

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

RARE HEMATOLOGICAL DISEASES AND SYNDROMES

Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Essential Thrombocythemia: Literature Review and Own Experience

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

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

Цель. Обзор литературы с освещением вопросов эпидемиологии, терминологии, этиологии, механизмов становления и развития эссенциальной тромбоцитемии, а также представление собственных данных.

Методы. Описываются молекулярно-генетические основы патогенеза заболевания и клиническая картина его проявлений. Рассматриваются вопросы диагностических критериев, дифференциальной диагностики и классификации эссенциальной тромбоцитемии. Приведены результаты молекулярно-генетических и цитогенетических исследований, основные причины развития тромботических осложнений, методы их профилактики и лечения. Освещаются методы лечения, мониторинг и оценка эффективности терапии заболевания. Представлен анализ собственного опыта диагностики и лечения 218 взрослых пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Женщин было 161, мужчин — 57, соотношение по полу 2,8:1, медиана возраста составила 57,2 года (диапазон 18,3–89,3 года). Хромосомные aberrации выявлены у 7 (9,3 %) из 65 обследованных цитогенетически пациентов. Мутация *JAK2V617F* обнаружена у 79 (58,1 %) из 136 больных, а гена *MPL* — у 1 (2,3 %) из 44.

Результаты. Общая 10-летняя выживаемость 218 больных эссенциальной тромбоцитемией составила 83,9 %. Прогрессирование в фазу вторичного посттромбоцитемического миелофиброза зарегистрировано у 13 (6 %) пациентов. Лечение осуществлялось гидроксимочевинной ($n = 132$), интерферонами- α ($n = 37$), анагрелидом ($n = 10$), ацетилсалициловой кислотой ($n = 54$). Летальность за весь период наблюдения в течение 10 лет составила 16,1 % ($n = 35$).

Заключение. Своевременная и ранняя диагностика эссенциальной тромбоцитемии, определение тактики терапии с учетом риска тромбозомболических осложнений и последующее динамическое наблюдение за больными с контролем уровня тромбоцитов служат залогом увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

ABSTRACT

Objective. The aim of our study was to present literature data and own experience about epidemiology, terminology, etiology and pathogenesis of essential thrombocythemia.

Methods. Molecular and genetic aspects of the disease pathogenesis and its clinical manifestations are described. The article dwells on issues related to diagnostic criteria, differential diagnosis and classification of essential thrombocythemia. Results of molecular genetic and cytogenetic studies, major causes of thrombotic complications, and methods of their prevention and treatment are presented. Treatment options and monitoring, as well as evaluation of the treatment effectiveness get considerable coverage. Literature review and analysis of diagnostic and treatment results of 218 essential thrombocythemia patients are presented: of them 161 were females, 57 were males, the gender ratio was 2.8:1, and the median age was 57.2 (varied from 18.3 to 89.3 years). Chromosomal aberrations were found in 7 (9.3 %) of 65 patients who had undergone cytogenetic testing. A *JAK2V617F* mutation was identified in 79 (58.1 %) of 136 patients, and a *MPL* gene mutation in 1 (2.3 %) of 44 patients.

Results. The overall 10 year survival rate of 218 essential thrombocythemia patients was 83.9 %. Progression in the form of secondary post-essential thrombocythemia myelofibrosis was registered in 13 (6 %) patients. The treatment included hydroxyurea ($n = 132$), interferons- α ($n = 37$), anagrelide ($n = 10$), and acetylsalicylic acid ($n = 54$). The mortality rate over the whole 10 year observation period was 16.1 % ($n = 35$).

Conclusion. Timely and early diagnosis of essential thrombocythemia, thrombosis risk-adapted management and adequate follow-up with platelet count monitoring are cornerstones for preservation of patient's duration and quality of life.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, мутация в гене Янус-киназы 2 (*JAK2*), риск тромботических осложнений, алгоритм диагностики и лечения.

Keywords: essential thrombocythemia, Janus kinase 2 (*JAK2*) gene mutation, thrombotic complications risk, diagnostic and treatment algorithm.

Получено: 14 января 2015 г.

Принято в печать: 26 мая 2015 г.

Received: January 14, 2015

Accepted: May 26, 2015

Для переписки: Василий Анатольевич Шуваев, канд. мед. наук, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

Для цитирования: Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 235–247.

For correspondence: Vasilii Anatol'evich Shuvaev, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel. +7 (921) 636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

For citation: Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Essential Thrombocythemia: Literature Review and Own Experience. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 235–247. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия (первичная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз, геморрагическая тромбоцитемия) — это редкое заболевание клональной неопластической природы, которое характеризуется гиперплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга, персистирующим тромбоцитозом и предрасположенностью к тромбозам и кровотечениям [1–4].

Впервые как самостоятельное заболевание эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) описана в 1934 г. Emil Erstein и Alfred Goedel [5]. В 1951 г. W. Dameshek, предложивший термин «миелопролиферативное заболевание», выделил нозологическую форму опухоли под названием «мегакариоцитарная лейкемия» [6]. Наибольшее распространение в настоящее время получило определение «эссенциальная тромбоцитемия», подчеркивающее отсутствие других причин тромбоцитоза: реактивное состояние на фоне кровопотери, инфекционные заболевания, опухоли, аутоиммунные болезни, которые нередко сопровождаются повышением числа тромбоцитов в крови.

Заболеваемость, по данным зарубежных регистров [7, 8], составляет 1,5–2,53 случая на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в течение нескольких лет ежегодная первичная заболеваемость ЭТ колебалась в пределах 0,6–2,1 и составила в среднем 1,3 случая на 100 000 населения в год [4, 9]. Максимум заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет, хотя доля лиц молодого возраста также значительна. Соотношение мужчин и женщин приблизительно равное. Однако среди больных молодого возраста преобладают женщины.

Этиология и патогенез заболевания не установлены. Ведущей гипотезой возникновения ЭТ считается предрасположенность к болезни, которая реализуется под воздействием главным образом внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [2, 10–13]. Наследственная предрасположенность к заболеванию может быть обусловлена носительством гаплотипа 46/1 гена *JAK2* [14]. Одним из ключевых моментов патогенеза во всей группе хронических миелопролиферативных неоплазий (ХМПН), не связанных с химерным геном *BCR-ABL*, считается активация сигнального пути *JAK/STAT*, вызванная наличием мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и

CALR. Растет число сообщений о роли эпигенетических факторов в патогенезе ХМПН. Изменение структуры хроматина, обусловленное эпигенетическими абберациями, приводит к нарушению нормального уровня экспрессии генов, вовлеченных в процессы миелопоэза. Соматические мутации эпигенетических модификаторов, выявляемые при ХМПН, затрагивают гены *TET2*, *EZH2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *IDH1/2* [8, 12, 15, 16]. При этом отсутствует ясность в механизмах развития различных нозологических форм ХМПН (истинной полицитемии, первичного миелофиброза или ЭТ) при активации одного и того же сигнального пути *JAK/STAT*. В качестве альтернативных вариантов, объясняющих указанный феномен, предложено несколько гипотез [17, 18]:

- носителями мутаций при разных заболеваниях являются различные стволовые клетки;
- теория мутационной нагрузки, когда уровень аллельной нагрузки мутантного *JAK2V617F* обуславливает различный фенотип заболевания;
- наследственная предрасположенность, ассоциированная со специфическим генотипом больного;
- молекулярные события, предшествующие возникновению мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*;
- вклад факторов, не связанных с мутациями: эпигенетические механизмы, патологическая экспрессия микроРНК и др.

Первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки при ЭТ, неизвестна. Около половины больных ЭТ имеют точечную мутацию в гене Янус-киназы (тирозинкиназы *JAK2*) — передатчика сигнала от рецептора эритропоэтина [19, 20]. Недавнее открытие роли мутаций в гене кальретикулина (*CALR*) позволило доказать клональность заболевания у *JAK2V617F*-негативных больных [21]. Кальретикулин является многофункциональным регуляторным белком, расположенным в эндоплазматическом ретикулуме. Его функцией является поддержание гомеостаза кальция и качества белков, он также вовлечен в процесс передачи сигнала в *JAK/STAT*-пути. Ген *CALR* расположен на коротком плече хромосомы 19 и состоит из 9 экзонов, составляющих 3 домена. Описано около 36 типов различных мутаций гена *CALR* (основные в экзоне 9), приводящих к повышенной активации сигнального пути и, как следствие, усилению пролиферации мегакариоцитов. При ЭТ различные мутации в гене *CALR* выявляются у

23,5–32,0 % больных [15, 16]. У 53 % *CALR*-позитивных больных обнаруживается делеция 52 нуклеотидов (тип 1), у 31,7 % — инсерция 5 нуклеотидов (тип 2), в остальных случаях — другие инсерции и делеции. Все мутации гена *CALR* приводят к сдвигу рамки считывания и изменению С-концевой последовательности белка кальретикулина.

Молекулярный анализ позволил выявить приблизительно у 3 % больных ЭТ и другие соматические мутации, например в кодоне 515 гена *MPL*. Ген *MPL* кодирует рецептор тромбопоэтина. Две наиболее часто встречающиеся мутации гена *MPL* расположены в цитоплазматическом юкстамембранном участке и представлены W515L (замена триптофана на лейцин) и W515K (замена триптофана на лизин) в положении 515 [13, 22].

Таким образом, клональные маркеры при тщательном обследовании не удается выявить всего лишь у 12,8–16,0 % больных ЭТ [15, 23, 24]. Показана прогностическая роль различных молекулярно-генетических маркеров. Трансформация ЭТ в истинную полицитемию наблюдалась только у пациентов с мутацией *JAK2V617F*. Наилучшая выживаемость и наименьший риск тромбозов (в 2 раза ниже, чем при *JAK2V617F*-позитивной ЭТ) были у больных с мутациями *CALR*. Наихудший прогноз имели больные без клональных маркеров (мутаций *JAK2V617F*, *MPL* и *CALR*), так называемые тройные негативные (triple-negative) случаи ЭТ [15, 24].

Вместе с тем перечисленные мутации не являются строго специфичными для ЭТ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Заболевание может быть выявлено на любом этапе течения. Установление фазы заболевания и прогнозирование риска развития осложнений позволяют предположить вероятную продолжительность жизни больного и определить тактику его лечения.

Различают хроническую фазу (или начальную стадию) ЭТ, фазу вторичного посттромбоцитомического миелофиброза и терминальную стадию в виде бластного криза. Начальная стадия болезни диагностируется более чем у 75 % впервые выявленных больных. Начало заболевания часто бывает бессимптомным. Обращение к гематологу нередко вызвано выявлением гипертромбоцитоза в клиническом анализе крови при диспансеризации или при лечении уже состоявшегося инсульта, инфаркта миокарда. Иногда ЭТ диагностируется при поиске причин геморрагического синдрома.

При длительном течении процесса наступает фаза вторичного посттромбоцитомического миелофиброза. У 3–10 % пациентов вторичный миелофиброз развивается в течение первых 10 лет заболевания, а у 6–30 % — при продолжительности болезни более 10 лет [9, 25–27]. При этом обнаруживается увеличение печени и селезенки, в лейкоцитарной формуле выявляются эритрокарициты, сдвиг до молодых форм нейтрофильных гранулоцитов, а также появляются симптомы опухолевой интоксикации: лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты.

Бластный криз развивается у 1–2,5 % пациентов в течение первых 10 лет болезни и у 5–8 % — при длительности заболевания более 10 лет [7, 25–28]. Диагностическим критерием бластного криза ЭТ является наличие в периферической крови или в костном мозге

более 20 % бластных клеток. Факторами риска развития бластного криза принято считать циторедуктивную терапию гидроксимочевиной и бусульфаном независимо от ее продолжительности, снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 135 г/л у мужчин, а также гипертромбоцитоз более 1000×10^9 /л.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина при ЭТ характеризуется многообразием проявлений, связанных с различными этапами процесса и различной степенью агрессивности течения. Болезнь обычно протекает медленно, на протяжении ряда лет. Симптомы заболевания наиболее часто связаны с нарушениями микроциркуляции: акроцианозом, эритромелалгией (периферическим ангиотрофоневрозом, проявляющимся болью, жжением и парестезией в пальцах кистей и стоп), вторичным синдромом Рейно, прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшением зрения, перемежающейся хромотой, приапизмом. Нередко болезнь манифестирует геморрагическим синдромом — кровотечениями при минимальных травмах, амбулаторных хирургических манипуляциях (например, при экстракции зуба).

Обращение к гематологу часто связано с выявлением гипертромбоцитоза при лечении по поводу состоявшегося инсульта, инфаркта миокарда. Возможны тромбозы сосудов сетчатки глаза или кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело. При ЭТ у лиц молодого возраста нередко могут произойти сосудистые катастрофы с рецидивирующими тромбозами различных локализаций [19].

Признаки болезни у значительной части пациентов могут также обнаруживаться при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу других сопутствующих патологий.

Клинические проявления ЭТ, хотя и не являются патогномоничными, однако их можно сгруппировать в ряд характерных, часто встречающихся синдромов [2–4]:

- сосудистые осложнения — нарушение микроциркуляции, тромбозы венозных и артериальных сосудов, в т. ч. брыжеечных вен, систем воротной и нижней полой вен;
- геморрагические осложнения — кровотечения вследствие вторичной болезни Виллебранда, обусловленной снижением концентрации фактора Виллебранда в плазме в результате его связывания с рецепторами гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов;
- нарушения и симптомы, связанные с развитием вторичного миелофиброза или бластной трансформации ЭТ:
 - синдром опухолевой интоксикации, включающий прогрессирующую слабость, не соответствующую степени анемии, снижение аппетита, потерю массы тела, потливость, субфебрильную температуру, боль в суставах кистей, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих хронических заболеваний;
 - синдром опухолевой пролиферации — боль и чувство тяжести в левом и правом подреберьях, связанные с увеличением селезенки и печени, развитие очагов экстрамедуллярного патологического кроветворения;

- анемический синдром — общая слабость, бледность кожи и слизистых оболочек, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, тахикардия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний, гипотензия;
- тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома;
- развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных осложнений.

Как уже отмечалось выше, начало заболевания часто бессимптомное. При своевременной диагностике и адекватном лечении с профилактикой сосудистых осложнений, при умеренном уровне тромбоцитов отмечающиеся небольшие проявления болезни могут не беспокоить пациентов в течение многих лет. Основными факторами риска тромботических осложнений являются возраст, курение, нарушения липидного обмена, ожирение, гипертензия, диабет, лейкоцитоз, постоянный гипертромбоцитоз, наличие мутации *JAK2V617F* [29, 30].

При длительном течении заболевания может наступить исход ЭТ во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз, который в 10 % случаев развивается в течение первых 10 лет болезни, в 6–30 % — по истечении 10 лет и более [27, 28, 31]. В результате развития вторичного посттромбоцитемического миелофиброза происходит замещение кроветворного костного мозга фиброзом и миелосклерозом, что приводит к уменьшению клеточности и продукции гемопоэтических ниш, сопровождающемуся снижением показателей крови. Одной из причин исхода ЭТ во вторичный миелофиброз может быть аномальная продукция цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и др. Вследствие этого возникают симптомы опухолевой пролиферации: прогрессирующая слабость, снижение массы тела, лихорадка, потливость. Посттромбоцитемический миелофиброз ведет к появлению очагов экстрамедуллярного кроветворения, иногда и в ЦНС, развитию портальной гипертензии.

При длительном течении ЭТ на фоне лечения цитостатиками (гидроксимочевина, бусульфид) может развиваться вторичный миелодиспластический синдром [25, 26, 32]. Клиническая картина данного осложнения характеризуется цитопениями и опухолевой интоксикацией.

В крови в начале заболевания уровень гемоглобина нормальный или даже повышен. Анемия чаще развивается при посттромбоцитемическом миелофиброзе, так же как и появление эритрокарицитов в крови. Число лейкоцитов в норме или незначительно повышено. Лейкоцитарная формула длительное время остается без патологических отклонений. Характерным признаком ЭТ является гипертромбоцитоз с числом тромбоцитов, достигающим подчас $1000\text{--}3000 \times 10^9/\text{л}$, обусловленный гиперплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга. Следует отметить, что тромбоциты у больных ЭТ могут значительно варьировать в размерах, встречается их атипия с преобладанием гигантских форм.

