

Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные)

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье приведены данные обзора литературы и собственного многолетнего опыта диагностики и лечения истинной полицитемии (ИП). Представлены результаты внедрения последних достижений в области изучения патогенеза, ведущим механизмом которого является активация сигнального пути JAK-STAT, в подавляющем большинстве случаев обусловленная мутацией гена JAK2, новейших разработок в диагностике и терапии ИП. Приведены материалы собственных наблюдений эпидемиологии, клинических проявлений, результатов обследования и лечения 252 больных ИП. Наиболее частыми проявлениями заболевания в момент диагностики ИП были: плетора, головная боль, головокружение, слабость, кожный зуд. Описаны диагностические критерии, прогностическая шкала риска развития тромбозов. Частота развития тромбозов в исследуемой группе больных ИП составила в целом 11,1 %, в том числе инфаркты миокарда—3,6 %, острые нарушения мозгового кровообращения—5,2 %. Частота тромбозов статистически значимо различалась в различных прогностических группах: от 2,6 % в группе больных с низким риском тромбозов до 20,6 % в группе с высоким риском. Представлен используемый авторами персонализированный алгоритм терапии ИП. Изложены особенности применения различных методов лечения, результаты использования таргетных препаратов (ингибиторов янускиназы).

Ключевые слова: истинная полицитемия, мутация в гене янускиназы, JAK2V617F, прогностические шкалы, тромбозы, персонализированная терапия, алгоритм, руксолитиниб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42

All we know about polycythemia vera: literature review and own experience

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

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16, 2nd Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia

The literature review and own long-term polycythemia vera diagnosis and treatment experience are presented in this article. The results of newest advances in pathogenesis description, modern diagnostic techniques and treatment modalities in polycythemia vera are included. The JAK-STAT signal pathway activation now recognized as main pathogenesis mechanism of polycythemia vera. In this case this activation caused almost exclusively by JAK2 gene mutations. Authors demonstrate their own data about epidemiology, clinical signs and diagnostic and treatment results of 252 polycythemia vera patients. The most frequent clinical symptoms at diagnosis were: plethora, headache and dizziness, fatigue, pruritus. Diagnostic criteria and thrombotic complications prognostic scale are presented. The thrombosis frequency in this polycythemia vera patients group was 11.1 %. It was included 3.6 % of myocardial infarctions and 5.2 % of strokes. The thrombotic complications rates statistically differed in various prognostic groups. For example, from 2.6 % in low-risk group to 20.6 % in high-risk thrombosis group. The used personalized polycythemia vera management algorithm is listed. The treatment methods features, target drugs (Janus kinases inhibitors) trials results are discussed.

Key words: polycythemia vera, Janus kinase gene mutations, JAK2V617F, prognostic scales, thrombosis, personalized treatment, algorithm, ruxolitinib

Введение

Истинная полицитемия (ИП) — миелопролиферативное злокачественное клональное новообразование с поражением гемопоэтической стволовой клетки, характеризующееся избыточной пролиферацией клеток эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной направленности с последующим развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботических осложнений и исходом во вторичный миелофиброз или бластную трансформацию [1, 2]. Заболевание отличается прогрес-

сирующим течением, неуклонным возрастанием количества циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышением гематокрита и спленомегалией.

Для описания данного заболевания использовали различные термины: красная эритремия, истинная эритремия, болезнь Вакеза и др. [3–6]. Наибольшее распространение получило название «истинная полицитемия».

Впервые как самостоятельное заболевание ИП описана в 1892 г. Louis Henri Vaquez, который, занима-

ясь изучением болезней сердца, выделил форму цианоза с постоянным эритроцитозом [7]. В 1903 г. William Osler предположил, что основой патогенеза ИП является повышение активности костного мозга. Также следует упомянуть William Dameshek, который выделил группу миелопролиферативных заболеваний, включающую и ИП [8].

Частота встречаемости ИП, по данным зарубежных регистров, составляет 1–1,9 на 100 тыс. населения [9, 10]. При анализе 10-летней динамики заболеваемости ежегодная первичная заболеваемость ИП в Санкт-Петербурге колебалась от 0,5 до 1,15, в среднем 0,83 на 100 тыс. населения. Медиана возраста на момент диагностики равнялась 59 годам (колебания от 20 до 86 лет). В детском и молодом возрасте ИП встречается редко. Женщины болеют в 1,4 раза чаще [11, 12].

Этиология и патогенез

Причина возникновения ИП неизвестна. Наиболее вероятен генез заболевания, когда предрасположенность к болезни реализуется под влиянием внешних факторов, воздействующих на интактный геном и приводящих к малигнизации клетки [1, 13, 14]. При наличии родственников, больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН), может иметь место наследственная предрасположенность. Относительный риск развития ИП у родственников больных МПН составляет 5,7 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,5–9,1) и может быть ассоциирован с носительством 46/1 гаплотипа гена *JAK2* [15]. Одним из ключевых моментов в патогенезе ИП считается активация сигнального пути JAK-STAT (рис. 1), задействованного в передаче цитокинового сигнала в ядро клетки с целью стимуляции пролиферации. Первич-

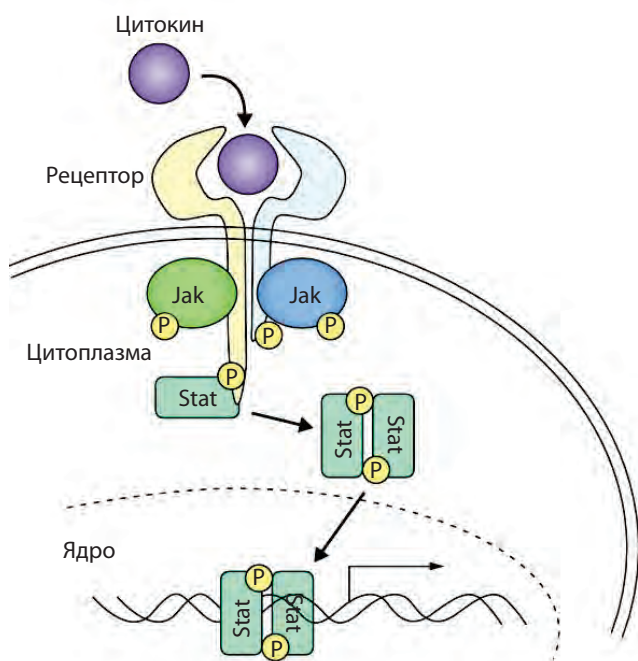


Рис. 1. Схема сигнального пути JAK-STAT [14]

ное поражение генома, приводящее к его малигнизации при ИП, неизвестно, хотя подавляющее большинство (95 %) больных ИП имеют точечную мутацию *JAK2V617F* в гене киназы — передатчика сигнала (*JAK2*) с рецепторов цитокинов [16–19] или, более редко, в 12-м экзоне *JAK2* (4 %) [20, 21]. Указанные мутации хотя и являются специфичными для ИП, но имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

Мутации *JAK2* обнаруживаются в полипотентных стволовых клетках — общих предшественниках миело- и лимфопоэза. Однако для активации пролиферации посредством сигнального пути JAK-STAT требуется совместная экспрессия с рецепторами цитокинов 1-го типа: эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и тромбопоэтина. Этот аргумент служит объяснением того факта, что при наличии *JAK2V617F* гиперплазия миелоидного ряда кроветворения происходит при отсутствии изменений в лимфопоэзе, несмотря на наличие в лимфоидных клетках той же мутации в гене *JAK2* [22].

Таким образом, большинство больных ИП являются гетерозиготными по одной нуклеотидной соматической мутации в гене *JAK2*-тирозинкиназы, которая в норме активируется эритропоэтином через рецепторы к нему на поверхности клетки, вследствие чего происходит стимуляция эритропоэза, благодаря контролю за процессами пролиферации, апоптоза и дифференциации эритроидных клеток. Вместе с тем нельзя считать мутацию *JAK2V617F* специфичной только для ИП, так как она обнаруживается и у больных с другими миелопролиферативными неоплазиями, миелодиспластическим синдромом [23].

