

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

Как мы лечим истинную полицитемию

В.А. Шуваев^{1,2}, И.С. Мартынкевич¹¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1**Контакты:** Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

Истинная полицитемия – заболевание, известное с античных времен, однако вплоть до последних десятилетий его диагностика осуществлялась методом исключения, а терапия носила симптоматический характер. Открытие патогенетической роли мутаций в гене янус-киназы 2-го типа привело к возможности установления диагноза на основании не только морфологической, но и генетической верификации, и к разработке направленной таргетной терапии, значительно более эффективной, чем ранее использовавшиеся методы. В связи с внедрением молекулярно-генетического скрининга возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики с семейными эритроцитозами, а коронавирусная пандемия показала наличие в популяции существенной доли пациентов с эритроцитозами, обусловленными носительством полиморфизма генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом. В статье представлены собственные персонализированные алгоритмы диагностики и лечения истинной полицитемии и результаты их использования, демонстрирующие возможность двукратного снижения частоты тромбозов и повышения общей выживаемости.

Ключевые слова: истинная полицитемия, миелопролиферативное новообразование, молекулярно-генетическая диагностика, таргетная терапия, руксолитиниб

Для цитирования: Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Как мы лечим истинную полицитемию. Онкогематология 2024;19(1): 21–39. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

How we treat polycythemia vera

V.A. Shuvaev^{1,2}, I.S. Martynkevich¹¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia**Contacts:** Vasily Anatolyevich Shuvaev shuvaev77@mail.ru

Polycythemia vera is a disease known since ancient times, however, until recent decades, diagnosis was carried out by exclusion, and therapy was symptomatic. The discovery of the pathogenetic role of mutations in the Janus kinase II gene has led to the possibility of establishing a diagnosis based not only on morphology, but also on genetic verification and to the development of directed targeted therapy, which is much more effective than previously used methods. The introduction of molecular genetic screening led to the need for a differential diagnosis with familial erythrocytosis, and the lessons of the coronavirus pandemic revealed the presence in the population of a significant proportion of patients with erythrocytosis due to the carriage of gene polymorphisms associated with familial hemochromatosis. The article presents our own personalized algorithms for the diagnosis and treatment of polycythemia vera and the results of their use, demonstrating the possibility of a two-fold reduction in the incidence of thrombosis and an increase in overall survival.

Keywords: polycythemia vera, myeloproliferative neoplasm, molecular genetic diagnostics, targeted therapy, ruxolitinib

For citation: Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. How we treat polycythemia vera. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):21–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

Введение

Истинная полицитемия (ИП) (код D45 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) — миелопролиферативное новообразование (МПН), характеризующееся поражением стволовой клетки, сопровождающееся соматической мутацией в гене янус-киназы (*JAK2*) рецепторов цитокинов, проявляющееся пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [1].

Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: истинная эритремия, красная эритремия, болезнь Вакеза и др. [2, 3]. Наибольшее распространение получило название «истинная полицитемия», которое указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с вторичными эритроцитозами.

Истинная полицитемия — редкое заболевание. По данным литературы, заболеваемость составляет приблизительно 1–1,9 случая на 100 тыс. населения. Традиционно считается, что мужчины заболевают чаще, чем женщины (1,5–2,0:1) [4–6]. Классические представления о медиане возраста в дебюте заболевания — 60–70 лет — в настоящее время пересматриваются. Открытие участия в патогенезе заболевания молекулярно-генетических поломок (мутации в гене *JAK2*) значительно улучшило качество диагностики и позволяет выявлять заболевание у больных молодого возраста [2, 7].

Молекулярно-генетические события при ИП приводят к независимой от воздействия внешних стимулов активации сигнального пути JAK-STAT, проявляющейся пролиферацией миелоидных ростков (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного). В результате повышается количество эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина в периферической крови, что ведет к сгущению крови и увеличивает риск тромбозов и кровотечений. Наиболее значимыми факторами в патогенезе тромбозов при ИП являются эритроцитоз, тромбоцитоз, нарушения структуры и функции тромбоцитов, активация лейкоцитов [8].

В патогенезе кровотечений при ИП имеет место сочетание таких факторов, как нарушения структуры и функции тромбоцитов и приобретенный вторичный синдром Виллебранда [9]. Причиной последнего является снижение концентрации фактора Виллебранда, обусловленное связыванием с избыточным количеством тромбоцитов [10]. Несмотря на разные причины, клинические проявления вторичного синдрома аналогичны проявлениям при первичной болезни Виллебранда [11].

Общая выживаемость при ИП в среднем составляет около 13–20 лет, таким образом, заболевание не приводит к значительному снижению продолжительности жизни у большинства больных [12, 13]. У

молодых больных (с дебютом заболевания в возрасте <50 лет) при медиане общей выживаемости 23 года по сравнению с популяцией более чем в 3 раза выше общая и обусловленная тромбозами смертность, более чем в 2 раза выше риск летальных исходов от онкологических заболеваний, а смерти от острого лейкоза — в 22 раза [2, 14]. Основной причиной инвалидизации и снижения продолжительности жизни больных является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Вероятность развития клинически значимых тромбозов реализуется у 1,8–10,9 % пациентов в год в зависимости от количества факторов риска [15]. При этом даже у молодых пациентов кумулятивный риск развития тромбозов составляет 14 % в течение 10 лет [7]. При длительном наблюдении частота развития постполицитемического миелофиброза составляет около 0,5 % в год [16]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34 % в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1–2,9 % в год при продолжительности заболевания >10 лет [15, 17].

Клинические и лабораторно-инструментальные проявления истинной полицитемии. Диагностический процесс

Клиническая картина ИП может быть различной. Часть больных, особенно на начальных стадиях заболевания, не имеют никаких жалоб. Основная симптоматика ИП связана с проявлениями плеторы (полнокровия) и нарушениями кровообращения (расстройствами микроциркуляции и тромбозами). Наиболее частые симптомы заболевания:

- расширение подкожных вен и изменение цвета кожи;
- головная боль, нарушение концентрации внимания, головокружения, слабость;
- повышение артериального давления как компенсаторная реакция сосудистого русла на увеличение объема и вязкости крови, манифестация или ухудшение течения предшествующей кардиальной патологии;
- кожный зуд;
- эритромелалгии;
- артралгии;
- боли в нижних конечностях, обусловленные сосудистой недостаточностью;
- спленомегалия и гепатомегалия, проявляющиеся тяжестью в подреберье, быстрым насыщением после еды;
- развитие язв в двенадцатиперстной кишке и желудке;
- тромбозы и тромбоэмболии сосудов;
- кровотечения.

Тромботическое поражение сосудов до сих пор остается основной причиной летальных исходов у больных ИП. При установлении диагноза наличие

тромбозов отмечается у 12–39 % больных ИП, в последующем на фоне течения ИП тромбозы развиваются еще у 10,3–25 % пациентов. Доля летальных исходов у больных ИП с тромбозами составляет от 11 до 70 % [7, 15, 18, 19].

При ИП артериальные тромбозы развиваются чаще, чем венозные. По сравнению с эссенциальной тромбоцитемией при ИП тромбозы чаще возникают в цереброваскулярном бассейне, коронарных или абдоминальных сосудах, тогда как при эссенциальной тромбоцитемии чаще происходят нарушения микроциркуляции [20]. Тромбозы крупных сосудов, являющиеся ведущими причинами инвалидизации и летальных исходов, по снижению частоты возникновения распределяются следующим образом: наиболее часто происходят нарушения в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки), затем инфаркты миокарда и окклюзии периферических артерий [19, 21, 22]. Большинство венозных тромбозов при ИП развивается в системах вен нижних конечностей или легких. Кроме того, в структуре венозных тромбозов при ИП гораздо чаще (до 10 %) по сравнению со здоровой популяцией наблюдаются тромбозы абдоминальных сосудов (воротной и печеночных вен), симптоматика которых сложна для диагностики, особенно когда такой тромбоз становится первым клиническим проявлением ранее не диагностированной ИП. В группе пациентов с тромбозами воротной и печеночных вен без явной предшествовавшей причины МПН как причину тромбоза выявляют у 31–53 % больных, при этом более часто это происходит у молодых пациентов [22–26]. В случае отсутствия явной причины (карцинома или цирроз печени) тромбоза абдоминальных вен необходимо проведение скринингового исследования на мутацию *JAK2V617F* и другие драйверные мутации МПН.

В отечественной гематологии традиционно выделяют 4 клинические стадии ИП, отражающие течение заболевания [3, 27].

I стадия — начальная. На этой стадии наблюдается гиперплазия костного мозга без наличия каких-либо признаков фиброза, в периферической крови отмечается преимущественно повышение массы циркулирующих эритроцитов. Характерные клинические проявления — плетора, акроцианоз, эритромелалгии, зуд кожи после водных процедур (мытья рук, душа, ванны). Увеличение вязкости крови приводит к повышению артериального давления — ухудшению течения гипертонической болезни со снижением эффективности антигипертензивных средств или возникновению симптоматической артериальной гипертензии. Также усугубляются течение ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и другие патологические состояния, связанные с нарушением микроциркуляции. Поводом для обследования у гематолога на этой стадии болезни часто является повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов в клиническом ана-

лизе крови, выполненном по поводу других заболеваний или при профилактическом обследовании.

Стадия IIА — эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови помимо эритроцитоза наблюдаются значимый нейтрофилез, иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы до единичных миелоцитов, базофилия, тромбоцитоз. В костном мозге — тотальная гиперплазия всех 3 миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, возможно наличие начального ретикулинового фиброза. На этой стадии отсутствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения, а гепатоспленомегалия обусловлена секвестрацией избыточной клеточной массы. В связи с более выраженными отклонениями показателей крови частота тромбозов выше, а их характер более тяжелый по сравнению с предыдущей стадией. Нередко диагноз ИП на данной стадии устанавливается уже после произошедших тромботических осложнений.

