

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ

Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, Т. Д. Бахтеева, Н. В. Калинин, Е. В. Складная

Институт неотложной и восстановительной медицины им. В. К. Гусака АМН Украины, Донецк;
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Представлены современные взгляды на природу истинной полицитемии. Приведены данные многочисленных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность этого варианта миелопролиферативных новообразований. Особое внимание уделено последним открытиям в области патогенеза истинной полицитемии, в частности роли выявляемой у подавляющего количества больных мутированной JAK2V617F. Освещены клиническая картина с учетом значимости разработанных новых диагностических критериев, а также клиническое течение истинной полицитемии. Приведены данные о частоте и характере осложнений этого заболевания, в частности венозного и/или артериального тромбоза, трансформации в постполицитемический миелофиброз и острый миелолейкоз. Раздел, посвященный лечению, включает стандартизированный алгоритм ведения больных с эритремией, рекомендации по применению аспирина, гидроксимочевины, интерферона α , иматиниба, основанные на последних результатах клинических исследований. Отмечена перспективность изучения и возможного применения в клинической практике селективных ингибиторов JAK2 у больных с миелопролиферативными новообразованиями и, в частности, истинной полицитемией.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эритремия, миелопролиферативные новообразования, мутация JAK2V617F, сосудистый тромбоз, аспирин, гидроксимочевина, интерферон α , иматиниб

TRUE POLYCYTHEMIA: CURRENT VIEWS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

N.T. Vatutin, G.G. Taradin, T.D. Bakhteeva, N.V. Kalinkina, E.V. Sklyannaya

V.K.Gusak Institute of Emergency and Rehabilitative Medicine, M.Gor'ky Donetsk National Medical University

Current concepts of true polycythemia are reviewed. Results of numerous epidemiological studies on the prevalence of this form of myeloproliferative neoplasms are presented with special reference to recent findings concerning its pathogenesis and the role of JAK2V617F mutation that occurs in the majority of patients. The clinical picture and new diagnostic criteria are discussed. The data on the incidence and prevalence of the disease and its complications are considered including venous and/or arterial thrombosis, transformation into post-polycythemic myelofibrosis and acute myeloleucosis. An algorithm for the treatment of patients with erythremia is proposed along with recommendations on the use of aspirin, hydroxyurea, α -interferon, and imatinib. The prospects for clinical application of selective JAK2 inhibitors are discussed.

Key words: true polycythemia, erythremia, myeloproliferative neoplasms, JAK2V617F mutation, thrombosis, aspirin, hydroxyurea, α -interferon, imatinib

Определение

Истинная полицитемия — ИП (Polycythemia vera, эритремия, болезнь Вакеза) — один из вариантов клональных миелопролиферативных новообразований — МПН (неоплазм), в основе которого лежит поражение полипотентной клетки-предшественницы гемопоэза, что приводит к аккумуляции морфологически нормальных эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов и их предшественников при отсутствии внешнего стимула и исключении вариантов ускоренного неклонального кроветворения [1—7].

Заболевание впервые описано в 1892 г. французским врачом Л. Вакезом [8], а через 11 лет У. Ослер высказал предположение, что в основе болезни лежит повышенная активность костного мозга (КМ) и выделил ИП в самостоятельную нозологическую форму [9].

Согласно классификации ВОЗ (2008), используемый ранее термин «миелопролиферативные заболевания», одним из которых является ИП, заменен на термин «миелопролиферативные новообразования». Рассмотрение миелопролиферативных состояний, в частности ИП, с точки зрения неопластического процесса, вероятно, вполне оправданно, учитывая клональную природу заболевания и высокую частоту трансформации в острый миелолейкоз. Более того, само наименование «заболевание» является, возможно, причиной традиционно низкого интереса к этой группе патологических состояний со стороны онкологических сообществ, фармакологических компаний, а также программ и агентств поддержки научных исследований [10].

Эпидемиология

Данные о распространенности ИП неоднозначны, что связано с географической вариабельностью самого заболевания, неоднородностью используемых диагностических критериев и определенной сложностью дифференциальной диагностики синдрома эритроцитоза. По некоторым данным, частота ИП составляет 1,8—2,6 на 100 000 населения [11—13]. Результаты эпидемиологического исследования, выполненного в Рочестере (штат Миннесота, США) показывают стабильную частоту ИП: примерно 2,3 случая на 100 000 населения [12, 14]. Другие опубликованные данные свидетельствуют о сравнимой или более низкой распространенности этой патологии [15—17]. Сообщают также и о более высокой частоте заболеваемости среди евреев Западной Европы [18—20] и близких родственников больных [21, 22]. Так, в недавнем крупном исследовании, проведенном в Швеции, было выявлено 5-7-кратное увеличение заболеваемости МПН и в том числе ИП среди близких родственников больных с этими гемобластозами [22].

По данным Х. Ма и соавт. [23], распространенность ИП среди населения штата Коннектикут (США) составляет 22 на 100 000. Авторы, используя метод стандартизации по возрасту, экстраполируют заболеваемость ИП среди всех жителей США в 2003 г. до 65 243 случаев. Таким образом, согласно мнению большинства ведущих специалистов, ИП в настоящее время не является редким заболеванием. Кроме того, по мнению А. Vannucchi (2009), вследствие относительно мягкого клинического течения вполне вероятно, что большинство случаев ИП, как и

Таблица 1. Основные исторические этапы изучения МПН и их соотношение с мутацией JAK2V617F

Год	Историческое открытие	Соотношение с открытой позднее мутацией JAK2V617F
1892	Первое описание ИП [8]	
1951	ИП, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз представляют спектр взаимосвязанных заболеваний [37]	Мутация обнаружена при всех трех заболеваниях [32—35]
1974	Идентификация эритропоэтиннезависимых эритроидных колоний [38]	Мутация связана с цитокиновой независимостью первичных предшественников эритроидного ряда и клеточных линий [32—35]
1976	Происхождение ИП от стволовой клетки [1]	Мутация обнаружена в плюрипотентных предшественниках и гемопоэтических стволовых клетках [33, 39]
1983—2003	Нарушенная регуляция тирозинкиназ обнаружена при хроническом миелолейкозе, мастоцитозе, хроническом миеломоноцитарном лейкозе, хроническом эозинофильном лейкозе [40—44]	Функция тирозинкиназ конститутивно активируется при мутации [32, 34—36]
2002	Описание митотической рекомбинации хромосомы 9p как наиболее распространенного цитогенетического дефекта при ИП [46]	Гомозиготность мутации, вызываемая митотической рекомбинацией хромосомы 9p [32—35]
2001—2004	Эритропоэтиннезависимый рост при ИП зависит от JAK-STAT-пути передачи сигнала [47, 48]	STAT-белки конститутивно активируются при мутации [32, 34—36]
2005	Описание мутации JAK2V617F [32—36]	—

Примечание. Таблица из работы P. Campbell и A. Green [49] воспроизведена с разрешения Massachusetts Medical Society.

