC3* [120] или гиперметилирования CpG участков в генах *SOC1* и *SOC3* [66]. В последующем могут присоединяться и мутации в других генах: *EZH2* [43] и *TET2* [126], включающие эпигенетические механизмы.

В настоящее время нет четкого объяснения развития при активации одного и того же сигнального пути JAK-STAT различных нозологических форм: истинной полицитемии (ИП), первичного миелофиброза (ПМФ) или эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). Для объяснения данного феномена предложено несколько патогенетических гипотез:

- носители мутаций — различные стволовые клетки при разных заболеваниях;
- различный уровень активности мутантного *JAK2V617F* обуславливает особый фенотип заболевания — теория мутационной нагрузки;
- специфический генотип больного — наследственная предрасположенность;
- молекулярные события, предшествующие возникновению мутации в гене *JAK2*;
- вклад немутационных факторов — эпигенетические механизмы, патологическая экспрессия микроРНК и др. [54, 142].

Первичное повреждение генома, приводящее к малигнизации, при ИП неизвестно, хотя подавляющее большинство (95 %) больных ИП имеют точечную мутацию *JAK2V617F* в гене киназы-передатчика сигнала (*JAK2*) с рецепторов цитокинов [22, 61, 70, 80] или более редко в 12 экзоне *JAK2* (4%) [95, 113]. Данные мутации, хоть и являются специфичными для ИП, но имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

Janus-киназа является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ. Мутация вызывает замену 1849 нуклеотида *G→T*, которая

в свою очередь приводит к замене в 14 экзоне гена *JAK2* фенилаланина на валин в кодоне 617. Молекулы содержат около 1100 аминокислот с общей массой 120–140 кДа (рис. 1). Структурно они состоят из семи гомологичных участков, формирующих четыре домена: киназный (JH1), псевдокиназный (JH2), домен с гомологией Sarc онкобелка (SH2), FERM домен [149]. Первый домен (JH1) с углеводного окончания молекулы является типичной тирозинкиназой с каталитической активностью и очень схож с каталитическим доменом тирозинкиназы эпидермального ростового фактора, следующий домен (JH2) структурно похож на тирозинкиназный домен, но лишен каталитической активности и выполняет регуляторные функции активности [46]. Эта особенность в виде двух похожих участков дала название всему семейству, посвященное древнеримскому богу Янусу, имевшему два лица. SH2 домен облегчает связывание других белков с *JAK*, домен FERM, расположенный с аминокислотного окончания молекулы и взаимодействует с трансмембранными белками — рецепторами некоторых цитокинов, регулируя активность *JAK*-киназы [37, 155].

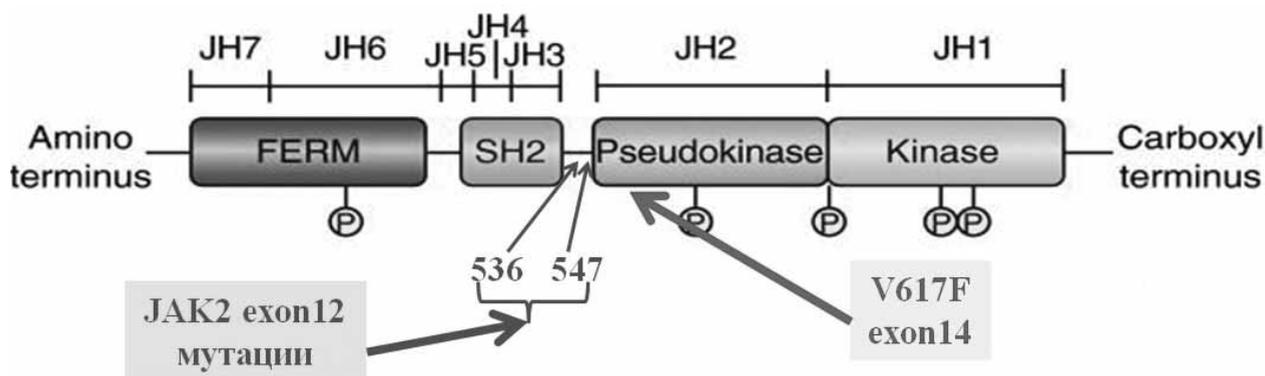


Рисунок 1. Структура *JAK2* и место точечных мутаций, обуславливающих его независимую активацию гена [37, 154].

Впервые в эволюционном отношении Janus-киназы возникают у примитивных хордовых. У млекопитающих семейство Janus-киназ представлено четырьмя белками: *JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*. В настоящее время *JAK2V617F* мутация описана не только при ИП, но и при других миелоидных новообразованиях. Однако она никогда

не определялась у пациентов с опухолями лимфатической ткани, эпителиальными опухолями и саркомами [65]. Локализация генов, кодирующих соответствующие белки и участие в сигнальных путях конкретных цитокинов, приведены в табл. 1.

Локализация генов и сигнальные пути цитокинов с участием Janus-киназ [68, 149]

Наименование янускиназы	Локализация генов (хромосома/плечо/участок)	Цитокины, взаимодействующие с янускиназой
JAK1	1p31.3	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-21, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкемию (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNF), Г-КСФ, интерфероны
JAK2	9p24	ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкемию (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNF), интерферон-гамма гормоноподобные цитокины (эритропоэтин, гормон роста, пролактин, тромбопоэтин)
JAK3	19p13.1	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21
TYK2	19p13.2	ИЛ-12, бактериальные липополисахариды

На клеточном уровне Janus-киназы располагаются в цитозоле и локализованы рядом с эндосомами и клеточной мембраной вблизи цитокиновых рецепторов. Белки семейства Janus-киназ участвуют в регуляции многих процессов. Одним из наиболее значимых является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути, схематично представленного на рис. 2. При активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух JAK-киназ. Janus-киназы, в свою очередь, фосфорилируют внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов, и также, фосфорилируются Janus-киназами. Связывание STAT-белков с фосфором позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов [115]. Предполагается, что именно такой путь лежит в основе передачи сигнала от рецепторов цитокинов посредством JAK2-киназы в клетках-предшественниках миелопоэза [145] и обуславливают общий патогенез хронических миелопролиферативных новообразований [141]. Одним из ключевых моментов патогенеза часто является возникновение точечной мутации в 1849 положении гена *JAK2* в виде замены гуанина на тимин, в результате чего происходит трансформация фенилаланина на валин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы белка JAK2. Это приводит к независимой активации янускиназы и фосфорилированию вторичных мессенджеров в отсутствие стимуляции рецепторов. Данные изменения приводят к активации

JAK-STAT сигнального пути и увеличению пролиферации миелоидного ростка.

Мутация *JAK2V617F* обнаруживается в полипотентных стволовых клетках — общих предшественниках миело- и лимфопоэза, однако для активации пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути требуется совместная экспрессия с рецепторами цитокинов I типа: эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и тромбопоэтина. Данный факт является объяснением того, что при наличии *JAK2V617F* происходит изолированная гиперплазия миелоидного ряда при отсутствии изменений в лимфопоэзе, несмотря на наличие в лимфоидных клетках той же мутации гена *JAK2* [82].

При сравнении характеристик *JAK2V617F*-мутантных клонов у больных истинной полицитемией (ИП), первичным миелофиброзом (ПМФ) и ЭТ было установлено, что частота гомозиготного носительства *JAK2V617F* мутаций составляла 30% при ИП и ПМФ по сравнению с 2–4% при ЭТ [64]. При этом частота гетерозигот по *JAK2V617F* по данным другого исследования составляет 67,8% при ИП и 57,6% при ЭТ [143]. При изучении аллельной нагрузки *JAK2V617F* количественным ПЦР в реальном времени в группе больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями (ХМПН) оказалось, что наиболее высокая нагрузка у больных ИП (48±26%), промежуточная при ПМФ (72±24%), наименьшая при ЭТ (26±15%) [140]. Полученные результаты легли в основу теории «мутационной нагрузки» развития ХМПН: различный фенотип нозологического варианта ХМПН: ИП, ПМФ или ЭТ обуславливается различной степенью аллельной

нагрузки *JAK2V617F* и, в результате, различной активацией JAK-STAT сигнального пути.

Мутации в генах *EZH2* (ген каталитической единицы метилтрансферазы гистонов) и *TET2* (TET фермент участвует в превращении 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин), сопутствующие мутациям *JAK2* при ИП в 3% и 16% случаев соответственно, вносят эпигенетические нарушения в регуляцию транскрипции [40, 43]. Присоединение этих и других (*ASXL1*, *CBL*, *IDH1/2*, *IKZF1* и пр.) трансформирующих течение заболевания мутаций может приводить к бластной трансформации (рис. 3). Морфологический субстрат заболевания (бласты) при разных вариантах бластного криза после трансформации может содержать или не содержать мутации *JAK2* гена. Гиперплазия кроветворения при ИП может сопровождаться патологической выработкой цитокинов, приводящей к вторичному воспалению и изменениям стромы кост-

ного мозга. Цитокинами, вовлеченными в этот механизм, являются трансформирующий фактор роста бета миелоидных предшественников ($TGF-\beta$), ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), которые могут приводить к развитию вторичного миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза [123]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в извращенном межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь с развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения, в первую очередь миелоидной метаплазии селезенки [35, 86, 112]. Результатом длительного влияния этих изменений может быть переход болезни в фазу постполицитемического миелофиброза.

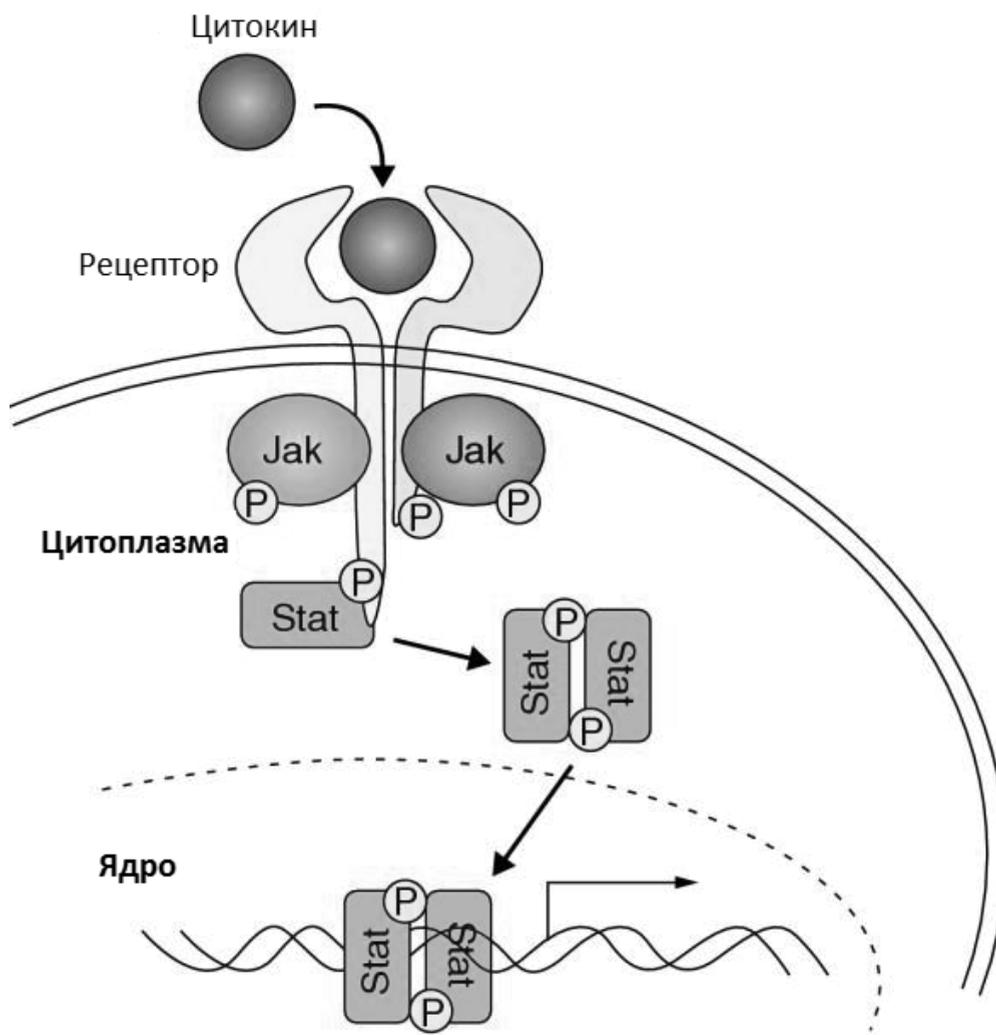


Рисунок 2. Схема JAK-STAT сигнального пути [154].

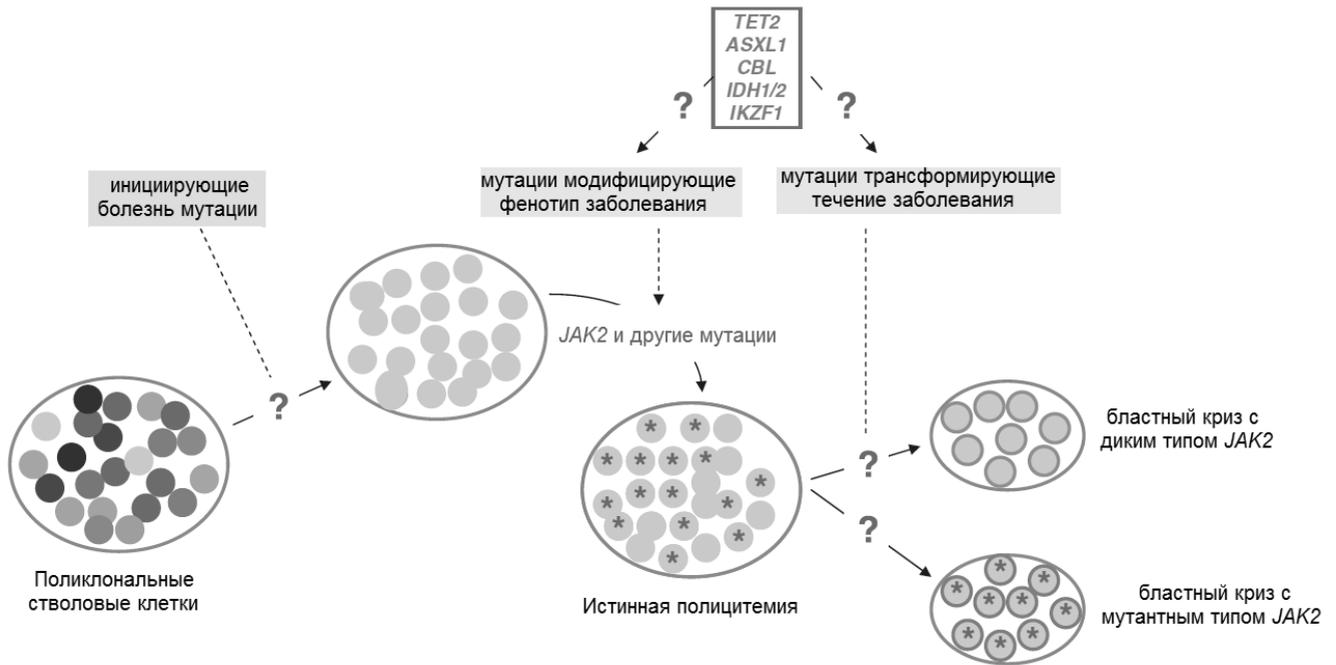


Рисунок 3. Молекулярно-генетический патогенез ХМПН (адаптировано к ИП) [122].

Молекулярно-генетические события при ИП приводят к независимой от влияния внешних стимулов активации JAK-STAT сигнального пути, проявляющейся пролиферацией миелоидных ростков (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного). Результатом этого является повышение количества эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина периферической крови, что ведет к сгущению крови и повышает риск тромбозов и кровотечений. Наиболее значимыми факторами, в патогенезе тромбозов при ИП являются следующие: эритроцитоз, тромбоцитоз, нарушения структуры и функции тромбоцитов, активация лейкоцитов [42].

Взаимосвязь между эритроцитозом и повышением гематокрита с риском развития тромбозов не столь однозначна. В условиях *in vitro* было показано, что уровень гематокрита является главной определяющей вязкости крови. Однако *in vivo* существенное значение имеют скорость кровотока и насыщение кислородом артериальной крови [99]. При повышенном гематокрите, как и ожидалось, скорость кровотока в сосудах головного мозга снижена [67], при ИП это связано не только с повышенной вязкостью крови, но и со сниженной скоростью кровотока церебральных сосудов, в соответствии с повышенным напряжением кислорода. К примеру, при легочных заболеваниях и гипоксии сосуды расширены вследствие гиперкапнии и, как результат, церебральный кровоток снижен меньше чем при ИП [150]. Перемещение

эритроцитов в сосуде происходит по оси кровотока со смещением тромбоцитов в плазменную пристеночную зону с максимальным воздействием бокового гемодинамического давления. При увеличении гематокрита плазменная зона кровотока сужается, что приводит к большему количеству взаимодействий тромбоцитов как с эндотелием, так и с другими клетками крови [134]. Наибольшее боковое гемодинамическое давление, сравнимое с осевым, наблюдается в артериолах и капиллярах, в то время как в венозной системе оно гораздо ниже. При высоком боковом давлении рецепторы тромбоцитов изменяются, что приводит к усилению связывания рецепторов гликопротеина Ib с фактором Виллебранда и, после активации тромбоцитов, с рецептором глипротеина IIb/IIIa. При высоком гематокрите и малом размере плазменной зоны усиленное взаимодействие активированных тромбоцитов между собой ведет к тромбозу на фоне предшествующей патологии сосудов [56].