Гиперплазия кроветворения при ИП может сопровождаться патологической продукцией цитокинов, приводящей к вторичному воспалению и изменениям стромы костного мозга. Цитокинами, вовлеченными в этот процесс, являются трансформирующий фактор роста β (TGF- β) миелоидных предшественников, ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), которые могут приводить к развитию вторичного миелофиброза, остеосклероза и усилению процессов ангиогенеза [24].

Клинические проявления

Наиболее частыми симптомами болезни являются головные боли, слабость, кожный зуд, боли в суставах, нарушение концентрации внимания, жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног. У больных кожа имеет красно-вишневый цвет, особенно выраженный на лице, шее, кистях. Глаза как бы налиты кровью, конъюнктивы глаз гиперемированы. Губы и язык синевато-красного цвета. Ухудшение кровообращения в органах и тканях вызывает у больных жалобы на усталость, головокружение, шум в ушах, утомляемость, одышку, мелькание мушек перед глазами, нарушение зрения.

Артериальное давление часто повышено, причиной чего может быть компенсаторная реакция сосудистого русла на увеличение вязкости крови. Ускоряется прогрессирование сердечной недостаточности и кардиосклероза. Кожный зуд, характерный признак ИП, усиливается после купания в теплой воде, что связано, возможно, с высвобождением гистамина, серотонина и простагландинов [25–27]. Эритромелалгии, сопровождающиеся поражением кожи и появлением багровых цианозных пятен и акроцианоза, обусловлены нарушением микроциркуляции на фоне повышения гематокрита и количества тромбоцитов. Многие больные жалуются на упорные боли в суставах, особенно на фоне сопутствующих варикозной болезни, облитерирующего эндартериита. Артралгии могут быть обусловлены нарушением микроциркуляции из-за увеличения вязкости крови и вторичной подагры. Уровень мочевой кислоты часто повышен в результате разрушения избыточного объема клеточной массы, что обуславливает клиническую картину подагры с суставными болями, артритом, мочекаменной болезнью, внесуставным отложением мочевой кислоты (тофусами).

Размеры печени и селезенки увеличены. В начальной стадии заболевания их увеличение обусловлено чрезмерным кровенаполнением. В дальнейшем при развитии очагов экстрамедуллярного кроветворения размеры селезенки прогрессивно увеличиваются. У 10–15 % больных ИП наблюдается наличие язв двенадцатиперстной кишки, реже — желудка, что связано с тромбозами мелких сосудов и трофическими нарушениями в слизистой оболочке, ведущими к проникновению *Helicobacter pylori* [28].

Основным риском для больных ИП является развитие тромбозов и тромбоземболий, которые ранее были основными причинами смертельных исходов. Главными причинами тромбоземболических осложнений при ИП служат повышение вязкости крови, увеличение количества тромбоцитов, а также изменение сосудистой стенки. Эти факторы приводят к нарушениям кровообращения в венах нижних конечностей, мозговых, коронарных и селезеночных сосудах. Причины, способствующие развитию тромбозов при ИП, можно разделить на 2 группы:

- факторы, обусловленные самим патологическим процессом: тромбоцитоз, лейкоцитоз, биохимические и функциональные отклонения в тромбоцитах, активация факторов свертывания крови, наличие мутации *JAK2V617F* и высокая аллельная нагрузка;
- индивидуальные особенности больного: возраст, образ жизни, тромбозы в анамнезе, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наследственно-генетические факторы (тромбофилия), диабет, гипертоническая болезнь.

Еще одна причина возникновения тромбозов — спонтанная агрегация тромбоцитов, обусловленная множественным их взаимодействием друг с другом и с лейкоцитами [29].

При установлении диагноза наличие тромбозов отмечается у 12–39 % больных ИП. В последующем по мере прогрессирования болезни они возникают еще у 10–25 % пациентов [30–32]. Вероятность развития клинически значимых тромбозов составляет от 1,8 до 10,9 % больных в год в зависимости от факторов риска [33]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск заболевания составляет 14 % при длительности ИП 10 лет [30]. Доля летальных исходов больных ИП с тромбозами колеблется от 11 до 70 % [30–32, 34–37]. При ИП формирование сгустков крови чаще происходит в артериях, чем в полости вен. Наиболее часто процесс происходит в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки, затем инфаркты миокарда и окклюзия периферических артерий) [32, 36]. Большинство венозных тромбозов при ИП возникает в системах вен нижних конечностей или легких, а также воротной и печеночных вен. Факторами риска этого заболевания при ИП являются наследственные и приобретенные тромбофилические состояния, такие как лейденская мутация и повышенный уровень гомоцистеина [38].

Наряду с повышенной активностью системы гемостаза и склонностью к тромбообразованию у 1,7–20,0 % больных ИП могут наблюдаться кровотечения. Геморрагический синдром обычно проявляется в виде экхимозов, носовых и десневых кровотечений, меноррагий [39]. Желудочно-кишечные кровотечения часто связаны с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК). Нередко такие кровотечения бывают массивными и требуют госпитализации для проведения трансфузий эритроцитов. Также кровотечения могут быть связаны с качественными и количественными дефектами тромбоцитов и/или вторичным синдромом Виллебранда [40].

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления у 252 больных, находящихся под наблюдением Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ), представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические проявления ИП на момент диагностики заболевания [11]

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

Морфологические и лабораторные проявления

В начале заболевания в клиническом анализе крови количество эритроцитов и содержание гемоглобина повышено при нормальных уровнях лейкоцитов и тромбоцитов. В дебюте заболевания у 19 % (48 из 252) наблюдавшихся нами больных было обнаружено значительное увеличение количества эритроцитов до $6-8 \times 10^{12}/л$ и повышение уровня гемоглобина до 160–190 г/л, а также гематокрита до 60 % и выше. В дальнейшем прогрессивно увеличиваются масса циркулирующих эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, а также число лейкоцитов (иногда до $15 \times 10^9/л$) и тромбоцитов. Лейкоцитарная формула характеризуется выраженным нейтрофилезом, нередко со сдвигом влево до единичных метамиелоцитов и миелоцитов. Выраженный в различной степени тромбоцитоз также считается характерным признаком ИП. Скорость оседания эритроцитов, как правило, снижена. Аспират костного мозга не всегда дает полное представление об интенсивности гемопоэза вследствие разбавления кровью. Трепанобиопсия костного мозга дает значительно больше информации для диагноза ИП. Типичными находками являются гиперклеточность и трехростковая гиперплазия (панмиелоз) с наличием аномальных мегакариоцитов и уменьшение жировой ткани. Мегакариоциты отшнуровывают огромное количество тромбоцитов. Обычно ИП выявляется во время пролиферативной фазы, когда уровень эритроцитов высокий, также часто обнаруживается гипертромбоцитоз. У большинства больных ИП уровень эритропоэтина в сыворотке крови снижен. При исследовании колониеобразующей способности миелокариоцитов наблюдается спонтанный рост колоний клеток в среде без добавления ростовых факторов — реализация независимой активации сигнального пути JAK-STAT пролиферации клеток. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов в норме. Содержание С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы остается в пределах нормальных значений. Уровни фибриногена и фактора Виллебранда часто снижены.

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

Развитие ретикулинового и коллагенового фиброзов костного мозга свидетельствует о переходе заболевания в стадию постполицитемического миелофиброза со снижением уровня гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, сдвигом в лейкоцитарной формуле влево до бластных элементов. Повышается уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — маркера опухолевой прогрессии. Увеличивается также продуцирование фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 (ИЛ-6), что является симптомом опухолевой интоксикации. Нарастает

выраженность гепатоспленомегалии, нередко с проявлениями портальной гипертензии.