других МПН, остаются недиагностированными и, следовательно, такие данные не попадают в сводные регистры заболеваемости [10]. Мужчины болеют ИП несколько чаще, чем женщины в примерном соотношении 1,2—2,2:1. Хотя по данным крупного исследования, проведенного в Швеции, в период с 1958 г. по 2005 г., доля мужчин среди 6217 больных с ИП составляла 49,5% [22].

ИП встречается во всех возрастных группах, но наиболее часто — у пожилых лиц и с крайне низкой частотой — среди детей. Это заболевание в основном регистрируется у людей старше 50 лет, однако примерно у 20% больных диагноз ИП устанавливают до этого возраста [24]. Имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению особенностей и течения заболевания у молодых людей [25], причем среди 70 относительно молодых больных (до 50 лет) с ИП, наблюдавшихся в разные годы в период с 1975 по 2000 г. в клинике Сан Матео, Павия (Италия), самый юный больной был в возрасте 18 лет [25]. Ежегодная заболеваемость ИП среди лиц моложе 20 лет оценивается менее чем 2 новых случая на 10 млн человек [26].

Этиология и патогенез

Более чем через 100 лет после первичного описания заболевания этиология ИП, как и подобных МПН, остается неясной. Нет убедительных доказательств, демонстрирующих тесную взаимосвязь развития заболевания и воздействия факторов окружающей среды [27]. Тем не менее повышенный риск заболеваемости ИП отмечен у работников похоронных агентств, выполняющих бальзамирование тел, а также подвергающихся воздействию бензина, других нефтепродуктов и низких доз радиации [28—30]. В отличие от острых лейкозов и хронического миелолейкоза не выявлен высокий риск развития ИП у лиц, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки [31].

Открытие в 2005 г. мутации JAK2V617F является наиболее важным достижением в понимании патогенетического механизма МПН [32—36]. В табл. 1 представлены основные исторические этапы изучения ИП.

В патогенезе ИП выделяют 2 ключевых аспекта: клональную природу заболевания и эритропоэтиннезависимый эритроидный рост. При этом биологической чертой считают гиперчувствительность к цитокинам, таким как эритропоэтин, интерлейкин 3 и фактор стволовых

клеток, что обеспечивает возможность клеткам-предшественницам эритроидного ряда пролиферировать и дифференцироваться при отсутствии эритропоэтина (так называемые эндогенные эритроидные колонии — ЭЭК) [50]. Наличие ЭЭК является одним из дополнительных критериев ВОЗ (2008), используемых в диагностике ИП.

Критерии ВОЗ (2008) для диагностики ИП

БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ

1. Уровень гемоглобина более 185 г/л (у мужчин) или более 165 г/л (у женщин), или уровень гемоглобина или гематокрита более 99—го процента границ нормы по возрасту, полу и высоте проживания, или уровень гемоглобина более 170 г/л (у мужчин) или более 150 г/л (у женщин), если ассоциируется с существенным (на 20 г/л от исходных показателей и более) увеличением и не является следствием коррекции железодефицитных состояний, или увеличение эритроцитарной массы более 25% выше средней прогнозируемой величины.
2. Наличие мутации JAK2V617F или сравнимой мутации.

МАЛЫЕ КРИТЕРИИ

1. Трехлинейная миелопролиферация КМ.
2. Субнормальный уровень сывороточного эритропоэтина.
3. Рост эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ

Два больших критерия + один малый критерий или первый большой критерий + два малых критерия.

ИП характеризуется гиперпродукцией зрелых клеток крови с преобладанием эритроидной и мегакариоцитарной линий и разной степени фиброзом КМ, что приводит к трансформации в постполицитемический миелофиброз (ППМФ) [51, 52].

Кроме того, наблюдается развитие экстрамедуллярного кроветворения, особенно в селезенке и печени, наиболее выраженного в далеко зашедших стадиях заболевания и особенно при трансформации в ППМФ.

При ИП отмечают тенденцию перехода в острый миелолейкоз, высокую частоту тромбоцитических осложнений и, реже, кровотечений [3—7, 50, 51].

Патогенез тромбоцитических осложнений многофакторный, включая изменение реологических свойств

крови вследствие увеличенного количества эритроцитов и других форменных элементов, изменение функций тромбоцитов, их усиленного взаимодействия с лейкоцитами и эндотелиальными клетками [10].

В 2005 г. идентифицирована первая молекулярная аномалия при МПН, представленная точечной мутацией в экзоне 14 Янус-киназы 2 (JAK2), представителем семейства JAK. Мутация приводит к замене аминокислот (фенилаланин вместо валина) в позиции 617 (V617F) аутоингибиторного JH2-домена JAK, что обеспечивает усиление функции JAK2 (gain-of-function) и автономную активацию последующих путей передачи сигнала, включая JAK-STAT, PI3K/Akt и ERK1/2 MAPK [53]. Факторзависимые клеточные линии в свою очередь становятся независимыми от воздействия факторов роста после трансдукции V617F-аллели.