Уровень тромбоцитов сам по себе не имеет прямой статистически значимой корреляции с частотой развития тромбозов [26].

Однако у больных с высоким риском снижение уровня тромбоцитов менее $400 \times 10^9/\text{л}$ с помощью лекарственной терапии может приводить к снижению частоты тромбозов [119]. Вместе с тем, остается неясным, связано это только со снижением уровня тромбоцитов или с миелосупрессией [38].

Для оценки качественных и структурных изменений тромбоцитов при ИП в обычной клинической практике наиболее часто проводятся исследования агрегации тромбоцитов. К сожалению, несмотря на частые отклонения результатов этих исследований (уменьшения или усиления агрегации), клиническая корреляция этих результатов с риском развития тромбозов или кровотечений незначительна [18]. Наиболее часто наблюдается снижение первичной или вторичной агрегации с адреналином и/или АДФ, сниженный ответ на коллаген, хотя агрегация с арахидоновой кислотой остается сохранной. Может наблюдаться также и спонтанная агрегация тромбоцитов [23]. Дефицит гранул накопления является характерным признаком тромбоцитов при всех ХМПН. Отличие при наследственном дефиците состоит в причине дефицита не из-за снижения выработки, а вследствие повышенного расхода — дегрануляции в результате постоянной активации тромбоцитов [151, 152]. Признаками активации тромбоцитов при ХМПН является повышение концентрации метаболитов арахидоновой кислоты в плазме и моче, протеинов альфа-гранул и маркеры активации на мембране тромбоцитов (р-селектин, тромбоспондин, рецепторы к фибриногену, гликопротеину IIb/IIIa) [63]. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты при ХМПН приводит к постоянному повышению концентрации тромбоксана A_2 , являющегося мощным вазоконстриктором и стимулятором агрегации тромбоцитов. Это подтверждается эффективностью использования малых доз ацетилсалициловой кислоты, уменьшающих клинические проявления нарушений микроциркуляции и риск тромбозов при ИП [75, 77]. При ХМПН наблюдаются и множественные нарушения экспрессии белков и рецепторов на мембране тромбоцитов: снижение количества адренергических рецепторов, гликопротеинов Ib и IIb/IIIa, тогда как экспрессия гликопротеина IV повышена, особенно у больных перенесших тромбозы [63].

Роль активации клона патологических лейкоцитов в патогенезе тромбозов при ИП эмпирически доказана снижением риска тромбозов

при применении миелосупрессивных агентов [61]. В исследованиях было показана частая активация нейтрофилов при ИП, доказанная высоким уровнем маркеров повреждения эндотелия и активации свертывания [44]. Также при ИП было обнаружено большее количество циркулирующих агрегатов лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контролем. Количество этих агрегатов коррелировало с уровнем тромбоцитов, процентом тромбоцитов, положительных по р-селектину и тромбоспондину, и экспрессии гликопротеина IV. Наличие нарушений микроциркуляции или тромбозов связано также с более высоким количеством лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [62].

В патогенезе кровотечений при ИП имеет место сочетание причин: нарушения структуры и функции тромбоцитов и приобретенного вторичного синдрома Виллебранда. Нарушения структуры и функции тромбоцитов, обусловленные пролиферацией патологического клона трансформированных клеток при ИП, наиболее часто проявляются в изменении абсолютного количества и относительного отношения экспрессии белков и рецепторов на мембране, а также дефиците гранул накопления, связанном с их истощением на фоне перманентной активации тромбоцитов [63]. Причинами вторичного синдрома Виллебранда является снижение концентрации фактора Виллебранда, обусловленного его связыванием с избыточным количеством тромбоцитов. Установлена взаимосвязь между уровнем тромбоцитов и снижением больших мультимеров фактора Виллебранда, являющихся более точным показателем, чем измерение его антигена или уровня восьмого фактора [29]. Несмотря на разные причины, клинические проявления вторичного синдрома аналогичны проявлениям при болезни Виллебранда [90]. Вторичный синдром Виллебранда наблюдается также и при реактивном гипертромбоцитозе [30]. Ведущая роль гипертромбоцитоза в патогенезе вторичного синдрома Виллебранда как при ХМПН, так и при реактивных состояниях подтверждается купированием его проявлений при проведении циторедуктивной терапии [90].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Часть больных, особенно в начальных стадиях заболевания, может не иметь никаких жалоб. Основная симптоматика ИП связана с проявлениями плевоты (полнокровия) и нарушениями

кровообращения (расстройства микроциркуляции и тромбозы). Самые распространенные жалобы 252 больных, наблюдавшихся в РосНИИГТ, приведены в *табл. 2*.

Клинические проявления истинной полицитемии на момент диагностики заболевания [114]

Симптом	Частота, % от общего количества больных (n) (n=252)
Плетора	85% (215)
Головные боли	60% (151)
Слабость	27% (68)
Кожный зуд	21% (55)
Боли в суставах	7% (18)
Эритромелалгии	5% (13)
Тромбозы	11% (28)
Без симптомов	3% (8)

Наиболее частые симптомы заболевания:

- Расширение подкожных вен и изменения цвета кожи. Характерный оттенок кожи и слизистых оболочек возникает вследствие переполнения поверхностных сосудов кровью и замедления скорости её течения. В результате этого большая часть гемоглобина успевает перейти в восстановленную форму. На коже пациента, особенно в области шеи, хорошо видны выступающие, расширенные набухшие вены. При полицитемии кожа имеет красно-вишнёвый цвет, особенно выраженный на открытых частях тела — на лице, шее, кистях. Язык и губы синевато-красного цвета, глаза как бы налиты кровью (конъюнктивита глаз гиперемирована). Изменён цвет мягкого нёба при сохранении обычной окраски твёрдого нёба (симптом Купермана).
- Головная боль, нарушение концентрации внимания, головокружения, слабость — проявления нарушения микроциркуляции в цереброваскулярных сосудах. Ухудшение кровообращения в органах ведёт к жалобам больных на усталость, головную боль, головокружение, шум в ушах, приливы крови к голове, утомляемость, одышку, мелькание мушек перед глазами, нарушение зрения. Пациенты могут отмечать их усиление в жаркую погоду, при физической нагрузке — состояниях, приводящих к обезвоживанию. Положительный эффект отмечается при употреблении воды (для чего больные часто носят её при себе), ацетилсалициловой кислоты.
- Повышение артериального давления — компенсаторная реакция сосудистого русла

на увеличение вязкости крови. Отмечается манифестация или ухудшение течения предшествующей кардиальной патологии (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Скорость прогрессирования сердечной недостаточности и кардиосклероза увеличиваются [4].

- Кожный зуд. Зуд кожи наблюдается у значительной части больных и является характерным признаком ИП [25]. Зуд усиливается после купания в теплой воде, что предположительно связано с высвобождением гистамина, серотонина и простагландинов [60, 109, 118].
- Эритромелалгии — нестерпимые жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног, сопровождающиеся покраснением кожи и появлением багровых цианозных пятен. Возникновение эритромелалгий объясняется нарушением микроциркуляции на фоне повышенного гематокрита и количества тромбоцитов и, как следствие, возникновением в капиллярах микротромбов. Данное предположение подтверждается хорошим эффектом применения ацетилсалициловой кислоты [136].
- Артралгии — до 20% больных жалуются на упорные боли в суставах. Суставные боли могут быть обусловлены нарушением микроциркуляции из-за увеличения вязкости крови, но также могут быть и симптомом вторичной подагры. Повышение уровня мочевой кислоты при ИП происходит в результате разрушения избыточного количества клеточной массы, и как следствие, повышения обмена пуриновых оснований — продуктов деградации ДНК.

Возникающая гиперурикемия может манифестировать типичной клинической картиной подагры — суставными болями с артритом, мочекаменной болезнью, внесуставным отложением мочевой кислоты (тофусами).

- Боли в нижних конечностях. Больные ИП могут предъявлять жалобы на упорные боли в ногах, причиной которых является сосудистая недостаточность на фоне повышения вязкости крови и снижения скорости кровотока, ухудшения течения на фоне ИП сопутствующих сосудистых заболеваний нижних конечностей (варикозная болезнь, облитерирующий эндартериит и пр.).
- Спленомегалия и гепатомегалия, проявляющиеся тяжестью в подреберье, быстрым насыщением после еды — частый симптом ИП. В отличие от заболеваний печени, селезенка при ИП увеличена значительно больше чем печень. В начальной фазе заболевания увеличение печени и селезенки обусловлено чрезмерным кровенаполнением. В последующем при развитии очагов экстрамедуллярного кроветворения (миелоидной метаплазии) выраженность спленомегалии прогрессивно увеличивается.
- Развитие язв в двенадцатиперстной кишке и желудке. У 10–15 % больных может наблюдаться наличие язв двенадцатиперстной кишки, реже желудка, что связано с тромбозами мелких сосудов и трофическими нарушениями в слизистой оболочке, ведущими к снижению прочности слизистого барьера и проникновению *Helicobacter pylori* [133].
- Возникновение тромбов в сосудах. На протяжении первых лет болезни основными рисками при ИП являются тромбозы и тромбоэмболии на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. Ранее тромбоз сосудов и эмболия были главными причинами смерти при ИП. У больных отмечается склонность к образованию тромбов вследствие повышенной

вязкости крови, тромбоцитоза и изменениями сосудистой стенки. Это приводит к нарушениям кровообращения в венах нижних конечностей, мозговых, коронарных и селезеночных сосудах. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов. Возникновение тромбоза при ИП всегда является результатом взаимодействия проявлений заболевания и множественных факторов риска тромбозов (рис. 4). Факторы, способствующие развитию тромбозов, можно разделить на две группы:

- факторы, обусловленные заболеванием: тромбоцитоз, лейкоцитоз, активация лейкоцитов и тромбоцитов, взаимодействие между лейкоцитами и тромбоцитами, биохимические и функциональные отклонения в тромбоцитах, активация факторов свертывания крови, наличие *JAK2V617F* мутации и высокая аллельная нагрузка;
- индивидуальные факторы больного: возраст, тромбозы в анамнезе, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наследственно-генетические факторы (тромбофилия).

Несмотря на снижение активности стимулированной агрегации тромбоцитов при ИП наблюдается значительное увеличение их количества, что обуславливает их множественное взаимодействие друг с другом и лейкоцитами, что приводит к спонтанной агрегации [72]. При установлении диагноза наличие тромбозов отмечается у 12–39 % больных ИП. В последующем на фоне течения ИП тромбозы развиваются ещё у 10,3%–25 % больных [19, 24, 53, 96, 97]. Вероятность развития клинически значимых тромбозов составляет от 1,8% до 10,9% больных в год в зависимости от факторов риска [84]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск тромбозов составляет 14% при длительности ИП десять лет [96]. При этом доля летальных исходов больных ИП с тромбозами составляет от 11 % до 70 % [19, 24, 53, 96, 97].



Рисунок 4. Факторы риска тромбозов при ИП [72].

При ИП артериальные тромбозы происходят чаще венозных. По сравнению с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) тромбозы при ИП чаще происходят в цереброваскулярном бассейне, коронарных или абдоминальных сосудах, тогда как при ЭТ чаще происходят нарушения в микроциркуляции [76]. Тромбозы крупных сосудов, являющиеся ведущими причинами инвалидизации и летальных исходов, по уменьшению частоты возникновения распределяются следующим образом: наиболее часто происходят нарушения в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки), затем инфаркты миокарда и окклюзии периферических артерий [53, 74]. Большинство венозных тромбозов при ИП происходит в системах вен нижних конечностей или легких. Также по сравнению с популяцией при ИП в структуре венозных тромбозов гораздо чаще (до 10%) происходят тромбозы абдоминальных сосудов (воротной и печеночных вен), симптоматика которых сложна для диагностики, особенно когда этот тромбоз является первым клиническим проявлением не диагностированной ИП [10, 11, 31, 41].

В группе больных с тромбозами воротной и печеночных вен без явной предшествовавшей причины ХМПН как причина тромбоза выявляется у 31–53% больных, при этом более часто это происходит у молодых больных [41]. В случае отсутствия явной причины (карцинома или цирроз печени) тромбоза абдоминальных вен необходимо проведение скринингового исследования на мутацию *JAК2V617F*.

Возраст является неоднократно доказанным фактором риска тромбозов [105]. Частота раз-

вития тромбозов у больных ИП моложе 40 лет составляет 1,8% в год, в возрасте старше 70 лет она повышается до 5,1% в год [53]. В другом исследовании было показано, что относительный риск развития тромбозов у больных ИП старше 60 лет в 8,6 раз выше, чем у больных моложе 60 лет [19]. Наличие в анамнезе тромбозов является независимым прогностическим фактором развития рецидива тромбоза и, вместе с возрастом, определяет показания к началу циторедуктивной терапии. У больных ИП, имевших в анамнезе тромбозы их рецидив развивался в 26,5% случаев, тогда как впервые тромбозы происходили только у 17,3% больных [53]. Сочетание тромбозов в анамнезе и возраста старше 60 лет повышает риск развития тромбозов до 17,3 [19].

Наличие факторов риска сердечно-сосудистой патологии (курение, диабет, признаки сердечной недостаточности) также статистически значимо влияет на вероятность развития тромбозов при ИП [19]. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния как факторы риска тромбозов при ИП тщательно изучались в течение последних лет [135]. Изучалось влияние естественных антикоагулянтов (антитромбин, протеин С, протеин S); полиморфизм в генах фактора V, протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы; приобретенных состояний (антикардиолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт), гомоцистеин и пр.). Было показано, что у больных с венозными тромбозами значимо чаще (в 16%) по сравнению с больными без тромбозов (в 3%) выявляется лейденская мутация фактора V [107]. Частота носительства этой мутации также коррелировало и с количеством перенесенных тромбозов: 3,6% у больных без тромбозов, 6,9% у больных с одним эпизодом тромбоза и 18,1% у больных с рецидивом тромбозов. В нескольких исследованиях было показано, что у больных ХМПН наблюдается повышенный уровень гомоцистеина [7, 45, 50]. Однако взаимосвязь между артериальными тромбозами и повышением уровня гомоцистеина была показана только в одном исследовании [7].

- Кровотечения. Наряду с повышенной свёртываемостью крови и тромбообразованием при ИП у 1,7–20% больных могут наблюдаться кровотечения из дёсен и расширенных вен пищевода. Геморрагический синдром может быть причиной смерти от 3,1 до 11% летальных исходов при ИП. При этом если на протяжении последних лет, благодаря расширению терапевтических возможностей смертность при ИП от тромбозов постепен-

но уменьшается, то летальность, связанная с кровотечениями остается стабильной [19, 24, 53, 96, 97]. Вероятность развития массивных кровотечений и летального исхода при них составляет 0,8% и 0,15% в год соответственно [47]. Геморрагический синдром при ИП поражает прежде всего кожу и слизистые и может проявляться в виде экхимозов, носовых и десневых кровотечений, меноррагий [83]. Желудочно-кишечные кровотечения часто связаны с приемом ацетилсалициловой кислоты, происходят реже, но бывают массивными и требуют госпитализации и трансфузий компонентов крови [36, 59]. Данный тип кровотечений связан с количественными или качественными дефектами тромбоцитов в результате пролиферации дефектного клонна и/или вторичным синдромом Виллебранда [29, 30]. Несмотря на то, что геморрагический синдром при ИП наблюдается при значительном гипертромбоцитозе, прямая корреляция

между числом тромбоцитов и риском кровотечений отсутствует [111]. В отдельных случаях кровотечения при ИП связаны с тромбоцитарными осложнениями, варикозным расширением вен при портальной гипертензии. Также геморрагический синдром может быть обусловлен и использованием антиагрегантов и антикоагулянтов [106].

Наиболее частыми клиническими проявлениями у 252 больных ИП, диагноз у которых был установлен в РосНИИГТ, были: плетора (85%), головная боль и головокружение (60%), слабость (27%), кожный зуд (21%), боли в суставах (7%), эритромелалгии (5%) (табл. 2). Тромботические осложнения в исследуемой группе больных были зарегистрированы у 11,1% пациентов (16 артериальных и 13 венозных тромбозов). Инфаркты миокарда наблюдались у 3,6% больных и острые нарушения мозгового кровообращения у 5,2% пациентов. Кровотечения различной интенсивности наблюдались у 2,4% больных [114].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В начале заболевания в клиническом анализе крови количество эритроцитов и уровень гемоглобина умеренно повышены при нормальных уровнях лейкоцитов и тромбоцитов. При анализе собственного опыта изолированный эритроцитоз наблюдался у 19,0% больных ИП. Уровень гемоглобина в дебюте ИП, чаще у женщин, может оставаться в пределах нормы, будучи маскированным сопутствующим дефицитом железа. Нами такая ситуация наблюдалась у 3,2% больных ИП [114].

