МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ИНСТИТУТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра терапии и ОВП с курсом гериатрии

**ИСТИНННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ**

Методические рекомендации

г. Уфа - 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ИНСТИТУТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра терапии и ОВП с курсом гериатрии

«Утверждаю»

Министр здравоохранения

Республики Башкортостан

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ А.А. Бакиров

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

**ИСТИНННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ**

Методические рекомендации

г. Уфа - 2017

УДК 616.15(03)

ББК 54.11 (2 Рос.Баш)

0-11

«Истинная полицитемия» методические рекомендации для терапевтов, гематологов, врачей общей практики, акушер-гинекологов, курсантов ИДПО и студентов медицинских ВУЗов.

Уфа 2017, 28 стр: изд. МЗ РБ

Составители: Сафуанова Г.Ш., Гаврилюк Р.Р., Рябчикова Н.Р., Никуличева В.И., Царева Е.Г., Гайсарова Г.А.

Методические рекомендации посвящены актуальным вопросам клиники, диагностики и лечения истинной полицитемии, приведен обзор современных исследований по этой проблеме, освящены характеристика и принципы выбора метода лечения больных истинной полицитемией, а также эффективность терапии данной патологии. Данные представлены на основе утвержденных на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г) Национальных клинических рекомендаций по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз).

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток БФ – бластная фаза

ИП – истинная полицитемия

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФ – миелофиброз, ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПМФ – первичный миелофиброз

Пост-ИП МФ – постполицитемический миелофиброз

Пост-ЭТ МФ – посттромбоцитемический миелофиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЭПО – эритропоэтин

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

ЭЦФ – эритроцитаферез

P32 – радиоактивный фосфор

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Динамическая международная шкала оценки прогноза

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

EORTC - Европейская организация по исследованиям в области лечения рака

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

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

IPSS (International Prognostic Scoring System) – Международная шкала оценки прогноза IWG-MRT (The international working group for myeloproliferative neoplasms research and treatment) - Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний

NSSN (National Comprehensive Cancer Network®) - Национальная Онкологическая Сеть США

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Введение………………………………………………………………………. 5

Этиология и патогенез истинной полицитемии……………………………..5

План обследования больных при диагностике ИП……………………..…..7

Диагностические критерии ИП………………………………………………..9

Прогноз ИП…………………………………………………………………….11

Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при ИП…….11

Определение тактики терапии при ИП……………………………………….12

Суммированные рекомендации по лечению ИП…………………………….12

Риск-адаптированная терапия с учетом возраста пациентов……………….14

Критерии клинико-гематологического ответа……………………………….18

Трансформация истинной полицитемии в миелофиброз …………………...20

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах…………………..20

Миелопролиферативные заболевания и беременность……………………..21

Заключение ……………………………………………………………………..25

Литература………………………………………………………………………27

ВВЕДЕНИЕ.

Истинная полицитемия является миелопролиферативным заболеванием (МПЗ). МПЗ представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, и сопровождаются изменением показателей периферической крови. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008г к миелопролиферативным заболеваниям относят восемь нозологических форм [1]. 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 [2, 3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ.

Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, в частности ИП, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки при ИП неизвестна, хотя приблизительно от четверти до половины больных этим заболеваниями имеют точечную мутацию в гене JAK2 [4, 5, 6].

Открытие мутации V617F в гене JAK2 в 2005г явилось значительным шагом в понимании биологических и клинических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех пациентов с ИП выявляется мутация JAK2: в 96% случаев мутация JAK2V617F (14 экзон) и в 2% наблюдений мутация в экзоне 12 гена JAK2 [7, 8].

Помимо мутации JAK2 у больных с ИП редко встречаются мутации гена MPL. Мутации в генах JAK2 и MPL имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов.

При ИП выявляются и другие мутации: TET2, IDH, ASXL1, DNMT3A и др. [9, 10, 11, 12]. Ни одна из них не специфична для ИП, а их патогенетическая значимость исследуется.

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

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

Патогенез ИП, 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. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов - одна из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов с миелофиброзом [13].

Клиническое течение заболевания тесно связано с его патогенезом. На первоначальном этапе развития происходит постепенное увеличение опухолевой массы. На протяжении первых лет болезни основным проявлением ИП является повышение риска развития тромбозов и тромбоэмболий на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов. Возникновение тромбоза при ИП всегда является результатом взаимодействия изменений, обусловленных заболеванием и множественных факторов риска тромбозов.