Мутация JAK2V617F обнаружена у более чем 95% больных ИП. У большинства больных ИП единственная мутированная аллель обнаружена в гемопоэтических клетках вследствие процесса митотической рекомбинации [32, 34, 35]. Мутация JAK2V617F отключает ингибиторный контроль, обеспечивает aberrантную активацию, привлечение и димеризацию STAT-белков. Активированные STAT-димеры транслоцируются в ядро клетки и инициируют процессы транскрипции после соединения со специфическими аминокислотными остатками в промотерных регионах целевых генов [10]. Имеется ряд экспериментальных моделей, демонстрирующих развитие ИП-подобного фенотипа у мышей-реципиентов с трансплантированными JAK2V617F-мутированными клетками [32, 54, 55].

У пациентов с ИП и отсутствием мутации V617F выявлены другие генетические аномалии в экзоне 12 JAK2, включая мутации, делеции, инсерции [50]. Обнаруженные мутации вызывают структурную активацию JAK-STAT-пути передачи сигнала даже на более высоком уровне, чем аллель V617F. Аномалии экзона 12 функционально перекрещиваются с аллелью V617F, но они, как правило, связаны с «чистым» эритроидным фенотипом.

Несмотря на высокую частоту выявления мутации JAK2V617F у больных ИП, имеются доказательства того, что эта аномалия может быть не первичным и не единственным клоногенным событием в патогенезе заболевания. Вполне вероятно, что мутация JAK2V617F и другие мутации JAK2 являются необходимым компонентом клинического фенотипа ИП, так как они обнаруживаются фактически у всех больных с этим заболеванием и достаточны для воспроизведения ИП в экспериментальных условиях. В целом мутация JAK2V617F рассматривается в качестве неотъемлемой части МПН, но ее точная иерархическая роль в патогенезе и фенотипическом разнообразии заболеваний остается не до конца уточненной [10].

Регистрация в ограниченной зоне Российской Федерации Чувашии сотен случаев с полицитемией выявила наследственный характер эритроцитоза, который может быть связан с несколькими наследственными дефектами [56, 57]. Однако эндемичность заболеваемости, более молодой возраст дебюта эритроцитоза и ряд клинических отличий от ИП, выделяют чувашскую полицитемию в изолированную форму, резервируя изучение этой относительно редкой патологии и возможной взаимосвязи с ИП для будущих исследований.

Клиническая картина и диагностика

В 2008 г. эксперты ВОЗ разработали диагностические критерии ИП (см. выше) [58].

Несмотря на то что приведенные критерии предполагают высокую диагностическую значимость лабораторных, цитогенетических и морфологических данных, их применение в широкой клинической практике ограничено. Особенности клинической картины заболевания

подробно описаны в гематологических руководствах и обзорах, посвященных ИП [3—7, 51].

При ИП наблюдаются симптомы, являющиеся прямым последствием гиперклеточности КМ с резким увеличением всех клеточных компонентов крови, но особенно эритроцитов. Некоторые пациенты могут оставаться асимптоматичными в течение долгого периода времени и диагноз ИП нередко устанавливается после первичного анализа крови, выполненного по любой причине.

Большая часть больных предъявляют жалобы на головную боль, слабость, головокружение, боль в суставах и костях, эпигастральной области, нарушения зрения и слуха, повышенную потливость в ночное время, генерализованный зуд, усиливающийся обычно после водных процедур [3, 4, 6, 7]. Частота появления так называемого аквагенного зуда у больных ИП составляет, по разным данным, 40—65% [6, 59]. Этот симптом может предшествовать диагнозу или появляться в течение заболевания [60]. Появление зуда связывают с дефицитом железа, высокими показателями лейкоцитов, гистамина, инфильтрацией дермы мононуклеарными клетками и базофилами, продуктами дегрануляции тучных клеток кожи. В исследовании L. Piegі и соавт. [60] обнаружено повышенное количество циркулирующих и активированных базофилов у больных ИП, страдающих аквагенным зудом, в связи с чем предположена их патогенетическая роль в развитии этого симптома.

Поражение микроциркуляторного русла нередко проявляется эритромелалгией, характеризующейся жгучей болью, ощущением жара и покраснением конечностей вследствие артериолярного фиброза и окклюзии тромбоцитарными тромбами, как правило купирующимися аспирином [61].

При физикальном обследовании больных ИП наиболее часто обращают на себя внимание гиперемия лица и туловища иногда с цианотичным оттенком, контрастирование гиперемизированного мягкого и твердого неба (симптом Купермана), ярко-красный цвет конъюнктивы, артериальная гипертензия и спленомегалия [3, 4, 6].

Морфологическое исследование КМ является распространенным и информативным методом, позволяющим оценить интенсивность гемопоэза в целом и отдельных его ростков [62]. Это исследование, однако, бывает сопряжено с техническими ограничениями, такими как недостаточность материала, низкое качество обработки, сложность дифференцировки клеточных элементов. Более того, по данным Я. П. Гончарова и соавт. [62], у больных с ИП вследствие венозного полнокровия в 37,8% случаях пунктаты КМ были разведены кровью и, следовательно, малоинформативны.

Особенностями костно-мозгового кроветворения при ИП в эритромиеломной стадии являются повышение общей клеточности, расширение эритроидного ростка за счет эритрокариоцитов, увеличение количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Исследование КМ имеет высокую значимость при дифференциальной диагностике ИП и вторичных эритроцитозов. По данным исследовательской группы J. Thiele и соавт. [63], в биоптатах КМ у больных с вторичным эритроцитозом практически всегда отмечается нормальная клеточность с выраженным эритроцитопозом, в то время как нейтрофильный гранулоцитопоз отчетливо гипопластичен. У больных ИП обнаружена гиперклеточность КМ с существенной пролиферацией предшественников миелоидного ряда — так называемый панмиелоз. Особую роль при этом отводят оценке мегакариоцитопоза, характеризующегося у больных ИП увеличением количества мегакариоцитов, изменениями гистотопографии, в частности образованием кластеров, выстраиванием вдоль синусоидальных стенок и смещением по направлению к паратрабекулярной области [63]. В самой группе МПН,

по данным исследования Polycythemia Vera Study Group (PVSG), изучение морфологии КМ не является адекватным дифференциально-диагностическим методом [64].

В гематологической литературе стран постсоветского пространства адаптирована следующая стадийность заболевания [3, 4, 6]: I стадия — малосимптомная; IIА стадия — эритремическая развернутая без миелоидной метаплазии селезенки; IIБ стадия — эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки; III стадия — постэритремическая миелоидная метаплазия с миелофиброзом и без него.