В дальнейшем прогрессивно увеличивается масса циркулирующих эритроцитов (нарастают число эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит). В крови в связи с увеличением количества лейкоцитов увеличивается концентрация содержащегося в них трансферина, связанного с витамином В12. В костном мозге наблюдается изменение соотношения деятельного и жирового костного мозга в сторону расширения всех ростков миелоидного кроветворения. При исследовании колониеобразующей способности миелокариоцитов наблюдается спонтанный рост колоний клеток в среде без добавления ростовых факторов — реализация независимой активации JAK-STAT сигнального пути пролиферации клеток. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов в норме. Острофазовые показатели (фибриноген,

С-реактивный белок и др.) и ЛДГ, как правило, остаются в пределах нормальных значений. Показатели коагулограммы нередко могут свидетельствовать о плазменной гипокоагуляции — снижении фибриногена, уровня фактора Виллебранда, что может носить как компенсаторный характер, так и быть обусловленными сорбцией плазменных факторов свертывания на тромбоцитах в сосудистом русле. Инструментальные методы исследования (ультразвуковое доплер-исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия) могут указывать на последствия перенесенных тромбозов и тромбоземболий, часть из которых может протекать субклинически. При последующем развитии заболевания в периферической крови увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов с постепенно нарастающим сдвигом влево, нарастает тромбоцитоз, замедляется СОЭ. В костном мозге тотальная трехростковая гиперплазия — панмиелоз. Увеличиваются размеры селезенки и печени, первоначально за счет накопления избыточной клеточной массы, а затем вследствие их миелоидной метаплазии.

При развитии очагов экстрамедуллярного кроветворения в периферической крови появляются незрелые клетки гранулоцитарного ряда, эритробласты, при иммунофенотипировании выявляются CD34-положительные клетки.

Развитие ретикулинового и коллагенового фиброза костного мозга приводит к переходу заболевания в стадию постполицитемического миелофиброза. В анализе крови при этом уровень гемоглобина снижается до нормы, а затем развивается анемия. Уровень лейкоцитов может расти или, наоборот, снижаться, в лейкоцитарной формуле же нарастает сдвиг влево до появления бластных форм. Количество тромбоцитов также может увеличиваться, но впоследствии происходит их снижение с развитием тромбоцитопении и риском геморрагических осложнений. Увеличивается уровень ЛДГ как маркер опухолевой прогрессии. Изменение профиля секреции цитокинов приводит к увеличению их провоспалительной фракции (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и др.) с появлением симптомов опухолевой интоксикации. Нарастает выраженность гепатоспленомегалии с формированием портальной гипертензии с ее клинико-лабораторными проявлениями — гепаторенальной недостаточностью [3, 4].

При ИП не выявлено специфических цитогенетических маркеров, хромосомные аномалии выявляются у незначительной части больных. Наиболее часто выявляются делеция длинного плеча 20 хромосомы, трисомия 9 хромосомы [9]. При переходе ИП в стадию постполицитемического миелофиброза частота aberrаций кариотипа увеличивается — частичная или полная трисомия длинного плеча 1 хромосомы выявляется у 70% больных, при этом формировать ее может генетический материал 1, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 16, 19 и Y хромосом. Предполагается взаимосвязь этих изменений с лейкозогенным эффектом длительного воздействия цитостатиков [8].

Молекулярно-генетические маркеры высокоспецифичны для ИП: мутация *JAK2V617F* выявляется у 95% больных ИП [22, 61, 70, 80], более редко (4%) присутствуют мутации в 12 экзоне

гена *JAK2* [95, 113]. В редких случаях наблюдаются мутации в гене *LNK* белка SH2B3, между кодонами 208 и 234 [78] или мутации в генах семейства супрессоров сигнала цитокинов *SOC*, наиболее часто *SOC3* [120] или гиперметилирования CpG участков в генах *SOC1* и *SOC3* [66]. При прогрессировании заболевания и формировании постполицитемического миелофиброза могут появляться мутации в других генах: *EZH2* в 3% [43] и *TET2* у 16% больных [126], включающие эпигенетические механизмы.

Типичная гистологическая картина костного мозга при ИП заключается в пролиферации всех трех миелоидных линий со значительным увеличением числа мегакариоцитов. При иммуногистохимической окраске выявляются ацидофильно-окрашенные клетки нейтропоза, базофильные ядродержащие предшественники эритропоза и рассеянные кластеры мегакариоцитов различных размеров. При развитии постполицитемического миелофиброза наблюдается снижение клеточности с немногочисленными рассеянными островками эритропоза, патологическими мегакариоцитами и значительным расширением структур стромы костного мозга. Специфическая окраска показывает формирование пучков коллагена и ретикулина с формированием остеосклероза и единичными рассеянными мегакариоцитами (рис. 5) [94].

Одним из основных методов диагностики ХМПН является гистологическая оценка степени фиброза в костном мозге по стандартной шкале Европейского консенсуса патоморфологов по оценке клеточности и фиброза костного мозга [131]. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы, представлены на рис. 6. В хронической фазе ИП в отличие от постполицитемического миелофиброза и ПМФ степень фиброза не должна быть более MF-1.

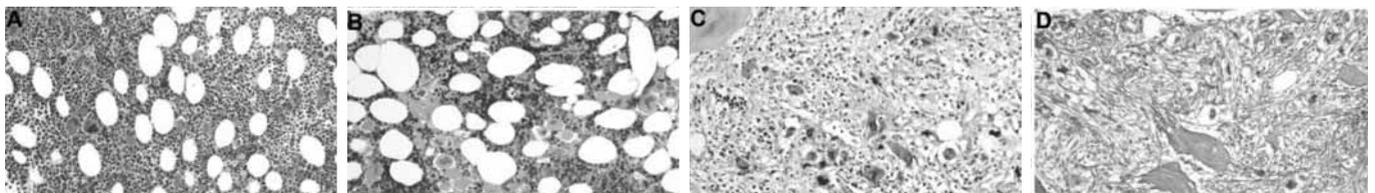


Рисунок 5. Микрофотографии костного мозга при истинной полицитемии (А, В-хроническая фаза ИП; С, D-постполицитемический миелофиброз) [94].

- MF-0 редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;
- MF-1 неплотная сеть ретикулина с множеством пересечений особенно в периваскулярных зонах;
- MF-2 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями

изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом;

- MF-3 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями с пучками коллагена, часто связанными со значительным остеосклерозом.

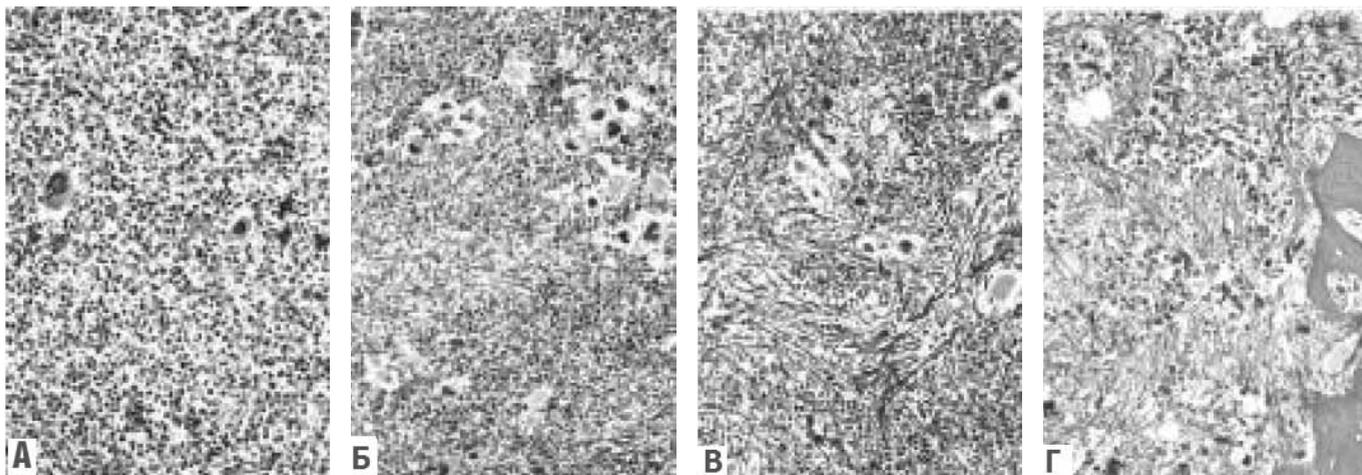


Рисунок 6. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы Европейского консенсуса (А — MF-0; Б — MF-1; В — MF-2; Г — MF-3) [131].

КЛАССИФИКАЦИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

В отечественной гематологии выделяют четыре клинические стадии развития ИП [3, 4], связанные с патогенезом заболевания.

I стадия — начальная. На этой стадии происходит гиперплазия костного мозга без наличия любых признаков фиброза, в периферической крови наблюдается преимущественно повышение массы циркулирующих эритроцитов. Клинические проявления — плетора, акроцианоз, эритро мелалгии, зуд кожи после водных процедур (мытья рук, душа, ванны). Увеличения вязкости крови приводит к повышению артериального давления — ухудшению течения гипертонической болезни со снижением эффективности антигипертензивных средств или возникновению симптоматической артериальной гипертензии. Также усугубляется течение ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и другие патологические состояния, связанные с нарушением микроциркуляции. Поводом для обследования у гематолога на этой стадии часто является повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов при клиническом анализе крови, выполненном по поводу других заболеваний, или профилактическом обследовании.

II А стадия — эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови помимо эритроцитоза наблюдаются значимый нейтрофилез, иногда со сдвигом лейкоформулы до единичных миелоцитов, базофилия, тромбоцитоз. В костном мозге тотальная гиперплазия всех трех миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, возможно наличие начального ретикулинового фиброза. В этой стадии отсутствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения, а гепатоспленомегалия обусловлена секвестрацией избыточной клеточной массы. В связи с более выраженными отклонениями показателей крови частота тромбозов больше, а их характер более тяжелый по сравнению с предыдущей стадией. Нередко диагноз ИП на данной стадии устанавливается уже после произошедших тромботических осложнений.

II Б стадия — эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В этой стадии в печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, происходит их прогрессивное увеличение на фоне стабильных показателей периферической крови или даже некоторого снижения количества

эритроцитов и тромбоцитов в результате вторичного гиперспленизма. В лейкоцитарной формуле постепенно увеличивается сдвиг влево и нарастает доля незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает фиброз до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза. Постепенное снижение показателей крови, независимо от влияния лекарственных препаратов, свидетельствует о переходе в III стадию ИП.

III стадия — постполицитемического миелофиброза (анемическая). В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Депрессия миелопоэза приводит к прогрессирующему снижению гемоглобина, лейкопении, тромбоцитопении. В клинической картине доминируют анемический, геморрагический синдромы, присоединяются инфекционные осложнения, симптомы опухолевой интоксикации.

Еще одним вариантом исхода ИП является бластная трансформация заболевания и развитие бластного криза. Применение химиопрепаратов в качестве сдерживающей терапии, по мнению некоторых авторов, может увеличивать риск этой трансформации [24, 68, 92]. Бластный криз при ИП может как развиваться *de novo*, так и после развития вторичного миелодиспластического синдрома [87].

При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный постполицитемический миелофиброз [32]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1% в год при продолжительности заболевания более 10 лет [84]. У больных ИП, наблюдавшихся в РосНИИГТ, частота развития постполицитемического миелофиброза составила 5,7% в течение 10 лет [114].

ДИАГНОСТИКА ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Диагноз ИП устанавливается на основании наличия:

- жалоб на изменение цвета кожи и слизистых оболочек, расширение подкожных вен, жжение, парестезии в пальцах кистей и стоп, кожный зуд после приема водных процедур, головные боли, повышение артериального давления, боли в суставах и нижних конечностях, чувства тяжести в левом и правом подреберьях, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов;
- анамнестических данных: постепенное повышение уровня эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций у лиц молодого возраста, рецидивирующая язвенная болезнь, геморрагический синдром при минимальных хирургических вмешательствах или экстракции зубов;
- результатов клинико-лабораторных исследований: стойкий эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, расширение миелоидного ростка с гиперплазией мегакариоцитов в миелограмме и при гистологическом исследовании костного мозга, обнаружение точечной мутации *JAK2V617F* или 12 экзона гена янускиназы рецептора эритропо-

этина, отсутствия причин вторичного эритроцитоза.

Достоверный диагноз заболевания может быть установлен только при полноценном обследовании, параметры которого представлены ниже. Особую трудность составляет дифференциальная диагностика между истинной полицитемией и префибротической стадией первичного миелофиброза, вторичными эритроцитозами при других заболеваниях и состояниях наследственного (семейного характера).

Обязательные исследования:

- Первичный прием-осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (симптомы опухолевой интоксикации), исследованием объективного статуса больного с обязательным определением размеров печени и селезенки;
- Общий (клинический) анализ крови, развернутый с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов);
- Биохимические маркеры крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочеви-

лота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор), сывороточное железо, ферритин, трансферрин, витамин В12, эритропоэтин;

- Насыщение кислородом артериальной крови (на пульс-оксиметре или методом измерения парциального напряжения кислорода на газовом анализаторе);
- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростка, количественной и качественной характеристики миелокариоцитов;
- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: качественная ПЦР на наличие мутации *JAK2V617F*; при положительном результате определение аллельной нагрузки мутантного *JAK2V617F* и «дикого» типов *JAK2* гена методом real-time ПЦР;
- Трепанобиопсия костного мозга с определением клеточности, трехцветная окраска (ван Гизон, импрегнация серебром, Перлс), оценка степени фиброза по стандартной шкале [131];
- УЗИ органов брюшной полости (размеры и плотность печени и селезенки, диаметр воротной вены);

Исследования по показаниям:

- Определение мутаций в 12 экзоне гена *JAK2*, генах *LNK*, *CALR*, *MPL* (W515L; W515K) у *JAK2V617F* отрицательных больных;
- Определение мутаций в генах *CBL*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH*, *IKZF1*, *EZH2* — при ИП в стадии постполицитемического миелофиброза;
- Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген) при риске тромботических или геморрагических осложнений;

- Молекулярно-генетический скрининг маркеров наследственной тромбофилии, гомоцистеина, консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- Определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов;
- Цитохимическое (миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза) и иммунофенотипическое исследование бластных клеток (в фазе бластного криза);
- Определение групповой принадлежности крови (ABO, резус фактор) при необходимости гемокомпонентной терапии (в фазах постполицитемического миелофиброза и бластного криза);
- Исследование крови на HBsAg, антитела к HCV IgG, ВИЧ 1 и 2 типов реакция Вассермана;
- Проба Реберга при признаках патологии почек;
- Фиброгастроудоденоскопия для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне патологии желудочно-кишечного тракта и при признаках портальной гипертензии для исключения варикозного расширения вен пищевода и желудка в фазе посттромбоцитемического миелофиброза;
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях при наличии кардиальной патологии;
- Рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии (в фазе постполицитемического миелофиброза);
- Рентгенография органов грудной клетки для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне хронических заболеваний и новообразований легких;
- Консультации врачей-специалистов (невролога, кардиолога, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога и пр.) при наличии осложнений и сопутствующей патологии для оптимизации терапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Для верификации диагноза международной рабочей группой по диагностике и лечению ИП были разработаны диагностические критерии, впоследствии принятые ВОЗ в 2001 г. [145]. Благодаря накоплению данных о молекулярно-генетических основах патогенеза ИП, в первую очередь информации о роли мутации *JAK2V617F* [130], диагностические критерии были переработаны в 2007 г. Было достигнуто их существенное упрощение с улучшением чувствительности и специфичности, что позволило в 2008 г. рекомендовать ВОЗ их использование в клинической практике [146].

Критерии разделены на две группы: большие и малые [124, 127, 129].

Большие критерии:

- уровень гемоглобина более 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин или другие признаки увеличения массы циркулирующих эритроцитов¹;
- определение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например, в 12-м экзоне гена *JAK2*.

Малые критерии:

- трехлинейная (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазия костного мозга по данным трепанобиопсии;
- уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы;
- спонтанный рост эритроидных колоний гемопоэтических клеток в среде без добавления ростовых факторов.

Диагноз ИП является достоверным при наличии двух больших критериев и одного малого или первого большого критерия и двух малых.

В настоящее время на рассмотрение ВОЗ направлена новая редакция критериев, разработанная в 2014 г. [128]. Также, как и в прошлом варианте критерии разделены на большие и малые.

Большие критерии:

- уровень гемоглобина более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин или гематокрит более 49% у мужчин и более 48% у женщин;
- обнаружение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например, в 12-м экзоне гена *JAK2*;
- трехлинейная (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазия костного мозга с плеоморфными мегакариоцитами по данным трепанобиопсии.

Малые критерии:

- уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы.

Отличиями от предыдущей редакции являются: перенос гистологических признаков в группу больших критериев и исключения из списка спонтанного роста колоний. Диагноз ИП в этом варианте верифицируется при наличии трех больших критериев или первых двух больших и малого критериев.

При диагностике ИП часто необходимым является проведение дифференциальной диагностики со многими состояниями, характеризующимися эритроцитозом, как наследственного, так и приобретенного характера. Определенную помощь в этом может предоставить использование диагностического алгоритма, представленного на *рис. 7* [129]. Наиболее частые причины вторичного эритроцитоза перечислены в *табл. 3* [137].