Хромосомные аномалии могут выявляться у 20–30 % больных ИП. Наиболее часто наблюдаются делеция длинного *q*-плеча 20-й хромосомы, трисомия 9-й хромосомы [41]. При переходе ИП в стадию постполицитемического миелофиброза частота развития aberrаций кариотипа увеличивается. Частичная или полная трисомия длинного *q* плеча 1-й хромосомы выявляется у 70 % больных. При этом формировать ее может генетический материал хромосом 1, 6, 7, 9, 13–16, 19 и Y. Не исключается взаимосвязь указанных изменений с лейкозогенным эффектом длительного воздействия использованных при лечении цитостатиков [42].

Молекулярно-генетические маркеры высокоспецифичны для ИП: мутация *JAK2V617F* выявляется у 95 % больных [16–19]. Значительно реже (4 %) встречаются мутации в 12-м экзоне гена *JAK2* [20, 21]. У отдельных больных наблюдались мутации в гене *LNK* белка SH2B3, между кодонами 208 и 234 [22], или мутации в генах семейства супрессоров сигнала цитокинов *SOC*, наиболее часто *SOC3* [43], или гиперметилирование CpG-участков в генах *SOC1* и *SOC3* [44]. При прогрессировании заболевания и формировании постполицитемического миелофиброза мутации появляются в генах, включающих эпигенетические механизмы: *EZH2* у 31 % больных и *TET2* у 16 % пациентов [45].

Гистологическая картина трепанобиоптатов костного мозга при ИП характеризуется гиперплазией всех трех миелоидных клеточных линий с преимущественным увеличением мегакариоцитов. При иммуногистохимической окраске выявляются ацидофильно окрашенные нейтрофильные клетки, базофильные ядросодержащие предшественники эритропоэза и рассеянные кластеры мегакариоцитов различных размеров. В стадии постполицитемического миелофиброза наблюдается снижение клеточности костного мозга с немногочисленными рассеянными островками эритропоэза, патологически измененными мегакариоцитами и значительным расширением структур стромы костного мозга. При специфической окраске отмечается формирование пучков коллагена и ретикулина с развитием остеосклероза и рассеянными малочисленными мегакариоцитами (рис. 2) [13].

Среди методов диагностики миелопролиферативных новообразований одно из ведущих мест занимает гистологическая оценка степени фиброза костного мозга по стандартной шкале Европейского консенсуса патоморфологов по оценкам клеточности и фиброза костного мозга [46], которые представлены ниже:

MF-0 — редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;

MF-1 — неплотная сеть ретикулина с множеством пересечений, особенно в периваскулярных зонах;

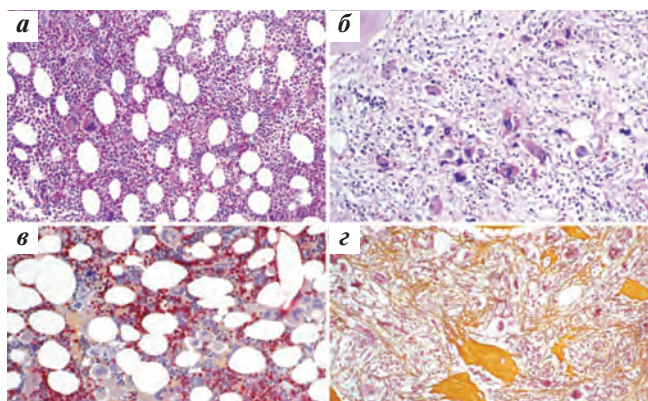


Рис. 2. Микрофотографии костного мозга при истинной полицитемии (а, в — хроническая фаза ИП; б, г — постполицитемический миелофиброз) [13]

MF-2 — диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями, изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом;

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

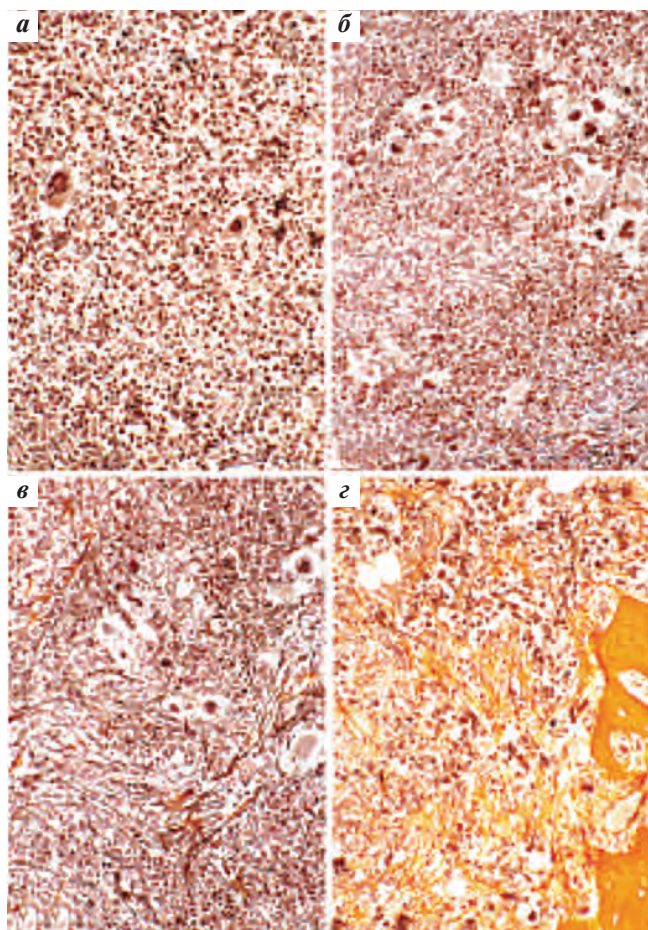


Рис. 3. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы Европейского консенсуса патоморфологов (а — MF-0; б — MF-1; в — MF-2; г — MF-3) [46]

В хронической фазе ИП, в отличие от постполицитемического миелофиброза и первичного миелофиброза, степень фиброза не должна быть более MF-1. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням Европейского консенсуса патоморфологов по оценкам клеточности и фиброза костного мозга, представлены на рис. 3.

Классификация истинной полицитемии

Принято выделять 4 стадии ИП [1, 5].

I (начальная) стадия ИП характеризуется гиперплазией клеточного состава костного мозга без наличия признаков фиброза. Со стороны периферической крови преимущественно наблюдается увеличение количества циркулирующих эритроцитов и уровня гемоглобина. Клинические проявления в основном связаны с плеторой и повышенной вязкостью крови — акроцианоз, эритромелалгии, кожный зуд, повышение артериального давления. Усугубляется также течение ишемической болезни сердца, других заболеваний, связанных с нарушением микроциркуляции;

IIА стадия — эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови помимо увеличения числа эритроцитов и содержания гемоглобина наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз, иногда со сдвигом в лейкоцитарной формуле до единичных миелоцитов, базофилия и тромбоцитоз. В костном мозге отмечается выраженная гиперплазия всех трех миелоидных ростков со значительным мегакариоцитозом и нередко наличием ретикулинового фиброза. Наблюдается гепатоспленомегалия, обусловленная в основном секвестрацией избыточной клеточной массы. Часто встречаются тромбоэмболические осложнения, на фоне которых подчас устанавливают диагноз ИП.

IIБ стадия — эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения. В результате развития вторичного гиперспленизма количество эритроцитов и тромбоцитов может снизиться. В лейкоцитарной формуле постепенно увеличивается сдвиг влево до незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает ретикулиновый фиброз и появляются очаги коллагенового фиброза. Независимо от влияния лекарственных препаратов постепенно снижаются показатели эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о постепенном переходе патологического процесса в III стадию.

III стадия постполицитемического миелофиброза (анемическая). Наблюдается прогрессирующее снижение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина. В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Появляются симптомы опухолевой интоксикации, присоединяются инфекционные геморрагические осложнения.

Еще одним вариантом ИП является исход в фазу бластной трансформации и развития бластного криза. Бластный криз при ИП может развиваться как *de novo*, так и после развития вторичного миелодиспластического синдрома [47]. Вероятность прогрессирования болезни в фазу бластной трансформации составляет 0,34 % в год в течение первых 5 лет с увеличением до 1,1 % ежегодно при продолжительности заболевания более 10 лет [33]. У больных ИП, наблюдавшихся в РосНИИГТ, частота развития постполицитемического миелофиброза составила 5,7 % в течение 10 лет [11].