Несмотря на то что в англоязычных руководствах принята похожая классификация ИП по стадиям (асимптоматичная, эритроцитозная и стадия истощения или постполицитемическая миелоидная метаплазия), J. Spivak [5] полагает, что предложенная стадийность естественного течения сравнима с таковой при хроническом миелолейкозе и не удивительно, что без каких-либо проверок или обсуждений, статус догмы был быстро присвоен на этом гипотетическом описании и с 1954 года эта стадийность неизменно повторяется так или иначе практически во всех гематологических руководствах, в то время как в действительности клинические данные, от которых произошло разделение на стадии, не соответствуют минимальному стандарту доказательной медицины [5].

Клиническое течение

Течение нелеченой ИП в первой половине XX века было катастрофическим со средней медианой выживаемости 18 мес [65]. В дальнейшем с внедрением венесекции, антитромботических и цитотоксических препаратов прогноз заболевания существенно улучшился.

Наиболее клинически значимыми осложнениями ИП являются тромбоз, кровотечения, переход в ППМФ, а также трансформация в острый миелолейкоз [66, 67]. У пожилых пациентов превалирует сосудистый тромбоз, в то время как трансформация в острый лейкоз или миелофиброз чаще наблюдается у молодых [65]. Большинство тромботических осложнений встречается в момент установления диагноза или в течение двух лет до этого [24]. В то же время эпидемиологические данные исследования ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia) свидетельствуют о том, что кумулятивный уровень тромбоза в течение заболевания колеблется от 2,5 до 5,0% пациентов в год в зависимости от категории риска у больного (табл. 2) [66, 68]. В крупном ретроспективном исследовании больных ИП и эссенциальной тромбоцитемией, у которых ранее отмечались сердечно-сосудистые осложнения, расчетный уровень повторных тромботических осложнений составлял 5,6% пациентов в год с кумулятивной вероятностью 49,9% к 10 годам [69].

Артериальный тромбоз является главной (60—70%) причиной всех сердечно-сосудистых осложнений ИП и включает острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, окклюзии периферических артерий. Осложнения со стороны венозной системы представлены тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбозом легочной артерии, тромбозом вен внутренних органов, включая тромбоз портальной вены, мезентериальный тромбоз, тромбоз печеночных вен, приводящий к развитию синдрома Бадда—Киари. Частота тромбоза вен внутренних органов достаточно высока среди больных МПН, в том числе ИП, однако его своевременная диагностика часто затруднена гемодилюцией, обусловленной гиперспленизмом, что делает результаты подсчета форменных элементов малоинформативными, особенно относительно массы эритроцитов, необходимой для диагностики ИП [70].

Уровень летальности у больных ИП в 1,6 и 3,3 раза выше, чем в популяции, сравнимой по возрасту, у пациентов моложе или старше 50 лет соответственно [71]. Изучение характера осложнений среди 1638 больных ИП показало, что главными причинами смертности у

Т а б л и ц а 2. Стратификация риска у больных с ИП

Категория риска	Возраст старше 60 лет или тромбоз в анамнезе	Общие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний
Низкая	Нет	Нет
Промежуточная	Нет	Да
Высокая	Да	Не имеет значения

них являлись сердечно-сосудистые осложнения (45% всех летальных исходов), гематологическая трансформация в ППМФ или острый миелолейкоз (13%), солидные новообразования (19,5%) [66]. В связи с тем что сосудистый тромбоз представляет собой наиболее частое осложнение ИП, являющийся в конечном счете основной причиной смертности, вполне оправданно рассматривать его в качестве критерия для стратификации категории риска таких больных (см. табл. 3).

Пожилым возрастом (старше 60 лет) и эпизоды тромботических осложнений в анамнезе являются стандартными факторами риска развития сосудистого тромбоза у больных с ИП и эссенциальной тромбоцитемией, что получило подтверждение в ряде исследований [24, 66, 72]. При наличии одного из этих факторов пациента рассматривают в категории высокого риска, в то время как отсутствие этих факторов означает низкий риск осложненного течения заболевания. Прогностическая значимость общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, генетические нарушения гемостатических факторов, окончательно не доказана, но больных с перечисленными факторами, вероятно, целесообразно относить к группе промежуточного риска [73, 74].

Недавние исследования продемонстрировали, что лейкоцитоз является дополнительным независимым фактором риска развития тромбоза, особенно острого инфаркта миокарда, у больных ИП [75].

Трансформация ИП в ППМФ представляет естественную эволюцию заболевания, которая наблюдается обычно в финале его клинического течения. Частота развития ППМФ составляет около 5% после 15 лет с момента установления диагноза ИП [66]. Недавно (в 2008 г.) Международной рабочей группой по исследованию и лечению миелофиброза (IWG-MRT) предложены критерии диагностики такого миелофиброза [52].

Эволюция в острый миелолейкоз встречается примерно у 13% больных ИП, включенных в исследование ECLAP, в среднем в период 8,4 года после диагностирования заболевания [76]. Отмечен повышенный риск развития острого миелолейкоза у больных, ранее получавших лечение радиоактивным фосфором или хлорамбуцилом в исследовании PVSG. Следует также отметить, что комбинированное или последовательное применение более чем одного химиотерапевтического препарата, включая гидроксимочевину (HU), существенно увеличивает частоту перехода ИП в острый миелолейкоз у больных, наблюдавшихся в исследовании ECLAP [77].

Лечение

Лечебная стратегия у больных ИП должна учитывать характер клинической картины и течения заболевания,

Т а б л и ц а 3. Лечение больных с ИП, основанное на категории риска развития тромбоза

Категория риска	Лечебные мероприятия
Низкая	Кровопускание
Промежуточная	Аспирин в низкой дозе
Высокая	Миелосупрессия ± аспирин в низкой дозе



Логическая схема рекомендованного лечения больных с ИП.
Адаптирована из G. Finazzi и T. Barbui [78, 79].