В миелограмме соотношение миелоидного и лимфоидного ростков может быть нормальным. Иногда наблюдается расширение миелоидного ростка (соотношение миело/эритро = 5–6:1). Количество мегакариоцитов, как правило, увеличено, нередко преобладают мегакариоциты с митозами и повышенной отшнуровкой тромбоцитов. В трепанобиоптате обнаруживается изолированная

гиперплазия мегакариоцитарного ростка без нарушения созревания, с признаками атипии и аномального расположения мегакариоцитов. При цитохимическом исследовании активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах нормальная. Уровень С-реактивного белка, фибриногена и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке не превышает нормальных значений. Показатели плазменных факторов свертывания крови нередко свидетельствуют о наличии гипокоагуляции, характеризующейся снижением уровня фибриногена и фактора Виллебранда.

Хромосомные aberrации обнаруживаются у 5–10 % больных ЭТ. Наиболее часто при ЭТ встречается частичная трисомия 1q, трисомия хромосом 8 и 9, делеции 13q и 20q. Аномалия хромосомы 17, чаще делеция 17p, ассоциируется с лейкозной трансформацией. Важно подчеркнуть, что цитогенетические aberrации достоверно чаще определяются у больных со спленомегалией, венозными тромбозами, гипертромбоцитозом более $1500 \times 10^9/\text{л}$ и анемией (гемоглобин менее 100 г/л) [33]. При выполнении цитогенетических исследований у 65 наблюдаемых нами больных ЭТ нормальный кариотип без структурных и числовых нарушений определялся у 58 из них, а у 7 были выявлены различные хромосомные аномалии [4, 9].

Таким образом, диагноз ЭТ может быть установлен на основании:

- жалоб на жжение, парестезии и боль в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающуюся хромоту, приапизм, кровотечения при минимальных травмах или экстракции зубов;
- анамнестических данных: стойкий тромбоцитоз в крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно у лиц молодого возраста;
- результатов клинико-лабораторных исследований: стойкий тромбоцитоз, расширение миелоидного ростка с увеличением содержания мегакариоцитов в миелограмме и при гистологическом исследовании биоптата костного мозга, обнаружение точечной мутации в гене Янус-киназы (*JAK2V617F*), мутаций в гене кальретикулина (*CALR*) или в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL*);
- отсутствия причин, вызывающих вторичный тромбоцитоз.

Достоверный диагноз ЭТ может быть установлен только при полноценном первичном обследовании больного. Особые трудности представляет дифференциальная диагностика между ЭТ и префибротической стадией первичного миелофиброза, вторичными тромбоцитозами при других заболеваниях.

Обязательные исследования:

- первичный прием-осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (симптомы опухолевой интоксикации), объективным исследованием состояния больного с обязательным определением размеров печени и селезенки;
- общий клинический анализ крови с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики элементов миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размера и формы тромбоцитов, эритроцитов, эритрокарицитов);
- биохимические маркеры крови: общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЛДГ, мочея

кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор), сывороточное железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), фолиевая кислота, витамин B_{12} , эритропоэтин;

- пункция костного мозга с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- молекулярно-генетическое исследование крови: качественная ПЦР на наличие мутации *JAK2V617F*; при отрицательном результате — качественная ПЦР на наличие мутаций в генах *CALR* и *MPL*;
- биопсия костного мозга с определением клеточности, трехцветная окраска (Ван-Гизона, импрегнация серебром, Перлса), оценка степени фиброза по стандартной шкале [34];
- УЗИ органов брюшной полости (размер и плотность печени и селезенки, диаметр воротной вены).

Исследования по показаниям:

- определение уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F* для дифференциальной диагностики;
- определение мутаций в генах *LNK*, *CBL*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH*, *IKZF1*, *EZH2* для определения прогноза при доступности методов;
- 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, определение уровня гомоцистеина, консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для установления показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- цитохимическое определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов для дифференциального диагноза, миелопероксидазы, липидов, PAS-реакция, α -нафтилэстеразы (в фазе бластного криза);
- иммунофенотипическое исследование бластных клеток в фазе бластного криза;
- определение групповой принадлежности крови (ABO, резус-фактор) при необходимости гемоконпонентной терапии (в фазах посттромбоцитемического миелофиброза и бластного криза);
- исследование крови на HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), антитела IgG к HCV (вирус гепатита С), ВИЧ 1-го и 2-го типов, реакция Вассермана;
- проба Реберга при признаках патологии почек;
- фиброгастроуденоскопия для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне патологии ЖКТ и при признаках портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка в фазе посттромбоцитемического миелофиброза;
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях и определение уровня натрийуретического гормона (BNP)

или его предшественника (Nt-proBNP) при наличии сердечной патологии;

- рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии (в фазе посттромбоцитемического миелофиброза);
- рентгенография грудной клетки для исключения хронических заболеваний и новообразований легких как причины вторичного тромбоцитоза;
- консультации врачей-специалистов (офтальмолога, кардиолога, эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога и др.) при наличии осложнений и сопутствующей патологии с целью оптимизировать терапию.

Диагностические критерии и дифференциальная диагностика

Для верификации диагноза Международной рабочей группой по диагностике и лечению ЭТ в 2007 г. были разработаны диагностические критерии, принятые ВОЗ в 2008 г. [4, 35, 36], которые представлены ниже.

1. Постоянный тромбоцитоз более $450 \times 10^9/\text{л}$.
2. В биоптате костного мозга пролиферация в основном мегакариоцитарного ростка с повышенным числом зрелых мегакариоцитов большого размера, без значимого расширения или сдвига влево нейтрофильного гранулоцитопоза и/или эритропоза.
3. Отсутствие диагностических критериев истинной полицитемии, первичного миелофиброза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных неоплазий, согласно классификации ВОЗ-2008.
4. Наличие мутации *JAK2V617F* или других клональных маркеров, при их отсутствии — исключение вторичного (реактивного) тромбоцитоза.

Для установления окончательного диагноза ЭТ требуется наличие всех четырех критериев.

После открытия патогенетической роли мутаций в гене *CALR* в 2013 г. были пересмотрены диагностические критерии и выдвинуты предложения по новым критериям диагностики ЭТ. В настоящее время они находятся на рассмотрении ВОЗ [21]. В новой редакции диагностические критерии ЭТ состоят из четырех больших и одного малого критериев.

Большие критерии:

1. Постоянный тромбоцитоз более $450 \times 10^9/\text{л}$.
2. В биоптате костного мозга пролиферация мегакариоцитов с повышенным числом зрелых форм большого размера.
3. Отсутствие диагностических критериев ВОЗ для истинной полицитемии, первичного миелофиброза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных неоплазий, согласно классификации ВОЗ-2008.
4. Наличие мутации *JAK2V617F*, *CALR* или *MPL*.

Малый критерий:

1. Наличие клональных маркеров (например, цитогенетических aberrаций) или отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза.

Для верификации диагноза ЭТ требуется наличие 4 больших критериев или 3 больших и 1 малого критериев.

Дифференциальную диагностику ЭТ необходимо проводить со многими заболеваниями и состояниями,

Таблица 1. Причины тромбоцитоза [10]

Миелоидные неоплазии	Эссенциальная тромбоцитемия Истинная полицитемия Первичный миелофиброз Хронический миелолейкоз Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом Миелодиспластический синдром с делецией 5q
Реактивный (вторичный) тромбоцитоз	Кровопотеря Железодефицитная анемия Инфекционные заболевания Аутоиммунные заболевания Метастатические опухоли Побочный эффект лекарственных средств (винкристин, адреналин, третиноин) Гипоспленизм или отсутствие (удаление) селезенки Гемолитическая анемия
Наследственный (семейный) тромбоцитоз	Мутации в генах тромбопоэтина, рецептора тромбопоэтина (<i>MPL</i>) или неустановленных генов
Ложный тромбоцитоз	Криоглобулинемия Фрагментация клеток при опухолях системы крови Фрагментация эритроцитов (маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца и др.)