Исход ИП во вторичный постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз происходит у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет [14, 15, 16]. При длительном течении заболевания и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы интоксикации, ассоцииированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь, развитие экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени, селезенке, других органах.

Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации. Данный процесс имеет следствием бластную трансформацию и развитие терминальной стадии заболевания - бластной фазы (БФ), которая наблюдается у 1-2,5% в течение первых 10 лет заболевания и у 5-8% больных при большей длительности заболевания [16, 17, 18].

Таким образом, истинная полицитемия (ИП; эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия, МКБ Х-D45) – клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

План обследования больного при диагностике ИП.

Обязательные исследования.

Клинические исследования.

* Сбор анамнеза, физикальный осмотр (с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых; осмотром кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки).
* Оценка состояния легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек по данным физикального обследования.
* Оценка сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение)

Лабораторные исследования.

* Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с использованием автоматического анализатора (гематокрит, подсчет числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ.
* Биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза).
* Исследование обмена железа (ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом).
* Уровень эритропоэтина сыворотки крови.
* Коагулограмма (протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АПТВ, тромбиновое время).
* Маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, реакция Вассермана, ВИЧ типов 1,2.
* Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации JAK2 V617F).
* Трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.
* Цитологическое исследование аспирата костного мозга.
* Стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга.

Инструментальные методы.

* УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены.

Исследования при наличии показаний.

* Общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).
* Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного JAK2 V617F и «дикого» типов JAK2 гена методом real-time ПЦР. При наличии соответствующей возможности.
* Маркеры наследственной тромбофилии. При наличии тромбозов. Если есть возможность выполнить данное исследование.
* Коагулограмма развернутая (антитромбин III, фактор VIII, протеин C, протеин S, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристомицином), гомоцистеин. При налиции тромбозов. При наличии возможности выполнить данное исследование.
* МРТ брюшной полости с определением объема селезенки. При остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен. Если есть возможность выполнить данное исследование.
* Фиброэзофагогастроскопия с оценкой вен пищевода. Колоноскопия. (Для исключения наличия варикозного расширения вен, как проявления портальной гипертензии).
* УЗИ (допплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек.

Диагностические критерии ИП.

Все пациенты с изменениями в клиническом анализе крови (гемоглобин более 185г/л для мужчин и 165 г/л для женщин, эритроцитоз, гематокрит > 45%), которые сохраняются более 2 месяцев, должны быть обследованы для исключения миелопролиферативного заболевания.

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей [19].

Большие критерии:

1. Гемоглобин более 185г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов.
2. Мутация гена JAK2 V617F или в 12 экзоне.

Малые критерии:

1. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.
2. Уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки ниже референсных значений.
3. Формирование эндогенных эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО.

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

\*Гематокрит >52% у мужчин, >48% у женщин.

Для эритремии характерно наличие двух основных синдромов:

Плеторический синдром (от слова «плетора» – полнокровие) – характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшним оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения – тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекислого диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки.

Выявление мутации JAK2V617F с высокой степенью вероятности (чувствительность 97%, пецифичность практически 100%) позволяет установить диагноз ИП у пациентов с соответствующей клинической картиной, т.к. мутация JAK2V617F присутствует у 95 - 98% пациентов с ИП [7, 8].

Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с состоявшимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови.

Диагноз ИП может быть установлен при наличии соответствующей клинической картины (плетора, спленомегалия) и лабораторных данных (панцитоз в периферической крови, выявление мутации гена JAK2) [19]. При ИП морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является малым диагностическим критерием. Однако гистологическое исследование костного мозга на момент диагностики следует выполнять всем пациентам. Это исследование позволяет исключить ПМФ. А также, при оценке эффекта проводимой терапии, при прогрессировании необходимо сопоставление морфологической картины заболевания с данными в дебюте заболевания (до лечения). Установление степени фиброза на момент диагностики несет в себе большую прогностическую информацию.

Прогноз

В целом прогноз у пациентов с ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбогеморрагических осложнений, времени до трансформации в пост-ИП МФ или прогрессирования в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития МФ – менее 10% [20]. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значимо увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ. Качество жизни пациентов с ИП страдает из-за симптомов интоксикации, значительная доля пациентов испытывают вазомоторные расстройства (головные боли, головокружение, парестезии, эритромелалгия, атипичная боль в груди) [21].

Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при ИП.

Таблица 1. Стратификация риска развития тромбогеморрагических осложнений при ИП.