¹ Уровень гемоглобина или гематокрита выше 99-го перцентиля или выше нормальных значений для возраста, пола, высоты над уровнем моря или повышение количества эритроцитов более чем на 25% или уровень гемоглобина более 170 г/л у мужчин и 150 г/л у женщин если это сопровождается увеличением уровня гемоглобина на более чем 20 г/л по сравнению с анамнестическими данными и не связано с коррекцией дефицита железа.

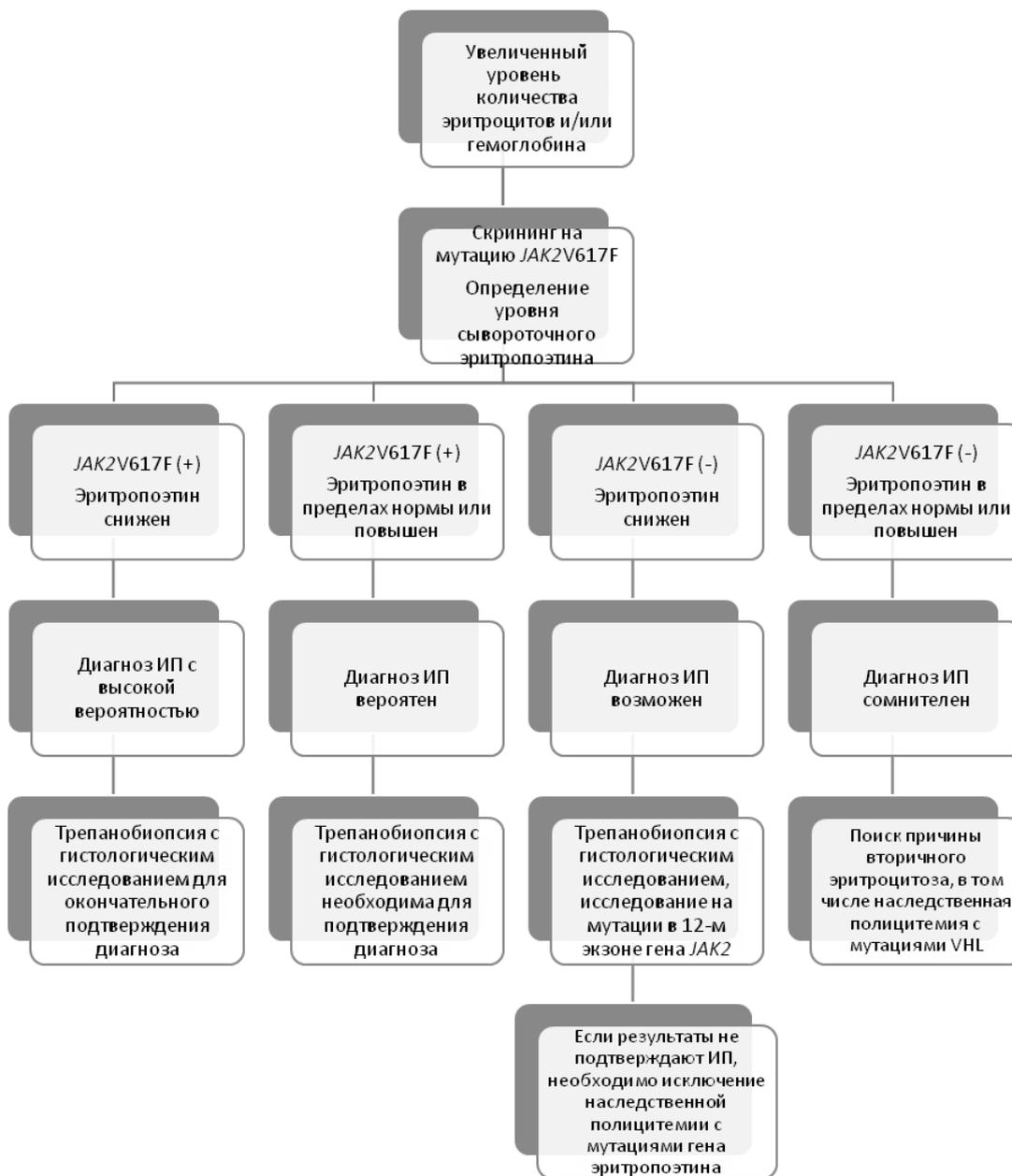


Рисунок 7. Алгоритм дифференциальной диагностики при увеличении количества эритроцитов и/или уровня гемоглобина [31].

Причины вторичного эритроцитоза [137]

Таблица 3.

Механизм возникновения	Состояние
Снижение объема плазмы (относительный эритроцитоз)	Острое <ul style="list-style-type: none"> — Длительная рвота или диарея — Ожоги тяжелой степени — Длительная лихорадка — Диабетический кетоацидоз
	Хроническое <ul style="list-style-type: none"> — Длительное неадекватное использование диуретиков — Синдром Гайсбека (умеренное повышение гематокрита без эритроцитоза у мужчин-курильщиков среднего возраста с ожирением и гипертензией)

Механизм возникновения	Состояние
Реактивное повышение уровня эритропоэтина	Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения Курение Проживание в условиях высокогорья Апноэ во время сна Ожирение, сочетанное с апноэ во время сна Побочный эффект лекарств (андрогены и кортикостероиды) Допинг (введение препаратов эритропоэтина) Профессиональная деятельность или спортивная активность в условиях гипоксии (летный состав, подводники, аквалангисты, водолазы, альпинисты, горнолыжники, кочегары, персонал криобанков и пр.)
Патологическое повышение уровня эритропоэтина	Карцинома почки Неопухолевые заболевания почек (кисты, гидронефроз, выраженный стеноз почечной артерии) Гепатоцеллюлярная карцинома Фибромиома матки Менингиома Гемангиобластома мозжечка Другие опухоли (опухоль Вильмса, рак яичников, карциноид, аденома гипофиза)

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
(ГРУППА РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ)**

Традиционно в качестве факторов риска развития тромбозов при ИП выделяются возраст и наличие тромбозов в анамнезе [85]. Также в настоящее время накоплена информация о влиянии на частоту развития тромбозов у больных ИП величины аллельной нагрузки *JAK2V617F* [139], лейкоцитоза более $15 \times 10^9/\text{л}$ [73], женского пола [117], факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение), повышения острофазовых маркеров воспаления [17], активации лейкоцитов и тромбоцитов,

резистентности к протеину С, циркулирующих микрочастиц [121].

В клинической практике проста и удобна в использовании шкала прогноза риска развития тромбозов, разработанная Marchioli R. e tal. в международном многоцентровом проспективном исследовании сердечно-сосудистых событий у 1638 больного ИП [84]. Шкала включает два статистически значимых фактора: возраст старше 65 лет и наличие тромбозов в анамнезе, определяющие риск развития тромбозов от 2,5% до 10,9% в год (табл. 4).

Таблица 4.

Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП [84]

Факторы	Риск развития тромбозов	Частота развития тромбозов, % в год
Возраст моложе 65 лет Отсутствие тромбозов в анамнезе	низкий	2,5%
Возраст 65 лет и старше Отсутствие тромбозов в анамнезе	промежуточный	4,9%
Возраст моложе 65 лет Тромбозы в анамнезе		5,0%
Возраст 65 лет и старше Тромбозы в анамнезе	высокий	10,9%

Использование данной шкалы позволяет выбрать адекватную стратегию профилактики тромботических осложнений, составляющих основные риски инвалидизации и смерти при ИП [124].

По результатам обследования 252 больных ИП при первичном обследовании у всех больных наблюдалось одновременное повышение гематокрита и эритроцитоз, уровень лейкоцитов более $9,0 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у 66% (166) больных, тромбоцитоз выше $400 \times 10^9/\text{л}$ был выявлен у 61,1% (154) больных. При гистологическом исследовании костного мозга признаков фиброза не определялось (MF-0) у 91,4% больных, первая степень ретикулинового фиброза (MF-1) определялась на момент установки диагноза у 2,9% пациентов и вторая степень ретикулинового фиброза (MF-2) у 5,7% больных.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга было выполнено у 18 больных. Хромосомные aberrации не выявлены ни у одного из больных.

Мутация *JAK2V617F* выявлена у 97,7% больных, мутации *JAK2* в 12 экзоне обнаружены у 2,3% больных.

Доля больных, перенесших тромбозы, составила 11,1%, в том числе инфаркт миокарда 3,6%, острое нарушение мозгового кровообращения 5,2%. Частота тромбозов статистически значимо ($p=0,0004$) различалась в группах риска по шкале прогноза тромбозов при ИП: в группе низкого риска 2,6% (2/78), промежуточного риска 7,8% (6/77) и 20,6% (20/97) при высоком риске тромбозов (табл. 5).

Таблица 5

Частота развития тромбозов при истинной полицитемии [114]

Частота тромбозов	Группы риска ($p = 0,0004$)		
	низкий	промежуточный	Высокий
Тромбозы, общая частота	2,6%	7,8%	20,6%

Общая десятилетняя выживаемость больных ИП составила 77,7%, расчетная медиана общей выживаемости 20,2 года (рис. 8). В анализируемой группе у 56 больных были зарегистрирова-

ны летальные исходы. Прогрессирование в фазу вторичного миелофиброза произошло у 12 (5,0%) больных [114].

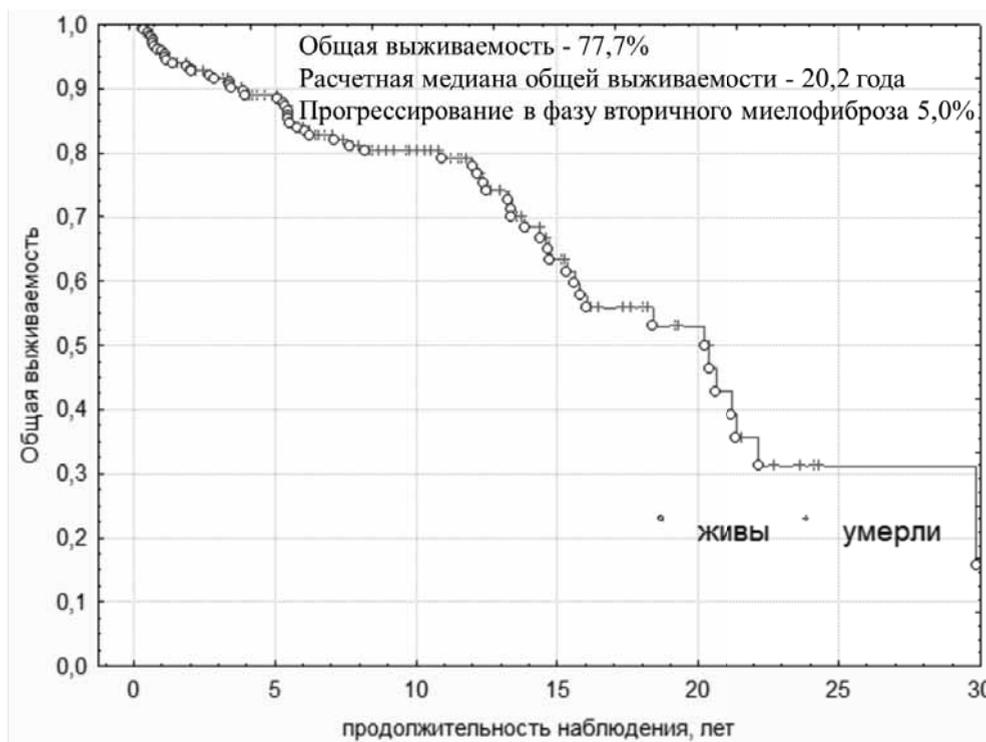


Рисунок 8. Общая выживаемость больных ИП [114].

ТЕРАПИЯ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Целью терапии ИП в настоящее время является профилактика тромботических осложнений заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни. Возможность сдерживания прогрессирования заболевания с помощью стандартной терапии в настоящее время не доказана. Результаты использования для этой цели таргетных препаратов — ингибиторов янускиназ будут ясны после окончания клинических исследований.

Терапия ИП в первую очередь имеет целью снижение рисков нарушений микроциркуляции, для чего применяются ангиагреганты, сосудистые препараты. Другим важным составляющим профилактики тромбозов является контроль факторов риска: течение сопутствующих заболеваний (гипертензия, диабет), нормализация массы тела, отказ от курения.

Циторедуктивная терапия назначается при клинически значимых отклонениях показателей

крови, обуславливающих риск тромботических осложнений. Точные уровни, подлежащие коррекции, отсутствуют. Обычно показатели крови целесообразно корректировать при повышении гематокрита более 50% (доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне гематокрита менее 45% [85]), лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$. Медикаментозная циторедукция при ИП проводится в виде монокимioterапии, интерферонотерапии или их сочетанного применения. У части больных, наиболее часто молодого возраста при низком риске сосудистых осложнений, коррекция показателей крови может проводиться с помощью физического удаления избыточной клеточной массы (гемоэксфузии, эритроцитаферез). В фазе бластной трансформации (БК) лечение может проводиться по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и коморбидности больных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Для определения терапевтической тактики целесообразно собрать следующую информацию о различных факторах, определяющих ри-

ски и позволяющих индивидуализировать тактику терапии, которые представлены в табл. 6.

Таблица 6

Индивидуальные факторы, определяющие тактику лечения [137]

	Факторы
Симптомы заболевания	Симптомы опухолевой интоксикации (конституциональные) профузные ночные поты потеря массы тела более 10% необъяснимая фебрильная лихорадка Кожный зуд (локализация, длительность возникновения, результат лечения) Вазомоторные симптомы (головная боль, головокружение, звон в ушах, парестезии конечностей, эритромелалгия, покраснение кожных покровов и слизистых оболочек, проблемы концентрации внимания) Миалгии, артралгии, боли в костях Абдоминальный дискомфорт, раннее насыщение Утомляемость, слабость, их влияние на повседневную активность
Анамнез жизни	Сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия/подагра) Перенесенные заболевания Хирургические вмешательства Перенесенные сердечно-сосудистые эпизоды и кровотечения Наличие и особенности менструального цикла у женщин Высота проживания над уровнем моря

	Факторы
Анамнез жизни	Курение Диетические привычки Ночное апноэ Физическая активность Профессиональные вредности Готовность изменить образ жизни в соответствии с рекомендациями
Прием лекарственных препаратов	Антигипертензивные препараты, в том числе диуретики Андрогены Глюкокортикоидные гормоны Антиагреганты или антикоагулянты Контрацептивы Приверженность постоянному приему назначенной терапии
Беременность	Течение предыдущих беременностей, аборт и/или невынашивание Планирование беременностей в будущем
Семейный анамнез	Родственники с диагнозом миелопролиферативных новообразований, с другими заболеваниями системы крови Родственники с эритроцитозом неясной этиологии Родственники с тромбозами необычных локализаций и/или в молодом возрасте

В период обследования, до установления окончательного диагноза, больному проводится симптоматическая терапия, направленная на контроль наиболее выраженных симптомов, профилактику тромбозов с помощью ангиагрегантов и купирование проявлений сопутствующих заболеваний (нормализация артериального давления, уровня глюкозы крови и пр.). При наличии клинических признаков нарушений микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения конечностей), с симптоматической целью может проводиться механическое удаление избыточной массы эритроцитов (гемоэксфузии, эритроцитаферез) до нормализации уровня гематокрита.

Для коррекции высокого эритроцитоза, лейкоцитоза и тромбоцитоза в периоде обследования до окончательного подтверждения диагноза ИП может назначаться Гидроксикарбамид (Ги-

дреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксисуреа®) в начальной дозе **15 мг/кг/сут** с последующей коррекцией в зависимости от динамики уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

После подтверждения диагноза должна быть определена тактика дальнейшей терапии и решен вопрос о необходимости и виде циторедуктивной терапии. Обоснованным представляется применение риск адаптированной терапевтической тактики.

Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются следующие [16]:

- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- риск развития тромбозов;
- сопутствующие заболевания и необходимость их постоянной терапии;
- образ жизни и пр.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Методы терапии ИП

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

- профилактика тромботических осложнений;
- механическое удаление избыточной клеточной массы (гемоэксфузии, эритроцитаферез);
- циторедуктивная медикаментозная терапия;

- таргетная терапия;
- лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии);

Профилактика тромботических осложнений

Усилия по профилактике тромбозов и тромбоэмболий при ИП должны быть направлены в первую очередь на уменьшение значимости сердечно-сосудистых рисков: артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, гиперхо-

лестеринемии, ожирения, нормализации образа жизни, физической активности и пр. Применение высокоэффективных гиполипидемических препаратов может значительно снизить проявления атеросклероза, являющегося одним из основных факторов тромбообразования.