вероятность возникновения тромботических осложнений, трансформации в миелофиброз или острый лейкоз, возможные влияния терапевтических режимов на репродуктивную функцию и вынашивание плода [51]. На рисунке представлена стандартная схема терапевтического ведения больных ИП.

Основным терапевтическим мероприятием у больных ИП в группе низкого риска является кровопускание (флеботомия), ориентированная на достижение и поддержание целевого уровня гематокрита менее 45% у мужчин и менее 42% у женщин (в соответствии с протоколом 01 PVSG; табл. 3) [72].

В исследовании ECLAP, несмотря на рекомендации поддерживать уровень гематокрита менее 45%, лишь 48% больных имели требуемые значения.

Низкие дозы (80—100 мг/сут) аспирина рекомендованы всем больным ИП независимо от категории риска (см. табл. 4) при отсутствии специфических противопоказаний. Эффективность аспирина подтверждена результатами исследования ECLAP, включившего 518 больных ИП без четких показаний или противопоказаний к назначению аспирина в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в дозе 100 мг/сут, наблюдаемых в среднем 2,8 года. Риск развития комбинированных осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, крупные венозные тромбозы/эмболии) оказался существенно ниже в группе больных, получавших аспирин; общая и сердечно-сосудистая смертность была также ниже (на 46 и 59%, соответственно) [68, 79].

Более того, аспирин в низкой дозировке существенно не увеличивал риск развития сильных кровотечений. Данные С. Patrono и соавт. [80] свидетельствуют о том, что желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием для профилактического применения аспирина, а назначение ингибиторов протонной помпы (омепразола и его аналогов) может нивелировать риск развития кровотечений при лечении аспирином. У всех больных ИП вне зависимости от категории риска необходимо выявлять и проводить коррекцию общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний мерами общей профилактики и особенно преследовать цель отказа от курения [50].

Гидроксимочевина. Из лекарственных препаратов НУ считается препаратом выбора из-за высокой эффективности в уменьшении частоты угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений и отсутствия четких доказательств лейкозогенного эффекта [50]. К настоящему времени нет четких данных об относительном риске злокачественной трансформации среди больных МПН, получавших НУ. Эти заболевания имеют первичную тенденцию переходить в острый лейкоз даже при отсутствии специфической терапии [79]. Включенные в исследования пациенты, получавшие НУ, имели, как правило, высокую активность заболевания и более высокую вероятность развития злокачественной трансформации. Более того, лейкозная трансформация наблюдается в течение достаточно длительного времени, поэтому для оценки точного лейкозогенного воздействия необходимо долгосрочный период наблюдения за большим числом больных [81].

Недавно проведенный анализ риска развития лейкоза среди 1638 больных свидетельствует о том, что монотерапия НУ не увеличила риск развития лейкоза в сравнении с пациентами, получавших лечение лишь курсами кровопусканий (ОР 0,86, 95%, CI 0,26—2,88; $p = 0,08$) [76]. В то же время этот риск значительно увеличился при лечении радиоактивным фосфором, бусульфаном или пипоброманом (ОР 5,46, 95%, CI 1,84—16,25; $p = 0,002$). Только у больных, ранее лечившихся алкилирующими цитостатиками или радиоактивным фосфором, применение НУ сопровождалось повышенным лейкозогенным риском (ОР 7,58, 95%, CI 1,85—31; $p = 0,0048$).

Таким образом, результаты исследований не подтверждают лейкозогенный риск при лечении НУ, однако до сих пор остается открытым вопрос: является ли острый лейкоз составной частью клинической картины ИП или же последствием проводимой терапии. В то же время, по мнению G. Finazzi и T. Barbui [79], в качестве предостерегающего принципа следует взвешенно подходить к назначению НУ молодым пациентам, страдающим ИП, а также больным, ранее леченным другими миелосупрессивными препаратами [79].

Иматиниб. Несколько клинических исследований посвящены изучению терапевтических возможностей иматиниба в лечении ИП. Предполагается, что терапия иматинибом ингибирует некоторые тирозинкиназы, включая ABL, PDGFR, KIT и FMS. R. Silver и соавт. [82] опубликовали сообщение о положительном эффекте иматиниба у 13 (57%) из 23 больных ИП в дозе 800 мг/сут. Эффект в основном обусловлен воздействием на эритроидные предшественники. На фоне его применения уменьшаются размеры селезенки и отпадает необходимость в выполнении кровопусканий [82]. Тем не менее отмечен меньший контроль тромбоцитоза, что требовало назначения дополнительной терапии. Исследовательской группой A. Jones и соавт. [83] изучено влияние терапевтического режима при лечении иматинибом на гематологическую картину и аллельную «нагрузку» (allele burden) мутированной JAK2 у 9 больных, имеющих эти анализы до лечения. В двух случаях достигнута полная гематологическая ремиссия и 2—3-кратное уменьшение процентного количества мутированных аллелей V617F [83]. Авторы полагают, что положительный ответ на лечение иматинибом связан с ингибированием KIT-пути внутриклеточной передачи сигнала.

Интерферон α. Применение интерферона α (ИФ-α) было инициировано R. Silver [84]. ИФ-α подавляет проли-

Таблица 4. Ингибиторы JAK2, находящиеся в настоящее время в разработке

Компонент	Стадия разработки	Заболевание	Клиническое улучшение	Токсичность
INCB018424 (Incyte)	III	ИП, ЭТ, МФ (первичный и вторичный)	Спленомегалия, конституциональные симптомы, зуд, какексия, эритроцитоз при ИП	Тромбоцитопения (ДЛТ), анемия, феномен цитокинового «рикошета»
TG101348 (TargeGen)	II	МФ (первичный и вторичный)	Спленомегалия, конституциональные симптомы, зуд, лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень мутированных аллелей JAK2V617F	Повышение уровней амилазы/липазы (ДЛТ), трансаминаз, диарея, тошнота/рвота, тромбоцитопения, анемия
CEP-701 (Cephalon)	I/II	ИП, ЭТ, МФ (первичный и вторичный)	Спленомегалия, анемия, зуд	Диарея, тошнота/рвота, анемия (МФ), тромбоцитопения (МФ), тромбоз (ИП/ЭТ), лейкоцитоз (ИП/ЭТ), тромбоцитоз (ИП/ЭТ)
SB1518 (S*Bio)	II	МФ (первичный и вторичный)	Спленомегалия	Нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ДЛТ), диарея, тошнота, тромбоцитопения
CYT387 (Cytopia)	I/II	МФ (первичный и вторичный)	Исследование продолжается	Исследование продолжается

Примечание. ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; МФ — миелофиброз; ДЛТ — дозолимитирующая токсичность. Таблица из M. Wadleigh и A. Tefferi [91] воспроизведена с разрешения Millennium Medical Publishing, Inc.