Диагностические критерии и дифференциальная диагностика истинной полицитемии

Для верификации диагноза ИП в 2008 г. ВОЗ рекомендовала использовать в широкой клинической практике большие и малые диагностические критерии [2, 48].

Большие критерии:

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

Малые критерии:

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

Диагноз ИП считается достоверным при наличии 2 больших критериев и 1 малого или первого большого критерия и 2 малых.

В настоящее время разработаны новые диагностические критерии ИП, которые в 2014 г. были направлены на рассмотрение ВОЗ [49]. Теперь они включают 3 больших и 1 малый критерий.

Большие критерии:

- уровень гемоглобина > 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин или гематокрит более 49 % у мужчин и более 48 % у женщин;
- обнаружение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например в 12-м экзоне гена *JAK2*;
- трехлинейная гиперплазия эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кост-

ного мозга с полиморфными мегакариоцитами по данным трепанобиопсии.

Малый критерий:

- уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы.

В отличие от редакции критериев 2008 г. гистологические признаки из малых критериев перенесены в группу больших и исключен критерий спонтанного роста колоний.

Диагноз ИП в этом варианте верифицируется при наличии 3 больших или первых 2 больших и малого критериев.

Дифференциальный диагноз ИП следует проводить со многими состояниями, характеризующимися увеличением количества эритроцитов в периферической крови. Причины развития вторичных эритроцитозов перечислены в табл. 2. Наиболее часто встречающиеся отличительные признаки вторичного эритроцитоза и ИП представлены в табл. 3 [50]. Определенную помощь в проведении дифференциальной диагностики между истинной полицитемией и вторичными эритроцитозами может оказать алгоритм проведения дифференциального диагноза, представленный на рис. 4 [48].

Определение прогноза тромботических осложнений

Факторами риска развития тромбозов у больных ИП чаще всего являются их возраст и наличие в анамнезе тромбозов [51], а также величина аллельной нагрузки *JAK2V617F* [52], лейкоцитоз более 15×10^9 /л [53], женский пол [54], сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, циркулирующие микроцители [55] и др.

В клинической практике в последние годы широко используется международная шкала риска развития тромбозов, разработанная R. Marchioli и соавт. [33]. Данная шкала включает 2 статистически значимых фактора: возраст старше 65 лет и наличие тромбозов в анамнезе (табл. 4).

Использование представленной шкалы позволяет выбрать адекватную стратегию профилактики тромботических осложнений, составляющих риск инвалидизации и смерти больных ИП [56].

При анализе результатов обследования 252 больных истинной полицитемией, наблюдавшихся в РосНИИГТ, при диагностике было отмечено: число эритроцитов варьировало от $5,22 \times 10^{12}$ /л до $10,29 \times 10^{12}$ /л (в среднем $7,22 \times 10^{12}$ /л); уровень гемоглобина колебался в пределах 134–256 г/л (медиана 187 г/л); гематокрит у мужчин равнялся в среднем 59,2 %, у женщин — 58,6 %. Количество лейкоцитов более $9,0 \times 10^9$ /л было обнаружено у 166 (66 %) из 252

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

Таблица 2. Причины вторичного эритроцитоза [50]

Механизм возникновения	Состояние
Снижение объема плазмы (относительный эритроцитоз)	<p><i>Острое</i></p> Длительная рвота или диарея Ожоги тяжелой степени Длительная лихорадка Диабетический кетоацидоз <p><i>Хроническое</i></p> Длительное неадекватное использование диуретиков Синдром Гайсбека (умеренное повышение гематокрита без эритроцитоза у мужчин-курильщиков среднего возраста с ожирением и гипертензией)
Реактивное повышение уровня эритропоэтина	Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения Курение Проживание в условиях высокогорья Апноэ во время сна Ожирение, сочетанное с апноэ во время сна Побочный эффект лекарств (андрогены и кортикостероиды) Допинг (введение препаратов эритропоэтина) Профессиональная деятельность или спортивная активность в условиях гипоксии (летный состав, подводники, аквалангисты, водолазы, альпинисты, горнолыжники, кочегары, персонал криобанков и пр.)
Патологическое повышение уровня эритропоэтина	Карцинома почки Неопухолевые заболевания почек (кисты, гидронефроз, выраженный стеноз почечной артерии) Гепатоцеллюлярная карцинома Фибромиома матки Менингиома Гемангиобластома мозжечка Другие опухоли (опухоль Вильмса, рак яичников, карциноид, аденома гипофиза)

Таблица 3. Отличительные особенности вторичного эритроцитоза и ИП

Признаки	Вторичный эритроцитоз	ИП
Симптомы эритромелалгии	Отсутствуют	Есть
Размеры селезенки	Не увеличены	Нормальные или увеличены
Размеры печени	Не увеличены	Нормальные или увеличены
Объем плазмы	Нормальный	Нормальный или увеличен
Количество эритроцитов	Увеличено	Увеличено
Число тромбоцитов	Норма	Увеличено
Содержание гистамина в крови	Норма	Увеличено
Содержание эритропоэтина в крови	Повышено	В норме или понижено
Содержание железа в сыворотке крови	В норме	Понижено
Содержание витамина В ₁₂ в сыворотке крови	Не увеличено	Повышено
Число лейкоцитов	Не увеличено	Повышено
Базофилия	Нет	Может наблюдаться
Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах	Норма	Норма или повышена
Миелограмма	Эритроидная гиперплазия	Панмиелоз
Хромосомные аномалии	Нет	Могут выявляться
Эндогенное образование колоний предшественников эритробластов <i>in vitro</i> без добавления эритропоэтина	Нет	Есть