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

Важно, что при ИП роль уровня тромбоцитов в развитии тромбозов не доказана. При этом высокий тромбоцитоз (более 1000х109/л) был риском для геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [22, 23]. Влияние лейкоцитоза на развитие тромботических осложнений однозначно не доказано.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ ПРИ ИП

Цели терапии ИП:

-предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;

-контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение веса, потливость, лихорадка, зуд);

-сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и пост-ИП МФ;

-предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

Методы терапевтического воздействия при ИП

•Профилактика тромботических осложнений - антиагреганты:

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

•Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов:

– гемоэксфузии (кровопускания);

– эритроцитаферез (ручной или аппаратный);

•Циторедуктивная терапия:

– цитостатики: гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сут, меркаптопурин 1-2 мг/кг/сут, цитарабин 10-20 мг/м2/сут 10-14 дней каждый месяц;

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

•Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Суммированные рекомендации по лечению ИП

1. Для всех пациентов.

-Купирование сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация уровня артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гиперглюкоземии, нормализация веса и т.д.).

-При гиперурикемии (в том числе при отсутствии клинической симптоматики) применяется аллопуринол в дозе 100–300 мг/сутки.

-Для лечения кожного зуда применяются Н1 или Н2-антагонисты гистамина. При отсутствии эффекта используются препараты ацетилсалициловой кислоты и миелосупрессивные препараты, при негативном результате этого лечения - PUVA. Пациентов с выраженными симптомами интоксикации следует включать в клинические исследования по терапии ингибиторами JAK2.

-Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации числа эритроцитов и тромбоцитов. При необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводятся кровопускания и эритроцитаферез до нормализации уровня гематокрита. Противопоказанием для гемоэксфузий являются перенесенные тромботические осложнения (в этих случаях возможно проведение только аппаратного эритроцитофереза). Дезагрегантная терапия должна быть прекращена за сутки до оперативного вмешательства.

-Препараты ацетилсалициловой кислоты (40-325 мг/сут), при непереносимости или противопоказаниях - клопидогрель (75 мг/сут).

2. Для пациентов группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений.

-Кровопускания для поддержания уровня гематокрита менее 45%.

-Циторедуктивную терапию целесообразно проводить у пациентов с низким риском развития тромбогеморрагических осложнений:

• при плохой переносимости кровопусканий, эритроцитафереза,

• при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэксфузий чаще, чем через 3 месяца),

• при симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда-Киари),

• при признаках прогрессирования болезни (потеря веса, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

3. Для пациентов группы промежуточного и высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений:

-Циторедуктивная терапия.

Риск-адаптированная терапия с учетом возраста пациентов.

Лечение больных ИП в возрасте менее 50 лет:

•Отсутствие проявлений сердечно-сосудистой патологии, тромбозов в анамнезе:

– наблюдение +/- низкие дозы антиагрегантов;

– гемоэксфузии, эритроцитаферез;

– при плохой переносимости (сосудистые реакции при эксфузиях, слабость при тканевом дефиците железа) - ИФН-альфа, гидроксимочевина;

– при резистентности / непереносимости циторедуктивной терапии включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб);

•Сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации, требующая лечения, тромбозы в анамнезе:

– низкие дозы антиагрегантов;

– гидроксимочевина;

– при резистентности / непереносимости ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб).

Лечение больных ИП в возрасте 50-70 лет:

•Отсутствие проявлений сердечно-сосудистой патологии, тромбозов в анамнезе:

–Низкие дозы антиагрегантов;

–Гидроксимочевина +/- гемоэксфузии, эритроцитоферез;

– при резистентности / непереносимости – ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб);

•Активная сердечно-сосудистая патология, тромбозы в анамнезе:

– низкие дозы антиагрегантов;

– гидроксимочевина;

– при резистентности / непереносимости – ИФН-альфа, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб).

Лечение больных ИП в возрасте старше 70 лет:

– низкие дозы антиагрегантов;

– гидроксимочевина;

– бусульфан.

Кровопускания.

С целью уменьшить объем циркулирующей крови используют кровопускание. Противопоказаниями являются геморрагический синдром, тромбозы. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250–500 мл через день с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Либо предаварительно провести в/в капельную инфузию антиагрегантов на объеме жидкости превышающем планируемый объем кровопускания и затем осуществить гемоэксфузию с целью уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии также можно вводить внутривенно 5000 Ед гепарина. Пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией кровопускания проводятся дважды в неделю (либо уменьшается объем удаляемой во время процедуры крови). Основной целью лечения является поддержание гематокрита на уровне 40– 45%. При принятии решения о сеансах кровопусканий уровень гемоглобина не учитывается.