ферацию гемопоэтических предшественников, оказывает прямое ингибиторное действие на клетки-предшественницы фибробластов КМ и выступает в роли антагониста действия тромбоцитарных факторов роста, трансформирующего фактора роста β и других цитокинов, которые могут быть задействованы в развитии последующего миелофиброза. В качестве альтернативы ИФ- α рекомендуется назначать больным ИП молодого возраста, больным, относящимся к группе высокого риска из-за предыдущих тромботических эпизодов; больным, относящимся к группе низкого риска, но требующим проведения терапии вследствие прогрессирующей миелолипролиферации или имеющим цитогенетические аномалии; больным, рефрактерным к терапии НУ либо не переносящим ее.

Результаты клинического применения ИФ- α , изученных С. А. Гусевой и соавт. [85] у 38 больных ИП, свидетельствуют о благоприятном клиническом эффекте, оцениваемом по уменьшению частоты сосудистых осложнений (приступов стенокардии, преходящих нарушений мозгового кровообращения, тромбозов), а также полному исчезновению эритромелалгии и кожного зуда, значительно ухудшающих качество жизни больных.

При анализе эффективности применения ИФ- α у 279 больных по материалам 16 исследований отмечено, что у 50% больных нормализовался гематокрит (без кровопусканий), у 77% уменьшились размеры селезенки, а у 75% — интенсивность зуда [86].

Относительно недавно R. Silver [87] представил результаты собственного опыта длительного применения ИФ- α (медиана 13 лет) у 55 больных ИП. Полная ремиссия, оцениваемая по прекращению кровопусканий, снижению уровня гематокрита менее 45% и тромбоцитов менее $600 \cdot 10^9/\text{л}$, была достигнута в подавляющем большинстве случаев после 1—2 лет лечения, а половине пациентов удалось снизить поддерживающую дозу препарата. Примечательно, что в течение периода наблюдения не было ни одного тромбгеморрагического осложнения.

В проведенном многоцентровом исследовании по применению пегилированного ИФ- α 2а 95% пациентов из 40 больных ИП достигли полного гематологического ответа при отсутствии тромбоземблических осложнений в течение усредненного периода наблюдения (31 мес) [88]. Интересно, что у 90% больных отмечено прогрессирующее снижение процентного содержания мутированной аллели JAK2V617F в гранулоцитах, а у 7 из 29 больных мутация V617F в дальнейшем не определялась, что соответствует полной молекулярной ремиссии. И наконец, вследствие то-

го, что ИФ- α не дает тератогенного эффекта и не проникает в плаценту, его применение рекомендовано для циторедукции даже в течение беременности [89].

Главная проблема, связанная с проведением лечения ИФ- α , наряду с его стоимостью и парентеральным способом применения состоит в частоте побочных эффектов. Большинство больных отмечают лихорадку и гриппоподобные симптомы [83]. Признаки хронической интоксикации ИФ- α , такие как слабость, миалгия, уменьшение массы тела, алопеция, выраженная депрессия, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, могут являться причинами прекращения лечения примерно у трети больных [10, 78, 79].

Мутации JAK2 — оправданные мишени лекарственной терапии. JAK2 является необходимой киназой для пролиферации и дифференциации эритроидных клеток и мегакариоцитов и, следовательно, оправданной терапевтической мишенью для лекарственных препаратов, специфически ингибирующих активность мутированных киназ [90]. В настоящее время проводится ряд клинических исследований, посвященных изучению некоторых ингибиторов JAK2 у больных МПН вообще и ИП, в частности. Ингибиторы JAK2 могут быть разделены на 2 группы: селективные (класс 1) и неселективные (класс 2) ингибиторы JAK2 [91]. Ингибиторы класса 1 специально разработаны на основании молекулярной структуры JAK2 и JAK3 для селективного связывания с JAK2, имеющей сходство с JAK3 [92]. Подобная стратегия создает компоненты, ингибирующие как нормальную (wild type), так и мутированную JAK2, и, следовательно, вполне реально, учитывая важность JAK2 при кроветворении, подавляющие нормальный гемопоэз [91]. Активно продолжаются разработки аллельспецифичных ингибиторов JAK2V617F, которые могли бы иметь определенное терапевтическое «окно» в связи с тем, что целью их воздействия будут являться лишь патологически измененные аллели. Ингибиторы класса 2 были разработаны изначально для других показаний, а ингибирование JAK2 явилось их непредусмотренным эффектом. В табл. 4 детализированы промежуточные результаты исследований некоторых ингибиторов JAK2, находящихся в разработке, предназначенных для лечения МПН и в том числе ИП.

Предварительные результаты указывают, что эти ингибиторы уменьшают выраженность спленомегалии и некоторых других симптомов ИП, таких как потливость в ночное время, слабость и зуд [93, 94]. Как полагают исследователи, ингибиторы JAK2 могут рассматривать-

ся лишь в качестве средства для подавления проявлений болезни, но не для полного излечения, в сравнении с такими препаратами как ИФ- α [90].

По мнению М. Wadleigh и А. Tefferi [91], продолжающиеся исследования ингибиторов JAK2 представляют

собой лишь начало многих аналогичных клинических испытаний и в настоящий момент пока преждевременно делать обобщения или любые формы сравнительных заключений в отношении активности лекарственных препаратов и их токсичности.

Сведения об авторах:

Институт неотложной и восстановительной медицины им. В. К. Гусака АМН Украины

Кафедра внутренней медицины № 1

Ватулин Николай Тихонович: д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Тарадин Геннадий Геннадьевич: канд. мед. наук, ассистент кафедры; taradin@inbox.ru.