Стадия IIБ — эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. На этой стадии в печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, происходит их прогрессивное увеличение на фоне стабильных показателей периферической крови или даже некоторого снижения количества эритроцитов и тромбоцитов в результате вторичного гиперспленизма. В лейкоцитарной формуле постепенно увеличивается сдвиг влево и нарастает доля незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает фиброз — до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза. Постепенное снижение показателей крови независимо от влияния лекарственных препаратов свидетельствует о переходе в III стадию ИП.

III стадия — постполицитемического миелофиброза (анемическая). В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Депрессия миелопоэза приводит к прогрессирующему снижению уровня гемоглобина, лейкопении, тромбоцитопении. В клинической картине доминируют анемический, геморрагический синдромы, присоединяются инфекционные осложнения, симптомы опухолевой интоксикации.

В 5-й редакции классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в классификацию фаз ИП (как и для эссенциальной тромбоцитемии) предложено ввести новую фазу — акселерации. При этом диагностический критерий данной фазы (10–19 % бластных клеток в крови или костном мозге) выбран умышленно — по аналогии с фазой акселерации хронического миелолейкоза. Данный критерий, как и в случае с эссенциальной тромбоцитемией, не имеет в настоящее время доказательной базы наличия связи с общей или беспрогрессивной выживаемостью пациентов и нуждается в серьезном обсуждении [28].

Диагностика ИП значительно изменилась в последние годы благодаря широкому внедрению диспансеризации

и молекулярно-генетических методов исследования и повышению информированности врачей смежных специальностей (неврологов, кардиологов, сердечно-сосудистых и гепатохирургов) о возможной роли болезни крови в возникновении тромботических событий.

Как правило, основания для направления к гематологу, приводящие к диагностированию ИП, бывают 2 типов:

- повышение уровней гемоглобина и/или тромбоцитов и лейкоцитов;
- обследование после состоявшихся тромботических осложнений (инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов системы портальной вены, синдром Бадда-Киари и другие атипичные тромбозы) в целях исключения тромбофилических состояний.

Расширение знаний и доступность результатов молекулярно-генетических методов обследования привели к необходимости дифференциальной диагностики ИП с семейными эритроцитозами, носительством полиморфизмов генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом (*HFE*), доля которых в популяции превышает степень распространенности ИП [29–33].

Повышение доступности лабораторной диагностики позволило включить в скрининговое обследование определение показателей обмена железа, уровня эритропоэтина крови, молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*.

Типичными для впервые выявленной ИП результатами клиничко-лабораторного обследования являются повышение уровня гематокрита и количества эритроцитов с гипохромией и микроцитозом, тромбоцитов, часто — нейтрофильный лейкоцитоз, сниженные или близко к нижней границе нормы уровни эритропоэтина, сывороточного железа и ферритина, нормальный уровень трансферрина с низким процентом насыщения, общая железосвязывающая способность сыворотки — близко к верхней границе нормы или повышена, увеличение уровня витамина B_{12} в крови, наличие мутации *JAK2V617F* или мутации в экзоне 12 гена *JAK2*. Однако следует помнить, что ИП может иметь место и при уровнях в пределах нормы гематокрита (наиболее часто при сопутствующем дефиците железа), лейкоцитов, тромбоцитов и эритропоэтина, а также при отсутствии мутаций в гене *JAK2* (избыточная пролиферация в таких случаях обеспечивается наличием мутаций с потерей функции в генах-супрессорах *LNK/SH2B3*, *SOC3* и др., что может иметь место приблизительно у 1 % пациентов с ИП). Ни один отрицательный результат лабораторно-инструментального обследования не может служить критерием отсутствия ИП, окончательное суждение может быть основано только на соотношении клинической картины с результатами обследования, в первую очередь с морфологической картиной костного мозга.

В собственной клинической практике при подозрении на наличие ИП диагностический процесс включает 2 этапа, которые могут быть выполнены при разных визитах пациента или одновременно (рис. 1).

Первый этап:

- при опросе пациента о жалобах внимание обращается на симптомы, связанные с нарушением микроциркуляции: общая слабость, быстрая и повышенная утомляемость, нарушение четкости и снижение зрения, снижение концентрации внимания, памяти, головные боли, шум в ушах, повышение давления, нарушение ритма сердца, боли в пальцах рук и ног (эритромелалгии), кожный зуд, усиливающийся или ослабевающий после водных процедур (душ, принятие ванны), изменение ногтей пластин, язвы кожных покровов на конечностях, снижение аппетита, раннее насыщение во время еды, нарушение стула (наиболее часто запоры), приапизм;
- сбор анамнеза: когда впервые было зарегистрировано отклонение показателей крови от нормы; наблюдались ли схожие отклонения у кровных родственников; особенности профессионального анамнеза (работа в условиях с низким содержанием кислорода); спортивные и иные (хобби) увлечения пациента (дайвинг, альпинизм, спелеология, легкая атлетика, посещение бани); сопутствующие заболевания (перенесенные тромбозы любых сосудов, в том числе инфаркты миокарда, нарушения мозгового кровообращения, кровообращения конечностей, варикозное расширение вен с тромбозами, геморрой), артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, ожирение, заболевания легких, почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; пищевые привычки (употребление большого количества жиров, углеводов); курение никотина и других курительных смесей;
- объективное исследование: наличие симптомов плеторы (полнокровия), застойная, иногда с оттенком синюшности гиперемия кожи и слизистых, двусторонняя инъекция сосудов конъюнктив, симптом Купермана (различие окраски твердого и мягкого нёба с более выраженной гиперемией мягкого нёба), расширение подкожных сосудов с возможными следами тромбозов; следы расчесов кожных покровов; трофические язвы конечностей или рубцы после их заживления; нарушения ритма пульса, ослабление 1-го тона сердца при аускультации над верхушкой и IV ребром, повышение артериального давления, малое пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим), сухие хрипы и жесткое дыхание при аускультации легких; болезненность при пальпации в эпигастральной области и пилорoduodenальной точке, увеличение размеров и консистенции печени и селезенки, изменение положения почек;

- лабораторное исследование: клинический анализ крови с визуальным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов по Фонио, эритропоэтина, лактатдегидрогеназы, сывороточного железа, трансферрина, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки;
- молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации *JAK2V617F* (качественное) и слитного гена *BCR::ABL* с молекулярной массой 190, 210 и 230 кДа (p190, p210, p230) (качественное).

Результатом обследования на 1-м этапе могут быть следующие ситуации, определяющие направление диагностического поиска и нюансы 2-го этапа обследования:

- выявлена мутация *JAK2V617F*: вне зависимости от результатов других исследований наличие МПН является высоковероятным, необходимо проведение морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований костного мозга для верификации диагноза;
- выявлено наличие слитного гена *BCR::ABL*: необходимо цитологическое и цитогенетическое исследования клеток костного мозга для верификации хронического миелолейкоза;
- результат молекулярно-генетического скрининга на наличие *JAK2V617F* и *BCR::ABL* отрицательный, уровень эритропоэтина близок к нижней границы нормы или снижен:
 - при снижении уровней ферритина и/или сывороточного железа возможно как наличие МПН, так и врожденных (семейных) эритроцитозов. Следующим шагом в данном случае должно быть продолжение молекулярно-генетического скрининга крови на наличие мутаций в генах *CALR*, *MPL*, в экзоне 12 гена *JAK2* и проведение морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований клеток костного мозга для верификации или исключения диагноза МПН;
 - при повышенных значениях ферритина и/или сывороточного железа крови прежде всего вероятно наличие полиморфизма генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом (*HFE*), вторичные эритроцитозы на фоне действия лекарственных препаратов, спортивного питания, системного воспаления. Следующим шагом в данном случае также должно быть продолжение молекулярно-генетического скрининга крови — помимо определения мутаций в генах *CALR*, *MPL* и экзоне 12 гена *JAK2* также должно быть проведено исследование на наличие вариантов аллелей в гене семейного гемохроматоза (*HFE*); морфологическое (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса па-

томорфологов [34]) и цитогенетическое исследование клеток костного мозга для исключения диагноза МПН должны быть выполнены вне зависимости от наличия полиморфизмов генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом, что не исключает совместного наличия ИП; также в данном случае необходимо проведение скрининга на онкопатологию и системные аутоиммунные заболевания;

- результат молекулярно-генетического скрининга на наличие *JAK2V617F* и *BCR::ABL* отрицательный, уровень эритропоэтина в середине или выше нормальных значений: наличие ИП маловероятно, в первую очередь необходим поиск причины вторичного эритроцитоза (табл. 1) [35]; вместе с тем наличие МПН и других системных заболеваний крови может быть исключено только после молекулярно-генетического скрининга крови на выявление мутаций в генах *CALR*, *MPL* и экзоне 12 гена *JAK2*, проведения морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований клеток костного мозга.

Верификация диагноза ИП осуществляется в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 2016 г. [36], которые не претерпели изменений в 2022 г. [28]. Данные критерии разделены на большие и малые.

Большие критерии:

- уровень гемоглобина >165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит >49 % у мужчин и >48 % у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов >25 % от расчетных значений;
- в трепанобиоптате костного мозга — гиперклеточность (с учетом возраста) с трехлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга с плеоморфными зрелыми мегакариоцитами с различиями в размерах;
- обнаружение мутации *JAK2V617F* или мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*.

Малый критерий:

- уровень эритропоэтина ниже нормы.