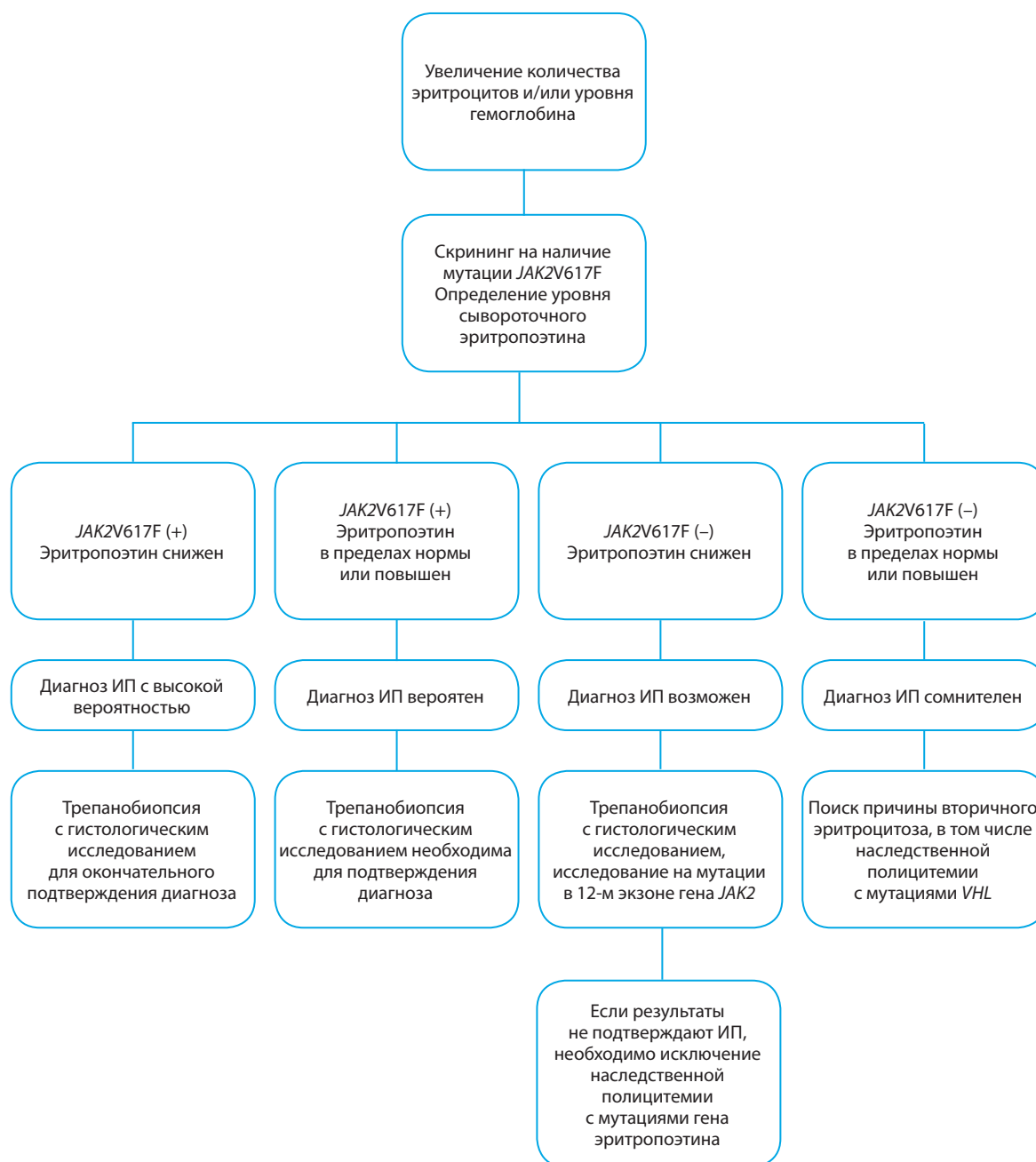


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики при увеличении количества эритроцитов и/или уровня гемоглобина [71]

Таблица 4. Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП [33]

Фактор	Риск развития тромбозов	Частота развития тромбозов, % в год
Возраст < 65 лет Отсутствие тромбозов в анамнезе	Низкий	2,5
Возраст ≥ 65 лет Отсутствие тромбозов в анамнезе	Промежуточный	4,9
Возраст < 65 лет Тромбозы в анамнезе		5,0
Возраст ≥ 65 лет Тромбозы в анамнезе	Высокий	10,9

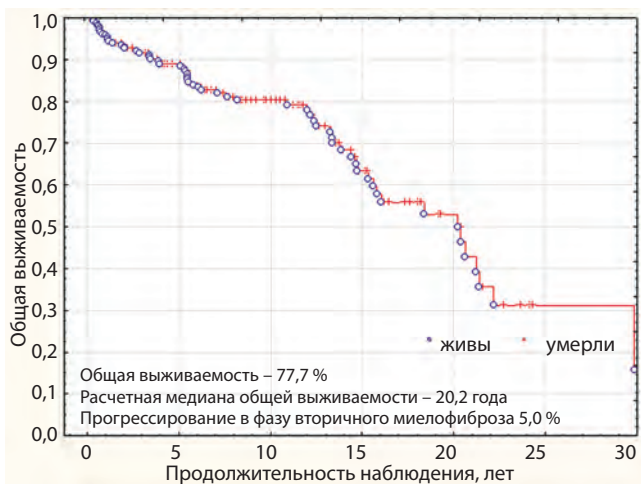


Рис. 5. Общая выживаемость больных ИП [11]

больных, тромбоциты выше $400 \times 10^9/\text{л}$ выявлены у 154 (61 %) пациентов. При гистологическом исследовании костного мозга у 230 (91,4 %) больных признаки фиброза не были обнаружены, 1-я степень ретикулинового фиброза (MF-1) определялась у 7 (2,9 %) и 2-я (MF-2) — у 15 (5,7 %) больных соответственно.

Цитогенетические исследования, проведенные у 18 больных ИП, не выявили наличия хромосомных aberrаций. Мутация *JAK2V617F* наблюдалась у 74 (97,7 %) из 76 обследованных больных, мутации *JAK2* в 12-м экзоне обнаружены у 2 (2,3 %) из 76 обследованных больных.

Доля больных, перенесших тромбозы (28 из 252), составила 11,1 %, в том числе 9 (3,6 %) — с инфарктом миокарда и 13 (5,2 %) — с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Риски развития тромбозов статистически значимо различались у больных, разделенных на группы в соответствии с прогностической шкалой. В группе низкого риска частота тромбозов составила 2,6 %, промежуточного риска — 7,8 % и высокого риска — 20,6 %.

Общая 10-летняя выживаемость больных ИП составила 77,7 %, расчетная медиана общей выживаемости — 20,2 года (рис. 5). У 56 из 252 больных зарегистрированы летальные исходы. Прогрессирование в фазу вторичного (постполицитемического) миелофиброза отмечено у 12 (5,0 %) больных [11].

Терапия истинной полицитемии

Цель терапии ИП — профилактика тромботических осложнений, купирование симптомов заболевания, снижение риска развития нарушений микроциркуляции для улучшения качества жизни. Сдерживание прогрессирования болезни достигается средствами циторедуктивной терапии и таргетными препаратами — ингибиторами янускиназ. Профилактика тромбозов и нарушений микроциркуляции обеспечивается применением антиагрегантов и сосудистых препаратов.

Циторедуктивная терапия назначается при клинически значимых отклонениях показателей крови, обуславливающих риск развития тромботических осложнений. Обычно их целесообразно корректировать при повышении гематокрита более 50 %, лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$. Доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне гематокрита ниже 45 % [51]. У части больных молодого возраста при низком риске сосудистых осложнений коррекция показателей крови может проводиться с помощью эритроцитафереза. Медикаментозная циторедукция при ИП проводится в виде монокимиотерапии, интерферонотерапии или их сочетанного использования. В фазе бластного криза лечение осуществляется по программам терапии острого лейкоза с учетом возраста и коморбидности больных.

В начальной стадии болезни пациенту проводится симптоматическая терапия, направленная на контроль выраженных симптомов, профилактику тромбозов с помощью антиагрегантов и купирование проявлений сопутствующих заболеваний (нормализация артериального давления, уровня глюкозы в крови и т.д.). При наличии клинических признаков нарушений микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения конечностей) проводится удаление избыточной массы эритроцитов (гемоэксфузия или эритроцитаферез) до нормализации уровня гематокрита.

Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения больных, являются [57]:

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

Методы лечения больных ИП можно разделить на несколько групп:

- профилактика тромботических осложнений;
- механическое удаление клеточной массы (гемоэксфузия, эритроцитаферез);
- циторедуктивная медикаментозная терапия;
- таргетная терапия;
- лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Профилактика тромботических осложнений

Усилия по предупреждению тромбозов при ИП должны быть направлены на снижение факторов, способствующих ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, гиперхолестеринемии, ожирения, а также нормализацию образа жизни, физической активности и т.д. Применение высокоэффективных гиполипидемических препаратов

может значительно снизить проявления атеросклероза, являющегося одним из ведущих факторов тромбообразования. Снижение активности агрегации тромбоцитов традиционно проводится с помощью постоянного приема больными ингибиторов каскада арахидоновой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов. Чаще всего для этого назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в малых дозах — 75–150 мг/сут. При наличии противопоказаний или непереносимости АСК антиагрегантная терапия может проводиться с помощью клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–700 мг/сут) [58]. Определенную проблему, особенно при гипертромбоцитозе более $1000 \times 10^9/\text{л}$, может представить риск кровотечений, обусловленный приобретенным синдромом Виллебранда. В этом случае риск развития геморрагий может быть установлен исследованием активности ристоцетина. При его величине более 30 % применение АСК безопасно [56].