характеризующимися наличием тромбоцитоза. Основные из них представлены в табл. 1.

Определение риска развития тромботических осложнений

С учетом международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов у больных ЭТ (International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization — essential thrombocythemia, IPSET-thrombosis) [37].

Признаки, составляющие эту шкалу, и соответствующая балльная оценка представлены в табл. 2.

Степень риска тромбозов и тромбоэмболий определяется при оценке 0–1 балл как низкая (47 % всех больных), 2 балла — как промежуточная (40 % общей выборки), 3 балла и более — как высокая (13 % всех пациентов). При низком риске только 13 % больных перенесли тромбозы на протяжении 15 лет наблюдения, при высоком же риске медиана времени до развития тромботических осложнений составила 7 лет. Средняя частота развития тромбозов в год составляет:

- низкий риск (0–1 балл) — 1,04 %;
- промежуточный риск (2 балла) — 2,35 %;
- высокий риск (≥ 3 баллов) — 3,41 %.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В РосНИИГТ под наблюдением состоит 218 больных ЭТ [9], 161 женщина и 57 мужчин. Соотношение по полу

Таблица 2. Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов (ВОЗ-2012) при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis) [37]

Признак	Отношение рисков	Оценка, баллы
Возраст старше 60 лет	1,50	1
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*	1,56	1
Тромбозы в анамнезе	1,93	2
<i>JAK2V617F</i>	2,04	2

* Сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение.

составляет приблизительно 3:1. Ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,6 до 2,1 и составила в среднем 1,3 случая на 100 000 населения. Медиана возраста ко времени установления диагноза была 57,2 года (диапазон 18,3–89,3 года). Клинические проявления заболевания и их частота на момент первичной диагностики представлены в табл. 3, а показатели клинического анализа крови — в табл. 4.

При гистологическом исследовании биоптатов костного мозга выявлено значительное увеличение мегакариоцитов у всех больных. При этом I степень ретикулинового фиброза (MF-1) определялась только у 9,1 % пациентов. У остальных 90,9 % больных признаки миелофиброза обнаружены не были. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга было выполнено у 65 больных ЭТ. Хромосомные aberrации выявлены лишь у 7 (9,3 %) пациентов.

Молекулярно-генетические исследования с целью определить мутации *JAK2V617F* выполнены у 136 больных. Мутация *JAK2V617F* выявлена у 79 пациентов, что составило 58,1 %. На наличие мутаций в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL*) обследовано 44 больных, положительный результат был у 1 (2,3 %) [4, 9].

При анализе частоты развития тромбозов у наблюдавшихся нами 218 больных ЭТ, разделенных на группы риска по системе ВОЗ IPSET-thrombosis, получены данные, представленные в табл. 5.

Таблица 3. Клинические проявления эссенциальной тромбоцитемии ко времени первичной диагностики

Симптом	Частота (число больных)
Слабость	34,4 % (74)
Тромбозы	31,2 % (67)
артериальные	21,4 % (46)
венозные	13,5 % (29)
инфаркт миокарда	10,2 % (22)
острое нарушение мозгового кровообращения	13,0 % (28)
Головная боль	27,4 % (59)
Головокружение	27,4 % (59)
Спленомегалия	22,8 % (49)
Боли в суставах	22,3 % (48)
Эритромелалгия	17,2 % (37)
Кровотечения	11,6 % (25)
Кожный зуд	6,5 % (14)
Опухолевая интоксикация	3,7 % (8)

Таблица 4. Показатели клинического анализа крови ко времени первичной диагностики эссенциальной тромбоцитемии

Показатель	Среднее значение (95% ДИ)
Гемоглобин, г/л	139,6 (137,2–142,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,9 (9,4–10,4)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	919 (869–970)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Таблица 5. Распределение больных в группы риска по системе ВОЗ IPSET-thrombosis

Частота тромбозов	Число больных в группах риска		
	Низкий ($n = 69$)	Промежуточный ($n = 71$)	Высокий ($n = 78$)
Тромбозы, общая частота*	5 (7,2 %)	14 (19,7 %)	48 (61,5 %)
Артериальные	3 (4,3 %)	8 (11,3 %)	35 (44,9 %)
Венозные	4 (5,8 %)	7 (9,9 %)	18 (23,1 %)

* У 8 больных наблюдались одновременно артериальные и венозные тромбозы.

Общая 10-летняя выживаемость 218 больных ЭТ составила 83,9 % с расчетной медианой общей выживаемости 13,4 года. Прогрессирование в фазу вторичного посттромбоцитомического миелофиброза произошло у 13 (6 %) пациентов. За весь период наблюдения (10 лет) из 218 больных умерло 35 (16,1 %) [4, 9].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

Целью терапии ЭТ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных.

В период обследования до получения результатов, в первую очередь гистологического исследования костного мозга, больному проводится симптоматическая терапия, направленная на контроль наиболее выраженных симптомов, профилактика тромбозов с помощью антиагрегантов и купирование проявлений сопутствующих заболеваний (нормализация АД, уровня глюкозы крови и др.). При наличии клинических признаков нарушений микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения конечностей) с симптоматической целью может проводиться тромбоцитаферез. Однако данная процедура имеет кратковременный эффект и требует нескольких сеансов для существенного снижения уровня тромбоцитов. В связи с этим тромбоцитаферез может рассматриваться только как метод временного симптоматического лечения и не может заменить лекарственную циторедуктивную терапию, отличаясь тем самым от ситуации применения эритроцитафереза при истинной полицитемии [2].

Для коррекции высокого тромбоцитоза при неподтвержденном диагнозе ЭТ может назначаться гидроксимочевина в начальной дозе 15 мг/кг/сут с последующей коррекцией в зависимости от динамики уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Контроль числа лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + лейкоцитарная формула крови) во время приема гидроксимочевины необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1–2 мес. 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.

После подтверждения диагноза и определения группы риска развития тромбозов должна быть выбрана тактика дальнейшей терапии, а также решен вопрос о необходимости и виде циторедуктивной терапии. Обоснованным представляется применение риск-адаптированной терапевтической тактики.

Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения:

- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- группа риска развития тромбозов (по системе ВОЗ IPSET-thrombosis) [5];
- уровень тромбоцитов.

Лечение ЭТ носит многокомпонентный характер, и его составляющими являются профилактика и лечение тромботических осложнений, циторедуктивная терапия, таргетная терапия.

Профилактика и лечение тромботических осложнений

Усилия по профилактике тромбозов и тромбоэмболий при ЭТ должны быть направлены прежде всего на нормализацию образа жизни, повышение физической активности, снижение артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и ожирения, борьбу с курением, нормализацию уровня глюкозы при сахарном диабете. Лекарственная терапия, направленная на уменьшение активности агрегации тромбоцитов, у большинства больных проводится с помощью постоянного приема ингибиторов арахидоновой кислоты — нестероидных противовоспалительных средств. Наиболее часто используется ацетилсалициловая кислота в дозе от 40 до 325 мг/сут [38, 39]. При наличии противопоказаний или непереносимости ацетилсалициловой кислоты антиагрегантная терапия может проводиться с помощью ее заменителей — клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–700 мг/сут) [10]. В настоящее время необходимость проведения антиагрегантной терапии у больных ЭТ с низким риском развития тромбозов подвергается сомнению [40].

Циторедуктивная терапия

Для снижения числа тромбоцитов в основном используются лекарственные средства, обладающие циторедуктивным свойством. Они позволяют также сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Традиционными препаратами, применяющимися с целью циторедукции, являются цитостатики: гидроксимочевина, цитарабин, меркаптопурин и др. Перечисленные препараты используются в качестве монотерапии: гидроксимочевина 10–30 мг/кг, меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут, цитарабин 10–20 мг/м²/сут в течение 10–14 дней каждый месяц. Наиболее часто для лечения больных ЭТ применяется гидроксимочевина, эффективность которой в снижении частоты тромботических осложнений, особенно у больных с высоким риском, доказана в клинических исследованиях [41–43]. Вместе с тем длительное применение гидроксимочевины может иметь последствия из-за лейкозогенного действия препарата [44].