Диагноз ИП верифицируется при наличии 3 больших критериев или первых 2 больших и малого критериев. Второй большой критерий (результат трепанобиопсии костного мозга) может не требоваться в случаях со стойким абсолютным эритроцитозом (уровень гемоглобина >185 г/л (гематокрит >55,5 %) у мужчин или >165 г/л (гематокрит >49,5 %) у женщин), если присутствуют 3-й большой критерий и малый критерий. Однако начальные проявления миелофиброза (до 20 % больных ИП) могут быть обнаружены только при выполнении трепанобиопсии с гистологическим исследованием, данная морфологическая картина может предполагать более быстрое прогрессирование в постполицитемический миелофиброз. В своей собственной практике мы всегда проводим трепанобиопсию

и гистологическую оценку костного мозга при диагностике ИП. Обоснованием является не только необходимость дифференциальной диагностики в группе МПН, но и необходимость однозначного подтверждения наличия новообразования у пациента, который в последующем может подвергаться терапии с доказанным вредом для здоровья (цитостатики и пр.). Мутация *JAK2V617F*, семейные эритроцитозы и полиморфизмы

гена *HFE* могут выявляться у нескольких процентов лиц в популяции, что на несколько порядков превышает заболеваемость МПН и их распространенность [3, 29, 30, 32, 33]. Таким образом, вероятность случайного сочетания признаков (повышение гематокрита, мутации *JAK2V617F*, особенно с учетом возможных ложноположительных результатов при погрешностях в технологии) может иметь место и у пациента с от-

Таблица 1. Причины вторичного эритроцитоза [35]
Table 1. Causes of secondary erythrocytosis [35]

Механизм возникновения Mechanism of occurrence	Состояние/причина Condition/couse
Снижение объема плазмы (относительный эритроцитоз) Reduction of plasma volume (relative erythrocytosis)	Острое состояние: – длительная рвота или диарея, длительная лихорадка; – ожоги тяжелой степени; – диабетический кетоацидоз. Хроническое состояние: – длительное неадекватное использование диуретиков; – синдром Гайсбека (умеренное повышение гематокрита без эритроцитоза у мужчин-курильщиков среднего возраста с ожирением и гипертензией) Acute condition: – prolonged vomiting or diarrhea, prolonged fever; – severe burns; – diabetic ketoacidosis. Chronic condition: – prolonged inadequate use of diuretics; – Gaisbeck syndrome (moderate increase in hematocrit without erythrocytosis in middle-aged male smokers with obesity and hypertension)
Реактивное повышение уровня эритропоэтина Reactive increase in erythropoietin levels	Курение Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения Проживание в условиях высокогорья Апноэ во время сна Ожирение, сочетанное с апноэ во время сна Побочный эффект лекарств, допинг (андрогены и кортикостероиды, препараты эритропоэтина) Профессиональная деятельность или спортивная активность в условиях гипоксии (летный состав, подводники, аквалангисты, водолазы, альпинисты, горнолыжники, кочегары, персонал криобанков и пр.) Smoking Chronic obstructive pulmonary disease Cardiovascular diseases with circulatory failure Living in high mountains Sleep apnea Obesity combined with sleep apnea Side effect of drugs, doping (androgens and corticosteroids, erythropoietin preparations) Professional activity or sports activity under hypoxia (flight crew, submariners, scuba divers, divers, climbers, skiers, stokers, cryobank personnel, etc.)
Патологическое повышение уровня эритропоэтина Pathological increase in erythropoietin levels	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) Kidney carcinoma Non-neoplastic kidney diseases (cysts, hydronephrosis, severe renal artery stenosis) Hepatocellular carcinoma Uterine fibroids Meningioma Cerebellar hemangioblastoma Other tumors (Wilms tumor, ovarian cancer, carcinoid, pituitary adenoma)

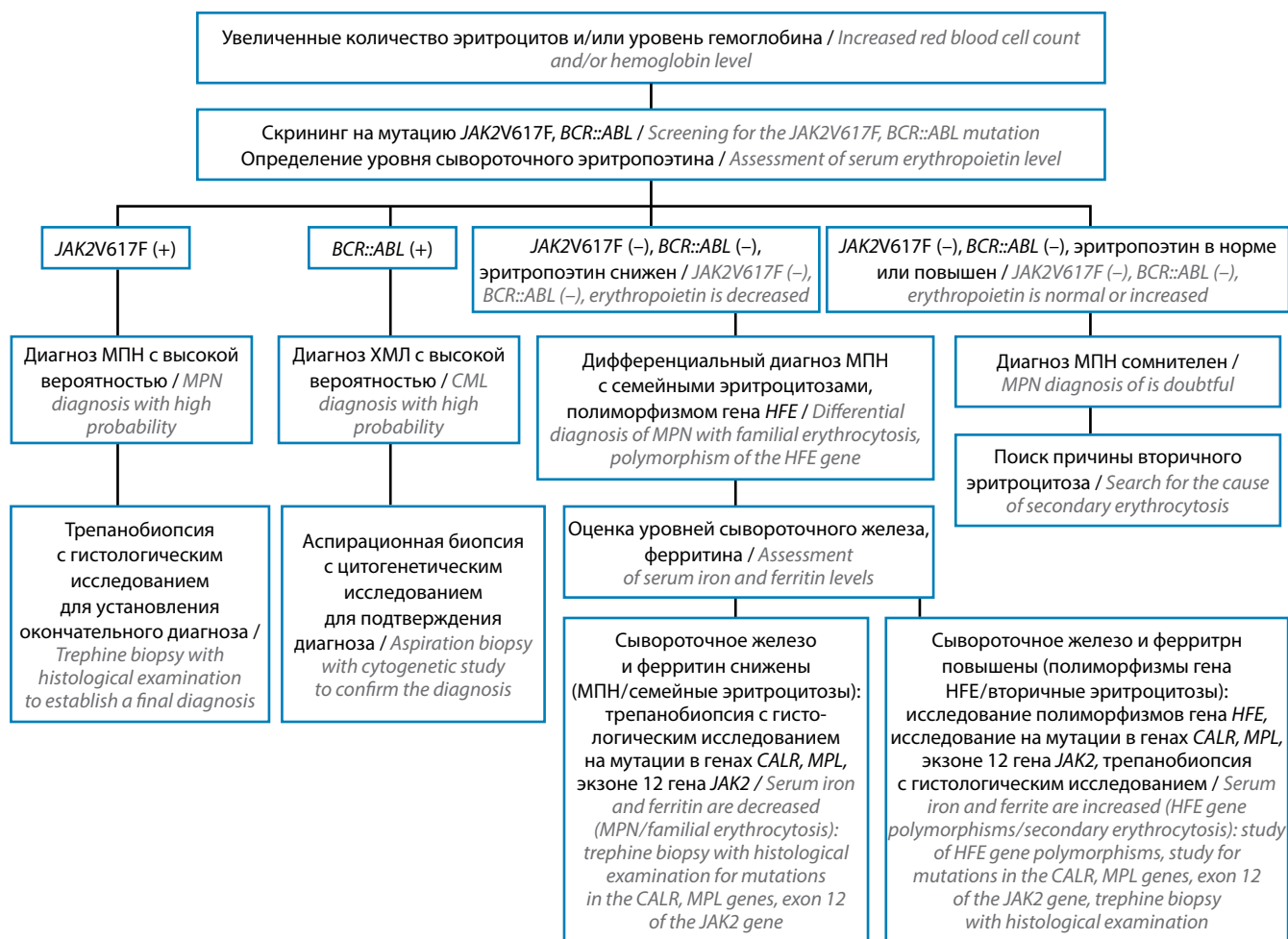


Рис. 1. Алгоритм диагностики истинной полицитемии. МПН – миелопролиферативное новообразование; ХМЛ – хронический миелолейкоз
Fig. 1. Polycythemia vera diagnostic algorithm. MPN – myeloproliferative neoplasm; CML – chronic myeloid leukemia

сутствием МПН. Гистологическое исследование как метод дополнительного контроля в таких случаях позволит избежать ошибок при первичном обследовании или с помощью пересмотра имеющегося архивного материала скорректировать неверно установленный диагноз.

Течение ИП может осложняться развитием тромбозов и тромбоэмболий, кровотечений, вторичного постполицитемического миелофиброза, бластной трансформации. Тромботические осложнения при ИП имеют свои особенности, обусловленные патогенезом заболевания. Подавляющее большинство данных осложнений происходят в артериальном русле и скорее могут быть обусловлены дисфункцией эндотелия и системы естественных антикоагулянтов, нежели гиперкоагуляцией [2, 17, 37, 38].

Традиционно в качестве факторов риска развития тромбозов при ИП выделяют возраст и наличие тромбозов в анамнезе [39]. Кроме того, в настоящее время накоплена информация о влиянии на частоту развития тромбозов у больных ИП величины аллельной нагрузки *JAK2V617F* [40], лейкоцитоза $>15 \times 10^9/\text{л}$ [41], мужского пола [42], факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение), повышения уровня острофазовых маркеров воспаления [43], активации лейкоцитов и тромбоцитов, резистентности к протеину С, циркулирующих микрочастиц [43].

В клинической практике проста и удобна в использовании шкала прогноза риска развития тромбозов при ИП PV-thrombosis, разработанная R. Marchioli и соавт. [15]. Шкала включает 2 статистически значимых фактора: возраст >65 лет и наличие тромбозов в анамнезе, определяющие риск развития тромбозов от 2,5 до 10,9 % в год (табл. 2).

Ориентировочная продолжительность жизни больных ИП может быть оценена с помощью прогностической шкалы A. Tefferi и соавт., разработанной по результатам международного многоцентрового исследования исходов при длительном наблюдении за 1545 больными ИП (табл. 3) [44].

