Министерство здравоохранения Республики Башкортостан

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт дополнительного профессионального образования

Кафедра терапии и ОВП с курсом гериатрии

**ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ**

Методические рекомендации

г. Уфа – 2017

Министерство здравоохранения Республики Башкортостан

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт дополнительного профессионального образования

«Утверждаю»

Министр здравоохранения

Республики Башкортостан

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ А.А. Бакиров

«\_\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2017 г.

**ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ**

Методические рекомендации

г. Уфа – 2017

УДК 616.15 (03)

ББК 54.11 (2 Рос. Баш)

О – 11

«Эссенциальная тромбоцитемия» методические рекомендации для терапевтов, гематологов, курсантов ИДПО и студентов медицинских ВУЗов.

Уфа 2017, 21 стр. изд. МЗ РБ

Составители: Сафуанова Г.Ш., Галиахметова А.Ф., Лехмус Т.Ю., Рябчикова Н.Р., Гайсарова Г.А., Багаутдинова А.У.

Методические рекомендации посвящены актуальным вопросам клиники, диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии.

Данные предоставлены на основе утвержденных на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г.) Национальных клинических рекомендаций по диагностике и терапии Ph – негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз).

Рецензент: д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО, главный фармаколог МЗ РБ Калимуллина Д.Х.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИП – истинная полицитемия

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФ – миелофиброз

ПМФ – первичный миелофиброз

Пост-ЭТ МФ – посттромбоцитемический миелофиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

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

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

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

**ВВЕДЕНИЕ.**

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер - филадельфийская хромосома (Ph) и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой, четыре нозологических формы из которых (истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и хроническое миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое) охватывают более 98% больных Ph-негативными МПЗ [1, 2].

Этиология МПЗ до сих пор не установлена.

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.**

Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки при Ph-негативных МПЗ неизвестна, хотя приблизительно от четверти до половины больных этими заболеваниями имеют точечную мутацию в гене JAK2 [3, 4, 5].

Открытие мутации V617F в гене JAK2 в 2005г явилось значительным шагом в понимании биологических и клинических особенностей Ph-негативных МПЗ. Мутация JAK2V617 выявляется при ЭТ в 55% наблюдений

[6, 7, 8, 9]. Тогда как мутация в 12 экзоне гена JAK2 практически не встречается при ЭТ [8].

Помимо мутации JAK2 у больных МПЗ выявляют мутации и в других генах. При ЭТ мутации гена MPL встречаются примерно в 4% наблюдений. Причем наиболее частые мутации MPLW515L/K в экзоне 10 [10, 11, 12]. Мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [13, 14]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. Вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития болезни могут быть активация JAK2 киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина MPL, потеря функции гена LNK белка SH2B3, ингибирующего активность JAK2.

Хотя в настоящее время мутации гена CALR не включены в диагностические критерии, однако, при подозрении на МПЗ в отсутствие мутации JAK2 секвенирование экзона 9 гена CALR может оказаться полезным.

Таким образом, генетические перестройки играют важную роль в патогенезе ЭТ. Диагноз ЭТ, особенно при отсутствии мутаций JAK2, MPL, устанавливается после исключения других заболеваний, в первую очередь ХМЛ.

Молекулярно-генетические нарушения при ЭТ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути, проявляющейся пролиферацией миелоидного ростка. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение преимущественно количества тромбоцитов периферической крови.

Патогенез ЭТ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Известно, что лейкемические моноциты и мегакариоциты активно продуцируют множество цитокинов (TGF-ß, FGF, VEGF, ANG1, OPG, BMP4), избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу.

Исход ЭТ в посттромбоцитемический миелофиброз происходит у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет [15, 16, 17]. При длительном течении заболевания и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы интоксикации, ассоцииированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь.

**Эссенциальная тромбоцитемия (МКБ X – D47.3).**

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное миелопролиферативное заболевание с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (>450 х 109/л) и клинически – эпизодами тромбозов и/или кровотечений. В настоящее время не известно генетических, биологических маркеров, специфичных для ЭТ.

Эссенциальная тромбоцитемия - редкое заболевание. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности в России отсутствуют. Литературные данные о заболеваемости по данным зарубежных регистров составляют приблизительно 1,5 - 2,53 : 100 000 населения [18, 19].