Препараты ацетилсалициловой кислоты.

Аспирин должен быть назначен всем пациентам с ИП, при отсутствии противопоказаний. Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты 40-325 мг/сут. Относительное противопоказание - тромбоцитоз >1500х109/л по причине повышенного риска кровотечений. При непереносимости или наличии противопоказаний к приему ацетилсалициловой кислоты назначаются клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут), но в настоящее время нет данных клинических исследований о эффективности данных препаратов при ИП.

Циторедуктивная терапия.

Гидроксимочевина

Гидроксимочевина может быть рекомендована как терапия первой линии у пациентов с ИП любого возраста [62, 63]. Однако из-за наличия данных о лейкозогенном эффекте, о генотоксичности препарата, у молодых пациентов, а также у беременных проведение терапии гидроксимочевиной в первой линии лимитировано. Гидроксимочевина рекомендуется как циторедуктивная терапия первой линии при ИП у пациентов >50 лет.

Резистентность / непереносимость гидроксимочевины при ИП в соответствии с критериями ELN констатируется при наличии [65]:

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

Таблица 2.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Определение непереносимости/резистентности к гидроксимочевине |
| ИП | 1. Необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита <45% после 3 месяцев терапии гидроксимочевиной 2000 мг/день ИЛИ |
| 2. Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты >400 х109/л И лейкоциты >10 х 109/л) после 3 месяцев терапии гидроксимочевиной 2000 мг/день ИЛИ |
| 3. Невозможность редуцировать массивную спленомегалию (более 10 см ниже реберной дуги при пальпации) ИЛИ  Невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксимочевиной 2000 мг/день ИЛИ |
| 4. АЧН <1,0 х109/л или тромбоциты <100 х109/л или гемоглобин <10 х109/л при минимальной дозе гидроксимочевины, необходимой для достижения полного или частичного ответа ИЛИ |
| 5. Язвы на голенях или другая токсичность, опосредованная гидроксимочевиной (изменения со стороны кожи и слизистых, гастроинтестинальные симптомы, пневмонит, лихорадка) при любой дозе гидроксимочевины |

Интерферон-альфа

Препараты ИФН-альфа являются эффективным средством терапии ИП, поскольку при лечении ИФН-альфа у части больных может быть получен молекулярный ответ [24, 25 ]. ИФН-альфа является эффективным средством против зуда, вызванного ИП. Однако широкое применение ИФН-альфа ограничивается плохой переносимостью.

ИФН-альфа являются предпочтительным в первой линии для лечения ИП у молодых пациентов (<50 лет) и хорошо переносится этими пациентами.

Терапию ИФН-альфа можно проводить в группе больных старше 50 лет при удовлетворительной переносимости.

ИФН-альфа назначают по 3 млн МЕ подкожно, через день, длительно.

Бусульфан

Бусульфан является алкилирующим агентом, применение которого позволяет эффективно контролировать ИП. Однако длительный прием бусульфана повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный острый лейкоз.

Бусульфан следует назначать пациентам старше 70 лет, которые не переносят гидроксимочевину, ИФН-альфа. Препарат назначают по 2-4 мг ежедневно до суммарной дозы 200 мг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | Таблица 3. | |
|  |  | Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [26]. | |
|  |  | |  |
| Ответ | Критерии ответа при ИП | |
| Полный ответ  (ответ в течение 12  недель) | 1Гематокрит <45% без кровопусканий | |
| 2Тромбоциты ≤400 х 109 /л | |
| 3Лейкоциты ≤10 х 109 /л | |
| 4Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ) | |
| 5 Нет симптомов, опосредованных заболеванием(микрососудистые нарушения, зуд, головная боль) | |
| Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев. | | |
| Частичный  ответ (ответ в  течение 12 недель) | 1Гематокрит <45% без кровопусканий  ИЛИ  2 Ответ по всем другим критериям | |
| Нет ответа | Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа | |

Тактика ведения пациентов в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на терапию. При длительной (вероятно не менее 2-х лет) гематологической и/или молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии.

Обязательными для мониторинга эффективности терапии являются клинико-гематологические показатели (динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, пальпаторная оценка размеров селезенки и печени).

Таблица 4.