Калинкина Наталья Валерьевна: д-р мед. наук, проф. кафедры.

Склянная Елена Валерьевна: канд. мед. наук, доцент кафедры.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Кафедра клинической фармакологии, клинической фармации и фармакотерапии

Бахтеева Татьяна Дмитриевна: д-р мед. наук, проф. кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson J. W., Fialkow P. J., Murphy S. et al. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295: 913—916.
2. Adamson J. W., Singer J. W., Catalano P. et al. Polycythemia vera: further in vitro studies of hematopoietic regulation. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 1363—1368.
3. Демидова А. В., Коцюбинский Н. Н., Мазуров В. К. Эритропения и вторичные эритроцитозы. СПб.: Гиппократ; 2001.
4. Демидова А. В. Истинная полицитемия. В кн.: Волкова М. А. (ред.). Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001; 19: 272—289.
5. Spivak J. L. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100 (13): 4272—4290.
6. Демидова А. В., Хорошко Н. Д. Эритропения и эритроцитозы. В кн.: Воробьев А. И. (ред.). Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед; 2003; т. 2: 21—27.
7. Williams Hematology, Kaushansky K., Lichtman M., Beutler E. et al., eds. 8th ed. McGraw-Hill Professional, USA; 2010.
8. Vaquez L. H. Sur une forme special de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C. R. Soc. Biol.* 1892; 44: 384—388.
9. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am. J. Med. Sci.* 1903; 126: 187—201.
10. Vannucchi A. M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA. Cancer J. Clin.* 2009; 59 (3): 171—191.
11. Berglund S., Zettervall O. Incidence of polycythemia vera in a defined population. *Eur. J. Haematol.* 1992; 48: 20—26.
12. Ania B. J., Suman V. J., Sobell J. L. et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935—1989. *Am. J. Hematol.* 1994; 47: 89—93.
13. McNally R. J., Rowland D., Roman E., Cartwright R. A. Age and sex distribution of hematological malignancies in the UK. *Hematol. Oncol.* 1997; 15: 173—189.
14. Silverstein M. N., Lanier A. P. Polycythemia vera, 1935—1969: an epidemiologic survey in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 1971; 46: 751—753.
15. Prochazka A. V., Markowe H. L. Epidemiology of polycythaemia rubra vera in England and Wales 1968—1982. *Br. J. Cancer.* 1986; 53: 59—64.
16. Heudes D., Carli P. M., Bailly F. et al. Myeloproliferative disorders in the department of Cte d'Or between 1980 and 1986. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1989; 31: 375—378.
17. Carli P. M. Epidemiology of polycythemia vera in Cte d'Or (Burgundy). *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1994; 36: 147—149.
18. Modan B., Kallner H., Zemer D., Yoran C. A note on the increased risk of polycythemia vera in Jews. *Blood* 1971; 37: 172—176.
19. Chaïter Y., Brenner B., Aghai E., Tatarsky I. High incidence of myeloproliferative disorders in Ashkenazi Jews in northern Israel. *Leukemia and Lymphoma.* 1992; 7: 251—255.
20. Najean Y., Rain J. D., Billotey C. Epidemiological data in polycythemia vera: a study of 842 cases. *Hematol. Cell. Ther.* 1998; 40: 159—165.
21. Brubaker L. H., Wasserman L. R., Goldberg J. D. et al. Increased prevalence of polycythemia vera in parents of patients on polycythemia vera study group protocols. *Am. J. Hematol.* 1984; 16: 367—373.
22. Landgren O., Goldin L. R., Kristinsson S. Y. et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24577 first-degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood.* 2008; 112 (6): 2199—2204.
23. Ma X., Vanasse G., Cartmel B. et al. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 359—362.
24. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 656—664.
25. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003; 88 (01): 13—18.
26. Teofili L., Foa R., Giona F., Larocca L. M. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica.* 2008; 93 (2): 169—172.
27. Modan B. The epidemiology of polycythemia vera. In: Wasserman L. R., Berk P. D., Berlin N. I., eds. Polycythemia vera and myeloproliferative disorders. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995: 140—146.
28. Kaplan S. D. Update of a mortality study of workers in petroleum refineries. *J. Occup. Med.* 1986; 28: 514—516.
29. Hayes R. B., Blair A., Stewart P. A. et al. Mortality of U. S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Industr. Med.* 1990; 18: 641—652.
30. Caldwell G. G., Kelley D. B., Heath C. W. Jr., Zack M. Polycythemia vera among participants of a nuclear weapons test. *J.A.M.A.* 1984; 252: 662—664.
31. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 174—194.
32. James C., Ugo V., Le Couedic J. P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144—1148.
33. Baxter E. J., Scott L. M., Campbell P. J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054—1061.
34. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (17): 1779—1790.
35. Levine R. L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005; 7: 387—397.
36. Zhao R., Xing S., Li Z. et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 22 788—22 792.
37. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6: 372—375.
38. Prchal J. F., Axelrad A. A. Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 1382.
39. Jamieson C. H. M., Gotlib J., Durocher J. A. et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103 (16): 6224—6229.
40. Bartram C. R., de Klein A., Hagemeijer A. et al. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983; 306: 277—280.
41. Lugo T. G., Pendergast A. M., Muller A. J., Witte O. N. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079—1082.
42. Buttner C., Henz B. M., Welker P. et al. Identification of activating c-kit mutations in adult-, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: a possible explanation for divergent clinical behavior. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 1227—1231.