Использование данных шкал позволяет выбрать адекватную стратегию для достижения максимальной продолжительности жизни и профилактики тромботических осложнений, составляющих основные риски инвалидизации и смерти больных при ИП.

Таблица 2. Прогностическая шкала риска развития тромбозов при истинной полицитемии [15]

Table 2. Prognostic scale for the risk of thrombosis in polycythemia vera [15]

Фактор Factor	Риск развития тромбозов Risk of thrombosis	Частота развития тромбозов, % в год Frequency of thrombosis, % per year
Возраст <65 лет, отсутствие тромбозов в анамнезе Age <65 years, no history of thrombosis	Низкий Low	2,5
Возраст ≥65 лет, отсутствие тромбозов в анамнезе Age ≥65 years, no history of thrombosis	Промежуточный Intermediate	4,9
Возраст <65 лет, тромбозы в анамнезе Age <65 years, history of thrombosis		5,0
Возраст ≥65 лет, тромбозы в анамнезе Age ≥65 years, history of thrombosis	Высокий High	10,9

Таблица 3. Прогностическая шкала общей выживаемости при истинной полицитемии [44]

Table 3. Prognostic scale for overall survival in polycythemia vera [44]

Группа риска* Risk group*	Медиана общей выживаемости, лет Median overall survival, years
Низкий риск (0 баллов) Low risk (0 points)	27,8
Промежуточный риск (1–2 балла) Intermediate risk (1–2 points)	18,9
Высокий риск (≥3 баллов) High risk (≥3 points)	10,9

*Факторы риска: возраст >67 лет — 5 баллов, 57–66 лет — 2 балла, <57 лет — 0 баллов; уровень лейкоцитов: $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ — 1 балл, $< 15 \times 10^9/\text{л}$ — 0 баллов; наличие венозных тромбозов в анамнезе — 1 балл, отсутствие венозных тромбозов в анамнезе — 0 баллов.

*Risk factors: age >67 years — 5 points, 57–66 years — 2 points, <57 years — 0 points; leukocyte level: $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ — 1 point, $< 15 \times 10^9/\text{L}$ — 0 points; history of venous thrombosis — 1 point, no history of venous thrombosis — 0 points.

Лечение истинной полицитемии: основные методы и собственный опыт

Целью терапии ИП в настоящее время является профилактика тромботических осложнений заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни. Возможность сдерживания прогрессирования заболевания с помощью стандартной терапии в настоящее время не доказана.

Самая важная составляющая лечения ИП — **профилактика тромботических осложнений**. Усилия по профилактике тромбозов и тромбоэмболий при ИП должны быть направлены в первую очередь на уменьшение значимости сердечно-сосудистых рисков: исключение обезвоживания; диета с ограничением животных жиров, углеводов, употреблением листовых овощей (вариантом может быть средиземноморская диета); контроль массы тела, артериального давления, уровней глюкозы, липидов крови; умеренные физические нагрузки (фитнес); отказ от курения; контроль течения сопутствующих заболеваний (гипертензия, диабет).

Применение высокоэффективных гипохолестеринемических препаратов может значительно снизить

проявления атеросклероза — одного из основных факторов тромбообразования.

Медикаментозным методом, достоверно снижающим риск тромбозов, по данным многоцентровых исследований, является применение антиагрегантов, снижающих активность агрегации тромбоцитов; их назначение обязательно для всех больных ИП. Наиболее частый вариант терапии — использование препаратов ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–300 мг/сут). При наличии противопоказаний или непереносимости ацетилсалициловой кислоты антиагрегантная терапия может проводиться с помощью ее заменителей — клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–750 мг/сут).

Целью использования циторедуктивной терапии также является профилактика развития тромбозов. Обязательное условие для значимого снижения риска тромбозов — достижение и поддержание уровня гематокрита <45 %. Традиционно используемыми методами циторедукции являются механическое удаление избыточной клеточной массы и лекарственная терапия.

Механическое удаление избыточной клеточной массы. Снижение и поддержание гематокрита в пределах нормы легко достигается с помощью использования гемоэксфузий и/или эритроцитафереза. Данные процедуры могут применяться как основной метод лечения у больных ИП низкого риска, преимущественно молодых, или в комбинации с циторедуктивной медикаментозной терапией у всех больных ИП при отсутствии противопоказаний. Нами применяется следующая методика проведения гемоэксфузий. На фоне приема антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) непосредственно перед кровопусканием в 500 мл физиологического раствора добавляется 5000 Ед гепарина (1 мл официального раствора 5000 Ед/мл). В начале процедуры пациенту внутривенно капельно вводится 250 мл приготовленного раствора, после этого проводится удаление до 500 мл (250 мл во время 1-й процедуры) крови пациента, оставшийся объем (250 мл) физиологического раствора с гепарином вводится при завершении процедуры. Объем кровопусканий и их частота выбираются индивидуально в зависимости от возраста больного, сопутствующей патологии и переносимости процедур. В случае проведения эритроцитафереза придерживаются тех же правил. Наиболее часто проводят 2–3 сеанса в неделю. После 1 процедуры гематокрит снижается на 3–5 %. Целевым уровнем снижения гематокрита является его уровень <45 %. Гемоэксфузии и/или эритроцитаферез должны проводиться не после превышения уровня гематокрита >45 %, а при приближении к этому уровню. Цель заключается в том, чтобы уровень гематокрита у пациента с ИП всегда находился в безопасном коридоре, т. е. **всегда <45 %**.

Как правило, 1 курса гемоэксфузий или эритроцитафереза достаточно для нормализации гематокрита на 2–3 мес. Частое проведение гемоэксфузий и эритроцитафереза приводит к рефлекторному гипертромбоцитозу, для его коррекции может быть полезным назначение анагРЕЛИДА или гидроксимочевины. Другим побочным эффектом является железодефицитное состояние, коррекция которого с помощью препаратов железа необходима только при наличии сидеропенического синдрома — тканевого дефицита железа, проявляющегося в виде мышечной слабости, нарушения трофики кожи, волос, слизистых, извращения вкуса, расстройств глотания. Необходимость введения препаратов железа для купирования сидеропенического синдрома является показанием к смене циторедуктивной терапии на медикаментозную.

Циторедуктивная медикаментозная терапия. Традиционными препаратами, применяющимися в целях циторедукции, являются цитостатики, интерфероны, анагРЕЛИД.

Гидроксикарбамид (гидроксимочевина) — наиболее широко используемое для лечения ИП лекарственное средство из группы цитостатиков [45, 46]. Начальная доза гидроксимочевины составляет 15–20 мг/кг/сут

(1000–1500 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь нормального уровня гематокрита и уровня лейкоцитов $>3,0 \times 10^9/\text{л}$, или максимально переносимой. Контроль показателей клинического и биохимического анализов крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий билирубин, мочевины, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза) во время приема гидроксикарбамида необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 нед в течение первых 3 мес лечения, затем при достигнутом ответе и стабильной дозе — не реже 1 раза в 3 мес в зависимости от эффективности и наличия нежелательных явлений. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательным является назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м²/сут при отсутствии сердечной недостаточности) в связи с довольно часто развивающейся в начале терапии гиперурикемией; также целесообразно периодически контролировать уровень мочевой кислоты крови и использовать профилактическое назначение аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут или фебуксостата 80–120 мг/сут [47]; в случае развития выраженной гиперурикемии возможно использование расбуриказы в дозе 0,2 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии ежедневно в течение до 5 дней [48]. Наиболее частые побочные эффекты гидроксикарбамида — лейкопения и тромбоцитопения, которые можно контролировать путем индивидуального подбора дозы под контролем показателей крови. Менее частые, но более трудно поддающиеся коррекции нежелательные явления, — язвы голеней и полости рта, изменения кожи, пневмонит [45].

Эффективной альтернативой в случае непереносимости и/или недостаточной эффективности гидроксимочевины являются ингибиторы янус-киназ (рук-солитиниб), применение которых позволяет достичь независимости от гемоэксфузий и значительного снижения частоты тромбозов и кровотечений у большинства больных, что приводит к увеличению общей и безтромботической выживаемости, как было показано в клинических исследованиях и при анализе рутинной практики [49–51]. В целях определения показаний к переводу больных ИП с терапии гидроксимочевинной на терапию ингибиторами янус-киназ Европейской организацией по диагностике и лечению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) в 2011 г. были разработаны критерии определения неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксимочевины у больных ИП [52]:

- необходимость проведения гемоэксфузий (эритроцитафереза) для поддержания уровня гематокрита <45 % после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*
- неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты $>400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$) после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*

- невозможность уменьшения массивной спленомегалии более чем на 50 % при пальпаторном измерении, *или* невозможность полного купирования симптомов, связанных со спленомегалией, после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*
- абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, *или* тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, *или* гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ при приеме наименьшей дозы гидроксимочевины, позволяющей достичь полного или частичного клинико-гематологического ответа, *или*
- наличие язв голеней или другой неприемлемой негематологической токсичности, связанной с гидроксимочевинной, например поражения кожи и слизистых, гастроэнтерологические симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе гидроксимочевины.

В пересмотренных в 2021 г. рекомендациях ELN по циторедуктивной терапии у пациентов с ИП представлена новая версия рекомендаций для 2-й линии терапии при ИП, в том числе новая трактовка показаний к смене гидроксимочевины по причине непереносимости и резистентности [53].