Классические представления об ЭТ как болезни преимущественно лиц пожилого возраста с максимумом заболеваемости в 50-60 лет в настоящее время пересматриваются. Открытие участия в патогенезе заболевания молекулярно-генетических поломок (мутации в генах JAK2, MPL и др.) позволило улучшить диагностику и выявить значительную долю больных молодого возраста [20, 21].

Соотношение женщин и мужчин приблизительно равное. Однако в молодом возрасте сообщается о некотором преобладании первичных больных женского пола над мужчинами [22].

**План обследования больных при диагностике ЭТ.**

Диагноз эссенциальной тромбоцитемии устанавливается на основании:

• жалоб на жжение, парестезии и боли в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающуюся хромоту, приапизм, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов;

• анамнестических данных: стойкий тромбоцитоз в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и особенно у лиц молодого возраста;

• результатов клинико-лабораторных исследований: стойкий или нарастающий тромбоцитоз, расширение миелоидного ростка с гиперплазией мегакариоцитов в миелограмме и при гистологическом исследовании костного мозга, обнаружение точечной мутации JAK2 V617F или в гене рецептора тромбопоэтина MPL, отсутствия причин вторичного тромбоцитоза.

Точный диагноз в дебюте заболевания может быть установлен только при полноценном обследовании. Особую трудность составляет дифференциальная диагностика между эссенциальной тромбоцитемией и префибротической стадией первичного миелофиброза, вторичными тромбоцитозами при других заболеваниях.

*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, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор);

• Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: качественная ПЦР на наличие мутации JAK2 V617F;

• Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;

• Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;

• УЗИ органов брюшной полости (размеры и плотность печени и селезенки, диаметр воротной вены);

*Исследования по показаниям:*

• Определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В12, эритропоэтина;

• Стернальная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;

• Определение аллельной нагрузки мутантного JAK2 V617F и «дикого» типов JAK2 гена методом real-time ПЦР;

• Определение мутаций в гене MPL (W515L; W515K) у JAK2 V617F отрицательных больных;

• Определение мутаций в генах LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2, CALR;

• 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;

• Цитохимическое определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов для дифференциального диагноза, миелопероксидазы, липидов, PAS-реакция, альфа-нафтилэстеразы (в фазе бластного криза);

• Иммунофенотипическое исследование бластных клеток в фазе бластного криза;

• Определение групповой принадлежности крови (АВ0, резус фактор) при необходимости гемокомпонентной терапии (в фазах посттромбоцитемического 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;

• Фиброгастродуоденоскопия для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне патологии желудочно-кишечного тракта и при признаках портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка в фазе посттромбоцитемического миелофиброза;

• ЭКГ стандартная в 12 отведениях, ЭхоКГ при наличии кардиальной патологии, если планируется проведение терапии анагрелидом;

• Рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии (в фазе посттромбоцитемического миелофиброза);

• Рентгенография органов грудной клетки для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне хронических заболеваний и новообразований легких;

• Консультации врачей-специалистов (офтальмолога, кардиолога, эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога и пр.) при наличии осложнений и сопутствующей патологии для оптимизации терапии.

**Диагностические критерии ЭТ**

Диагноз ЭТ должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей [23].

1. Постоянно повышенное количество тромбоцитов (более 450х109/л).

2. Наличие в костном мозге пролиферации мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских мегакариоцитов со зрелой морфологией. Отсутствует значительное увеличение или «левый сдвиг» элементов гранулоцитопоэза или эритроцитопоэза.

3. Отсутствие других миелопролиферативных заболеваний.

4. Мутация JAK2V617F или другой клональный маркер; при отсутствии мутации JAK2V617F – исключение вторичного тромбоцитоза.

Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев.

При оценке тромбоцитоза, обнаружение мутации JAK2V617F подтверждает наличие миелопролиферативного заболевания, однако, у 40% больных ЭТ данной мутации может и не быть [24, 25]. Важно также отметить, что и другие JAK2V617F-положительные МПЗ могут имитировать ЭТ, в частности – ХМЛ и пре-фиброзная стадия ПМФ.

Исследование костномозгового кроветворения является обязательным для установления диагноза ЭТ и проведения дифференциальной диагностики с другими МПЗ, протекающими с тромбоцитозом [24, 25, 26].

**Прогноз**

Общая выживаемость при ЭТ умеренно снижена по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 месяцев [27].

Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни, при ЭТ является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5% при продолжительности заболевания 5 лет и 14% при длительности ЭТ десять лет [16]. В данной группе больных ЭТ при анализе десятилетних данных частота развития тромботических осложнений составила 31% [28].

При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет [16, 17, 28, 29].

Прогрессирование заболевания в фазу бластной трансформации наблюдается у 1-2,5% в течение первых 10 лет болезни и у 5-8% больных при длительности заболевания более 10 лет [16, 17, 29].

**Стратификация риска тромботических осложнений при ЭТ**

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

На основании международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis) [36]. Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в табл.1:

Таблица 1.

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

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

\*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ ПРИ ЭТ**

*Цели терапии ЭТ:*

- предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;

- минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или ОМЛ;

- контроль симптомов интоксикации;

- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций.

Целевой уровень тромбоцитов менее 400 х 109/л.

*Методы терапевтического воздействия при ЭТ*

• Профилактика тромботических осложнений:

– ацетилсалициловая кислота (40-325 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут), тиклопидин (500-750 мг/сут).

• Циторедуктивная терапия:

– Цитостатики: Гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сут;

– Интерферон-альфа 1,5-5 млн МЕ 3 раза в неделю;

– Анагрелид 2-10 мг/сут.

• Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

**Суммированные рекомендации при ЭТ (уровень доказательности C):**

1. Для всех пациентов.

- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);

- препараты ацетилсалициловой кислоты (40-325 мг/сут), при резистентности и/или непереносимости ацетилсалициловой кислоты показано назначение других дезагрегантов - клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут), перед назначением дезагрегантной терапии все пациенты должны пройти обследование в связи с риском развития побочных явлений (язвы, эрозии ЖКТ). При низком риске развития тромбозов и молодом возрасте пациента антиагреганты можно не назначать, ограничившись наблюдением.

**Препараты ацетилсалициловой кислоты**

В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использование ацетилсалициловой кислоты явилось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [30]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты показали эффективность для профилактики развития микроциркуляторных нарушений

(головная боль, головокружение, преходящие неврологические нарушения шум в ушах, атипичные боли за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [31, 32].

Пациенты с наличием мутации гена JAK2V617F, должны получать терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты, так как у данной категории больных высокий риск развития тромбоза [33].

При тромбоцитозе >1500х109/л препараты ацетилсалициловой кислоты должны назначаться только при активности ристоцетина >30%. Снижение активности ристоцетина ниже указанного значения является противопоказанием к назначению ацетилсалициловой кислоты из-за высокого риска кровоточивости. Высокий тромбоцитоз 1000х109/л является показанием к назначению циторедуктивной терапии. Препараты ацетилсалициловой кислоты необходимо назначать вновь, когда тромбоцитоз снизится <1000 х 109/л.

При резистентности к ацетилсалициловой кислоте возможно увеличение ее дозы в два раза или назначение других антиагрегантов: клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут) [34].

Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты совместно с анагрелидом требует мониторинга показателей системы гемостаза. Данная комбинация препаратов должна назначаться с осторожностью из-за повышенного риска кровотечений и не может быть рекомендована пациентам с кровотечениями в анамнезе.

**Выбор циторедуктивной терапии при ЭТ**

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

- промежуточный риск:

• возраст <60 лет: 1-ая линия – наблюдение, ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;

• возраст >60 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа;

- высокий риск:

• возраст <40 лет: 1-ая линия – ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;

• возраст >40 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа;

Сочетанная терапия (гидроксимочевина + анагрелид, гидроксимочевина + ИФН-альфа) может стать альтернативой в качестве терапии 2-ой линии у пациентов, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие прием дозы препарата, адекватной для контроля уровня тромбоцитов.

***Гидроксимочевина***

Гидроксимочевина рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте > 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте > 40 лет. Вторая линия терапии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов.

Гидроксимочевину не следует использовать при беременности или при планировании беременности.