43. **Golub T. R., Barker G. F., Lovett M., Gilliland D. G.** Fusion of PDGF receptors beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77: 307—316.
44. **Xiao S., Nalabolu S. R., Aster J. C.** et al. FGFR1 is fused with a novel zinc-finger gene, ZNF198, in the t(8;13) leukemia/lymphoma syndrome. *Nature Genet.* 1998; 18: 84—87.
45. **Cools J., DeAngelo D. J., Gotlib J.** et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1201—1214.
46. **Kralovics R., Guan Y., Pechal J. T.** Acquired uniparental disomy of chromosome 9p is a frequent stem cell defect in polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 229—236.
47. **Roder S., Steimle C., Meinhardt G., Pahl H. L.** STAT3 is constitutively active in some patients with polycythemia rubra vera. *Exp. Hematol.* 2001; 29: 694—702.
48. **Ugo V., Marzac C., Teyssandier I.** et al. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2004; 32: 179—187.
49. **Campbell P. J., Green A. R.** The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (23): 2452—2466.
50. **Vannucchi A. M.** Insights into pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5: 177—184.
51. **Рукавицын О. А., Поп В. П.** Хронические лейкозы. М.; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2004.
52. **Barosi G., Mesa R. A., Thiele J.** et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 2008; 22: 437—438.
53. **Levine R. L., Pardanani A., Tefferi A., Gilliland D. G.** Role of the JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat. Rev. Cancer.* 2007; 7: 673—683.
54. **Bumm T. G., Elsea C., Corbin A. S.** et al. Characterization of murine JAK2V617F-positive myeloproliferative disease. *Cancer Res.* 2006; 66: 11 156—11 165.
55. **Wernig G., Mercher T., Okabe R.** et al. Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood* 2006; 107: 4274—4281.
56. **Sergeyeva A., Gordeuk V. R., Tokarev Y. N.** et al. Congenital polycythemia in Chuvashia. *Blood* 1997; 89: 2148—2154.
57. **Gordeuk V. R., Stockton D. W., Pechal J. T.** Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Haematologica* 2005; 90: 109—116.
58. **Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A.** et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114 (5): 937—951.
59. **Diehn F., Tefferi A.** Pruritis in polycythemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 619—621.
60. **Pieri L., Bogani C., Guglielmelli P.** et al. The JAK2 V617F mutation induce constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2009; 94 (11): 1537—1545.
61. **Michiels J. J., Berneman Z., van Bockstarle D.** et al. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 174—207.
62. **Гончаров Я. П., Гусева С. А., Скрипеч О. В.** и др. Особенности костно-мозгового кроветворения при истинной полицитемии в эритремической стадии. *Укр. журнал гематол. и трансфузиол.* 2003; 4 (3): 14—19.
63. **Thiele J., Kvasnicka H. M., Zankovich R., Diehl V.** The value of bone marrow histology in differentiating between early stage polycythemia vera and secondary (reactive) polycythemia. *Haematologica* 2001; 86 (4): 368—374.
64. **Wasserman L. R.** The management of polycythemia vera. *Br. J. Haematol.* 1971; 21: 371—376.
65. **Campbell P. J., Green A. R.** Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *Hematology (Am. Soc. Hematol.)* 2005; 201—208.
66. **Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R.** et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2224—2232.
67. **Tefferi A.** Primary myelofibrosis. *Cancer Treat. Res.* 2008; 142: 29—49.
68. **Landolfi R., Marchioli R., Kutti J.** et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 114—124.
69. **De Stefano V., Za T., Rossi E.** et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008; 93 (3): 372—380.
70. **Chait Y., Condat B., Cazals-Hatem D.** et al. Prevalence of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 553—560.
71. **Cervantes F., Passamonti F., Barosi G.** Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008; 22: 905—914.
72. **Berk P. D., Goldberg J. D., Donovan P. B.** et al. Therapeutic recommendations polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin. Hematol.* 1986; 23: 132—143.
73. **Elliott M. A., Tefferi A.** Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 275—290.
74. **Harrison C. N.** Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. In: *Hematology (Am. Soc. Hematol.)* 2005; 409—415.
75. **Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T.** et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109 (6): 2446—2452.
76. **Finazzi G., Caruso V., Marchioli R.** et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105 (7): 2664—2670.
77. **Barbui T.** The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin. Hematol.* 2004; 41: 15—17.
78. **Finazzi G., Barbui T.** How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109 (12): 5104—5111.
79. **Finazzi G., Barbui T.** The treatment of polycythemia vera. *Intern. Emerg. Med.* 2007; 2: 13—18.
80. **Patrono C., Garcia-Rodriguez L. A., Landolfi R.** et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2373—2383.
81. **Marchioli R., Finazzi G., Marfisi R. M.** et al. Clinical trials in myeloproliferative disorders: looking forward. *Semin. Hematol.* 2005; 42: 259—265.
82. **Silver R. T., Fruchtman S. M., Feldman E. J.** et al. Imatinib mesylate (Gleevec) is effective in the treatment of polycythemia vera: a multi-institutional clinical trial. *Blood* 2004; 104: 189a.
83. **Jones A. V., Silver R. T., Waghorn K.** et al. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. *Blood* 2006; 107 (8): 3339—3341.
84. **Silver R. T.** Interferon alpha2b: a new treatment for polycythemia vera. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1091—1092.
85. **Гусева С. А., Гончаров Я. П., Петруша А. О.** Интерферонотерапия при истинной полицитемии: проблемы и достижения. *Укр. журн. гематол. и трансфузиол.* 2005; 5: 16—22.
86. **Lengfelder E., Berger U., Hehlmann R.** Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann. Hematol.* 2000; 79: 103—109.
87. **Silver R. T.** Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer* 2006; 107: 451—458.
88. **Kiladjian J.-J., Cassinat B., Chevret S.** et al. Pegylated interferon-alpha-2a induces complete hematologic and molecular response with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112 (8): 3065—3072.
89. **Barbui T., Finazzi G.** Myeloproliferative diseases in pregnancy and other management issues. In: *Hematology (Am. Soc. Hematol.)* 2006; 246—252.
90. **Spivak J. L.** Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 300—306.
91. **Wadleigh M., Tefferi A.** Preclinical and clinical activity of ATP mimetic JAK2 inhibitors. *Clin. Ad. Hematol. Oncol.* 2010; 8 (8): 557—563.
92. **Pardanani A., Hook J., Lasho T.** et al. TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potentially inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations. *Leukemia* 2007; 21: 1658—1668.
93. **Mesa R. A., Niblack J., Wadleigh M.** et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109: 68—76.
94. **Baffert F., Regnier C. H., De Pover A.** et al. Potent and selective inhibition of polycythemia by the quinoxaline JAK2 inhibitor NVP-BSK805. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9 (7): 1945—1955.

Поступила 24.02.11