Показания к смене гидроксимочевины (назначению 2-й линии циторедуктивной терапии) у пациентов с ИП (ELN, 2021) [53]:

- по причине непереносимости:
 - негематологическая токсичность III–IV степени или длительная II степени (кожно-слизистые проявления, гастроэнтерологические симптомы, лихорадка или пневмонит) при любой дозе;
 - гематологическая токсичность (гемоглобин $<100 \text{ г/л}$, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) при наименьшей дозе гидроксимочевины, необходимой для достижения ответа;
 - развитие непигментного рака кожи;
 - сосудистые события: клинически значимые кровотечения, венозные или артериальные тромбозы;
- по причине резистентности:
 - симптомы, обусловленные заболеванием: общий балл не менее 20 или выраженность зуда 10 баллов в течение 6 мес и более;
 - постоянный тромбоцитоз $>1000 \times 10^9/\text{л}$, симптомы нарушения микроциркуляции на протяжении не менее чем 3 мес;
 - симптоматическая или прогрессирующая спленомегалия (увеличение на 5 см в течение года);
 - лейкоцитоз: постоянный ($>15 \times 10^9/\text{л}$), прогрессирующий ($+100 \%$ при $<10 \times 10^9/\text{л}$ или $+50 \%$ при $>10 \times 10^9/\text{л}$ через 3 мес);
 - недостаточный контроль гематокрита (необходимость проведения 6 или более флеботомий в год для поддержания гематокрита $<45 \%$).

Новая модификация данных критериев не является однозначной. В отношении критериев непереносимости существенных изменений не произошло, включены критерии развития непигментного рака кожи

и сосудистых событий, которые, возможно, имеют более близкое отношение к резистентности, чем к непереносимости. Критерии резистентности изменились гораздо более значимо: вновь включены оценка симптомов и признаки нарушения микроциркуляции, гематологические параметры в виде лейкоцитоза и тромбоцитоза значительно смягчены. Таким образом, число пациентов с ИП, которым показано применение таргетных препаратов, уменьшается. Хотя преимущество руксолитиниба в сравнении с гидроксикарбамидом и другой доступной терапией у пациентов с ИП, имеющих недостаточный контроль показателей крови, было однозначно продемонстрировано в клинических исследованиях RESPONSE, MAJIC-PV и сообщениях по результатам рутинной клинической практики [49–51].

Препараты интерферона α (ИФН- α) у пациентов с ИП подавляют пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда, а также оказывают прямое ингибирующее действие на фибробласты костного мозга и являются антагонистами цитокинов (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами; трансформирующий ростовой фактор β и др.), участвующих в формировании миелофиброза.

Применение ИФН- α наиболее целесообразно у больных моложе 50–60 лет, у которых должен быть принят во внимание возможный лейкозогенный эффект многолетнего использования гидроксимочевины. Кроме того, применение ИФН- α актуально для женщин детородного возраста, планирующих беременность или не желающих использовать адекватные методы контрацепции. Интерферон противопоказан при болезнях щитовидной железы и психиатрической патологии. Начальная доза составляет 1 млн МЕ 3 раза в неделю с постепенным повышением до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови (уровень гематокрита $<45 \%$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<400\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$) при удовлетворительной переносимости. При достижении контроля показателей крови дозу можно постепенно снизить до минимальной, позволяющей сохранять контроль над гематокритом и другими показателями крови.

Пегилированные интерфероны переносятся гораздо лучше простого ИФН- α . В странах Евросоюза и США официально зарегистрирован для использования при ИП только 1 препарат данной группы — ропегинтерферон (ropегinterferon alfa-2b-njft, BESREMi®) [54]. Стартовая доза ропегинтерферона — 100 мкг (или 50 мкг, если пациент получает гидроксикарбамид) подкожно 1 раз в 2 нед с возможным повышением на 50 мкг каждые 2 нед (максимально возможная — 500 мкг) до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови (уровень гематокрита $<45 \%$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<400 \times 10^9/\text{л}$) при удовлетворительной переносимости; при достижении целевых показателей крови доза может быть уменьшена до минимальной, позволяющей поддерживать ответ. Также через год терапии при условии стабильных показателей крови и дозы

режим введения может быть изменен на поддерживающий — 1 раз в месяц. При использовании других пегилированных форм ИФН- α (Пегасис, ПегИнtron, Альгерон, ПегАльтевир) начальная доза составляет 0,5 мкг/кг/нед с повышением до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови при удовлетворительной переносимости. К сожалению, в настоящее время происходит значительное снижение доступности данных препаратов на фоне сокращения объемов производства в связи с переходом на безинтерфероновые схемы лечения хронических вирусных гепатитов и политической обстановкой.

Преимущества ИФН- α — отсутствие лейкозогенного и тератогенного действия и вероятность получения молекулярных ответов. Наиболее существенными недостатками являются побочные эффекты непосредственно после введения: гриппоподобный синдром, слабость, боли в мышцах, снижение веса, выпадение волос, депрессия, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые расстройства, которые делают невозможным использование этих препаратов у трети пациентов уже в течение 1-го месяца терапии, еще треть пациентов вынуждена прекращать лечение в связи с непереносимостью в течение 1-го года терапии [45]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости возможно сочетанное назначение препаратов ИФН- α с гидроксимочевинной или анагребидом. Эти комбинации могут повышать эффективность и позволяют редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

При необходимости контроля изолированного тромбоцитоза, что часто требуется при использовании гемоэксфузий/эритроцитафереза, хорошим вариантом дополнительной медикаментозной коррекции является использование анагребида [55].

Ингибитор фосфодиэстеразы III анагребид — специфическое средство для контроля уровня тромбоцитов, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови. Анагребид ингибирует фосфодиэстеразу III циклического аденозинмонофосфата, может привести к снижению агрегации тромбоцитов. Рекомендуемая начальная доза анагребида — 0,5 мг 2 раза в сутки. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагребида в дозе 1,5–3,0 мг/сут. Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Максимальная разовая доза составляет 2,5 мг, суточная — 5 мг. Количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней от начала приема анагребида. Следует использовать минимальную эффективную дозу препарата, которая будет достаточной для поддержания числа тромбоцитов на уровне $<600 \times 10^9/\text{л}$, а в идеале — в пределах нормы. Наиболее частые нежелательные явления — сосудорасширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диа-

рея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижаются при продолжении терапии [56].

Таргетная терапия. Ингибиторы янус-киназ — лекарственные препараты, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (*JAK2V617F*), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных с отрицательным статусом по наличию мутации *JAK2V617F* [57].

Использование таргетных препаратов — ингибиторов янус-киназ — вариант циторедуктивной терапии, но с механизмом, направленным на противодействие приобретенному генетическому дефекту, обусловливающему проявления ИП. Таргетная терапия в настоящее время является единственным вариантом лечения у больных с непереносимостью и резистентностью к лечению гидроксимочевинной и интерфероном. В настоящее время для применения при ИП зарегистрирован только 1 препарат из данной группы — руксолитиниб (*Ruxolitinib*, Джакави® (*Jakavi*®)) [58]. Начальная доза при ИП составляет 10 мг дважды в день (что ниже, чем при лечении миелофиброза), в последующем проводится ее коррекция в зависимости от оценки переносимости и эффективности препарата. Максимальная доза руксолитиниба — 25 мг дважды в день. Побочные эффекты руксолитиниба при ИП хорошо переносятся и легко контролируются путем модификации дозы; наиболее частые из них — снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов — при ИП являются скорее желанными.

Применение ингибиторов янус-киназ позволяет достичь независимости от гемоэксфузий, уменьшения размеров селезенки и многократного снижения частоты тромбозов и кровотечений у большинства больных даже при резистентности и непереносимости другой терапии, что способствует увеличению общей и безтромботической выживаемости, как было показано в клинических исследованиях (RESPONSE, MAJIC-PV) и рутинной практике [49–51].

В собственной практике мы используем персонализированную программу лечения больных ИП с включением лекарственных препаратов таргетного действия (рис. 2) [4].

Основной целью лечения ИП является повышение общей выживаемости пациентов за счет снижения частоты тромбозов как основной причины неблагоприятных исходов заболевания.

Терапия, направленная на профилактику нарушения микроциркуляции, у больных ИП должна начинаться с момента диагностики. Наиболее часто в целях профилактики сосудистых осложнений используют антиагреганты, вместе с тем необходимо обращать внимание на выявление и коррекцию сопутствующих