Снижение активности агрегации тромбоцитов у большинства больных традиционно проводится с помощью постоянного приема ингибиторов каскада арахидоновой кислоты — нестероидных противовоспалительных препаратов. Наиболее частым лекарственным препаратом, используемым для этой цели, является ацетилсалициловая кислота в малых дозах. В настоящее время на фармацевтическом рынке существует множество препаратов с различными торговыми названиями и в различной форме, в том числе кишечнорастворимой, для минимизации побочных эффектов длительного приема. Дозировки препарата, оптимальные для достижения антиагрегантного эффекта находятся в диапазоне 75–100 мг/сут. Более низкие дозы недостаточно эффективны, а более высокие сопровождаются значимыми побочными эффектами (развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ингибирование синтеза простагландина и др.). Применение ацетилсалициловой кислоты при ИП, получило доказательство эффективности в многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (ECLAP) [75], как для значительного снижения частоты тромбозов (отношение рисков 0,4 по сравнению с плацебо), так и снижения общей смертности (на 46%) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (59%), также применение ацетилсалициловой кислоты приводило к купированию эритромелалгии и вазомоторных симптомов [49]. При наличии противопоказаний или непереносимости ацетилсалициловой кислоты антиагрегантная терапия может проводиться с помощью ее заменителей — клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–750 мг/сут) [58]. Определенную проблему, особенно при гипертромбоцитозе более $1000 \times 10^9/\text{л}$, может представлять риск кровотечений, обусловленный приобретенным синдромом Виллебранда [30]. Практически риск геморрагий может быть оценен исследованием активности ристоцетина, при его величине более 30% применение ацетилсалициловой кислоты без-опасно [124].

Механическое удаление избыточной клеточной массы

Снижение и поддержание гематокрита в пределах нормы легко достигается с помощью использования гемоэксфузий и эритроцитафереза. Данные процедуры могут применяться как основной метод лечения у больных ИП низкого риска, преимущественно молодых, или в комбинации с циторедуктивной терапией у всех больных ИП. Снижение уровня гематокрита с 60% до нормы в 38 раз снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений [55]. В исследовании CytoRV было доказано что у больных ИП, гематокрит которых поддерживался в пределах нормальных значений, частота тромбозов достоверно ниже [85]. Основным преимуществом гемоэксфузий и эритроцитафереза является быстрое снижение гематокрита и купирование нарушений микроциркуляции. Недостатки заключаются в стимуляции свертывающей системы во время проведения процедуры, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и потери вместе с эритроцитной массой плазмы крови с белком и другими составляющими [3, 53]. Гораздо меньше эти отрицательные стороны выражены при проведении ручного, и еще в большей степени аппаратного эритроцитафереза, что позволяет широко использовать его в амбулаторных условиях [2].

Наиболее распространенной методикой проведения гемоэксфузии является следующая: на фоне приема антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) непосредственно перед кровопусканием вводится 400 мл раствора реополиглюкина или физиологического раствора, также 5000 Ед гепарина внутривенно, после этого производится удаление до 500 мл (250 мл во время первой процедуры) крови. Объем кровопусканий и их частота выбираются индивидуально в зависимости от возраста больного, сопутствующей патологии и переносимости процедур. В случае проведения эритроцитафереза придерживаются тех же правил. Наиболее часто проводят 2–3 сеанса в неделю. После одной процедуры гематокрит снижается на 3–5%. Целевым уровнем снижения гематокрита является его нормальный (ниже 45% для мужчин и 42% для женщин) уровень. Как правило одного курса гемоэксфузий или эритроцитафереза достаточно для нормализации гематокрита на 2–3 месяца. Частое проведение гемоэксфузий и эритроцитафереза приводит к рефлекторному гипертромбоцитозу, с целью его коррекции может быть полезным назначение

анагрелида или гидроксимочевины. Другим побочным эффектом является железодефицитное состояние, коррекция которого с помощью препаратов железа необходима только при наличии сидеропенического синдрома — тканевого дефицита железа, проявляющегося в виде мышечной слабости, нарушении трофики кожи, волос, слизистых, извращения вкуса, расстройств глотания.

Циторедуктивная терапия

Медикаментозные препараты являются в настоящее время основным средством снижения избыточного количества клеточной массы при ИП. Данная терапия не приводит к излечению, но, при правильном подходе, позволяет купировать симптомы и поддерживать качество жизни больных. Традиционными препаратами, применяющимися с целью циторедукции являются следующие:

- Цитостатики: Гидроксикарбамид (Гидреа®), Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®); Цитарабин (Алексан®, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар®, Цитостадин®); Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол®) применяющиеся, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах (Гидроксимочевина 10–30 мг/кг/сут; Меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут; Цитарабин 10–20 мг/м²/сут 10–14 дней каждый месяц). Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений. Общепринятых стандартных схем применения не существует. Предпочтительным является постоянный ежедневный или интермитирующий (в случае цитарабина) прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Наиболее часто для лечения ИП применяется гидроксикарбамид (гидроксимочевина, гидреа). Гидроксимочевина является высокоэффективным препаратом для профилактики тромбозов у всех больных ИП, особенно в группе высокого риска. Антитромботическое действие гидреа связано с нормализацией не только гематокрита, но и уровня лейкоцитов и тромбоцитов. При сравнении монотерапии гидроксимочевиной с лечением гемозксфузиями на протяжении 15 лет (исследование PVSG-01) эффективность предупреждения тромбозов была приблизительно одинакова. Различия наблюдались в большей частоте бластной трансформации (9,8% для гидреа и 3,7% при гемозксфузиях), меньшей частоте

те постполицитемического миелофиброза (7,8% при лечении гидреа и 12,7% для гемозксфузий) и лучшей общей выживаемости (60,8% для гидреа и 44,8% при гемозксфузиях) [48]. В рандомизированном сравнительном исследовании пипобромана и гидроксимочевины, проводившемся в течение 17 лет, также была показана высокая эффективность гидреа в предупреждении тромбозов и сохранении выживаемости, не уступающей пипоброману [91]. Начальная доза гидроксимочевины составляет 15–20 мг/кг/сут (1000–1500 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь нормального уровня гематокрита и уровня лейкоцитов более $3,0 \times 10^9$ /л или максимально переносимой. Контроль количества лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + формула крови) во время приема гидроксикарбамида необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1–2 месяцев лечения, затем ежемесячно. 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 в связи с достаточно часто развивающейся в начале терапии гиперурикемией, также целесообразно периодически контролировать уровень мочевой кислоты крови [3, 47]. Наиболее частыми побочными эффектами гидроксимочевины являются лейкопения и тромбоцитопения, контроль их достигается индивидуальным подбором дозы под контролем показателей крови. Менее частые, но более трудно поддающиеся коррекции нежелательные явления — язвы голеней и полости рта, изменения кожи, пульмонит [47].

- Интерферон-альфа (ИФН-α) (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) при ИП подавляет пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда, также имеет прямое ингибирующее воздействие на фибробласты костного мозга и является антагонистом цитокинов (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами; трансформирующий ростовой фактор β и др.), участвующих в формировании миелофиброза [88]. Применение ИФН-α при ИП имеет уже более чем двадцатилетнюю историю и хорошо изучено в нескольких клинических исследованиях [79]. ИФН-α позволяет добиться контроля показателей крови без применения гемозксфузий у 50% больных, у 77% больных происходит уменьшение размеров селезенки

и у 75% уменьшение выраженности кожного зуда. У части больных ИП использование ИФН- α приводит к снижению аллельной нагрузки *JAK2V617F*. Наиболее оправдано применение ИФН- α у больных моложе 40–50 лет, у которых должен быть принят во внимание возможный лейкозогенный эффект многолетнего использования гидроксимочевины. Также использование ИФН- α актуально в особенности у женщин детородного возраста, планирующих беременность или не желающих применять адекватные методы контрацепции. Интерферон противопоказан при болезнях щитовидной железы и при психических заболеваниях. Начальная доза составляет 1 млн. МЕ 3 раза в неделю с повышением при удовлетворительной переносимости до 3 млн. МЕ 3 раза в неделю или ежедневно. При достижении контроля гематокрита в пределах нормальных значений дозу можно постепенно снизить до наименьшей, позволяющей сохранять контроль над гематокритом. Пегилированные интерфероны, переносятся гораздо лучше простого ИФН- α пока не получили официального разрешения на использование при ИП. Вместе с тем их действие изучено в клинических исследованиях [102, 103]. Начальная доза пег-ИФН составляет 0,5 мкг/кг в неделю с повышением при необходимости до 0,5 мкг/кг в неделю. Полный гематологический ответ при использовании пег-ИФН наблюдался у 76% больных, а 13% также достигли полного молекулярного ответа (отсутствия *JAK2V617F* мутации). Преимуществами ИФН- α является отсутствие лейкозогенного и тератогенного действия и вероятность получения молекулярных ответов. Наибольшими недостатками являются побочные эффекты его применения: гриппоподобный синдром, слабость, боли в мышцах, снижение веса, выпадение волос, депрессия, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые расстройства, появление которых вынуждают отменять терапию у трети пациентов [47]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости возможно сочетанное назначение ИФН- α с гидроксимочевинной. Данная комбинация может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

- Анагрелид — специфическое средство, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови. Механизм действия изучен не до конца. Данные исследований свидетельствуют, что анагрелид дозозависимо ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [116]. Применение

анагрелида не приводит к значимому изменению таких параметров, как время свертывания крови и продолжительность жизни тромбоцитов, не изменяется при этом и морфология костного мозга. Препарат существенно не влияет на уровень гемоглобина и лейкоцитов, но значительно снижает тромбоциты. При ИП анагрелид является хорошей возможностью комбинированного лечения вместе с гемоэксфузиями или гидроксимочевинной, когда на фоне монотерапии не удается достичь контроля тромбоцитоза. 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 сосудорасширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диарея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [49].

- Ингибиторы янускиназ — медикаменты, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (*JAK2V617F*), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных, негативных по наличию мутации *JAK2V617F* [104]. В настоящее время в клинических исследованиях оцениваются следующие препараты: INCB018424, TG101348, CEP-701, CYT387, AZD1480, SB1518 и LY2784544 [34, 110, 132] [85, 104, 130, 143]. Торговое наименование и разрешение к применению при ИП на данный момент получил только препарат INCB018424 (Ruxolitinib, Jakavi® (Руксолитиниб, Джакави®), производитель Новартис фарма АГ, Швейцария) [6]. В настоящее время руксолитиниб показан больным ИП при недостаточном ответе или непереносимости гидроксимочевины. Максимально переносимая

доза препарата 25 мг дважды в день, терапевтическими дозами при ИП являются от 10 до 25 мг дважды в день. По результатам исследования RESPONSE сравнения руксолитиниба и стандартной терапии у 222 больных, резистентных к лечению или с непереносимостью гидроксимочевины, руксолитиниб показал значительное превосходство, как по эффективности, так и переносимости. Контроль гематокрита при лечении руксолитинибом был достигнут у 97% больных через 48 недель и у 86% через 80 недель. Также у большинства больных было достигнуто уменьшение селезенки. Как результат, 84% больных из группы стандартной терапии были переведены на руксолитиниб. Выраженность симптомов ИП, в особенности кожного зуда, слабости и потливости, при лечении руксолитинибом уменьшилась на 49%-100%, в то время как на стандартной терапии изменения симптоматики не происходило (-2%-4%) [147]. Побочные эффекты руксолитиниба при ИП хорошо переносятся и легко контролируются модификацией дозы. Руксолитиниб приводит к значимому снижению аллельной нагрузки *JAK2V617F* — на 8% через 48 недель, 14% через 96 недель и на 22% через 144 недели лечения [148]. Для достижения более глубоких молекулярных ответов привлекательным представляется исследовать эффективность комбинированной терапии руксолитинибом и интерфероном [27, 28].

- Ингибиторы теломераз — перспективные лекарственные препараты, блокирующие активность ферментов, укорачивающих длину теломер — концевых участков хромосом, таким образом нормализуя пролиферацию предшественников миелоидного ряда. В настоящее время существует единственный представитель данного нового класса — лекарственный препарат Иметелстат (Imetelstat, GRN163L), прошедший исследования II фазы использования при ИП. В связи с гепатотоксичностью исследование было временно приостановлено, но в ноябре 2014 г. ограничения были сняты [15].

Лечение большинства из 252 больных ИП, проходивших обследование и лечение в нашем институте, проводилось с использованием гидроксимочевины и ее аналогов — 205 пациентов (81,8%), средняя доза 0,7 г/сут. Препараты интерферона применялись у 43 больных (17,1%), средняя доза 8,5 млн/нед; меркаптопурин у 25 (10,1%). Эритроцитаферез проводился у 221 больного (88,9%) пациентов, со средней частотой от 1 до 8 процедур в год (в среднем — 2,84). Хирургический метод лечения использовался

у 1 больного — спленэктомия в связи с инфарктом селезенки. В результате терапии у 7,5% достигнут полный ответ; у 72,6% частичный ответ и у 19,8% ответ на лечение отсутствовал.

Принципы выбора метода лечения

Основами выбора метода лечения являются возраст больного и наличие сердечно-сосудистых заболеваний, определяющие риск развития тромбозов, продолжительность жизни больных и вероятность инвалидизации [16].

Больные в возрасте моложе 50 лет. Наиболее часто данные пациенты имеют низкую степень риска тромбозов. Часто такие пациенты не имеют выраженной клинической симптоматики и направляются к гематологу по результатам клинического анализа, выполненного при диспансеризации или при обследовании по поводу других заболеваний. Больные ИП этой группы имеют наибольшую вероятность сохранения продолжительности жизни, предупреждения развития тромбозов и сохранения качества жизни. Применение циторедуктивной терапии у таких больных сопряжено с большим риском развития отдаленных побочных эффектов, чем риски прогрессирования заболевания. В этой группе, особенно у больных в возрасте до 40 лет, часто оправдано использование только способов механического удаления избыточной клеточной массы (геомоэксфузии, эритроцитаферез) и профилактики сосудистых осложнений с помощью приема антиагрегантов. Циторедуктивную терапию следует начинать при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии или тромбозов в анамнезе, а также при недостаточном эффекте или плохой переносимости гемоэксфузий/эритроцитафереза, при появлении симптомов сосудистых осложнений (транзиторная ишемия, тромбофлебиты вен нижних конечностей и пр.), значительном росте уровня тромбоцитов (до уровня более $1\,000 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех месяцев). При необходимости назначения циторедуктивной терапии в возрасте до 50 лет в качестве первой линии терапии, с учетом возможного лейкозогенного действия цитостатиков при длительном приеме, целесообразно использовать препараты ИФН- α . Для коррекции гипертромбоцитоза у таких пациентов показано назначение анагРЕЛИДА, прием которого редко сопровождается выраженными побочными эффектами у молодых больных. В этой группе больных нередко возникает вопрос о планировании беременности, что также

делает выбор препаратов ИФН-α более обоснованным. При резистентности и/или непереносимости препаратов ИФН-α в качестве второй линии терапии целесообразно использовать гидроксимочевину. При недостаточной эффективности и/или плохой переносимости гидроксимочевины адекватным представляется терапия ингибиторами янускиназ (руксолитиниб). Перспективами клинических исследований, с учетом продолжительности жизни и длительного течения ИП, профилактики развития бластной трансформации и постполицитемического миелофиброза, может стать использование препаратов таргетной терапии, в первую очередь ингибиторов янускиназ (руксолитиниб и др.).

Больные в возрасте 50–70 лет. Пациенты этой группы наиболее часто имеют промежуточную или высокую степень риска развития тромбозов, что соответственно, определяет выбор в пользу назначения постоянной циторедуктивной терапии, наиболее часто гидроксимочевины, которая имеет более хорошую переносимость по сравнению с препаратами ИФН-α. При отсутствии сердечно-сосудистой патологии и тромбозов в анамнезе лекарственная терапия может быть скомбинирована с гемоксфузиями/эритроцитаферезом. У больных с кардиальной патологией и/или перенесших тромбозы проведение механического удаления избыточной клеточной массы может быть сопряжено с риском тромбоцистических осложнений. При резистентности и/

или непереносимости гидроксимочевины могут быть использованы препараты ИФН-α или ингибиторы янускиназ (руксолитиниб).

Больные в возрасте старше 70 лет. Пациенты этой группы чаще всего имеют высокий риск развития тромбозов. Продолжительность жизни больных этой группы может быть ограничена как наличием ИП и связанных с ней высокой частотой повторных тромбозов, так и остаточными последствиями перенесенных тромбозов (хроническая сердечная недостаточность после инфаркта, энцефалопатия после инсультов и пр.). Жизненно важным, с учетом выраженного атеросклероза сосудов в этом возрасте, является контроль показателей крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты) в пределах нормы (менее $400 \times 10^9/\text{л}$) с помощью циторедуктивных препаратов. Наиболее предпочтительным вариантом лечения является использование гидроксимочевины. При недостаточном её эффекте или плохой переносимости могут назначаться таргетные препараты (руксолитиниб). Также гидроксимочевина может комбинироваться или заменяться другими цитостатиками (меркаптопурин, бусульфан, цитозар). У отдельных больных может быть рассмотрена возможность введения радиоактивного фосфора или использование малых доз препаратов ИФН-α. В графическом виде рекомендуемый алгоритм лечения больных ИП в зависимости от возраста и сопутствующей патологии представлен на рис. 9.