Препараты интерферона-α

Интерфероны-α вызывают терапевтический эффект у 80–98 % больных ЭТ [45, 46]. Интерфероны могут снижать уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F*, приводя у 38 % больных ЭТ к молекулярным ответам, в т. ч. у 6 % — к полным, когда уровень *JAK2V617F* не определяется [47, 48]. Такой же эффект лечения интерфероном-α отмечен и в отношении экспрессии *CALR* [49]. Терапия интерферонами более целесообразна у лиц молодого возраста, особенно у женщин детородного возраста, т. к. они не дают лейкозогенных и тератогенных эффектов. При бластном кризе эффективность терапии препаратами интерферона-α не доказана. Оптимальная доза интерферона не установлена. С учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянного введения лечение проводится в максимальных переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировка может составлять от 3 000 000 до 10 000 000 МЕ на введение в дробных дозах, режим введения также определяется индивидуально с учетом переносимости (ежедневно, через день, 5 дней в неделю и др.). При длительной терапии у

большинства больных наиболее часто используется доза 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю с достаточной эффективностью и удовлетворительной переносимостью [50]. Препараты пегилированного интерферона показали эффективность в клинических исследованиях, но официального разрешения к применению при ЭТ в настоящее время пока не получили [51–53]. Гематологический ответ при применении интерферонов наблюдается у 92 % больных, причем у 55–86 % — полный. К сожалению, терапия интерферонами часто прерывается в связи с побочными эффектами (гриппоподобный синдром, депрессия, гипотиреоз). При недостаточной эффективности возможно сочетанное использование препаратов интерферона- α и цитостатиков.

Ингибитор фосфодиэстеразы III — анагелид

Специфическое средство, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов в крови. Анагелид ингибирует фосфодиэстеразу III циклического аденозинмонофосфата, может приводить к снижению агрегации тромбоцитов. Рекомендуемая начальная доза анагелида составляет 0,5 мг 4 раза в сутки или 1 мг 2 раза в сутки. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагелида в дозе 1,5–5 мг/сут. Большинство побочных эффектов является дозозависимым, они слабо выражены и переходящие, не требуют специальных лечебных мероприятий для их устранения. Максимальная разовая доза равна 2,5 мг, суточная — 10 мг. При оптимальной дозе препарата количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу препарата, которая окажется достаточной для поддержания числа тромбоцитов на уровне ниже $600 \times 10^9/\text{л}$, а в идеале — в пределах нормальных значений. Наиболее частые нежелательные явления — сосудорасширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диарея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижаются при продолжении терапии [43]. При сравнении эффективности и безопасности анагелида и гидроксимочевины у больных ЭТ высокого риска оба препарата показали равную эффективность: полные ответы наблюдались у 75,4 % больных в группе анагелида и у 81,7 % больных при лечении гидроксимочевинной. Частота побочных эффектов была сходной в обеих группах, однако на фоне гидроксимочевины часто наблюдалось снижение числа нейтрофилов, тогда как анагелид не влиял существенно на их уровень [42]. Анагелид является наиболее подходящим средством лечения больных молодого возраста, т. к. не обладает лейкозогенным свойством и может приниматься на протяжении многих лет, а его побочные эффекты у молодых лиц выражены незначительно. Кроме того, анагелид может использоваться в комбинации с другими препаратами, снижая необходимую для достижения ответа дозировку и выраженность их побочных эффектов.

Ингибиторы Янус-киназ

Это лечебные средства, блокирующие активность JAK2-киназ, — первые лекарственные препараты прицельного (таргетного) действия, направленные на ключевое звено патогенеза ХМППН — сигнальный

путь JAK/STAT. Важно подчеркнуть, что эти препараты влияют как на мутантный JAK2V617F, так и на дикий тип JAK-киназ (без мутации JAK2V617F), чем и обусловлена их эффективность при ЭТ [54]. В настоящее время в клинических исследованиях изучаются следующие препараты: INCBO18424, TG101348, CEP-701, CYT 387, AZD 1480, SB1518, LY2784544 [55–58]. Ингибиторы Янус-киназ — класс лекарственных средств, на который возлагаются большие надежды. Согласно многоцентровому рандомизированному клиническому исследованию, применение INCBO18424 — руксолитиниба вызвало у 49 % больных с хронической фазой ЭТ, резистентных к гидроксимочевине, нормализацию числа тромбоцитов. При этом у 82 % из них ответ был стабильным на фоне лечения. Молекулярный ответ в виде снижения аллельной нагрузки JAK2V617F > 20 % наблюдался у 56 % больных, а у 12 % была достигнута редукция JAK2V617F > 50 % [57].

Ингибиторы теломераз

Это перспективные лекарственные препараты, блокирующие активность ферментов, укорачивающих длину теломер — концевых участков хромосом, что ведет к нормализации пролиферации предшественников мегакариоцитов. В настоящее время разработан лишь один представитель данного класса (GRV1 63L), изучение которого проводится в рамках клинических исследований II фазы. Всего лечение получило 14 больных ЭТ, резистентных к стандартным методам терапии. У всех 14 больных отмечено снижение числа тромбоцитов, при этом у 13 (92,9 %) — до нормального уровня. У всех JAK2V617F-позитивных пациентов снизилась аллельная нагрузка [59].

Лечение подавляющего большинства из 218 больных ЭТ, наблюдавшихся нами, проводилось с использованием монотерапии гидроксимочевинной. Данный препарат применялся у 132 (60,6 %) пациентов, средняя доза составила 0,75 г в сутки. Препараты интерферона применялись у 37 (17 %) больных в дозе 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю. Анагелид получало 10 (4,6 %) больных. Тромбоцитаферез применялся у 10 (4,6 %) пациентов. Профилактика тромбозов с помощью антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота и ее аналоги) проводилась у 204 (93,6 %) больных, при этом 54 (24,8 %) человека получали только антиагреганты. Результаты лечения оценены в соответствии с критериями ELN [60]. Полный клинико-гематологический ответ получен у 46 (21,1 %) больных, частичный — у 68 (31,2 %), улучшение состояния, не достигшее уровня частичного ответа, — у 104 (47,7 %)[9].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты в зависимости от вида терапии представлены в табл. 6.

Принципы выбора метода лечения

Низкий риск тромбозов

Данная степень риска часто определяется при установлении диагноза у молодых больных. Как правило, это пациенты с незначительно повышенным уровнем тромбоцитов, нормальным числом лейкоцитов или незначительным лейкоцитозом. Больные ЭТ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости (> 15–20 лет) и низкий риск бластной трансформации

Таблица 6. Побочные эффекты лечения 218 больных эссенциальной тромбоцитемией [4]

Нежелательное явление	Вид терапии			
	Только ацетилсалициловая кислота (n = 54)	Гидроксимочевина (n = 132)	Интерфероны-α (n = 37)	Анагредид (n = 10)
Гриппоподобный синдром	2 (3,7 %)	7 (5,3 %)	8 (21,6 %)	—
Головная боль	6 (11,1 %)	44 (33,3 %)	16 (43,2 %)	3 (30 %)
Головокружение	5 (9,3 %)	24 (18,2 %)	6 (16,2 %)	1 (10 %)
Слабость	11 (20,4 %)	47 (35,6 %)	17 (45,9 %)	4 (40 %)
Миалгия	5 (9,3 %)	4 (3,0 %)	4 (10,8 %)	1 (10 %)
Артралгия	8 (14,8 %)	35 (26,5 %)	14 (37,8 %)	3 (30 %)
Онемение конечностей	4 (7,4 %)	13 (9,8 %)	4 (10,8 %)	1 (10 %)
Бессонница	1 (1,9 %)	5 (3,8 %)	5 (13,5 %)	—
Диспепсия (тошнота, рвота, энтеропатия)	2 (3,7 %)	24 (18,2 %)	7 (18,9 %)	6 (60 %)
Отеки	2 (3,7 %)	7 (5,3 %)	1 (2,7 %)	2 (20 %)

заболевания. Применение циторедуктивной терапии у таких пациентов сопряжено с бóльшим риском развития отдаленных нежелательных явлений, нежели прогрессирования заболевания. В этой группе часто оправданно проведение только динамического наблюдения и профилактики сосудистых осложнений антиагрегантами. Циторедуктивную терапию следует начинать только при переходе в группу более высокого риска и появлении симптомов сосудистых осложнений (транзиторная ишемия, тромбозы вен нижних конечностей и т. д.), значительном росте числа тромбоцитов (до уровня более $1000 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 мес.). С учетом длительной продолжительности жизни и течения ЭТ возможным безопасным способом профилактики бластной трансформации может стать использование препаратов таргетной терапии, в первую очередь ингибиторов Янус-киназ (руксолитиниб и др.).