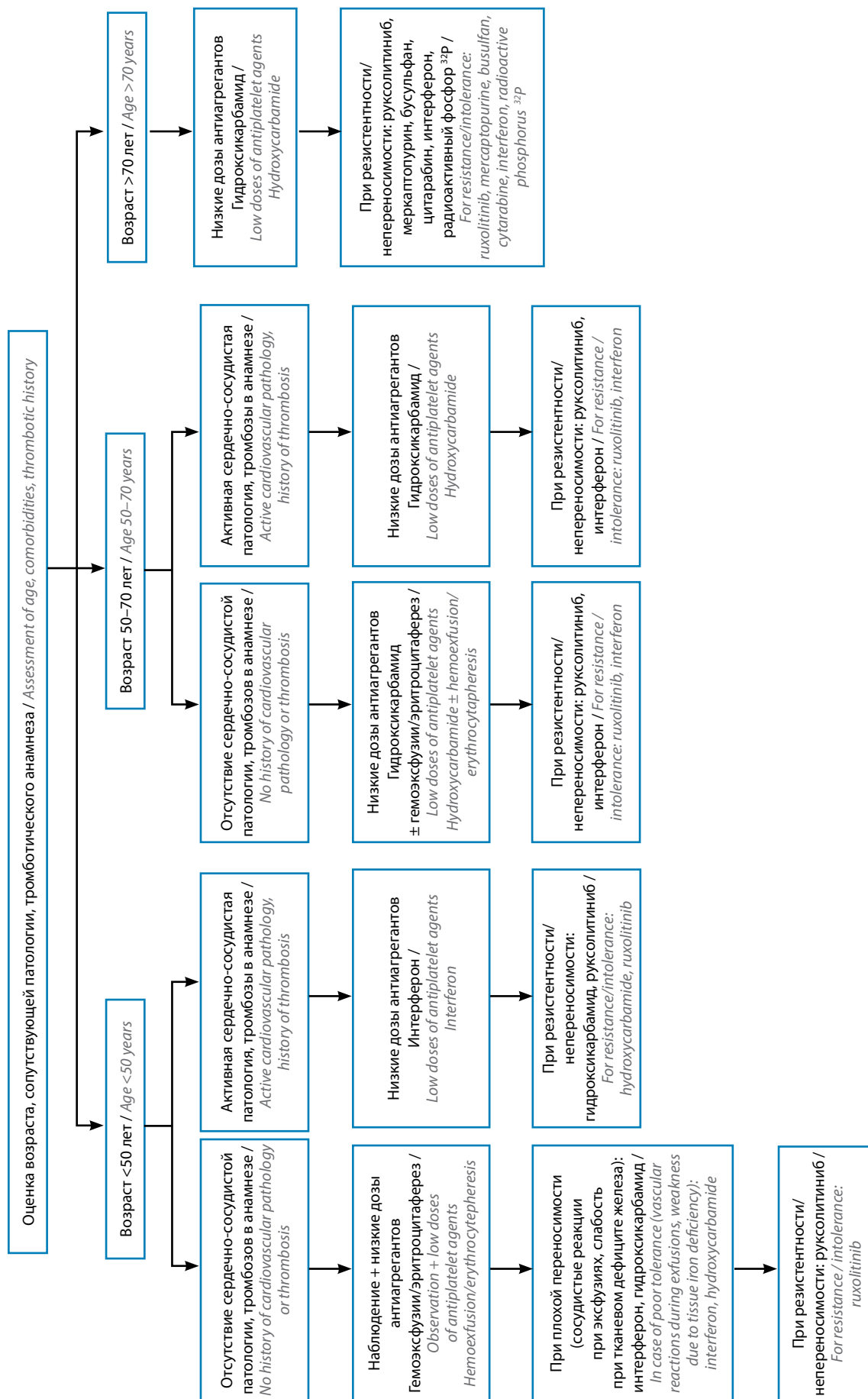


Рис. 2. Алгоритм выбора лечебной тактики при истинной полицитемии
Fig. 2. Polycythemia vera therapeutic options algorithm

заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, нарушений обмена веществ, образа жизни (курение), усугубляющих риск тромбозов. По неотложным показаниям могут быть проведены гемоэксфузия или эритроцитаферез — при необходимости снижения гематокрита для купирования микроциркуляторных нарушений в жизненно важных органах.

Также по неотложным показаниям, особенно при наличии противопоказаний к методам механического удаления избыточной клеточной массы (гемоэксфузии/эритроцитаферез), может проводиться медикаментозная циторедукция гидроксикарбамидом в стандартной дозировке 15 мг/кг/сут с дальнейшей коррекцией дозы под контролем показателей клинического анализа крови.

После завершения диагностического этапа для каждого пациента с ИП должен быть проведен индивидуализированный выбор постоянной циторедуктивной терапии, позволяющей минимизировать риск развития тромбозов и повысить вероятность длительной выживаемости.

Тип и вид терапии ИП определяются на основе следующих индивидуальных характеристик больного:

- симптоматика и степень ее выраженности;
- возрастная категория пациента;
- ожидаемая продолжительность жизни и вероятность тромботических осложнений;
- сопутствующие заболевания;
- факторы риска тромбозов, обусловленные образом жизни и пр.

Виды терапии и дозы лекарственных препаратов также зависят от результатов лабораторно-инструментального обследования (клинический анализ крови, коагулограмма, ультразвуковое исследование и др.).

Деление на возрастные группы достаточно условное. В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к повышению возрастных границ для более активного применения препаратов ИФН- α (особенно пегилированных форм) в возрасте до 60 лет, более активному применению трансплантационных технологий у немолодых пациентов при развитии постполицистемического миелофиброза и бластной трансформации.

Пациенты возрастной группы до 50 лет. В этой группе чаще всего риск тромбозов низкий, с длительной ожидаемой продолжительностью жизни. Зачастую пациенты не имеют значимых симптомов, и поводом для консультации гематолога становятся изменения показателей анализа крови при профилактическом обследовании или лечении другого заболевания. Лечение пациентов данной категории имеет наибольшую результативность в снижении рисков тромботических осложнений и увеличении продолжительности жизни.

С одной стороны, это обусловлено лучшим общесоматическим статусом и меньшей коморбидностью, с другой — тем, что при лечении этих больных возможно применение наиболее полного спектра методов

терапии и их комбинаций, что позволяет достичь более полных ответов и препятствовать снижению качества жизни пациентов.

Существует традиционное предубеждение против использования у таких больных химиопрепаратов, в частности гидроксикарбамида, так как в связи с длительной продолжительностью жизни возникают опасения по поводу реализации его лейкозогенного действия при длительном приеме. Для лечения пациентов этой группы, особенно молодых, возможно применение гемоэксфузий/эритроцитафереза в виде единственного метода терапии с профилактической антитромботической терапией ацетилсалициловой кислотой и ее аналогами.

Показаниями к циторедукции с помощью лекарственных препаратов у пациентов данной группы являются наличие кардиальной или сосудистой патологии, недостаточная эффективность механического удаления избыточной клеточной массы, признаки тромботических осложнений, выраженные симптомы тканевого дефицита железа, прогрессирование тромбоцитоза, стимулированного кровопусканиями. Препаратом выбора для молодых пациентов может быть ИФН- α , при необходимости дополнительного контроля количества тромбоцитов также возможна комбинация с анагредидом. Кроме того, использование ИФН- α целесообразно у молодых пациенток при планировании беременности. При неэффективности или выраженных побочных эффектах ИФН- α необходима смена терапии на гидроксикарбамид. В случае резистентности ИП или непереносимости монохимиотерапии в 3-й линии лечения используют таргетную терапию руксолитинибом.

Пациенты возрастной группы 50–70 лет чаще всего имеют промежуточный или высокий риск развития тромбозов и уменьшения ожидаемой продолжительности жизни. Стандартным методом лечения пациентов этой группы признано использование гидроксикарбамида, для которого характерна меньшая по сравнению с ИФН- α частота побочных эффектов, влияющих на самочувствие пациентов. В план лечения пациентов без кардиальной патологии или заболеваний кровеносных сосудов вместе с цитостатиками может также входить механическое удаление избыточной клеточной массы. Проведение гемоэксфузий/эритроцитафереза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющих тромботический анамнез чревато увеличением риска тромбозов после процедуры. При недостаточной эффективности или выраженных побочных эффектах гидроксикарбамида лечение пациентов должно быть изменено на таргетную терапию руксолитинибом или терапию ИФН- α .

Пациенты возрастной категории старше 70 лет наиболее часто имеют высокую вероятность развития тромботических осложнений и самую низкую ожидаемую продолжительность жизни. Снижение длительности общей выживаемости у пациентов старшей возрастной группы обусловлено высоким риском

Таблица 4. Периодичность клинико-лабораторного обследования пациентов с истинной полицитемией
Table 4. Frequency of clinical and laboratory examination of patients with polycythemia vera

Исследование Tests	Периодичность мониторинга Frequency of monitoring
Клинический анализ крови (развернутый) Clinical blood test (detailed)	Не реже 1 раза в 2 нед при начале терапии, при достигнутом ответе — не реже 1 раза в 3 мес At least 1 time every 2 weeks at the initiation of therapy, if a response is achieved — at least 1 time every 3 months
Биохимические показатели крови (билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота) Biochemical parameters (bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, uric acid)	Не реже 1 раза в 2 нед при начале терапии, при достигнутом ответе — не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии At least 1 time every 2 weeks at the initiation of therapy, if a response is achieved — at least 1 time every 3 months during cytoreductive therapy
Определение уровней глюкозы, липидов крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности) Glucose levels, blood lipids (total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins)	Не реже 1 раза в год или чаще при наличии показаний At least once a year or more often if indicated
Коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, D-димеры, антитромбин III) Coagulogram (activated partial thromboplastin time, thrombin time, international normalized ratio, fibrinogen, D-dimers, antithrombin III)	Не реже 1 раза в год, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами — не реже 1 раза в 3 мес At least once a year, in the presence of thrombosis and anticoagulant therapy — at least once every 3 months
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением размеров и структуры печени, селезенки, оценкой абдоминальных сосудов Ultrasound examination of the abdominal organs with determination of the size and structure of the liver, spleen, assessment of the abdominal vessels	Не реже 1 раза в год или чаще при наличии показаний At least once a year or more often if indicated
Аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга с подсчетом миелограммы, цитогенетическим исследованием, гистологическим исследованием с оценкой степени фиброза Aspiration biopsy and trephine biopsy of the bone marrow with myelogram calculation, cytogenetic examination, histological examination assessing the degree of fibrosis	При развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоцитарной формуле, цитопений, нарастании спленомегалии, появлении симптомов опухолевой интоксикации With the development of leukocytosis, a shift in the leukocyte formula, cytopenias, an increase in splenomegaly, and the appearance of tumor intoxication symptoms

повторных тромбозов и остаточными повреждениями органов после уже случившихся тромботических осложнений (хроническая ишемия головного мозга, постинфарктный кардиосклероз и пр.). В этой группе пациентов важно в первую очередь добиться нормализации гематокрита и устранения других изменений крови (лейкоцитоза, тромбоцитоза). Использование циторедуктивной терапии у пациентов старше 70 лет с ИП обязательно. С учетом возраста и тромботических рисков препаратом выбора является гидроксикарбамид.