Таблица 2.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксимочевины у больных ЭТ (ELN).

|  |  |
| --- | --- |
|  | Определение непереносимости/резистентности к гидроксимочевине |
| ЭТ | 1. Тромбоциты >600 х109 /л, после 3 месяцев терапии гидроксимочевиной 2000 мг/день (2500 мг/день у больных более 80кг) **ИЛИ** |
| 2. Тромбоциты >400 х109 /л, лейкоциты <2,5 х109 /л, при любой дозе гидроксимочевины **ИЛИ** |
| 3. Тромбоциты >400 х109 /л, гемоглобин <100г/л, при любой дозе  гидроксимочевины **ИЛИ** |
| 4. Язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксимочевиной при любой дозе гидроксимочевины |
| 5 Лихорадка, вызванная приемом гидроксимочевины |

***Интерферон-альфа***

Лечение препаратами ИФН-альфа является эффективным и безопасным препаратом для лечения ЭТ. ИФН-альфа не оказывает лейкозогенного или тератогенного действия.

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

***Анагрелид***

Анагрелид является селективным ингибитором мегакариоцитов. Препарат не обладает лейкозогенным эффектом. Данные клинических исследований свидетельствуют, что анагрелид дозозависимо ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [35]. 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 [36]. Вследствие этого анагрелид рекомендуется только пациентам без застойной сердечной недостаточности или сердечной аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [37].

Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений, аритмий и кардиомиопатии, все пациенты перед назначением анагрелида должны пройти обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхокардиографию).

Показаниями к назначению анагрелида являются: терапия первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов в возрасте <60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов в возрасте <40 лет. Вторая линия терапии у других категорий больных с промежуточным и высоким риском развития тромбозов.

**Мониторинг ответа при лечении больных ЭТ**

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл.3. При необходимости (наличие осложнений и пр.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной.

Таблица 3.

Частота динамического обследования больных ЭТ

|  |  |
| --- | --- |
| Исследование | Периодичность мониторинга |
| Общий (клинический) анализ крови развернутый | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца 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 три месяца при циторедуктивной терапии |
| Коагулограмма (АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген) | На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами раз в 1-3 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 гистологической оценкой степени фиброза | При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение уровня  сывороточного ЛДГ, появление спленомегалии). |

Таблица 4.

Критерии клиникогематологического ответа при лечении ЭТ [38].

|  |  |
| --- | --- |
| Ответ | Критерии ответа |
| Полный ответ  (сохранение ответа в течение 12 недель) | 1. Тромбоциты ≤400 х 109 /л |
| 2. Нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль) |
| 3. Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ) |
| 4. Лейкоциты ≤10 х 109 /л |
| Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев. | |
| Частичный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель) | Пациенты, кто не соответствует критериям полного ответа  1. Тромбоциты ≤600 х 109 /л или снижение более 50% от исходного  уровня. |
| Нет ответа | Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа. |

**ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭТ В МИЕЛОФИБРОЗ**

Клинически трансформация в МФ манифестируется снижением показателей крови (часто – анемия), появлением «левого сдвига» гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено появлением экстрамедуллярного миелопоэза.

Морфологически, безусловно, присутствует сходство пост-полицитемического миелофиброза и первичного миелофиброза. К отличительным признакам пост-полицитемического миелофиброза в отличие от первичного миелофиброза следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм, и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гиполобулярными ядрами (с незрелой морфологией) немногочисленны.

При наличии в гемограмме или миелограмме более 20% клеток с бластной морфологией диагностируется бластная фаза. При наличии в гемограмме более 10% бластных клеток - фаза акселерации [39].

Международной рабочей группой IWG-MRT разработаны критерии для установления диагноза пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ 2008 [40].

*Обязательные критерии:*

1. Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ 2008г ЭТ.

2. Фиброз костного мозга 2-3 (оценка по шкале 0-3) или 3-4 (оценка по шкале 0-4)

*Дополнительные критерии:*

1. Анемия или снижение уровня гемоглобина ≥20г/л.

2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.

3. Увеличение размеров селезенки (пальпируемая селезенка более 5 см от края реберной дуги) или появление спленомегалии.

4. Повышение уровня ЛДГ сыворотки крови.

5. Появление симптомов опухолевой интоксикации: потеря >10% веса за 6 месяцев, ночная потливость, необъяснимая лихорадка (>37,50С).

Для постановки диагноза пост-ЭТ МФ необходимо наличие 2 обязательных и, как минимум, 2 дополнительных критериев.

При появлении трансформации пост-ЭТ МФ, тактика ведения такая же, как при ПМФ.