Механическое удаление избыточной клеточной массы

Снижение и поддержание гематокрита в пределах нормы легко достигается с помощью использования гемоксфузий или эритроцитафереза. Снижение уровня гематокрита с 60 % до нормы в 38 раз снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений [59], достоверно уменьшается и частота развития тромбозов [51]. Основное преимущество гемоксфузий и эритроцитафереза — быстрое снижение гематокрита и купирование нарушений микроциркуляции. Обычно одновременно удаляется 500 мл крови или эритроцитарной массы. Такая процедура повторяется 2–3 раза. Как правило, 1 курса гемоксфузий или эритроцитафереза достаточно для нормализации гематокрита в течение 2–3 мес.

Как побочные эффекты удаления эритроцитов отмечаются развитие дефицита железа и рефлекторного гипертромбоцитоза, который купируется назначением гидроксимочевины или анагелида. Коррекция дефицита железа необходима только при наличии сидеропенического синдрома — тканевого дефицита железа. Указанный синдром проявляется в виде мышечной слабости, нарушения трофики кожи, волос, слизистых, извращения вкуса, расстройства глотания.

Циторедуктивная терапия хотя и не приводит к излечению, но позволяет купировать симптомы и поддерживает качество жизни больных. Традиционно больным с ИП с целью циторедукции назначаются гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин и их аналоги.

Наиболее часто для лечения ИП применяется гидроксимочевина, которая быстро снижает количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, предупреждая таким образом развитие тромбозов. Начальная доза препарата составляет 15–20 мг/кг/сут (1000–1500 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь нормального уровня гематокрита и числа лейкоци-

тов в пределах $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Контроль клинических показателей крови во время приема гидроксикарбамида необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1–2 мес лечения, затем ежемесячно до окончания курса лечения. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли, в период циторедуктивной терапии необходимо назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м² в сутки внутрь при отсутствии признаков сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут для предупреждения развития гиперурикемии с периодическим исследованием уровня мочевой кислоты [3, 60].

Интерферон- α (ИФН- α) (интрон А, реалдирон, роферон А, реаферон ЕС и др.) при ИП подавляет пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда, оказывает прямое ингибирующее воздействие на фибробласты костного мозга и является антагонистом цитокинов (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами, трансформирующий ростовой фактор β и др.), участвующих в формировании миелофиброза [61]. У части больных ИП использование препаратов ИФН- α приводит к снижению аллельной нагрузки *JAK2V617F*. Преимущества ИФН- α заключаются в отсутствии лейкозогенного и тератогенного действия и вероятности получения молекулярного ответа, что дает основание использовать препараты ИФН- α у женщин детородного возраста, планирующих беременность и/или не желающих применять адекватные методы контрацепции. К недостаткам использования препаратов ИФН- α относятся побочные эффекты их применения: гриппоподобный синдром, боли в мышцах, слабость, снижение массы тела, выпадение волос, депрессия, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые расстройства, появление которых вынуждает отменить или приостановить терапию у 1/3 пациентов [60]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости возможно сочетанное назначение ИФН- α с гидроксимочевинной. Подобная комбинация позволяет редуцировать дозы каждого препарата и повышает результативность лечения с улучшением переносимости. Начальная доза препарата ИФН- α составляет 1 млн МЕ 3 раза в неделю с ее повышением при удовлетворительной переносимости до 3 млн МЕ 3 раза в неделю или ежедневно.

Анагелид — специфическое средство, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов, ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [62]. Основное показание к назначению анагелида при ИП — гипертромбоцитоз на фоне гемоксфузий/эритроцитафереза или терапии гидроксимочевинной. Препарат существенно не влияет на уровень гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. Рекомендуемая начальная доза анагелида 0,5 мг 4 раза в сутки или 1,0 мг 2 раза в сутки. Максимальная разовая доза составляет 2,5 мг, суточная 10 мг. При оптимальной дозе препарата количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней.

Наиболее частые нежелательные явления: головная боль, диарея, задержка жидкости, аритмия, сердечная недостаточность. Побочные эффекты обычно слабо выражены и проходят без проведения каких-либо лечебных мероприятий.

Ингибиторы янускиназ — лекарственные препараты, блокирующие активность JAK2-киназы, новые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT. В настоящее время для лечения больных ИП зарегистрирован, в том числе и в России, лишь 1 препарат — руксолитиниб, Джакави® (ruxolitinib, Jakavi®), производитель «Новартис фарма АГ» (Швейцария) [63]. Препарат руксолитиниб показан больным ИП при недостаточном эффекте и/или непереносимости гидроксимочевины. Максимальная переносимая доза препарата составляет 25 мг 2 раза в день. Терапевтические дозы, назначаемые больным ИП, — от 10 до 25 мг 2 раза в день. Лечебный эффект руксолитиниба при ИП выражается в быстром уменьшении размеров селезенки, снижении уровня гематокрита, аллельной нагрузки JAK2V617F, исчезновении кожного зуда, слабости. Результаты сравнения руксолитиниба и стандартной терапии у 222 больных, резистентных к лечению или с непереносимостью гидроксимочевины (исследование RESPONSE), показали значительное превосходство руксолитиниба по эффективности и переносимости. Контроль гематокрита при лечении руксолитинибом был достигнут у 97 % больных через 48 нед и у 86 % — через 80 нед. Также у большинства больных было достигнуто уменьшение селезенки. Как результат, 84 % больных из группы стандартной терапии были переведены на руксолитиниб. Выраженность симптомов ИП, в особенности кожного зуда, слабости и потливости, при лечении руксолитинибом уменьшилась на 49–100 %, в то время как на стандартной терапии изменения симптоматики не происходило (–2–4 %) [64]. Побочные эффекты руксолитиниба при ИП хорошо переносятся и легко контролируются модификацией дозы. Руксолитиниб приводит к значимому снижению аллельной нагрузки JAK2V617F — на 8 % через 48 нед, 14 % через 96 нед и на 22 % через 144 нед лечения [65]. Для достижения более глубоких молекулярных ответов привлекательным представляется исследовать эффективность комбинированной терапии руксолитинибом и интерфероном [66, 67].

Ингибиторы теломераз, лекарственные препараты, блокируют активность ферментов, укорачивающих длину теломер — концевых участков хромосом, и нормализуют таким образом пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда. В настоящее время разработан 1 представитель данного класса лечебных препаратов — иметелстат (imetelstat), проходящий клиническое исследование II фазы у больных ИП, резистентной к методам стандартной терапии. Несмотря на хорошую эффективность препарата, при его применении отмечены частые случаи развития

гепатотоксичности III–IV степени, в связи с чем в настоящее время клинические исследования при ИП временно приостановлены [68].

Принципы выбора метода лечения

При выборе метода лечения учитывают возраст больного и наличие сердечно-сосудистых заболеваний, определяющие риск развития тромбозов, продолжительность жизни больных и вероятность инвалидизации [57].

Больные в возрасте моложе 50 лет. Наиболее часто данные пациенты имеют низкую степень риска тромбозов. Часто такие пациенты не имеют выраженной клинической симптоматики и направляются к гематологу по результатам клинического анализа, выполненного при диспансеризации или при обследовании по поводу других заболеваний. Больные ИП этой группы имеют наибольшую вероятность сохранения продолжительности жизни, предупреждения развития тромбозов и сохранения качества жизни. Применение циторедуктивной терапии у таких больных сопряжено с большим риском развития отдаленных побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. В этой группе, особенно у больных в возрасте до 40 лет, часто оправданно использование только способов механического удаления избыточной клеточной массы (гемоэксфузии, эритроцитаферез) и профилактики сосудистых осложнений с помощью приема антиагрегантов. Циторедуктивную терапию следует начинать при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии или тромбозов в анамнезе, а также при недостаточном эффекте или плохой переносимости гемоэксфузий/эритроцитафереза, при появлении симптомов сосудистых осложнений (транзиторная ишемия, тромбозы вен нижних конечностей и др.), значительном росте уровня тромбоцитов (до уровня более $1000 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 мес). При необходимости назначения циторедуктивной терапии в возрасте до 50 лет в качестве 1-й линии терапии, с учетом возможного лейкозогенного действия цитостатиков при длительном приеме, целесообразно использовать препараты ИФН- α . Для коррекции гипертромбоцитоза у таких пациентов показано назначение анагРЕЛИДА, прием которого редко сопровождается выраженными побочными эффектами у молодых больных. В этой группе больных нередко возникает вопрос о планировании беременности, что также делает выбор препаратов ИФН- α более обоснованным. При резистентности и/или непереносимости препаратов ИФН- α в качестве 2-й линии терапии целесообразно использовать гидроксимочевину. При недостаточной эффективности и/или плохой переносимости гидроксимочевины адекватным методом представляется терапия ингибиторами янускиназ (руксолитиниб). Перспективой клинических исследований, с учетом продолжительности жизни больных и длительного течения ИП, профилактики развития бласт-

ной трансформации и постполицитемического миелофиброза, может стать использование препаратов таргетной терапии, в первую очередь ингибиторов янускиназ (руксолитиниб и др.).