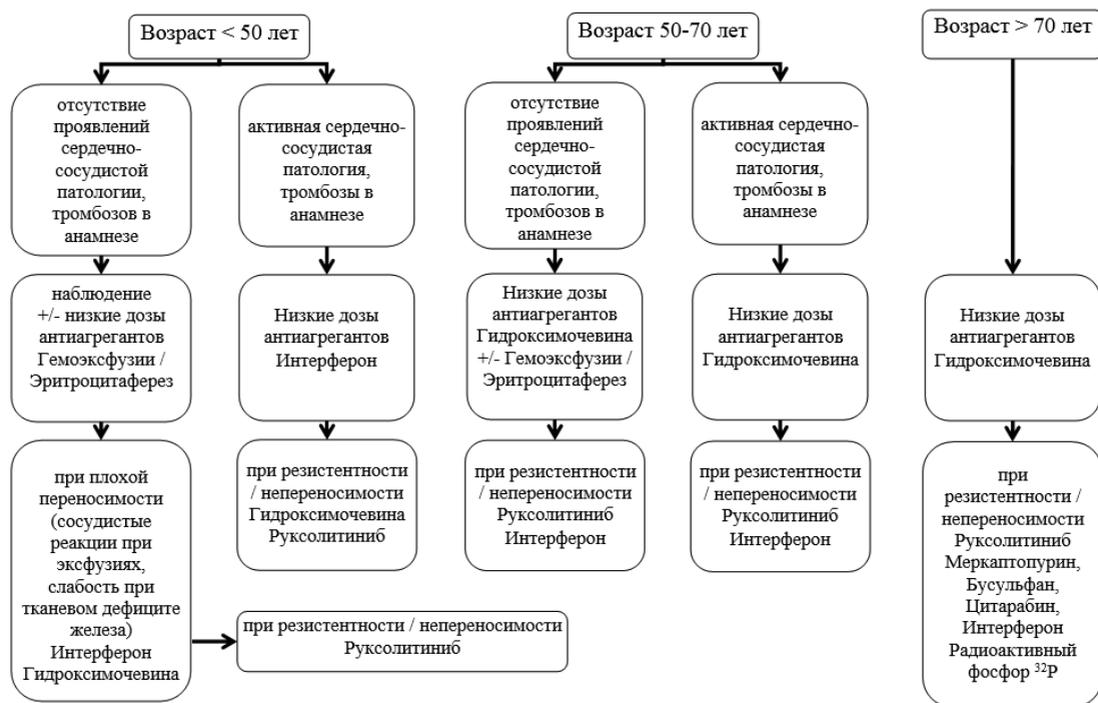


Рисунок 9. Алгоритм лечебной тактики при ИП.

МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для адекватной и своевременной коррекции терапии с целью достижения максимальной эффективности и контроля токсичности необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических и биохимических, а при необходимости цитогенетических и молекулярно-генетических показателей.

Своевременное проведение оценки эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в *табл. 7*. При необходимости (на-

личие осложнений и пр.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной [16]. Результаты терапии у больных ИП оцениваются по данным *клинической оценки, гематологического и молекулярно-генетического* исследований [20]. В настоящее время предлагаются перспективные методы оценки эффекта лечения ИП в клинических исследованиях, включающие оценку симптомов пациентом и *гистологический* метод [21]. В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

Таблица 7.

Частота динамического обследования больных ИП [16]

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца или чаще в зависимости от показателей крови
Биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца при циторедуктивной терапии
Коагулограмма (АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген)	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и 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 и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоформуле, цитопении

Клинико-гематологический ответ оценивается по уровню гематокрита, наличию или отсутствию симптомов недостаточности кровообращения, ишемии, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным, либо отсутствовать [20]. Критерии определения клинико-гематологического ответа приведены в *табл. 8*. Полный клинико-гематологический ответ определяется при полной нормализации показателей крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты), нормальных размерах селезенки и отсутствии клинических симптомов заболева-

ния. Частичный ответ устанавливается при неполном соответствии критериям полного ответа, но при этом необходимым является либо нормализация гематокрита без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) либо наличие трех или более критериев (нормализация лейкоцитов, тромбоцитов), отсутствие спленомегалии и других симптомов ИП. Отсутствие ответа на лечение констатируется при несоответствии оценки полному или частичному клинико-гематологическому ответам.

Таблица 8.

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [20]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Гематокрит <45 % без необходимости гемоэкспфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Нет симптомов заболевания*
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит <45 % без необходимости гемоэкспфузий (эритроцитафереза) ИЛИ ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания)
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному ответу

*нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль

Молекулярный ответ оценивается при молекулярно-генетическом исследовании периферической крови в динамике. Уровень ответа может быть большим и малым. Критерии молекулярного ответа приведены в табл. 9 [20].

Таблица 9

Оценка молекулярного ответа при лечении ИП [20]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617Fи пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ*	Снижение $\geq 50\%$ от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании ИЛИ Снижение $\geq 25\%$ от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

*может применяться только для больных с уровнем аллельной нагрузки > 10% при первоначальном исследовании

Проведение трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ИП –таргетных препаратов. Наличие гистологического ответа констатируется при отсутствии трехлинейной гиперплазии костного мозга и клеточности, соответствующей возрасту пациента [21].

Гидроксимочевина является наиболее широко используемым лекарственным средством для лечения ИП. Вместе с тем, как показывают данные литературы и собственный опыт, терапия гидроксимочевиной нечасто (7–10%) позволяет достичь полного клинико-гематологического от-

вета [20, 47, 114]. Эффективной альтернативой в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости гидроксимочевины являются ингибиторы янускиназ (руксолитиниб), позволяющие достичь независимости от гемоэкспфузий у подавляющего большинства больных [147]. С целью определения показаний к необходимости перевода больных ИП с гидроксимочевины на терапию ингибиторами янускиназ Европейской организацией по диагностике и лечению лейкозов (ELN) были разработаны критерии определения неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксимочевины у больных ИП, представленные в табл. 10 [16].

Критерии неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксимочевины у больных ИП [16]

№ п/п	Определение
1.	Необходимость проведения гемоэкспузий (эритроцитафереза) для поддержания уровня гематокрита < 45 % после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
2.	Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты > 400×10^9 /л, лейкоциты > 10×10^9 /л) после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
3.	Невозможность уменьшения массивной спленомегалии более чем на 50 % при пальпаторном измерении ИЛИ невозможность полного купирования симптомов, связанных со спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
4.	Абсолютное число нейтрофилов < $0,5 \times 10^9$ /л ИЛИ тромбоцитов < 100×10^9 /л ИЛИ гемоглобина < 100 г/л при приеме наименьшей дозе гидроксимочевины, позволяющей достичь полного или частичного клинико-гематологического ответа ИЛИ
5.	Наличие язв голеней или другой неприемлемой негематологической токсичности, связанной с гидроксимочевинной, например поражения кожи и слизистых, гастроэнтерологические симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе гидроксимочевины

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ТАКТИКА ИХ ТЕРАПИИ

Течение ИП может осложняться: развитием тромбозов и тромбоэмболий, кровотечениями, вторичного постполицитемического миелофиброза, бластной трансформации. Рекомендации по профилактике и лечению данных осложнений представлены ниже.

ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ

Основные риски ИП связаны с накоплением избыточной клеточной массы крови, что приводит к значительному повышению рисков развития тромбозов и проявлений кардиальной патологии. Клинически значимые тромбозы развиваются у 1,8%–10,9% больных ИП ежегодно. Статистически значимыми факторами риска тромбозов при ИП являются повышенный уровень гематокрита и лейкоцитов, возраст старше 60 лет, наличие тромбозов в анамнезе [84, 85]. Профилактика тромбообразования с помощью назначения антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты или ее аналогов показана всем больным ИП при наличии хотя бы одного фактора риска. Эффективным средством уменьшения риска тромбозов при ИП является использование ингибиторов янускиназ, в частности руксолитиниба. В исследовании RESPONSE руксолитиниб снижал вероятность больших тромбозов и смерти от сердечно-сосудистых событий на 45 % по сравнению с обычной клинической практикой [147]. Вторичная профилактика после уже случившегося тромбоза сводится к нормализации показателей крови с помощью

циторедуктивной терапии и назначения по показаниям антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами с достижением целевых показателей свертывающей системы. Как правило, в остром периоде тромботических осложнений назначаются низкомолекулярные гепарины, которые впоследствии могут быть заменены варфарином в сочетании с антиагрегантами с поддержанием терапевтического уровня МНО в пределах 2,0–3,0 [47].

Тромбоз абдоминальных вен. Развитие тромбозов в необычных местах, в частности абдоминальных вен, нередко может являться первым проявлением ИП, что требует проведения скринингового исследования для исключения ХМПН у таких пациентов [84]. Данные тромбозы могут приводить к серьезным последствиям, в том числе к развитию окклюзии печеночных вен с синдромом Бада-Киари и подпеченочной желтухой. Неотложная терапия может включать наложение трансюгулярного портосистемного сосудистого шунта, ангиопластику с стентированием, наложение портокавальных сосудистых шунтов-анастомозов, в исключительных случаях трансплан-

тацию печени. При наличии абдоминальных тромбозов в острой фазе требуется назначение гепарина или его низкомолекулярных аналогов. В последующем показана пожизненная терапия

антикоагулянтами в сочетании с циторедукцией гидроксимочевинной с поддержанием целевого уровня гематокрита в пределах нормы и тромбоцитов менее $400 \times 10^9/\text{л}$ [16].

КРОВОТЕЧЕНИЕ

Геморрагический синдром может осложнять течение ИП при выраженном тромбоцитозе, чаще при более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$, и может быть обусловлен вторичным синдромом фон Виллебранда. Данный феномен обусловлен потреблением мультимеров фактора Виллебранда в связи с их сорбцией на избыточном количестве тромбоцитов [29]. При нормализации уровня тромбоцитов происходит восстановление концентрации свободного фактора и купирование геморрагического синдрома. Кровотечения у больных ИП при гипертромбоцитозе могут быть более выраженными при приеме антиагрегантов и/или антикоагулянтов. При наличии у больных ИП в анамнезе кровотечений либо состояний с риском геморрагического синдрома (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода) для профилактики геморрагического

синдрома целесообразно воздержаться от назначения антиагрегантов и антикоагулянтов на фоне тромбоцитоза и добиться снижения рисков тромбозов и кровотечений нормализацией показателей крови с помощью циторедуктивной терапии. Лечение геморрагических эпизодов при ИП в первую очередь заключается в отмене антиагрегантов и антикоагулянтов и снижении уровня тромбоцитов, наиболее часто с помощью гидроксимочевины. В качестве гемостатика возможно назначение транексамовой кислоты (1 г каждые 6–8 часов) и десмопрессина (0,3 мкг/кг/сут). Для восполнения функционального дефицита фактора Виллебранда проводятся трансфузии гемокомпонентов с его содержанием (криопреципитат, свежезамороженная плазма) или синтетических факторов свертывания (фактор Виллебранда в сочетании с фактором VII и др.) [47].

КОЖНЫЙ ЗУД

Кожный зуд, усиливающийся после контакта кожи с водой, является типичным симптомом ИП. У некоторых больных выраженность зуда бывает мучительной, доставляющей серьезное беспокойство, снижая качество жизни. Патогенез кожного зуда не совсем ясен, считается что его возникновение связано с активацией и выбросом медиаторов воспаления тканевыми базофилами кожи [100]. Коррекция зуда при ИП часто является непростой задачей. С симптоматической целью применяются антигистамин-

ные средства с седативным эффектом, например ципрогептадин (Перитол®) или гидроксизин (Атаракс®), антидепрессанты (пароксетин — Рексетин®) или псорален с ультрафиолетовым облучением кожи. Патогенетическим эффектом воздействия на кожный зуд могут оказывать воздействие препараты ИФН- α , в том числе пегилированного. Значительное снижение выраженности кожного зуда практически у всех (97%) больных было отмечено при использовании руксолитиниба в исследовании RESPONSE [147].

ВТОРИЧНЫЙ ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ

Длительная пролиферация гемопоэтических клеток при ИП после тотальной гиперплазии костного мозга приводит к фиброзу и замещению деятельного костного мозга волокнами ретикулина и коллагена, а впоследствии остеосклерозу — развитию вторичного постполицитемического миелофиброза. Вероятность исхода в постполицитемический миелофиброз составляет около 0,5% в год [32]. При развитии

вторичного миелофиброза может наблюдаться присоединение новых синдромов: опухолевая интоксикация, экстрамедуллярная пролиферация, анемия, инфекционные осложнения, геморрагический синдром.

Опухолевая интоксикация. Симптомы опухолевой интоксикации (лихорадка, проливные поты и потеря массы тела) вызывают ограничения в повседневной жизнедеятельности и ухуд-

шение качества жизни больных. Традиционная терапия, в виде гидроксимочевины, как правило, приводит к некоторому уменьшению выраженности опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Большим эффектом обладает применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов, а также их комбинации, которые у значительной части пациентов приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению их состояния. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими влияние на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы янускиназ, что подтверждено исследованием COMFORT-II, в котором сравнивался эффект лечения руксолитинибом и стандартными методами терапии. В группе руксолитиниба было получено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов интоксикации и улучшение показателей качества жизни, в то время как стандартная терапия существенно не влияла на данные показатели [33].

Экстрамедуллярная пролиферация. При миелофиброзе могут развиваться очаги кроветворения вне органов гемопоэза. Кроме печени и селезенки, экстрамедуллярные очаги кроветворения могут появляться в брюшине с развитием асцита, легких с формированием легочной гипертензии и экссудативным плевритом, лимфоузлах с их увеличением и компрессией подлежащих органов и сосудов, грудном и поясничном отделах позвоночника с возможным сдавлением спинного мозга, конечностях со сдавлением нервных стволов и нейропатической болью [125]. Возникновение участков внекостномозгового кроветворения сопровождается повреждением структуры органа и нарушением сосудистого кровотока (портальная гипертензия, экссудативный плеврит и асцит). Наличие бессимптомных очагов экстрамедуллярного гемопоэза не требует дополнения системной терапии. Наиболее эффективным средством профилактики и патогенетической терапии этих осложнений могут оказаться иммуномодуляторы в сочетании с глюкокортикоидами и ингибиторы янускиназ. Наличие локальных клинических симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (в разовой дозе 1 Гр, курсовая доза 10 Гр) [69]. При скоплении жидкости в полостях возможно применение плевральных пункций и парацентеза с выполнением плевродеза. Увеличение размеров селезенки вследствие экстрамедуллярного кроветворения

является одним из самых частых проявлений миелофиброза и может представлять значительную проблему в лечении больных. Кроме физикальных симптомов в виде увеличения и вздутия живота, раннего насыщения, абдоминальной боли спленомегалия может приводить к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммуннизации приводит к усилению выраженности цитопений. Лечение спленомегалии может проводиться с помощью лекарственных препаратов или оперативным путем. Наиболее часто применяется гидроксимочевина, которая может приводить к уменьшению размеров селезенки, однако гораздо более эффективным является использование ингибиторов янускиназ (руксолитиниба), приводящего к значимому и стойкому уменьшению спленомегалии практически у всех больных [89, 104, 153]. Спленэктомия является альтернативой медикаментозному лечению, когда лекарственная терапия неэффективна либо плохо переносится. Показаниями к удалению селезенки являются массивная спленомегалия, кахексия, портальная гипертензия с наличием варикозно расширенных вен пищевода и желудка, анемия с трансфузионной зависимостью. Однако увеличенная селезенка, наличие портальной гипертензии, сопутствующие цитопении и расстройства гемостаза обуславливают значительные трудности при выполнении операции и у 30–50% больных приводят к послеоперационным осложнениям, а у 5–10% к летальным исходам. Лучевая терапия на область селезенки может умеренно уменьшить клинические симптомы и размеры селезенки у больных и применяется при неэффективности медикаментозной терапии и невозможности или отказе от спленэктомии. Лечебный эффект лучевой терапии не приводит к полному устранению патологических симптомов, нестойко и длится всего несколько месяцев. Облучение, как правило, приводит к усилению цитопений, что обуславливает летальность около 10–15% больных. При этом лучевая терапия приводит к развитию локального фиброза и образованию спаек с брюшиной и прилежащими органами, что, впоследствии, делает спленэктомию крайне сложной технически [89].

Анемия. Одним из наиболее частых осложнений миелофиброза является анемия, которая нередко наблюдается при дебюте заболевания и служит поводом обращения больного к гематологу и диагностики ПМФ. Для коррекции анемии

с целью замещения дефицита и предупреждения жизнеугрожающих состояний часто приходится прибегать к переливаниям эритроцитов. Анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и являться, в том числе следствием дефицита витаминов и микроэлементов, а также сопутствующей патологии. С целью коррекции анемии необходимо проведение комплексного обследования и коррекции недостатка железа, витаминов, введение препаратов эритропоэтина при его недостаточной продукции. При наличии спленомегалии и синдрома гиперспленизма умеренное повышение гемоглобина может наблюдаться после спленэктомии [138].

Инфекционные осложнения. Лейкопения и нейтропения, являющиеся иногда проявлениями вторичного миелофиброза, обуславливают повышение частоты возникновения инфекционных осложнений. Инфекционные процессы у больных с миелофиброзом обусловлены вторичным иммунодефицитом и часто протекают атипично. Диагностика инфекционных осложнений базируется на тщательном сборе анамнеза с выявлением возможного очага инфекции с тщательным топическим исследованием, включающим визуализацию (методы лучевой диагностики и эндоскопии) структуры органов и сбором материала для идентификации возбудителя (смывы, исследование биологических жидкостей и пр.). До идентификации возбудителя, больным, в связи с частым наличием комбинированного иммунодефицита, должна быть назначена эмпирическая антибактериальная терапия с использованием антибиотиков, перекрывающих весь спектр инфекционных возбудителей в максимальных дозах. При недостаточном эффекте необходимо назначить другие антибиотики или их комбинацию с учетом клинических данных и результатов исследований микрофлоры на чувствительность к антибиотикам. После выявления возбудителя и определения его индивидуальной чувствительности антибактериальная терапия должна быть рационализирована выбором наиболее эффективного препарата [1, 14].