При резистентности ИП или непереносимости гидроксикарбамида становится необходимой терапия руксолитинибом. В целях усиления действия гидроксикарбамида возможно дополнительное назначение ИФН-α в малых дозах с учетом переносимости или смена терапии на прием других химиопрепаратов (цитабин, бусульфан, меркаптопурин).

Для определения неэффективности или непереносимости гидроксикарбамида при лечении ИП используют критерии ELN (см. выше) [52, 53].

При развитии постполицитемического миелофиброза и бластного криза обследование и лечение пациентов обычно проводят по программам для хронической фазы и бластной трансформации первичного миелофиброза. Отличием от тактики при первичном миелофиброзе в настоящее время является возможность использования специально разработанных прогностических шкал для постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза, например MYSEC-PM (<http://www.mysec-pm.eu>) [59, 60].

В ходе наблюдения за пациентом необходима периодическая оценка клинического и биохимического анализов крови, а по дополнительным показаниям — проведение цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга (табл. 4). При наличии побочных эффектов периодичность обследования может быть более частой.

Своевременный мониторинг позволяет минимизировать побочные эффекты с помощью индивидуализации лечения, повысить эффективность и приверженность пациентов к проводимой терапии.

Таблица 5. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии [46]

Table 5. Criteria for clinical and hematological response in the treatment of polycythemia vera [46]

Ответ Response	Определение Definition
Полный Complete	Гематокрит <45 % без необходимости гемо- эксфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Отсутствие симптомов заболевания* Hematocrit <45 % without the need for hemoexfusion (erythrocytapheresis) Platelets $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$ Leukocytes $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ Normal size of the spleen No symptoms of the disease*
Частич- ный Partial	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит <45 % без необходимости гемоэкс- фузий (эритроцитафереза) или ответ по 3 или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания) Does not meet complete response criteria Hematocrit <45 % without the need for hemoexfusion (erythrocytapheresis) or response to 3 or more criteria (white blood cells, platelets, spleen size, disease symptoms)
Отсутст- вие ответа No response	Любой ответ, не соответствующий критериям частичного ответа Any response that does not meet the partial response criteria

*Нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль.

*Microcirculation disorders, skin itching, headache.

Результаты терапии у больных ИП в рамках обычной практики оцениваются на основании критериев клинико-гематологического ответа ELN (табл. 5) [46]. Также может быть проведена оценка молекулярно-генетического ответа — уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F*, однако в обычной клинической практике ожидать ее динамики можно в первую очередь при использовании таргетной терапии, реже — при применении препаратов ИФН- α , а значение достигнутых молекулярных ответов для клинических исходов требует дальнейших изучения и оценки: пока отмечена только корреляция со снижением частоты миелофиброза вне связи с видом лечения (интерферон или гидроксикарбамид), тогда как наличие связи с вероятностью прогрессии в бластный криз и частотой тромбозов отмечено не было [61].

В настоящее время предлагаются перспективные методы оценки эффекта лечения ИП в клинических исследованиях, включающие оценку симптомов пациентом и гистологический метод, пока не нашедшие широкого применения в клинической практике [62].

Клинико-гематологический ответ оценивается по уровню гематокрита, наличию или отсутствию симптомов недостаточности кровообращения, ишемии, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным либо отсутствовать [46]. Полный клинико-гематологический ответ определяется при полной нормализации показателей крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты), нормальных размерах селезенки и отсутствии клинических симптомов заболевания. Частичный ответ устанавливается при неполном соответствии критериям полного ответа, но при этом необходимым является либо нормализация гематокрита без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза), либо наличие 3 или более критериев

Таблица 6. Оценка молекулярного ответа при лечении истинной полицитемии [46]

Table 6. Evaluation of molecular response in the treatment of polycythemia vera [46]

Ответ Response	Определение Definition
Полный Complete	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и пр.) до уровня, не поддающегося определению Reducing the allelic burden of a molecular marker (<i>JAK2V617F</i> , etc.) to a level that cannot be determined
Частичный* Partial*	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 Reduction ≥ 50 % from the initial level in patients with an initial allelic burden level < 50 % or reduction ≥ 25 % from the initial level in patients with an initial allelic burden level > 50 %
Отсутствие ответа No response	Любой ответ, не соответствующий критериям полного или частичного ответа Any response that does not meet complete or partial response criteria

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

*Can only be used for patients with an initial allelic burden level > 10 %.

(нормализация показателей лейкоцитов, тромбоцитов, отсутствие спленомегалии и других симптомов ИП). Отсутствие ответа на лечение констатируют при несоответствии оценки полному или частичному клинико-гематологическому ответам.

Молекулярный ответ оценивается при молекулярно-генетическом исследовании периферической крови в динамике. Уровень ответа может быть полным и частичным. Критерии молекулярного ответа приведены в табл. 6 [46].

При недостаточном ответе на лечение целесообразна смена терапии в соответствии с алгоритмом (см. рис. 2).

Собственный опыт. Программа лечения ИП была апробирована нами ранее у 185 пациентов, вошедших в группу исследования; сравнение проводилось с результатами лечения 265 больных ИП, составивших группу сравнения. Группы исследования и сравнения не различались по гендерному соотношению пациентов, в группе исследования пациенты были несколько старше, чем в группе сравнения (медиана возраста 63,2 и 58,6 года соответственно), клинические симптомы в момент диагностики заболевания были схожими в обеих группах. Клинические характеристики пациентов, результаты обследования, используемые виды терапии и достигнутые результаты были опубликованы ранее [38]. Использование риск-адаптированного подхода позволило в группе исследования статистически значимо гораздо чаще (12 %) не применять циторедукцию с помощью механических методов или лекарственных препаратов, чем в группе сравнения (2 %). Гемоэксфузии и/или эритроцитаферез в качестве единственного метода снижения избыточной клеточной массы при ИП одинаково часто (12–18 %) применялись в группе сравнения и группе исследования. Циторедуктивное лечение (как лекарственными препаратами, так и механическими способами и их сочетаниями) значимо реже ($p = 0,0001$) использовалось в группе исследования (88 %), чем в группе сравнения (98 %).

Медикаментозная терапия также значимо реже ($p = 0,0001$) назначалась при использовании программы диагностики и лечения ИП в группе исследования (70 %), чем в группе сравнения (87 %). Гидроксикарбамид назначался значимо чаще ($p = 0,0001$) в группе сравнения (83 %), чем в группе исследования (67 %). Назначение гидроксикарбамида в качестве монотерапии наблюдалось значимо чаще ($p = 0,0001$) в группе исследования (25 %), чем в группе сравнения (11 %). Наиболее часто применялась комбинированная терапия с использованием гидроксикарбамида и гемоэксфузий/эритроцитафереза, при этом необходимость ее применения в группе исследования (39 %) возникала значимо реже ($p = 0,0001$), чем в группе сравнения (58 %). Несмотря на более редкое использование циторедукции (механической и медикаментозной), благодаря применению разработанной программы диагностики и лечения в группе исследования достижение полных ответов на терапию наблюдалось почти

в 2 раза статистически значимо чаще ($p = 0,04$), чем в группе сравнения: 20 и 12 % соответственно.

Таргетная терапия ингибиторами янус-киназ проводилась у 16 больных ИП с резистентностью к гидроксикарбамиду: в 11 случаях был достигнут частичный ответ, в 3 случаях, несмотря на предшествующую резистентность, — полный клинико-гематологический ответ.

Выживаемость до развития тромбозов и общая выживаемость также были статистически значимо выше в группе исследования, чем в группе сравнения: $p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно.

Пятилетняя выживаемость без развития тромбозов составила в группе исследования 83 %, в группе сравнения — 74 %. Таким образом, кумулятивная частота развития тромботических осложнений составила 17 % в группе исследования и 26 % — в группе сравнения. Использование разработанной программы позволило добиться снижения относительного риска тромбозов в 2 раза: с 0,067 случая/лет наблюдения в группе сравнения до 0,033 случая/лет наблюдения в группе исследования.

Общая 5-летняя выживаемость была также выше в группе исследования — 95 %, чем в группе сравнения — 84 %. Эффект использования разработанной программы отражается в двукратном снижении относительного риска смерти с 0,041 случая/лет наблюдения в группе сравнения до 0,022 случая/лет наблюдения в группе исследования.

Заключение

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ИП, установлена роль сигнального пути JAK-STAT. Существенно улучшилось качество диагностики, разработаны новые диагностические критерии заболевания, мониторинга и оценки ответа на лечение. В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии и получены доказательства эффективности и безопасности таргетных препаратов нового класса для лечения ИП.

Типичное течение заболевания связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в клиническом анализе крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

Диагноз ИП устанавливают по совокупности клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Дифференциальная диагностика должна учитывать в первую очередь вторичные эритроцитозы, включая семейные эритроцитозы и носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с первичным гемохроматозом. Расшифровка молекулярно-генетического патогенеза заболевания и внедрение в практику

определения мутаций в гене *JAK2* позволило значительно повысить точность диагностики. Для верификации диагноза разработаны диагностические критерии, утвержденные ВОЗ.

При своевременной диагностике и адекватном лечении с профилактикой сосудистых осложнений и уровня гематокрита проявления заболевания могут не беспокоить больных в течение многих лет. Основными факторами риска развития тромбозов являются возраст и наличие тромбозов в анамнезе. При длительном течении заболевания у части больных может наступить исход в постполицитемический миелофиброз или прогрессирование в фазу бластной трансформации.

Таким образом, целью терапии ИП в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контролю его результатов продолжительность жизни больных ИП не должна отличаться от таковой в популяции. Лечение больных ИП должно осуществляться под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов. Выбор метода лечения должен быть основан на оценке возможной пользы и рисков побочных эффектов терапии для конкретного больного.