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

Больные в возрасте старше 70 лет. Пациенты этой группы чаще всего имеют высокий риск развития тромбозов. Продолжительность жизни больных этой группы может быть ограничена как наличием ИП и связанной с ней высокой частотой повторных тром-

бозов, так и остаточными последствиями перенесенных тромбозов (хроническая сердечная недостаточность после инфаркта, энцефалопатия после инсультов и пр.). Жизненно важно, с учетом выраженного атеросклероза сосудов в этом возрасте, поддерживать показатели крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты) в пределах нормы с помощью циторедуктивных препаратов. При лечении предпочтительнее использовать гидроксимочевину. В случае недостаточного эффекта или плохой переносимости этого лекарства можно назначить таргетные препараты (руксолитиниб). Гидроксимочевину можно также комбинировать или заменять другими цитостатиками (меркаптопурин, бусульфид, цитозар). Для отдельных больных допускается возможность введения радиоактивного фосфора или использование малых доз препаратов ИФН- α .

В графическом виде алгоритм лечения больных ИП в зависимости от возраста и сопутствующей патологии представлен на рис. 6.

Мониторинг и оценка эффективности лечения. Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 5. При не-

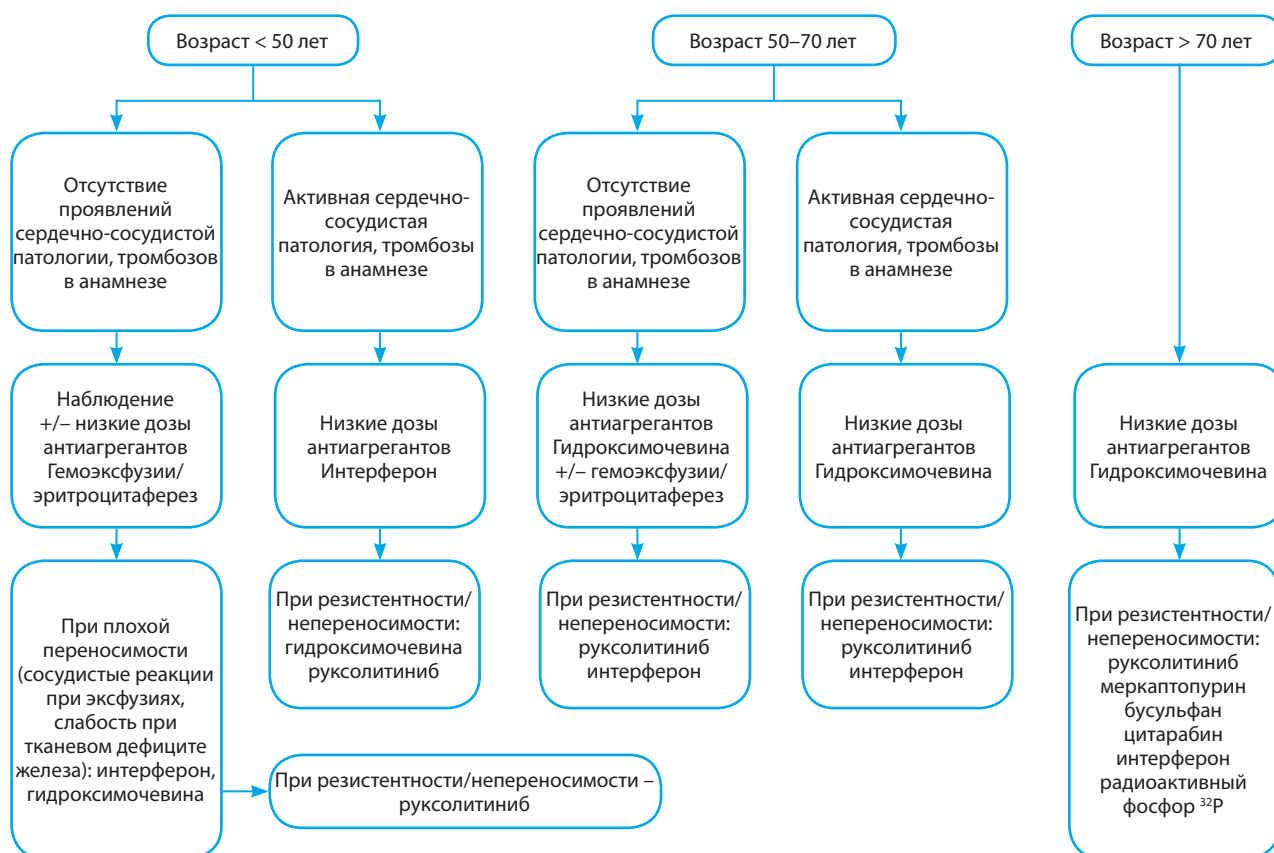


Рис. 6. Алгоритм лечебной тактики при ИП

Таблица 5. Частота динамического обследования больных ИП [57]

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от показателей крови
Биохимические показатели (билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии
Коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген)	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в 3 мес
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стерильная пункция с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоформуле, цитопении

Таблица 6. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [69]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Гематокрит < 45 % без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты ≤ 400 × 10 ⁹ /л Лейкоциты ≤ 10 × 10 ⁹ /л Нормальные размеры селезенки Нет симптомов заболевания*
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит < 45 % без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) или ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания)
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному ответу

* Нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль.

Таблица 7. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП [69]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ*	Снижение ≥ 50 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании или снижение ≥ 25 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

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

обходимости (наличие осложнений и др.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной [57].

Результаты терапии у больных ИП, оцененные по данным клинических, гематологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований, приведены в табл. 6 [69].

Большинство из 252 больных, находившихся под нашим наблюдением, получали лечение гидроксимочевинной или ее аналогами (205 больных, 81,8 %) в средней дозе 0,7 г/сут. Препараты интерферона назначали 43 (17,1 %) больным в средней дозе 8,5 млн МЕ в неделю. Меркаптопурин использовали у 25 (10,1 %) пациентов. Эритроцитаферез применяли у 221 (88,9 %) больного. Спленэктомия осуществлена у 1 больного в связи с инфарктом селезенки. В результате лечения у 19 (7,5 %) больных достигнут полный ответ, у 183 (72,6 %) – частичный ответ и у 50 (19,8 %) значимый лечебный эффект отсутствовал.

Молекулярный ответ оценивается с помощью исследования периферической крови в динамике. Критерии молекулярного ответа представлены в табл. 7 [69].

Появление таргетных препаратов, оказывающих терапевтическое воздействие на все звенья патогенеза при ИП, диктует необходимость при проведении терапии янускиназами оценивать гистологический ответ. Наличие гистологического ответа констатируется при купировании трехлинейной гиперплазии и точности костного мозга, соответствующей возрасту пациента [70].