Промежуточный риск тромбозов

Данная степень риска наиболее часто определяется при установлении диагноза. У больных этой группы продолжительность жизни при правильной тактике наблюдения и терапии, как правило, сравнима с общей популяцией. При лечении этих пациентов используются различные методы в зависимости от конкретной клинической ситуации. У больных моложе 60 лет при уровне тромбоцитов менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ можно ограничиться наблюдением и назначением антиагрегантов. При более высоком уровне тромбоцитов с учетом возможного лейкозогенного эффекта гидроксимочевины у молодых больных в качестве циторедуктивной терапии целесообразно использовать интерферон или анагредид. В возрасте старше 60 лет преимущество соотношения риск/польза с учетом побочных эффектов введения интерферона (гриппоподобный синдром, гипотиреоз, токсический гепатит, тромбозы, депрессия) имеет применение цитостатиков (гидроксимочевина и др.). При недостаточной эффективности или непереносимости гидроксимочевины может использоваться анагредид. Целевым уровнем тромбоцитов у больных данной группы является их количество менее $600 \times 10^9/\text{л}$. Наибольшие перспективы улучшения результатов лечения могут быть связаны с применением таргетных препаратов — ингибиторов Янус-киназ (руксолитиниб и др.) и теломераз. В настоящее время проводятся международные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, в

которых накапливается опыт по применению этих классов лекарственных средств [57, 59].

Высокий риск тромбозов

Данная степень риска определяется при диагностике ЭТ после перенесенных сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, тромбозы), т. е. при сочетании пожилого возраста и факторов риска тромбозов. Продолжительность жизни больных этой группы может быть ограничена как наличием ЭТ и связанной с ней высокой частотой повторных тромбозов, так и последствиями перенесенных тромбозов (хроническая сердечная недостаточность после инфаркта, энцефалопатия после инсульта и др.). Жизненно важным является стабилизация уровня тромбоцитов в пределах нормальных значений ($< 400 \times 10^9/\text{л}$) с помощью циторедуктивных препаратов. У больных моложе 40 лет может использоваться интерферон-α в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль уровня тромбоцитов. В возрасте старше 40 лет предпочтительным является применение гидроксимочевины. Важным компонентом терапии является лечение последствий перенесенных ишемических нарушений.

Алгоритм лечения больных ЭТ в различных группах риска представлен на рис. 1.

Для оценки эффективности терапии и выявления токсичности используемых лекарственных средств необходимо проводить мониторинг клинических, гематологических, биохимических, гистологических и цитогенетических показателей [4]. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 7.

Клинико-гематологический ответ оценивается по наличию или отсутствию симптомов недостаточности кровообращения, ишемии, спленомегалии, по показателям крови. Он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [60]. Критерии определения клинико-гематологического ответа представлены в табл. 8.

Молекулярный ответ устанавливается при молекулярно-генетическом исследовании крови в динамике. Уровень ответа может быть большим и малым. Критерии молекулярного ответа приведены в табл. 9 [60].

Трепанобиопсия с морфологическим исследованием костного мозга позволяет охарактеризовать гистологический ответ в виде отсутствия гиперплазии мегакариоцитарного ростка костного мозга, что достигается использованием новых лекарственных средств [61].

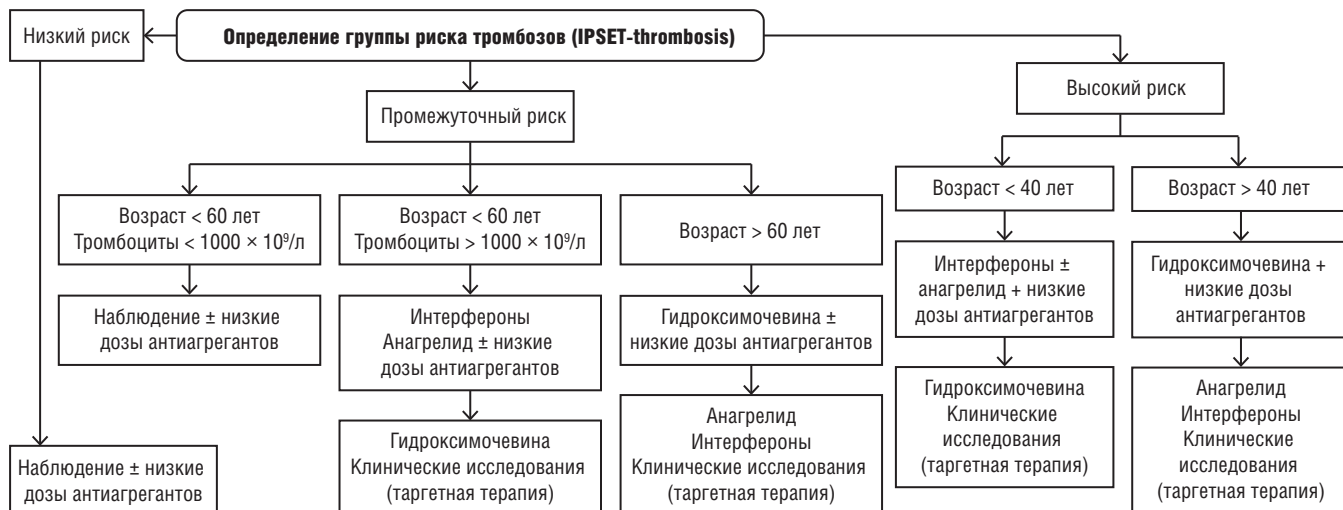


Рис. 1. Алгоритм лечебной тактики при эссенциальной тромбоцитемии [37]

Fig. 1. Therapeutic management algorithm for essential thrombocythemia [37]

Таблица 7. Частота динамического обследования больных эссенциальной тромбоцитемией [4]

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови, развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. или чаще в соответствии с уровнем тромбоцитов
Биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. при циторедуктивной терапии
Коагулограмма (АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген)	На момент установления диагноза; при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в 3 мес.
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портальной кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием	При установлении диагноза, далее — при развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоцитарной формуле, цитопении
Биопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	

Таблица 8. Критерии клинко-гематологического ответа при лечении эссенциальной тромбоцитемии [60]

Тип ответа	Признаки
Полный ответ	Тромбоциты < 400 × 10 ⁹ /л Нет симптомов заболевания* Нормальные размеры селезенки Лейкоциты < 10 × 10 ⁹ /л
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Тромбоциты < 600 × 10 ⁹ /л или снижение ≥ 50 % от исходного уровня
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному

* Нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль.

Таблица 9. Молекулярный ответ при лечении эссенциальной тромбоцитемии [60]

Тип ответа	Признаки
Полный	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617F и др.) до неопределяемого уровня
Частичный*	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера ≥ 50 % у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 %, выявленным при первоначальном исследовании ИЛИ Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера ≥ 25 % у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 %, выявленным при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному

* Может применяться только у больных с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Наиболее частыми осложнениями при ЭТ бывают тромбозы и тромбоземболии, бластная трансформация и развитие вторичного посттромбоцитемического миелофиброза. Доказанными факторами риска тромбозов являются возраст старше 60 лет, наличие мутации JAK2V617F, особенно в сочетании с лейкоцитозом [37]. Профилактика тромбообразования проводится с помощью антиагрегантов. Вторичная профилактика после уже случившегося тромбоза сводится к нормализации показателей крови, системы гемостаза и использованию по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов. При наличии абдоминальных тромбозов в острой фазе требуется назначение гепарина или его низкомолекулярных аналогов. В последующем показана пожизненная антикоагулянтная терапия в сочетании с циторедукцией.