Полученные новые данные о патогенезе ИП послужили основой для разработки и внедрения в практику новых классов препаратов (ингибиторов янус-киназ), показавших безопасность и высокую эффективность даже при резистентности к предшествующему лечению.

Используемая в нашей практике персонализированная программа лечения больных ИП с включением лекарственных препаратов таргетного действия продемонстрировала высокую эффективность в увеличении частоты ответов на лечение, снижении риска тромбозов и повышении общей выживаемости больных. Применение таргетных препаратов позволяет добиться клинко-гематологического ответа у большинства больных даже при резистентности к предшествующей терапии.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, в изучении ИП остаются нерешенными некоторые проблемы. Одна из них — расшифровка патогенеза развития тромботических осложнений при ИП с подавляющим преобладанием артериальных тромбозов над венозными. Кроме того, до сих пор не разработаны патогенетические программы лечения, исключающие не только развитие специфических тромботических осложнений, но и переход заболевания в фазу постполицитемического миелофиброза и бластной трансформации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В. Миелопролиферативные новообразования. М., 2023. 336 с. Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Sidorkevich S.V. Myeloproliferative neoplasms. Moscow, 2023. 336 p.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что мы знаем об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные). Онкогематология 2015;10(3):28–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42 Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2015;10(3):28–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42
3. Демидова А.В., Коцюбинский Н.Н., Мазуров В.И. Эритремия 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: Izd-vo SPbMAPO, 2001. 228 p. (In Russ.).
4. 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(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.2830470205
5. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112(1):45–52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858
6. Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms — population analysis, a single center 10-years' experience. Blood 2014;124(21):5556.
7. 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.
8. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2005;128(3):275–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05277.x
9. Jensen M.K., De Nully Brown P., Lund B.V. et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. Br J Haematol 2000;110(1):116–24. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02030.x
10. Budde U., van Genderen P.J.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. Semin Thromb Hemost 1997;23(5):425–31. DOI: 10.1055/s-2007-996119
11. Michiels J.J., Budde U., van der Planken M. et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol 2001;14(2):401–36. DOI: 10.1053/beha.2001.0141
12. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 2004;117(10):755–61. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032
13. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2019;94(1):133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303
14. Abu-Zeinah K., Saadeh K., Silver R.T. et al. Excess mortality in young patients with myeloproliferative neoplasms. Blood 2021;138(Suppl 1):235. DOI: 10.1182/blood-2021-146029

15. 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. DOI: 10.1200/jco.2005.07.062
16. Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22(5):905–14. DOI: 10.1038/leu.2008.72
17. Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M. et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. *Mayo Clin Proc* 2019;94(4):599–610. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.022
18. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(12):1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008
19. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Polycythemia. *Ann Intern Med* 1995;123(9):656–64. DOI: 10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00003
20. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;20(3):203–22. DOI: 10.1016/1040-8428(94)00164-O
21. Landolfi R., Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5):473–8. DOI: 10.1055/s-2007-996124
22. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Ладога О.В. и др. Миелопротрофиеративные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(2):41–5. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Ladoga O.V. et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(2):41–5. (In Russ.).
23. Anger B., Haug U., Seidler R., Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 1989;59(6):493–500. DOI: 10.1007/bf00329494
24. Anger B.R., Seifried E., Scheppach J., Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klin Wochenschr* 1989;67(16):818–25. DOI: 10.1007/bf01725198
25. Cardin F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult “idiopathic” extrahepatic venous thrombosis. Importance of putative “latent” myeloproliferative disorders and comparison with cases with known etiology. *Dig Dis Sci* 1992;37(3):335–9. DOI: 10.1007/bf01307724
26. Denninger M.-H., Chait Y., Casadevall N. et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587–91. DOI: 10.1002/hep.510310307
27. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер-Принт СПб, 2006. 447 с. Abdulkadyrov K.M. Clinical hematology: a handbook. Saint Petersburg: Piter-Print SPb, 2006. 447 p. (In Russ.).
28. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
29. McMullin M.F. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):391–6. DOI: 10.1182/hematology.2019000047
30. Rumi E., Passamonti F., Della Porta M.G. et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5630–5. DOI: 10.1200/jco.2007.12.6896
31. Katsarou M.S., Latsi R., Papasavva M. et al. Population-based analysis of the frequency of HFE gene polymorphisms: correlation with the susceptibility to develop hereditary hemochromatosis. *Mol Med Rep* 2016;14(1):630–6. DOI: 10.3892/mmr.2016.5317
32. Ribeiro T.F., Rios J.O., Domingos C.R.B. Differences in the frequency of polymorphisms in the *HFE* gene (H63D and C282Y) in a population group from Northwest São Paulo, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022;44:S2. DOI: 10.1016/j.htct.2022.09.004
33. Mikhailova S.V., Kobzev V.F., Kulikov I.V. et al. Polymorphism of the *HFE* gene associated with hereditary hemochromatosis in populations of Russia. *Russian Journal of Genetics* 2003;39(7):828–35. DOI: 10.1023/A:1024765406867
34. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128–32.
35. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124(22):3212–20. DOI: 10.1182/blood-2014-07-551929
36. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
37. Le Calloch R., Lacut K., Le Gall-Ianotto C. et al. Non-adherence to treatment with cytoreductive and/or antithrombotic drugs is frequent and associated with an increased risk of complications in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia (OUEST study). *Haematologica* 2018;103(4):607–13. DOI: 10.3324/haematol.2017.180448
38. Шуваев В.А. Оптимизация программ диагностики и лечения больных миелопротрофиеративными новообразованиями. Дис. ... д-ра мед наук. СПб., 2021. 279 с. Shuvaev V.A. Optimization of diagnostic and treatment programs for patients with myeloproliferative neoplasms. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2021. 279 p.
39. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1208500
40. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on *JAK2*(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21(9):1952–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404854
41. 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):2446–52. DOI: 10.1182/blood-2006-08-042515
42. Stein B.L., Rademaker A., Spivak J.L., Moliterno A.R. Gender and vascular complications in the *JAK2* V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011:874146. DOI: 10.1155/2011/874146
43. Barbui T., Carobbio A., Finazzi G. et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011;96(2):315–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.031070
44. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27(9):1874–81. DOI: 10.1038/leu.2013.163
45. Finazzi G., Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007;109(12):5104–11. DOI: 10.1182/blood-2006-12-038968
46. 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. DOI: 10.1182/blood-2008-09-176818
47. Азурикс® (Azurix). Инструкция по применению. 2023. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix> (дата обращения 27.08.2023). Azurix® (Azurix). Instructions for use. 2023. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix> (accessed 27.08.2023).
48. Расбурисек. Инструкция по применению, дозировки. 2022. Доступно по: <https://pillintrip.com/ru/medicine/rasburicase> (дата обращения: 27.08.2023). Rasburicase. Instructions for use, dosages. 2022. Available at: <https://pillintrip.com/ru/medicine/rasburicase> (accessed 27.08.2023).
49. Verstovsek S., Kiladjan 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. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3201.3201

50. Harrison C.N., Nangalia J., Boucher R. et al. Ruxolitinib *versus* best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3534–44. DOI: 10.1200/JCO.22.01935
51. Verstovsek S., de Stefano V., Heidel F.H. et al. US Optum database study in polycythemia vera patients: thromboembolic events (TEs) with hydroxyurea (HU) *vs* ruxolitinib switch therapy and machine-learning model to predict incidence of Tes and HU failure. *Blood* 2019;134(Suppl 1):1659. DOI: 10.1182/blood-2019-126410
52. 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. DOI: 10.1200/jco.2010.31.8436
53. Marchetti M., Vannucchi A.M., Griesshammer M. et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 2022;9(4):e301–11. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00046-1
54. BESREMi® (ropeginterferon alfa-2b-njft). Official Website. 2021 Available from: <https://www.besremi.com/> (accessed 27.08.2023).
55. Fruchtman S.M., Pettitt R.M., Gilbert H.S. et al. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2005;29(5):481–91. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.10.002
56. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33–45. DOI: 10.1056/NEJMoa043800
57. Quintás-Cardama A., Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: the pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer* 2012;118(4):870–7. DOI: 10.1002/cncr.26359
58. FDA approves Jakafi to treat patients with a chronic type of bone marrow disease. Available from: <https://www.fiercepharma.com/regulatory/fda-approves-jakafi-to-treat-patients-a-chronic-type-of-bone-marrow-disease> (accessed 06.01.2021).
59. Passamonti F., Giorgino T., Mora B. et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:2726–31. DOI: 10.1038/leu.2017.169
60. Passamonti F., Alessandro V., Domenica C. et al. A new international multicenter-based model to predict survival in myelofibrosis secondary to polycythemia and thrombocythemia: the Mysec Prognostic Model (MYSEC-PM). *Blood* 2014;124(21):1826. DOI: 10.1182/blood.V124.21.1826.1826
61. Castillo Tokumori F., Scandura J., Abu-Zeinah G. Polycythemia vera molecular response and its correlation with disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2022;140(Suppl 1):3993–4. DOI: 10.1182/blood-2022-170731
62. 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. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478891

Вклад авторов

В.А. Шуваев: разработка дизайна исследования, сбор информации, анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.С. Мартынкевич: сбор информации, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors contribution

V.A. Shuvaev: research design development, collection of information, analysis of the data obtained, article writing;
I.S. Martynkevich: collecting information, analyzing the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
И.С. Мартынкевич / I.S. Martynkevich: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Конфликт интересов. Авторы получали гонорары за лекции от ООО «Новартис Фарма».

Conflict of interest. The authors received royalties for lectures from Novartis Pharma LLC.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.