**Лечебные подходы при хирургических вмешательствах.**

У пациентов с ЭТ высокий риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации числа клеток периферической крови. У всех больных ЭТ при проведении плановых оперативных вмешательств необходима отмена антиагрегантов и циторедуктивных препаратов за 7-10 дней до операции.

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что достоверно сокращает число постоперационных осложнений. После операции обязательным является проведение профилактики тромбообразования с ежедневным контролем уровня тромбоцитов. Для всех больных ЭТ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов [41]. С учетом того, что при тромбоцитозе более высок риск как тромботических, так и геморрагических осложнений прием антиагрегантов и циторедуктивной терапии возобновляется как можно быстрее при устойчивом гемостазе и после заживления операционных ран [42].

**ЭТ и беременность.**

В каждом конкретном случае необходимо исключить вторичный характер развития тромбоцитоза, лейкоцитоза, эритроцитоза.

**Ведение беременности при ЭТ.**

Беременные пациентки с ЭТ должны наблюдаться в гематологических центрах с опытом ведения беременности и в тесном сотрудничестве с акушерами. Терапевтические подходы при ЭТ при беременности зависят от статуса болезни пациенток и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из ниже перечисленных факторов, беременность имеет высокий риск осложнений у матери и у плода.

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери

- предшествующие геморрагии по причине основного заболевания (ЭТ)

- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием

- значительные кровотечения до и после родов

- тяжелая преэклампсия

- необъяснимые невынашивания беременностей в первом триместре (≥3)

- задержка внутриутробного роста плода

- внутриутробная смерть или мертворождение (не выявлено другой причины)

- отслойка плаценты

- гипертромбоцитоз более 1000 х 10(9)/л

Алгоритм обследования предусматривает:

Динамический контроль показателей периферической крови с исследованием числа тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели.

Исключение антифосфолипидного синдрома (волчаночный коагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутации генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, уровня гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности).

УЗИ плода дважды в каждом триместре.

Допплерометрия с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода с 22-й недели, каждые 4 недели.

Кардиотокография плода с 33 недели (33, 36, 38 недели).

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

Терапевтические возможности включают антитромботическое лечение и циторедуктивную терапию. Рекомендовано поддерживать уровень гематокрита в нормальных пределах, соответствующих беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и тромбоцитов, во втором триместре, число которых вновь повышается в послеродовом периоде, создавая повышений риск тромбоза в первые шесть недель после родов. Тесный мониторинг числа клеток периферической крови важен в этот период.

Применение аспирина в низких дозах безопасно и необходимо при беременности. При отсутствии явных противопоказаний все пациенты с ЭТ должны принимать аспирин (тромбо-АСС, кардиомагнил) в дозе 75-100 мг в день в течение всей беременности. При планировании беременности аспирин нужно начать до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте. Начиная со дня родов, аспирин замещают профилактической дозой гепарина с низким молекулярным весом («низкомолекулярные гепарины»), который принимают до шести недель после родов. Число клеток периферической крови необходимо контролировать каждую неделю для возможного эритроцитоза и тромбоцитоза.

Если у матери или плода есть риск осложнений (см. стратификацию риска), применение низкомолекулярных гепаринов показано в течение всей беременности и в течение шести недель после родов. Дозы низкомолекулярных гепаринов должны составлять надропарин (Фраксипарин®) 0,6 мл (5700МЕ) 1 раз в сутки, эноксапарин (Клексан®) 40 мг(0,4мл) 1 раз в сутки) или далтепарин (Фрагмин®) по 5000 МЕ х2 раза в сутки.

В случае приема пациенткой циторедуктивных средств по показаниям, для исключения тератогенных эффектов, гидроксимочевина или анагрелид должны быть постепенно отменены за 3-6 месяцев до зачатия, то же приемлемо и для отцов. При необходимости продолжить циторедукцию назначением только ИФН-альфа.

Циторедуктивная терапия должна быть рекомендована, когда беременность классифицируют как высокий риск по приведенным выше критериям, когда уровень тромбоцитов более 1000 – 1500 х 109/л при наличии наследственных факторов тромбофилии или сердечно-сосудистых явлений. Препаратом выбора является ИФН-альфа, который считается безопасными.

Вскармливание грудным молоком возможно при гепаринотерапии, но противопоказано при приеме циторедуктивных средств, включая ИФН-альфа.