Заключение

Подводя итоги, подчеркиваем, что за последние годы достигнуты определенные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП. Установлена роль сигнального пути JAK-STAT в становлении и развитии заболевания. Значительно улуч-

шилась диагностика, основанная на клинико-морфологических, молекулярно-генетических критериях. Выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии. Получены объективные

доказательства эффективности и безопасности таргетных препаратов нового класса для лечения больных ИП, даже при резистентности к предшествующей стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер-Принт СПб, 2006. 447 с. [Abdulkadyrov K.M. Clinical hematology: a handbook. St. Petersburg: Piter-Print Spb, 2006. 447 p. (In Russ.)].
2. 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(4):1092–7.
3. Гусева С.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Гончаров Я.П. Истинная полицитемия. Киев, СПб.: Лорос, 2009. 405 с. [Guseva S.A., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M., Goncharov Ya.P. Polycythemia vera. Kiev, Saint-Petersburg: Logos, 2009. 405 p. (In Russ.)].
4. Демидова А.В., Кошубинский Н.Н., Мазуров В.И. Эритропения и вторичные эритроцитозы. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2001. 228 с. [Demidova A.V., Kotsubinsky N.N., Mazurov V.I. Erythremia and secondary erythrocytosis. Saint-Petersburg: Publ. SPbMAPO, 2001. 228 p. (In Russ.)].
5. Руководство по гематологии: в 3 т. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2002–2005. Т. 3. 2005. 416 с. [Guidelines in Hematology: in 3 vol. A.I. Vorob'ev (ed.). 3rd ed. Moscow: Newdiamed, 2002–2005. Vol. 3. 2005. 416 p. (In Russ.)].
6. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М., 1970. 325 с. [Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Clinical hematology. Moscow, 1970. 325 p. (In Russ.)].
7. Vaquez L. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C R Soc Biol (Paris)* 1892;44:384–8.
8. Dameshek W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood* 1951;6:372–5.
9. Berlin N. Diagnosis and classification of polycythemia. *Semin Hematol* 1975;12:339–51.
10. Anía B.J., Suman V.J., Sobell J.L. et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among olmsted county, Minnesota residents, 1935–1989. *Am J Hematol* 1994;47(2): 89–93.
11. Shikhbabaeva D., Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Polycythemia Vera—Analysis of diagnostic and treatment results on population level. *ELN Frontiers meeting “Where science meets clinical practice”*, 16–19 October, 2014, Berlin, Germany. Abstract book 2014:36.
12. Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms—Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. *Blood* (56th ASH Annual Meeting Abstracts) 2014;124(21):5556.
13. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120(2):275–84.
14. Vannucchi A.M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations. *Haematologica* 2008;93(7):972–6.
15. Landgren O.G., Lynn R., Kristinsson S.Y. et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008;112(6):2199–204.
16. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet* 2005;365(9464): 1054–61.
17. James C., Ugo V., Le Couedic J.-P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144–8.
18. Kralovics R., Teo S.-S., Buser A.S. et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of JAK2. *Blood* 2005;106(10):3374–6.
19. 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(4):387–97.
20. Passamonti F., Elena C., Schnittger S. et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117(10):2813–6.
21. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. JAK2 Exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356(5):459–68.
22. Lu X., Levine R., Tong W. et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005;102(52):18962–7.
23. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24(6):1128–38.
24. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8520–30.
25. Jackson N., Burt D., Crocker J. et al. Skin mast cells in polycythemia vera relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987;116(1):21–9.
26. Saini K.S., Patnaik M.M., Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40(9):828–34.
27. Steinman H.K., Kobza-Black A., Greaves W. et al. Polycythemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. *Br J Dermatol* 1987;116(3): 329–33.
28. Torgano G., Mandelli C., Massaro P. et al. Gastrointestinal lesions in polycythemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol* 2002;117(1):198–202.
29. Landolfi R., Cipriani M.C., Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):617–33.
30. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003;88(1):13–8.
31. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116(4):855–61.
32. Gruppo Italiano Studio Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years. *Ann Intern Med* 1995;123(9):656–64.

33. 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):2224–32.
34. Anger B., Haug U., Seidler R. et al. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 1989;59(6):493–500.
35. Barbui T., Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology* 2003;202–9.
36. Landolfi R., Marchioli R. European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera (ECLAP): A randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(05):473–8.
37. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;20(3):203–22.
38. Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R.J. et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol* 2003;72(2):75–81.
39. Randi M.L. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991;22(4–5):213–23.
40. Budde U., Van Genderen P.J.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(05):425–31.
41. Andrieux J., Demory J.L. Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2005;4(3):224–9.
42. Andrieux J., Demory J.L., Caulier M.T. et al. Karyotypic abnormalities in myelofibrosis following polycythemia vera. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;140(2):118–23.
43. Suessmuth Y., Elliott J., Percy M.J. et al. A new polycythemia vera-associated SOCS3 SH2 mutant (SOCS3F136L) cannot regulate erythropoietin responses. *Br J Haematol* 2009;147(4):450–8.
44. Jost E., do O N., Dahl E. et al. Epigenetic alterations complement mutation of JAK2 tyrosine kinase in patients with BCR//ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2007;21(3):505–10.
45. Tefferi A., Pardanani A., Lim K.H. et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23(5):905–11.
46. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128–32.
47. Mavrogianni D., Viniou N., Michali E. et al. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy as a single agent in polycythemia vera and essential thrombocythemia: N- and K-ras mutations and microsatellite instability in chromosomes 5 and 7 in 69 patients. *Int J Hematol* 2002;75(4):394–400.
48. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2007;22(1):14–22.
49. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014;28(7):1407–13.
50. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124(22):3212–20.
51. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22–33.
52. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007;21(9):1952–9.
53. Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T. et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2006;109(6):2446–52.
54. Stein B.L., Rademaker A., Spivak J.L. et al. Gender and Vascular Complications in the JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011:874146.
55. Tan X., Shi J., Fu Y. et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation. *Thromb Haemost* 2013;109(6):1025–32.
56. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(6):507–16.
57. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761–70.
58. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A., De la Barinagarrementeria-Aldatz F. et al. Effect of clopidogrel on platelet aggregation and plasma concentration of fibrinogen in subjects with cerebral or coronary atherosclerotic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8(2):169–77.
59. Hoffman R., Bosswel S. Polycythemia vera. In: Bosswel E., Hoffman R., Shattil S.J. *Hematology. Basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 1121–42.
60. Finazzi G., Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007;109(12):5104–11.
61. Martyré M.C. Critical review of pathogenetic mechanisms in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Curr Hematol Rep* 2003;2(3):257–63.
62. Solberg L.A. Jr, Tefferi A., Oles K.J. et al. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1997;99(1):174–80.
63. Джакави (табл. 5 мг N56 бл.) Новартис Фарма Штейн АГ—Швейцария. Регистрационное удостоверение. Минздрав РФ. 21.03.2013: ЛП-002028. [Jakavi (tabl. 5 mg N56 bl.) Novartis Pharma Stein AG—Switzerland. Registration license. Ministry of Health of RF. 21.03.2013: LP-002028 (In Russ.)].
64. Verstovsek S., Kiladjian J.-J., Mesa R. et al. Ruxolitinib efficacy by hematocrit control in patients with polycythemia vera: an analysis of the RESPONSE Trial. *Blood* 2014;124(21):3201.
65. Verstovsek S., Passamonti F., Rambaldi A. et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014;120(4):513–20.
66. Bjørn M.E., de Stricker K., Kjær L. et al. Rapid clearance of JAK2V617F-allele burden in patient with advanced polycythemia vera (PV) during combination therapy with ruxolitinib and peg-interferon alpha-2a. *Blood* 2013;122(21):5241.
67. Bjørn M.E., de Stricker K., Kjær L. et al. Combination therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible: Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in polycythemia vera. *Leuk Res Rep* 2014;3(2):73–5.
68. Baerlocher G.M., Leibundgut E.O., Ayran C. et al. Imetelstat rapidly induces and maintains substantial hematologic and molecular responses in patients with essential thrombocythemia (ET) who are refractory or intolerant to prior therapy: preliminary phase II results. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):179.
69. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009;113(20):4829–33.
70. 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;121(23):4778–81.
71. Cardin F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult “idiopathic” extrahepatic venous thrombosis. *Dig Dis Sci* 1992;37(3):335–9.