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении, возможно использова-

ние Г-КСФ 5 мкг/кг/сут, а также человеческого иммуноглобулина в дозах 0,2–0,5 г/кг 3–5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и улучшения чувствительности к лекарственным препаратам [1, 5].

Тромбоцитопения и геморрагический синдром. Тромбоцитопения при посттромбоцитемическом миелофиброзе может появляться при наличии выраженного фиброза костного мозга и истощении гемопоэза. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением продукции факторов свертывания печенью вследствие повреждения паренхимы очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии. Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома. Причинами развития тромбоцитопении могут быть уменьшение выработки тромбоцитов и их повышенное разрушение. Профилактика осложнений должна быть направлена на улучшение состояния сосудистой стенки с помощью назначения препаратов витамина С, рутина, этамзилата натрия и исключения факторов риска — нормализация венозного давления (уменьшение портальной гипертензии с помощью бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), профилактики поражения слизистых (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата имеет кратковременный эффект и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений, к тому же при многократных трансфузиях может развиваться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для коррекции ДВС-синдрома и нарушений плазменного звена гемостаза также применяют переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и введения рекомбинантных факторов свертывания [1].

БЛАСТНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Длительная пролиферация опухолевого клона ИП с генетической нестабильностью может приводить к накоплению дополнительных мутаций и развитию терминальной стадии заболевания — бластной трансформации. Прогрессирова-

ние заболевания в фазу бластной трансформации наблюдается с вероятностью 0,34 % от общего количества больных в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1 % ежегодно при продолжительности заболевания более 10 лет [84].

Сроки от момента дебюта заболевания до развития трансформации в бластный криз могут существенно различаться от нескольких до десятков лет. Разница в сроках развития бластной трансформации обусловлена гетерогенностью заболевания, а также неточностью установления сроков начала болезни. Доказанных средств профилактики бластного криза заболевания, в связи с недостаточной изученностью механизмов его возникновения в настоящее время не разработано. Возможным перспективным средством снижения частоты бластной трансформации может оказаться руксолитиниб, показавший данный эффект в исследованиях при лечении ПМФ [153].

При развитии бластной трансформации прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости составляет несколько месяцев. Тактика терапии определяется возрастом пациентов и сопут-

ствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных. При достижении эффекта индукционной химиотерапии с целью увеличения продолжительности жизни возможно проведение алло-ТКМ. Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и тромботическими осложнениями ИП целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии 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 [16].

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ ПРИ ИП

БЕРЕМЕННОСТЬ

Внедрение в широкую практику определения молекулярно-генетических маркеров (*JAK2V617F*) позволило выявить значительную часть больных ИП молодого возраста. Нарушение реологии крови при ИП, ведет к патологии микроциркуляции плацентарного кровотока и осложняет течение беременности. Беременность у больных ИП часто осложняется невынашиванием, выкидышами на ранних сроках, плацентарной недостаточностью, задержкой развития, преэклампсией, также может наблюдаться венозный тромбоз, особенно в послеродовой период, чаще у больных, имеющих тромбозы в анамнезе. Риск развития тромбозов во время беременности составляет 3–5%. При беременности у больной ИП в первую очередь необходимо определение риска осложнений беременности, основанного на наличии или отсутствии в анамнезе тромбозов, невынашивания предыдущих беременностей [52].

Применение ацетилсалициловой кислоты у беременных при риске преэклампсии было проанализировано в большом многоцентровом исследовании и по его результатам признано безопасным и рекомендуется для ее профилактики [13]. Использование гепарина в нефракционированной форме и низкомолекулярных ана-

логов имеет положительный опыт применения и, в особенности, рекомендуется в течение последних недель беременности и в течение 4–6 недель после родов. С целью недопущения усиления кровопотери в родах введение гепарина рекомендуется прерывать за 12 часов до предполагаемых родов и возобновлять на следующий после родов день [51, 57].

Проведение гемозксфузий (эритроцитафереза) и циторедуктивной терапии рекомендуется при наличии тромбозов в анамнезе, также при привычном невынашивании беременности и задержках развития плода. Применение гидроксимочевины при беременности не рекомендуется в связи с наличием доказанного тератогенного эффекта [81]. Анагредид может проникать через плаценту, влияние его на развитие плода неизвестно, поэтому применение его при беременности не может быть рекомендовано. Наиболее безопасным вариантом лекарственного средства для циторедукции у беременных ИП являются препараты ИФН- α . Его применение по сообщениям, включавшим небольшое количество случаев, уменьшает как риск осложнений ИП, так и осложнений беременности. В общем виде рекомендации по ведению беременности у больных ХМПН приведены в *табл. 11* [16].

Стратегия ведения беременности у больных ХМПН [16]

Риск беременности	Терапия
Низкий риск	Поддерживать уровень гематокрита менее 45 % или на уровне гематокрита второго триместра беременности; антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или другие препараты при непереносимости); низкомолекулярные гепарины после родоразрешения в течение 6 недель
Высокий риск*	Мероприятия при низком риске дополненные: При наличии в анамнезе серьезных тромбозов или тяжелые осложнения беременности: низкомолекулярные гепарины в течение всей беременности. При уровне тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ назначение интерферона альфа. При наличии кровотечений в анамнезе: использовать интерферон, избегать назначения ацетилсалициловой кислоты.

*признаки высокого риска беременности: наличие в анамнезе венозных или артериальных тромбозов, кровотечений, связанных с ХМПН, предыдущие осложнения беременности (рецидивы раннего невынашивания, задержка внутриутробного развития, плацентарная дисфункция, выкидыши, преждевременные роды, тяжелая преэклампсия, выраженные родовые или послеродовые кровопотери), гипертромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ИП

Наличие ИП увеличивает риск осложнений при хирургических вмешательствах: смертность, обусловленная тромбозами, составляет 7,7%, летальность вследствие кровотечений 7,3% и операционная летальность 1,6% [108]. При планировании оперативных вмешательств у всех больных ИП целесообразна предварительная нормализация гематокрита и количества тромбоцитов с помощью гемоэкзфузий (эритроцитафереза и тромбоцитафереза) и/или циторедуктивной терапии. За 7–10 дней до операции плановая отмена антиагрегантов и циторедуктивных препаратов. Для всех больных ИП за 12

часов до операции и в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов. С учетом того, что при ИП повышен риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, прием антиагрегантов и циторедуктивной терапии возобновляется как можно быстрее при устойчивом гемостазе и после заживления операционных ран [47]. Для исключения рисков и своевременной коррекции осложнений в послеоперационном периоде целесообразно стационарное наблюдение больного с ежедневным контролем показателей крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ИП, установлена роль JAK-STAT сигнального пути. Значительно улучшилось качество диагностики, созданы новые диагностические критерии заболевания, мониторинга и оценки ответа на лечение. В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии и получены дока-

зательства эффективности и безопасности таргетных препаратов нового класса для лечения ИП.

Типичное течение заболевания связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в клиническом анализе крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

Диагноз ИП устанавливается по совокупности клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Расшифровка молекулярно-генетического патогенеза заболевания и внедрение в практику определения мутаций в гене *JAK2* позволило значительно повысить точность диагностики. Для верификации диагноза международной рабочей группой по диагностике и лечению ИП разработаны новые диагностические критерии, направленные на утверждение ВОЗ.

При своевременной диагностике и адекватном лечении с профилактикой сосудистых осложнений и уровня гематокрита проявления заболевания могут не беспокоить больных в течение многих лет. Основными факторами риска тромбозов являются возраст и наличие тромбозов в анамнезе. При длительном течении заболевания у части больных может наступить исход во вторичный постполицитемический миелофиброз или прогрессирование в фазу бластной трансформации.

Целью терапии ИП в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контролю его результатов продолжительность жизни больных ИП не должна отличаться от популяции. Лечение больных ИП должно осуществляться под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов. Выбор метода лечения должен быть основан на оценке возможной пользы и рисков побочных эффектов терапии для конкретного больного.

Полученные новые данные о патогенезе ИП послужили основой для разработки и внедрения в практику лечения новых классов препаратов (ингибиторов янускиназы), показавших высокую эффективность и безопасность даже при резистентности к предшествующему лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза // Вестник Гематологии.— 2013.— Т. 9, № 3.— С. 44–78.
2. Бессмельцев С. С., Замотина Т. Б. Влияние эритроцитафереза на состояние левых отделов сердца у больных истинной полицитемией по данным эхокардиографии // Клиническая медицина.— 1995.— № 4.— С. 80–82.
3. Гусева С. А., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М., Гончаров Я. П. Истинная полицитемия.— Киев, СПб: Логос, 2009.— 405 с.
4. Демидова А. В., Коцюбинский Н. Н., Мазуров В. И. Эритремия и вторичные эритроцитозы.— СПб: Изд-во СПбМАПО, 2001.— 228 с.
5. 2006 Update of ASCO Practice Guideline Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: Guideline Summary // Journal of Oncology Practice.— 2006.— Vol. 2, N 4.— P. 196–201.
6. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425677.htm>. [электронный ресурс] (дата обращения 29.01.2015).
7. Amitrano L., Guardascione M. A., Ames P. R. J. et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease // American Journal of Hematology.— 2003.— Vol. 72, N 2.— P. 75–81.
8. Andrieux J., Demory J. L., Caulier M. T. et al. Karyotypic abnormalities in myelofibrosis following polycythemia vera // Cancer Genetics and Cytogenetics.— Vol. 140, N 2.— P. 118–123.
9. Andrieux J. L., Demory J. L. Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera // Curr Hematol Rep.— 2005.— Vol. 4, N 3.— P. 224–229.
10. Anger B., Haug U., Seidler R. et al. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients // Blut.— 1989.— Vol. 59, N 6.— P. 493–500.
11. Anger B. R., Seifried E., Scheppach J. et al. Budd-chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases // Klinische Wochenschrift.— 1989.— Vol. 67, N 16.— P. 818–825.
12. Anía B. J., Suman V. J., Sobell J. L. et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among olmsted county, Minnesota residents, 1935–1989 // American Journal of Hematology.— 1994.— Vol. 47, N 2.— P. 89–93.

13. Askie L. M., Duley L., Henderson-Smart D.J. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data // *The Lancet*.— Vol. 369, N 9575.— P. 1791–1798.
14. Baden L. R. Prophylactic Antimicrobial Agents and the Importance of Fitness // *New England Journal of Medicine* 2005. 353: (10): 1052–1054.
15. Baerlocher G.M., Leibundgut E. O., Ayran C. et al. Imetelstat Rapidly Induces and Maintains Substantial Hematologic and Molecular Responses in Patients with Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Refractory or Intolerant to Prior Therapy: Preliminary Phase II Results // *ASH Annual Meeting Abstracts*.— 2012.— Vol. 120, N 21.— P. 179.
16. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet // *Journal of Clinical Oncology*.— 2011.— Vol. 29, N 6.— P. 761–770.
17. Barbui T., Carobbio A., Finazzi G. et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3 // *Haematologica*.— 2011.— Vol. 96, N 2.— P. 315–318.
18. Barbui T., Cortelazzo S., Viero P. et al. Thrombohaemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders: Relationship to platelet number and function // *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*.— 1983.— Vol. 19, N 11.— P. 1593–1599.
19. Barbui T., Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia // *Hematology*.— 2003.— P. 202–209.
20. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference // *Blood*.— 2009.— Vol. 113, N 20.— P. 4829–4833.
21. 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.— Vol. 121, N 23.— P. 4778–4781.
22. Baxter E. J., Scott L. M., Campbell P. J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders // *The Lancet*.— 2005.— Vol. 365, N 9464.— P. 1054–1061.
23. Bellucci S., Janvier M., Tobelem G. et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data // *Cancer*.— 1986.— Vol. 58, N 11.— P. 2440–2447.
24. Berk P. D., Goldberg J. D., Silverstein M. N. et al. Increased Incidence of Acute Leukemia in Polycythemia Vera Associated with Chlorambucil Therapy // *New England Journal of Medicine*.— 1981.— Vol. 304, N 8.— P. 441–447.
25. Berlin N. Diagnosis and classification of polycythemias // *Semin Hematol*.— 1975.— Vol. 12.— P. 339–351.
26. Besses C., Cervantes F., Pereira A., Florensa L. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients // *Leukemia*.— 1999.— Vol. 13.— P. 150–154.
27. Bjørn M. E., de Stricker K., Kjær L. et al. Rapid Clearance Of JAK2 V617F Allele Burden In Patient With Advanced Polycythemia Vera (PV) During Combination Therapy With Ruxolitinib and Peg-Interferon Alpha-2a // *Blood*.— 2013.— Vol. 122, N 21.— P. 5241–5241.
28. Bjørn M. E., de Stricker K., Kjær L. et al. Combination therapy with interferon and JAK1–2 inhibitor is feasible: Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in polycythemia vera // *Leukemia Research Reports*.— 2014.— Vol. 3, N 2.— P. 73–75.
29. Budde U., Van Genderen P. Acquired von Willebrand Disease in Patients with High Platelet Counts // *Semin Thromb Hemost*.— 1997.— Vol. 23, N 05.— P. 425–431.
30. Budde U., Scharf R. E., Franke P. et al. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma // *Blood*.— 1993.— Vol. 82, N6.— P. 1749–1757.
31. Cardin, F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult “idiopathic” extrahepatic venous thrombosis // *Digestive Diseases and Sciences*.— 1992.— Vol. 37, N 3.— P. 335–339.
32. Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR// ABL-negative myeloproliferative disorders // *Leukemia*.— 2008.— Vol. 22, N 5.— P. 905–914.
33. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.— J. et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis // *Blood*.— 2013.— Vol. 122, N 25.— P. 4047–4053.

34. Chan D., Koren-Michowitz M., Update on JAK2 inhibitors in myeloproliferative neoplasm // *Therapeutic Advances in Hematology*.— 2011.— Vol. 2, N2.— P. 61–71.
35. Cho S.Y., Xu M., Roboz J. et al. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms // *Cancer Research*.— 2010.— Vol. 70, N 8.— P. 3402–3410.
36. Colombi M., Radaelli F., Zocchi L. et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients // *Cancer*.— 1991.— Vol. 67, N 11.— P. 2926–2930.
37. Cools J., Peeters P., Voet T. et al. Genomic organization of human JAK2 and mutation analysis of its JH2-domain in leukemia // *Cytogenetic and Genome Research*.— 1999.— Vol. 85, N 3–4.— P. 260–266.
38. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. et al. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis // *New England Journal of Medicine*.— 1995.— Vol. 332, N 17.— P. 1132–1137.
39. Dameshek W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes // *Blood*.— 1951.— N 6.— P.372–375.
40. Delhommeau F., Dupont S., Valle V.D. et al. Mutation in TET2 in Myeloid Cancers // *New England Journal of Medicine*.— 2009.— Vol. 360, N22.— P. 2289–2301.
41. Denninger M.— H., Chaït Y., Casadevall N. et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors // *Hepatology*.— 2000.— Vol. 31, N 3.— P. 587–591.
42. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia // *British Journal of Haematology*.— 2005.— Vol. 128, N 3.— P. 275–290.
43. Ernst T., Chase A.J., Score J. et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders // *Nat Genet*.— 2010.— Vol. 42, N 8.— P. 722–726.
44. Falanga A., Marchetti M., Evangelista V. et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera // *Blood*.— 2000.— Vol. 96, N 13.— P. 4261–4266.
45. Faurshou M., Nielsen O.J., Jensen M.K. et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia due to marginal deficiency of cobalamin or folate in chronic myeloproliferative disorders // *American Journal of Hematology*.— 2000.— Vol. 65, N 2.— P. 136–140.
46. Feener E. P., Rosario F., Dunn S. L. et al. Tyrosine Phosphorylation of Jak2 in the JH2 Domain Inhibits Cytokine Signaling // *Molecular and Cellular Biology*.— 2004.— Vol. 24, N 11.— P. 4968–4978.
47. Finazzi G., Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera // *Blood*.— 2007.— Vol. 109, N 12.— P. 5104–5111.
48. Fruchtman S.M., Mack K., Kaplan M.E. et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera // *Semin Hematol*.— 1997.— Vol. 34, N 1.— P. 17–23.
49. Fruchtman S.M., Pettitt R. M., Gilbert H. S. et al. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders // *Leukemia Research*.— Vol. 29, N 5.— P. 481–491.
50. Gisslinger H., Rodeghiero F., Ruggeri M. et al. Homocysteine levels in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia // *British Journal of Haematology*.— 1999.— Vol. 105, N 2.— P. 551–555.
51. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood*.— 2005.— Vol. 106, N 2.— P. 401–407.
52. Griesshammer M., Struve S., Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy // *Blood Reviews*.— Vol. 22, N 5.— P. 235–245.
53. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years // *Annals of Internal Medicine*.— 1995.— Vol. 123, N 9.— P. 656–664.
54. Guglielmelli P., Tozzi L., Bogani C. et al. Dysregulated Expression of MicroRNA-16 Contributes to Abnormal Erythropoiesis in Patients with Polycythemia Vera // 50th ASH Annual Meeting abstracts.— 2010.— P. 179.
55. Hoffman R, Bosswel S., Hematology. Basic Principles and Practice, in Hematology. Basic Principles and Practice / B.E. Hoffman R, Shattil SJ, Editor // Churchill Livingstone: New York.— 1995.— P. 1121–1142.