Рекомендации: всем беременным с тромбоцитозом назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-100 мг,

При уровне тромбоцитоза более 600 х 109/л вводят рекомбинантный интерферон-альфа 3 млн МЕ в день, позволяющий поддержать число тромбоцитов 200-300 х109/л.

При тромбоцитозе более 400 х109/л терапию ИФН-альфа продолжают, если это лечение проводилось еще до беременности и / или существует высокий тромбогенный риск.

Антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярный гепарин) назначают при отклонениях в плазменном звене гемостаза: в случае развития гиперкоагуляции, не характерной для определенного срока беременности, при признаках активации внутрисосудистого свертывания крови, а также при наличии дополнительных факторов свертывания, при наследственной и приобретенной тромбофилии.

*Рекомендации:*

Витамины группы В: пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота.

Профилактика тромбоэмболических осложнений перед родоразрешеним:

Медицинский компрессионный трикотаж.

Прием ацетилсалициловой кислоты отменить за 2 недели до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства.

Регионарную анестезию можно проводить не ранее чем через 12 часов после последней профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов.

При плановом кесаревом сечении прекратить введение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах за 24 часа до и возобновить через 3 часа после его окончания (или через 4 часа после удаления эпидурального катетера).

Терапия в послеродовом периоде:

Все пациентки получают ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-100 мг.

Введение ИНФ-альфа продолжают, если лечение начато во время беременности и / или существовал высокий тромбогенный риск.

При наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске назначают низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах в течение 6 недель послеродового периода.

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

Осложнения и побочные эффекты лечения.

При адекватно подобранном лечении возможны нормальная беременность и роды. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с ЭТ не отличается от аналогичных показателей в общей популяции.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения эссенциальной тромбоцитемии на протяжении длительной истории его изучения неоднократно подвергалась пересмотру. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза, в установлении роли JAK-STAT сигнального пути. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение.

При ЭТ типичное течение заболеваний связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения показателей крови на протяжении нескольких лет. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

При развитии Пост-ЭТ МФ типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, возникновением симптомов опухолевой интоксикации, развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения костного мозга в виде нарастания фиброза и остеосклероза приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

Диагноз ЭТ устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, а также обнаружение точечной мутации JAK2 V617F в гене янускиназы рецептора эритропоэтина или других признаков клональных изменений гемопоэза), также важным является исключение других заболеваний как причины изменений системы крови.

Целью ЭТ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контроле его результатов продолжительность жизни больных не должна отличаться от популяции.

Лечение больных ЭТ может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

**Литература:**

1. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs / Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., et al. // Blood. - 2008. - Т.112. №1. - С.45-52.

2. Tefferi F. the history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leykemia 2008; 22:3-13.

3. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study / Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., et al. // The Lancet. - 2005. - Т.366. №9501. - С.1945-1953.

4. Tefferi A. Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the JAK2 V617F Era / Tefferi A. // ASH Education Program Book. - 2006. - Т.2006. №1. - С.240-245.

5. Vannucchi A.M., Pieri L. and Guglielmelli P. JAK2 allele burden in the myeloproliferative neoplasms: effects on phenotype, prognosis and change with treatment / Vannucchi A.M., Pieri L. and Guglielmelli P. // Therapeutic Advances in Hematology. - 2011. - Т.2. №1. - С.21-32.

6. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: A critical reappraisal. Leukemia 2008;22:1299–1307.

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

8. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8520-30.

9. Campbell PJ, Scott LM, Baxter EJ, Bench AJ, Green AR, Erber WN. Methods for the detection of the JAK2 V617F mutation in human myeloproliferative disorders. Methods Mol Med. 2006;125:253-64.

10. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. Am J Hematol 2011;86:701–702.

11. Ohashi H, Arita K, Fukami S, et al. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. Int J Hematol 2009;90:431–432.

12. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. Blood 2008;112:141–149.

13. Ding J, Komatsu H, Wakita A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood 2004;103:4198– 4200.

14. Liu K, Martini M, Rocca B, et al. Evidence for a founder effect of the MPLS505N mutation in eight Italian pedigrees with hereditary thrombocythemia. Haematologica 2009;94:1368–1374.

17. Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: Comparison of survival and clinical features involving 603 patients. Leukemia 2011;25:1834–1839.

15. Cervantes F., A. Alvarez-Larrán, C. Talarn, M. Gómez, and E. Montserrat, Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. British Journal of Haematology, 2002. 118(3): p. 786-790.