Бластная трансформация наблюдается у 1–2,5 % пациентов в течение первых 10 лет болезни и у 5–8 % — при длительности заболевания более 10 лет [25, 27, 62]. Эффективных лекарственных средств, предупреждающих развитие бластного криза ЭТ, еще не разработано. При возникновении бластного криза прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости составляет несколько месяцев. Обычно используются схемы курсовой полихимиотерапии, разработанные для острых лейкозов. При достижении эффекта возможно проведение аллогенной

трансплантации костного мозга. У пожилых больных целесообразно использование сдерживающей моноклональной терапии и малых доз глюкокортикоидов.

Длительное течение ЭТ, сопровождающееся повышенной пролиферацией гемопоэтических клеток, приводит к фиброзу и замещению деятельного костного мозга волокнами коллагена — развитию посттромбоцитомического миелофиброза. Исход ЭТ во вторичный миелофиброз наблюдается у 3–10 % пациентов в течение первых 10 лет болезни и у 6–30 % — при продолжительности заболевания более 10 лет [27, 62, 63]. При развитии вторичного миелофиброза появляются опухолевая интоксикация, экстрамедуллярная пролиферация, анемия, инфекционные осложнения, геморрагии. Опухолевая интоксикация, проявляющаяся лихорадкой, потерей массы тела, проливными потами, требует проведения комбинированной терапии кортикостероидами, иммуномодуляторами, гидроксимочевинной. Наиболее эффективна терапия руксолитинибом. При лечении указанным препаратом уменьшение выраженности симптомов интоксикации и улучшение показателей качества жизни достигнуты практически у всех больных [64, 65]. Анемия при ЭТ носит полиэтиологический характер, наиболее часто связана с дефицитом микроэлементов и витаминов, может быть также проявлением посттромбоцитомического миелофиброза. В связи с этим для выяснения причин анемии помимо определения уровня гемоглобина и числа эритроцитов следует провести подсчет ретикулоцитов, определить показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС, трансферрин), уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, эритропоэтина. При их дефиците необходимо восполнение. Тромбоцитопения чаще всего бывает следствием посттромбоцитомического миелофиброза и истощения резервов костного мозга. Инфузия тромбоцитов вызывает кратковременный эффект. Для коррекции ДВС-синдрома и нарушений плазменного звена гемостаза применяют переливание адекватных доз свежезамороженной плазмы и рекомбинантных факторов свертывания [2, 3].

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

В странах Европы накоплена информация о более 300 случаях беременности при ЭТ [66]. Нормальное родоразрешение у больных ЭТ наблюдается в 60–80 % случаев. Беременность при ЭТ часто осложняется невынашиванием, выкидышами на ранних сроках, плацентарной недостаточностью, задержкой развития плода, преэклампсией, также возможен венозный тромбоз, особенно в послеродовой период. Гибель плода на ранних сроках может наблюдаться в 25–50 % беременностей у больных ЭТ. Вероятность осложнений при беременности не связана с уровнем тромбоцитов до нее. Вместе с тем частота их выше у АК2V617F-позитивных больных [67]. Риск развития тромбозов во время беременности составляет 3–5 %.

Рекомендации по ведению беременности у больных ЭТ представлены в табл. 10.

В первую очередь необходимо определить риск осложнений беременности, основанный на наличии или отсутствии в анамнезе тромбозов, невынашивания беременностей [68]. Применение ацетилсалициловой кислоты у беременных при ЭТ было проанализировано в большом многоцентровом исследовании. Ацетилсалициловая кислота признана безопасной и может быть рекомендована

Таблица 10. Стратегия лечения больных эссенциальной тромбоцитемией при беременности [68]

Риск осложнений беременности*	Лечение
Низкий риск	Антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или другие препараты при непереносимости), низкомолекулярный гепарин после родоразрешения в течение 6 нед.
Высокий риск	При наличии в анамнезе тромбозов или при тяжелых осложнениях беременности: низкомолекулярный гепарин в течение всей беременности При уровне тромбоцитов > 1500 × 10 ⁹ /л: назначение интерферона-α При наличии кровотечений в анамнезе: использование интерферона-α, избегать назначения ацетилсалициловой кислоты

* Признаки высокого риска осложнений беременности: наличие в анамнезе венозных или артериальных тромбозов, кровотечений, связанных с ЭТ, предыдущие осложнения беременности (рецидивы раннего невынашивания, задержка внутриутробного развития, плацентарная дисфункция, выкидыши, преждевременные роды, тяжелая преэклампсия, выраженные родовые или послеродовые кровопотери), гипертромбоцитоз более 1500 × 10⁹/л.

в период беременности женщинам, страдающим ЭТ, с целью профилактики тромбозов [69]. Использование нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов имеет положительный опыт и, в частности, рекомендуется в течение последних недель беременности и в течение 4–6 нед. после родов. Чтобы не допустить усиление кровопотери во время родов введение гепарина рекомендуется прерывать за 12 ч до предполагаемого родоразрешения и возобновлять на следующий день [70–73].

Проведение циторедуктивной терапии рекомендуется при наличии тромбозов в анамнезе, а также при привычном невынашивании беременности и задержках развития плода. Уровень тромбоцитоза сам по себе не является показанием к циторедуктивной терапии, т. к. число тромбоцитов часто самостоятельно снижается во время беременности. Применение гидроксимочевины при беременности не рекомендуется в связи с наличием доказанного тератогенного эффекта [74]. Анагрелид может преодолевать плацентарный барьер, влияние его на развитие плода неизвестно, поэтому применение препарата при беременности не может быть рекомендовано. Наиболее безопасным лекарственным средством для циторедукции при ЭТ у беременных является интерферон-α. Его применение, по сообщениям, включавшим небольшое число наблюдений, уменьшает риск осложнений как ЭТ, так и беременности.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

Всем больным ЭТ при проведении плановых оперативных вмешательств необходимо отменить антиагреганты и циторедуктивные препараты за 7–10 дней до операции. Оперативные вмешательства следует выполнять при нормальном уровне тромбоцитов. В послеоперационный период с профилактической целью рекомендуется назначать низкомолекулярный гепарин [68]. Прием антиагрегантов и циторедуктивных препаратов, с учетом риска развития тромбоэмболических осложнений, следует возобновить как можно быстрее после заживления послеоперационной раны и устойчивом гемостазе [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия имеет наиболее благоприятное течение среди ХМПН. Своевременная и ранняя диагностика ЭТ, определение тактики лечения с учетом риска тромбозомболических осложнений и последующее динамическое наблюдение за больными с обеспечением своевременного контроля безопасного уровня тромбоцитов служат залогом увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества. Для этого необходимо предупреждение развития осложнений и инвалидизации больных, адекватное использование лекарственных средств с минимизацией побочных эффектов терапии. Полученные новые данные о патогенезе ЭТ в настоящее время активно используются для разработки и внедрения в практику новых классов препаратов (ингибиторов Янускиназы и теломераз), предположительно обладающих способностью изменить течение болезни.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по теме «ХМПН-15».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: К.М. Абдулкадыров, И.С. Мартынкевич.

Сбор и обработка данных: В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Предоставление материалов исследования: В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Анализ и интерпретация данных: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Подготовка рукописи: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Окончательное одобрение рукописи: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Административная поддержка: К.М. Абдулкадыров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Izaguirre-Avila R., Penia-Diaz 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. *Clin. Applied Thromb. Hemost.* 2002; 8(2): 169–77.
2. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер Принт, 2006. 447 с.
[Abdulkadyrov K.M. *Klinicheskaya gematologiya: spravochnik.* (Clinical hematology: textbook.) Saint-Petersburg: Piter Print Publ., 2006. 447 p.]
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003. Ч. 3: 9–15.
[Vorob'ev A.I. *Rukovodstvo po gematologii.* (Guidelines in Hematology.) Moscow: NewDiamed Publ., 2003. Vol. 3. pp. 9–15.]
4. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А. Эссенциальная тромбоцитемия: современные представления о диагностике и лечении. СПб., 2014. 49 с.
[Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A. *Essentsialnaya trombotsemya: sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii.* (Essential thrombocytopenia: modern concepts about diagnostics and treatment.) Saint-Petersburg, 2014. 49 p.]
5. Epstein E., Goedel A. Hamorrhagische thrombotsemya bei vascularer schrumpfmilz. *Virch. Arch. (Pathol. Anat.)* 1934; 293: 233.
6. Dameshek W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood.* 1951; 6: 372–5.
7. Mesa R.A., Silverstein M.N., Jacobsen S.J. et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocytopenia and agnogenic

myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995. *Am. J. Hematol.* 1999; 61(1): 10–5.