Частота динамического обследования больных ИП

|  |  |
| --- | --- |
| Исследование | Периодичность мониторинга |
| Общий (клинический) анализ крови с определением гематокрита, с подсчетом лейкоцитарной формулы | 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 1раза в три месяца при циторедуктивной терапии |
| Коагулограмма  (АПТВ, ТВ, МНО, фибриноген) | На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами раз в 1-3месяца |
| УЗИ брюшной полости с  определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока | На момент установления диагноза, затем не реже 1раза 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). |

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения [26]. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза.

Появление бластов более 20% свидетельствует о развитии бластной фазы заболевания. Тактика ведения данных пациентов в настоящее время не разработана. Наиболее часто используются те же подходы, как и для пациентов с острыми лейкозами, но дозы препаратов снижают на 30 – 50%, с учетом отсутствия резерва нормального костномозгового кроветворения, пожилого возраста, предлеченности цитостатиками. Прогноз при развитии БФ неблагоприятный, выживаемость составляет несколько месяцев. Терапия носит паллиативный характер.

Лечение пациентов с тромбозами проводятся совместно с сосудистыми хирургами.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ИП 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.

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 [27].

К прогрессии/трансформации ИП следует относить появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в миелодиспластический синдром), появление нейтрофилеза (по типу хронического нейтрофильного лейкоза), выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу ХММЛ) .

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

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У пациентов с ИП 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 ИП 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. 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.

Миелопролиферативные заболевания и беременность.

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

Ведение беременности при ИП

Беременные пациентки с ИП должны наблюдаться в гематологических центрах с опытом ведения беременности и в тесном сотрудничестве с акушерами. Терапевтические подходы при ИП 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 (ИП)

-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 исследовани содержмния 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 ИП 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, кровопускания при ИП 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. Мы рекомендуем, чтобы при отсутствии явных противопоказаний все пациенты с ИП 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 НМГ показано в течение всей беременности и в течение шести недель после родов. Дозы НМГ 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 (изкомолекулярный гепарин) по показаниям приотклонениях 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 свертыванин, фолиевая кислота.я наследственной и приобретенной тромбофилии.

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 берменность и роды.

Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с ИП не отличается от аналогичных показателей в общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения хронических миелопролиферативных заболеваний на протяжении длительной истории их изучения неоднократно подвергались пересмотру. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза Ph-негативных МПЗ, 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 ИП 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.

Диагноз ИП устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответсвующи 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 терапии ИП 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 ИП не должна отличаться от популяции.

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

Терапия всех Ph-негативных МПЗ основана на применении риск-адаптированной стратегии. Для этой цели на основании анализа данных наблюдения за большим количеством больных разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП. Важным является оценка возраста и сопутствующей патологии больного.

Основными методами терапии являются: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатиками, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикоидами; коррекция осложнений заболевания с помощью лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемокомпонентов. Единственным радикальным методом лечения Ph-негативных МПЗ остается аллогенная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток), имеющая ограниченную область применения в связи с риском летальности и серьезных осложнений.

В настоящее время выявлены молекулярные мишени для проведения направленной патогенетической терапии таргетными препаратами, впервые обладающих способностью модифицировать течение болезни. Первый препарат из этого класса – руксолитиниб уже зарегистрирован в России для лечения первичного, постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза, ведутся его успешные клинические испытания при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Проведение клинических испытаний этих препаратов позволяет надеяться на успешное внедрение их в клиническую практику и значительное повышение продолжительности и качества жизни больных с ИП.

Литература.

1. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. // Blood. - 2009. - Т.114. №5. - С.937-951.

2. 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.

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

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia 2007;21:1960–1963.

8. 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.

9. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. Leukemia 2010;24:1302– 1309.

10. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis, Leukemia 2009;23:905–911.

11. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. Genes Chromosomes Cancer 2012; 51:743–755.

12. Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, et al. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. Leukemia 2011;25:1217–1219

13. Varricchio L., Mancini A. and Anna Rita Migliaccio. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis.// Expert Rev Hematol. Author manuscript; 2009; June 1. 2(3). PP.315-334].

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Crisa E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. Ann Hematol 2010;89:691–699.

21. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: Prevalence, laboratory correlates and management. Br J Haematol 2001;115:619–621.

22. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost 2006;32:589604.].

23. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand’s disease in the myeloproliferative syndrome. Blood 1984;64:981–985.

24. Quintás-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):5418-5424.

25. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2008 Nov;22(11):1990-8. doi: 10.1038/leu.2008.280. Epub 2008 Oct 9

26. 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.

27.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

28. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). 2014 г. Стр 12-22, 67-75.

29. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство/ под ред. О.А. Рукавицена-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.-с. 337-345