16. Passamonti F., E. Rumi, L. Arcaini, E. Boveri, C. Elena, D. Pietra, S. Boggi, C. Astori, P. Bernasconi, M. Varettoni, E. Brusamolino, C. Pascutto, and M. Lazzarino, Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. Haematologica, 2008. 93(11): p. 1645-1651.

17. Wolanskyj A.P., S.M. Schwager, R.F. McClure, D.R. Larson, and A. Tefferi, Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade: Life Expectancy, Long-term Complication Rates, and Prognostic Factors. Mayo Clinic Proceedings, 2006. 81(2): p. 159-166.

18. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1 995. American Journal of Hematology, 1999. 61(1): p. 10-15.

19. Tefferi A., L.A. Solberg, and M.N. Silverstein, A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. The American journal of medicine, 2000. 109(2): p. 141-149.

20. Alvarez-Larran A., F. Cervantes, B. Bellosillo, et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. ASH Annual Meeting Abstracts, 2006. 108(11): p. 3598-.

21. Palandri F., N. Polverelli, E. Ottaviani, F. Castagnetti, M. Baccarani, and N. Vianelli, Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. Haematologica, 2010. 95(6): p. 1038-1040.

22. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1 995. American Journal of Hematology, 1999. 61(1): p. 10-15.

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

24. Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman JW, et al. Bone marrow fibrosis and diagnosis of essential thrombocythemia. J Clin Oncol 2009;27:e220–221; author reply e222–223.

25. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Haematologica 2008;93:34–40.

26. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. Am J Hematol 2010;85:62–69.

27. Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, and A. Tefferi, Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1 995. American Journal of Hematology, 1999. 61(1): p. 10-15.

28. Shuvaev V.A. Essential thrombocythemia - population analysis, a single center 10-years’experience. / V.A.Shuvaev, A.S.Abdulkadyrova, I.S.Martynkevich et al. ELN Frontiers Meeting «New Frontiers of Myeloid Neoplasias» 11-13 October, 2013, Prague, Czech Republic// ELN Information letter October 2013. – p.21

29. Kiladjian J.-J., J.-D. Rain, J.-F. Bernard, J. Briere, C. Chomienne, and P. Fenaux, 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. 32(04): p. 417-421.

30. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood 2010;116:1205–1210; quiz 1387.

31. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. Platelets 2006;17:528–544.

32. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. Ann Int Med 1985;102:466–471.

33. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):114-24.

34. Kayacioglu I, Gunay R, Saskin H, et al. The role of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the prevention of early-phase graft occlusion due to reactive thrombocytosis after coronary artery bypass operation. Heart Surg Forum 2008;11:E152–E157.

35. Solberg Jr L.A., A. Tefferi, K.J. Oles, J.S. Tarach, R.M. Petitt, L.A. Forstrom, and M.N. Silverstein, The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. British Journal of Haematology, 1997. 99(1): p. 174-180.

36. Harrison C.N., P.J. Campbell, G. Buck, K. Wheatley, C.L. East, D. Bareford, B.S. Wilkins, J.D. van der Walt, J.T. Reilly, A.P. Grigg, P. Revell, B.E. Woodcock, and A.R. Green, Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. New England Journal of Medicine, 2005. 353(1): p. 33-45.

37. Storen E.C. and A. Tefferi, Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood, 2001. 97(4): p. 863-866.

38. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013 Jun 6;121(23):4778-81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891. Epub 2013 Apr 16.

39. John Mascarenhasa,., Mark L. Heaneyb, Vesna Najfelda Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. Leukemia Research Volume 36, Issue 12 , Pages 1500-1504, December 2012

40. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A, Tefferi A; International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia. 2008 Feb;22(2):437-8. Epub 2007 Aug 30.

41. Barbui, T. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet / T.Barbui, G. Barosi, G. Birgegard et l. // Journal of Clinical Oncology. - 2011. - Vol.29 №6. - P.761-770.

42. Fenaux, P. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases / P.Fenaux, M. Simon, M.T. Caulier, et al. // Cancer. - 1990. - Vol.66 №3. - P.549-556.

43. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). 2004г. С.23-34.

44. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство/под ред. О.А. Рукавицына – М.: ГЭОТАР-Медия, 2015. – С. 357-366.