8. Tefferi A., Solberg L.A. Jr., Silverstein M.N. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 2000; 109(2): 141–9.
9. Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Martynkevich I.S. et al. Essential thrombocytopenia — population analysis, a single center 10-years' experience. *ELN Information letter.* October 2013: 21.
10. Beer P.A., Erber W.N., Campbell P.J. et al. How I treat essential thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(5): 1472–82.
11. Levine R.L., Heaney M. New advances in the pathogenesis and therapy of essential thrombocytopenia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008: 76–82.
12. Vannucchi A.M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations. *Haematologica.* 2008; 93(7): 972–6.
13. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocytopenia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(6): 507–16.
14. Barosi G., Mesa R., Finazzi G. et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocytopenia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013; 121(23): 4778–81.
15. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(25): 2379–90.
16. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(25): 2391–405.
17. Hofmann S.R., Lam A.Q., Frank S. et al. Jak3-Independent Trafficking of the Common γ Chain Receptor Subunit: Chaperone Function of Jaks Revisited. *Mol. Cell. Biol.* 2004; 24(11): 5039–49.
18. Kamakura S., Oishi K., Yoshimatsu T. et al. Hes binding to STAT3 mediates crosstalk between Notch and JAK-STAT signalling. *Nat. Cell Biol.* 2004; 6(6): 547–54.
19. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. et al. Definition of subtypes of essential thrombocytopenia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366(9501): 1945–53.
20. Levine R.L., Heaney M. New Advances in the Pathogenesis and Therapy of Essential Thrombocytopenia. *ASH Educ. Program Book.* 2008; 2008(1): 76–82.
21. 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; 28(7): 1407–13.
22. Abe M., Suzuki K., Inagaki O. et al. A novel MPL point mutation resulting in thrombopoietin-independent activation. *Leukemia.* 2002; 16(8): 1500–6.
23. Rotunno G., Mannarelli C., Guglielmelli P. et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 123(10): 1552–5.
24. Rumi E., Pietra D., Ferretti V. et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocytopenia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood.* 2013; 123(10): 1544–51.
25. Kiladjan 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 Thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32(04): 417–21.
26. 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. *Am. J. Hematol.* 2003; 74(1): 26–31.
27. Passamonti F., Rumi E., Arcaini L. et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocytopenia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008; 93(11): 1645–51.
28. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 2004; 117(10): 755–61.
29. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Bellosillo B. et al. Essential thrombocytopenia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia.* 2007; 21(6): 1218–23.
30. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocytopenia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012; 120(7): 1409–11.
31. Ruggeri M., Tosi A., Frezzato M. et al. The Rate of Progression to Polycythemia Vera or Essential Thrombocytopenia in Patients with Erythrocytosis or Thrombocytosis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139(6): 470–5.
32. Murphy S., Peterson P., Iland H., Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocytopenia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin. Hematol.* 1997; 34(1): 29–39.
33. Panani A.D. Cytogenetic Findings in Untreated Patients with Essential Thrombocytopenia. *In Vivo.* 2006; 20(3): 381–4.
34. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005; 90(8): 1128–32.
35. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, es-

sential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007; 110(4): 1092–7.

36. 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; 22(1): 14–22.

37. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization — essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120(26): 5128–33.

38. Jensen M.K., De Nully B., Hasselbach O.J. et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur. J. Haematol*. 2000; 65(2): 132–9.

39. Michiels J.J., Van Genderen P., Lindemans J.J. et al. Erythromelalgic, Thrombotic and Hemorrhagic Manifestations in 50 Cases of Thrombocythemia. *Leuk. Lymphoma*. 1996; 22(s1): 47–56.

40. Alvarez-Larran, A., Cervantes F., Pereira A. et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010; 116(8): 1205–10.

41. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. et al. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1995; 332(17): 1132–7.

42. Gisslinger H., Holowiecki J., Penka M. et al. Final Results of the ANAHDRET-Study: Non-Inferiority of Anagrelide Compared to Hydroxyurea in Newly Diagnosed WHO-Essential Thrombocythemia Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112: 661.

43. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353(1): 33–45.

44. Fruchtmann 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; 34(1): 17–23.

45. Kiladjian J.J., Chomienne C., Fenaux P. Interferon-[alpha] therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008; 22(11): 1990–8.

46. Lengfelder E., Griesshammer M., Hehlmann R. Interferon-alpha in the Treatment of Essential Thrombocythemia. *Leuk. Lymphoma*. 1996; 22(s1): 135–42.

47. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. et al. Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27(32): 5418–24.

48. Quintas-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; 122(6): 893–901.

49. Cassinat B., Verger E., Kiladjian J.-J. Interferon Alfa Therapy in CALR-Mutated Essential Thrombocythemia. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371(2): 188–9.

50. Sacchi S., Tabilio A., Leoni P. et al. Interferon alpha-2b in the long-term treatment of essential thrombocythemia. *Ann. Hematol*. 1991; 63(4): 206–9.

51. Langer C., Lengfelder E., Thiele J. et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. *Haematologica*. 2005; 90(10): 1333–8.

52. Mascarenhas J., Mesa R., Prchal J. et al. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2014; 99(6): 945–9.

53. Alvarado Y., Cortes J., Verstovsek S. et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2003; 51(1): 81–6.

54. Quintas-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; 118(4): 870–7.

55. Santos F.P.S., Verstovsek S. JAK2 Inhibitors: Are They the Solution? *Clin. Lymph. Myel. Leuk*. 2011; 11(Suppl. 1): S28–S36.

56. Tibes R., Mesa R.A. Myeloproliferative neoplasms 5 years after discovery of JAK2V617F: what is the impact of JAK2 inhibitor therapy? *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52(7): 1178–87.

57. Verstovsek S., Passamonti F., Rambaldi A. et al. Durable Responses with the JAK1/JAK2 Inhibitor, INCB018424, In Patients with Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) Refractory or Intolerant to Hydroxyurea (HU). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010; 116(21): 313.

58. Moliterno A.R., Roboz G.J., Carroll M. et al. An Open-Label Study of CEP-701 in Patients with JAK2 V617F-Positive Polycythemia Vera and Essential Thrombocytosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11): 99.

59. 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; 120(21): 179.

60. 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; 113(20): 4829–33.

61. Schmitt-Graeff A. Standardization of Bone Marrow Biopsy Reporting in Ph- CMPD. *LeukemiaNet*. 2013; WP9.6: 1.

62. Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F. et al. Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade: Life Expectancy, Long-term Complication Rates, and Prognostic Factors. *Mayo Clin. Proceed*. 2006; 81(2): 159–66.

63. Cervantes F., Alvarez-Larran A., Talam C. et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br. J. Haematol*. 2002; 118(3): 786–90.

64. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Consistent Benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume Reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: Results From COMFORT-I. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011; 118(21): 278.

65. Harrison C.N., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K. et al. Results of a randomized study of the JAK inhibitor INC424 compared with best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). *J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstracts)* 2011; 29: Suppl. LBA6501.

66. Struve S., Finazzi G., Doehner K. et al. Pregnancies in Patients with Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Disorders: Interim Report of the European LeukemiaNet Data Base. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11): 2806.

67. Passamonti F., Randi M.L., Rumi E. et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood*. 2007; 110(2): 485–9.

68. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29(6): 761–70.

69. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.J., Stewart L.A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007; 369(9575): 1791–8.

70. Bangerter M., Guthner C., Beneke H. et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur. J. Haematol*. 2000; 65(3): 165–9.

71. 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; 106(2): 401–7.

72. 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 Coagul. Fibrinol*. 2003; 14(8): 735–9.

73. Gris J.-C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103(10): 3695–9.

74. 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. Devel. Reprod. Toxicol*. 2007; 80(4): 259–366.

75. Fenaux P., Simon M., Caulier M.T. et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990; 66(3): 549–56.