56. Huang P. Y., Hellums J. D. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets: Part III. The disaggregation under shear stress of platelet aggregates // *Biophysical Journal*.— Vol. 65, N 1.— P. 354–361.
57. Hunt B. J., Gattens M., Khamashta M. et al. Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate-dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*.— 2003.— Vol. 14, N 8.— P. 735–739.
58. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A., De la Barinagarrementeria-Aldatz F. et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of Fibrinogen in Subjects with Cerebral or Coronary Atherosclerotic Disease // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*.— 2002.— Vol. 8, N 2.— P. 169–177.
59. Jessler C. M., Klein H. G., Havlik R. J. Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders // *British journal of haematology*.— 1982.— Vol. 50, N 1.— P. 157–167.
60. Jackson N., Burt D., Crocker J. et al. Skin mast cells in polycythaemia vera relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus // *British Journal of Dermatology*.— 1987.— Vol. 116, N 1.— P. 21–29.
61. James C., Ugo V., Le Couedic J.— P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera // *Nature*.— 2005.— Vol. 434, N 7037.— P. 1144–1148.
62. Jensen M. K., De Nully Brown P., Lund B. V. et al. Increased circulating platelet–leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count // *European Journal of Haematology*.— 2001.— Vol. 66, N 3.— P. 143–151.
63. Jensen M. K., De Nully Brown P., Lund B. V. et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders // *British Journal of Haematology*.— 2000.— Vol. 110, N 1.— P. 116–124.
64. Jones A. V., Chase A., Silver R. T. et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms // *Nat Genet*.— 2009.— Vol. 41, N4.— P. 446–449.
65. Jones A. V., Kreil S., Zoi K. et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders // *Blood*.— 2005.— Vol. 106, N 6.— P. 2162–2168.
66. Jost E., Do O N., Dahl E. et al. Epigenetic alterations complement mutation of JAK2 tyrosine kinase in patients with BCR//ABL-negative myeloproliferative disorders. // *Leukemia*.— 2007.— Vol. 21, N3.— P. 505–510.
67. Kassam D., Thomas E. J. Morbidity and mortality of incidental splenectomy // *Canadian Journal of Surgery*.— 1977.— Vol. 20.— P. 209–214.
68. Kiladjian J.— J., Rain J.— D., Bernard J.— F. et al. Long-Term Incidence of Hematological Evolution in Three French Prospective Studies of Hydroxyurea and Pipobroman in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia // *Semin Thromb Hemost*.— 2006.— Vol. 32, N 04.— P. 417–421.
69. Koch C. A., Li C.— Y., Mesa R. A. et al. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment // *Mayo Clinic Proceedings*.— Vol. 78, N 10.— P. 1223–1233.
70. Kralovics R., Teo S.— S., Buser A. S. et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2 // *Blood*.— 2005.— Vol. 106.— P. 3374–3376.
71. Landgren O., Goldin L. R., Kristinsson S. Y. et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24577 first-degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden // *Blood*.— 2008.— Vol. 112, N 6.— P. 2199–2204.
72. Landolfi R., Cipriani M. C., Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention // *Best Practice & Research Clinical Haematology*.— Vol. 19, N 3.— P. 617–633.
73. Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T. et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera // *Blood*.— 2006.— Vol. 109, N 6.— P. 2446–2452.
74. Landolfi R., Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): A Randomized Trial // *Semin Thromb Hemost*.— 1997.— Vol. 23, N05.— P. 473–478.
75. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera // *New England Journal of Medicine*.— 2004.— Vol. 350, N 2.— P. 114–124.
76. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders:

- mechanisms and treatment // *Critical Reviews in Oncology / Hematology*.— Vol. 20, N 3.— P. 203–222.
77. Landolfi R., Ciabattini G., Patrignani P. et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo // *Blood*.— 1992.— Vol. 80, N 8.— P. 1965–1971.
78. Lasho T. L., Pardanani A., Tefferi A. LNK Mutations in JAK2 Mutation–Negative Erythrocytosis // *New England Journal of Medicine*.— 2010.— Vol. 363, N 12.— P. 1189–1190.
79. Lengfelder E., Berger U., Hehlmann R. Interferon α in the treatment of polycythemia vera // *Annals of Hematology*.— 2000.— Vol. 79, N 3.— P. 103–109.
80. Levine R. L., Wadleigh R., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis // *Cancer Cell*.— Vol. 7, N 4.— P. 387–397.
81. Liebelt E. L., Balk S. J., Faber W. et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. Birth Defects Research Part B // *Developmental and Reproductive Toxicology*.— 2007.— Vol. 80, N 4.— P. 259–366.
82. Lu X., Levine R., Tong W. et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.— 2005.— Vol. 102, N 52.— P. 18962–18967.
83. Mandi M. L. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases) // *Journal of medicine*.— 1991.— Vol. 22, N 4–5.— P. 213–223.
84. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera // *Journal of Clinical Oncology*.— 2005.— Vol. 23, N 10.— P. 2224–2232.
85. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera // *New England Journal of Medicine*.— 2013.— Vol. 368, N 1.— P. 22–33.
86. Massa M., Rosti V., Ramajoli I. et al. Circulating CD34+, CD133+, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2–Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia // *Journal of Clinical Oncology*.— 2005.— Vol. 23, N24.— P. 5688–5695.
87. Mavrogianni D., Viniou N., Michali E. et al. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy as a single agent in polycythemia vera and essential thrombocythemia: N- and K-ras mutations and microsatellite instability in chromosomes 5 and 7 in 69 patients // *Int J Hematol*.— 2002.— Vol. 75, N 4.— P. 394–400.
88. Martyré M. C. Critical review of pathogenetic mechanisms in myelofibrosis with myeloid metaplasia // *Curr Hematol Rep*.— 2003.— Vol. 2, N 3.— P. 257–263.
89. Mesa R. A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis // *Blood*.— 2009.— Vol. 113, N 22.— P. 5394–5400.
90. Michiels J. J., Budde U., van der Planken M. et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management // *Best Practice & Research Clinical Haematology*.— Vol. 14, N 2.— P. 401–436.
91. Najean Y., Rain J.— D. Treatment of Polycythemia Vera: The Use of Hydroxyurea and Pipobroman in 292 Patients Under the Age of 65 Years // *Blood*.— 1997.— Vol. 90, N 9.— P. 3370–3377.
92. Nielsen I., Hasselbalch H. C. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan // *American Journal of Hematology*.— 2003.— Vol. 74, N 1.— P. 26–31.
93. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity // *The American Journal of the Medical Sciences*.— 1903.— Vol. 126, N 2.— P. 187–201.
94. Passamonti F. How I treat polycythemia vera // *Blood*.— 2012.— Vol. 120.— P. 275–284.
95. Passamonti F., Elena C., Schnittger S. et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations // *Blood*.— 2011.— Vol. 117.— P. 2813–2816.
96. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia // *Blood*.— 2003.— Vol. 88.— P. 13–18.
97. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythaemia at high risk of thrombosis // *British Journal of Haematology*.— 2002.— Vol. 116, N 4.— P. 855–861.

98. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia // *The American Journal of Medicine*.— Vol. 117, N 10.— P. 755–761.
99. Pearson T.C. Hemorheologic Considerations in the Pathogenesis of Vascular Occlusive Events in Polycythemia Vera // *Semin Thromb Hemost*.— 1997.— Vol. 23, N 05.— P. 433–439.
100. Pieri L., Bogani C., Guglielmelli P. et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera // *Haematologica*.— 2009.— Vol. 94, N 11.— P. 1537–1545.
101. Polycythemia Treatment. A Panel Discussion // *Blood*.— 1968.— Vol. 32, N 3.— P. 483–506.
102. Quintás-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshouri T. et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a // *Blood*.— 2013.— Vol. 122, N 6.— P. 893–901.
103. Quintás-Cardama A., Kantarjian H. M., Giles F. et al. Pegylated Interferon Therapy for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Disorders // *Semin Thromb Hemost*.— 2006.— Vol. 32, N 04.— P. 409–416.
104. Quintás-Cardama A., Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms // *Cancer*.— 2012.— Vol. 118, N 4.— P. 870–877.
105. Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction // *Seminars in hematology*.— 1997.— Vol. 34, N 3.— P. 171–187.
106. Rortaglia A.P., Goldberg J.D., Berk P.D., Wasserman L.R. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera // *Seminars in hematology*.— 1986.— Vol. 23, N 3.— P. 172–176.
107. Ruggeri M., Gisslinger H., Tosetto A. et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia // *American Journal of Hematology*.— 2002.— Vol. 71, N 1.— P. 1–6.
108. Ruggeri M., Rodeghiero F., Tosetto A. et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey // *Blood*.— 2007.— Vol. 111, N 2. P. 666–671.
109. Saini K. S., Patnaik M. M., Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management // *European Journal of Clinical Investigation*.— 2010.— Vol. 40, N 9.— P. 828–834.
110. Santos F.P.S., Verstovsek S. JAK2 Inhibitors: Are They the Solution? // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*.— 2011.— Vol. 11.— P. S28-S36.
111. Schafer A. I. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders // *Blood*.— 1984.— Vol. 64, N 1.— P. 1–12.
112. Schmitt Alain J.H., Guichard J., Wendling F. et al. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis // *Blood*.— 2000.— Vol. 96, N 4.— P. 1342–1347.
113. Scott L. M., Tong W., Levine R. L. et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis // *New England Journal of Medicine*.— 2007.— Vol. 356, N 5.— P. 459–468.
114. Shikhbabaeva D., Shuvaev V., Martynkevich I. et al. Polycythemia Vera — Analysis of Diagnostic and Treatment Results on Population Level // *ELN Frontiers Meeting October 16–19, 2014, Berlin, Germany*.— 2014.— P. 36.
115. Silvennoinen O., Ihle J. N., Schlessinger J. et al., Interferon-induced nuclear signalling by Jak protein tyrosine kinases // *Nature*.— 1993.— Vol. 366, N 6455. P. 583–585.
116. Solberg L.A. Jr, Tefferi A., Oles K. J. et al. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis // *Br J Haematol*.— 1997.— Vol. 99, N 1.— P. 174–180.
117. Stein B. L., Rademaker A., Spivak J. L. et al. Gender and Vascular Complications in the JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms // *Thrombosis*.— 2011.— P. 8.
118. Steinman H. K., Kobza-Black A., Greaves W. et al. Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge // *British Journal of Dermatology*.— 1987.— Vol. 116, N 3.— P. 329–333.
119. Storen E. C., Tefferi A., Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia // *Blood*.— 2001.— Vol. 97, N 4.— P. 863–866.

120. Suessmuth Y., Elliott J., Percy M. J. et al. A new polycythaemia vera-associated SOCS3 SH2 mutant (SOCS3F136L) cannot regulate erythropoietin responses // *British Journal of Haematology*.— 2009.— Vol. 147, N 4.— P. 450–458.
121. Tan X., Shi J., Fu Y. et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation // *Thrombosis and Haemostasis*.— 2013.— Vol. 109, N 6.— P. 1025–1032.
122. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1 // *Leukemia*.— 2010.— Vol. 24, N 6.— P. 1128–1138.
123. Tefferi A. Pathogenesis of Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia // *Journal of Clinical Oncology*.— 2005.— Vol. 23, N 33.— P. 8520–8530.
124. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *American Journal of Hematology*.— 2013.— Vol. 88, N 6.— P. 507–516.
125. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *American Journal of Hematology*.— 2013.— Vol. 88, N 2.— P. 141–150.
126. Tefferi A., Pardanani A., Lim K. H. et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis // *Leukemia*.— 2009.— Vol. 23, N 5.— P. 905–911.
127. 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.— Vol. 110, N 4.— P. 1092–1097.
128. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A. M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms // *Leukemia*.— 2014.— Vol. 28, N 7.— P. 1407–1413.
129. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms // *Leukemia*.— 2007.— Vol. 22, N 1.— P. 14–22.
130. Thiele J., Kvasnicka H. M. A critical reappraisal of the WHO classification of the chronic myeloproliferative disorders // *Leukemia & Lymphoma*.— 2006.— Vol. 47, N 3.— P. 381–396.
131. Thiele J., Kvasnicka H. M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // *Haematologica*.— 2005.— Vol. 90, N 8.— P. 1128–1132.
132. Tibes R., Mesa R. A. Myeloproliferative neoplasms 5 years after discovery of JAK2V617F: what is the impact of JAK2 inhibitor therapy? // *Leukemia & Lymphoma*.— 2011.— Vol. 52, N 7.— P. 1178–1187.
133. Torgano G., Mandelli C., Massaro P. et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori* // *British Journal of Haematology*.— 2002.— Vol. 117, N1.— P. 198–202.
134. Turitto V. T., Weiss H. J. Platelet and red cell involvement in mural thrombogenesis // *Annals of the New York Academy of Sciences*.— 1983.— Vol. 416, N 1.— P. 363–376.
135. Van Cott E. M., Laposata M., Prins M. H. Laboratory Evaluation of Hypercoagulability With Venous or Arterial Thrombosis // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*.—2002.— Vol. 126, N 11.— P. 1281–1295.
136. Van Genderen, Perry J. J., Michiels J. J. Erythromelalgia: A Pathognomonic Microvascular Thrombotic Complication in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera // *Semin Thromb Hemost*.— 1997.— Vol. 23, N 04.— P. 357–363.
137. Vannucchi A. M. How I treat polycythemia vera // *Blood*.— 2014.— Vol. 124, N 22.— P. 3212–3220.
138. Vannucchi A. M. Management of Myelofibrosis // *ASH Education Program Book 2011*.— 2011.— P. 222–230.
139. Vannucchi A. M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden // *Leukemia*.— 2007.— Vol. 21, N 9.— P. 1952–1959.
140. Vannucchi A. M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal // *Leukemia*.— 2008.— Vol. 22, N 7.— P. 1299–1307.

141. Vannucchi A. M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations // *Haematologica*.— 2008.— Vol. 93, N 7.— P. 972–976.
142. Vannucchi A. M., Guglielmelli P., Rambaldi A. et al. Epigenetic therapy in myeloproliferative neoplasms: evidence and perspectives // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.— 2009.— Vol. 13, N 8a.— P. 1437–1450.
143. Vannucchi A. M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia // *Blood*.— 2007.— Vol. 110, N 3.— P. 840–846.
144. Vaquez L. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante // *C R Soc Biol (Paris)*.— 1892.— N 44.— P. 384–388.
145. Vardiman J. W., Harris N. L., Brunning R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.— 2002.— Vol. 100.— P. 2292–2302.
146. Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*.— 2009.— Vol. 114, N 5.— P. 937–951.
147. Verstovsek S., Kiladjian J.— J., Mesa R. et al. Ruxolitinib Efficacy By Hematocrit Control in Patients with Polycythemia Vera: An Analysis of the RESPONSE Trial // *Blood*.— 2014.— Vol. 124, N 21.— P. 3201.
148. Verstovsek S., Passamonti F., Rambaldi A. et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea // *Cancer*.— 2014.— Vol. 120, N 4.— P. 513–520.
149. Verstovsek S., Kiladjian J.— J., Griesshammer M., Masszi T. Results of a prospective, randomized, open-label phase 3 study of ruxolitinib (RUX) in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU): the RESPONSE trial // *J Clin Oncol*.— 2014.— Vol. 32, N 5s.— abstr. 7026.
150. Wade J. P., Pearson T. C., Russell R. W., Wetherley-Mein G. Cerebral blood flow and blood viscosity in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease // *BMJ* — 1981.— Vol. 283, N 6293.— P. 689–692.
151. Wehmeier A., Fricke S., Scharf R. E. et al. A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders // *European Journal of Haematology*.— 1990.— Vol. 45, N 4.— P. 191–197.
152. Weiss H., Witte L., Kaplan K. et al. Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in alpha- granules, platelet factor 4, beta-thromboglobulin, and platelet-derived growth factor // *Blood*.— 1979.— Vol. 54.— P. 1296–1319.
153. Yacoub A., Odenike O., Verstovsek S. Ruxolitinib: Long-Term Management of Patients with Myelofibrosis and Future Directions in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms // *Current Hematologic Malignancy Reports*.— 2014.— Vol. 9, N 4.— P. 350–359.
154. Yamaoka K., Saharinen P., Pesu M. et al. The Janus kinases (Jaks) // *Genome Biology*.— 2004.— Vol. 5, N 12.— P. 253.
155. Zhou Y.— J., Chen M., Cusack N. A. et al. Unexpected Effects of FERM Domain Mutations on Catalytic Activity of Jak3 // *Molecular Cell*.— 2002.— Vol. 8, N 5.— P. 959–969.