

Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста)

А.Л. МЕЛИКЯН¹, И.Н. СУБОРЦЕВА¹, А.М. КОВРИГИНА¹, Т.И. КОЛОШЕЙНОВА¹, А.О. АБДУЛЛАЕВ¹, П.И. КУЗНЕЦОВА², А.Б. СУДАРИКОВ¹, С.М. КУЛИКОВ¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выделение клинических особенностей латентной истинной полицитемии (ИП) как отдельного нозологического варианта.

Материалы и методы. В исследование включили 81 больного, обратившегося в поликлиническое отделение ФГБУ «Гематологический научный центр» с 2014 г. по октябрь 2015 г.: 50 больных с развернутой (явной) ИП и 31 больной с латентной ИП.

Результаты. В анализируемых группах распределение больных по полу было статистически сопоставимым. Больные с явной ИП несколько старше по сравнению с пациентами с латентной ИП: медиана возраста 56 и 44 года в сравниваемых группах. Количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит выше у больных с явной ИП. Тромбоцитоз выше в группе больных с латентной ИП. Различий по числу лейкоцитов в сравниваемых группах не выявлено. Все больные являются носителями мутации V617F гена *JAK2*. Амельная нагрузка *JAK2* достоверно выше в группе больных с явной ИП по сравнению с латентной ИП. Сравнимые группы больных различались по частоте развития тромбозов в анамнезе на момент установления диагноза. У больных с латентной ИП тромбозы выявлены в 38% наблюдений по сравнению с 16% в случае явной ИП. При латентной ИП выявлялись преимущественно венозные тромбозы с высокой частотой диагностированы тромбозы абдоминальных сосудов. Артериальные тромбозы выявлены только в 2 наблюдениях.

Заключение. Хроническое миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется наличием мутации V617F гена *JAK2*, пограничным содержанием гемоглобина, морфологическими особенностями трепанобиоптата костного мозга, характерными для ИП, представляет собой отдельный вариант ИП — латентную ИП.

Ключевые слова: истинная полицитемия, *JAK2*V617F, латентная/маскированная истинная полицитемия, тромбозы.

Diagnosis of latent polycythemia vera: A clinician's opinion

A.L. MELIKIAN¹, I.N. SUBORTSEVA¹, A.M. KOVRIGINA¹, T.I. KOLOSHEYNOVA¹, A.O. ABDULLAEV¹, P.I. KUZNETSOVA², A.B. SUDARIKOV¹, S.M. KULIKOV¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Neurology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To identify the clinical features of latent polycythemia vera (PV) as an independent nosological entity.

Subjects and methods. The investigation enrolled 81 patients (50 with extensive (manifest) PV and 31 with latent PV) who had visited the Outpatient Department, Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, in 2014 to October 2015.

Results. The gender distribution of the patients was statistically comparable in the analyzed groups. The patients with manifest PV were slightly older than those with latent PV: the median age in the compared groups was 56 and 44 years, respectively. Red blood cell counts, hemoglobin concentrations, and packed cell volume were higher in the patients with manifest PV. Blood platelet counts were higher in the latent PV group. There were no differences in the number of white blood cells in the compared groups. All the patients were *JAK2* V617F mutation carriers. The *JAK2* allele load was significantly higher in the manifest PV group than in the latent PV group. The compared patient groups differed in the rate of thromboses in the history or at diagnosis. In the patients with latent PV, thromboses were detected in 38% of cases versus 16% in those with manifest PV. In latent PV, there were mainly venous thromboses; abdominal vascular thromboses were diagnosed with a high frequency. Arterial thromboses were revealed in only 2 cases.

Conclusion. Chronic myeloproliferative disease that is characterized by the *JAK2* V617F mutation, borderline hemoglobin counts, and morphological features of a bone marrow trephine biopsy specimen, which are specific for PV, is an independent PV variant, namely: latent PV.

Keywords: polycythemia vera, *JAK2* V617F, latent/masked polycythemia, thromboses.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ИП — истинная полицитемия
КМ — костный мозг
МПН — миелопролиферативное новообразование/неоплазия/опухоль
ОЦЭ — объем циркулирующих эритроцитов

ТО — тромботические осложнения
ЭПО — эритропоэтин
ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия
BCSH — British Committee for Standards in Haematology; Британский комитет по стандартизации в гематологии

Истинная полицитемия (ИП), или эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия — клональное миелопролиферативное новообразование (неопла-

зия, опухоль) — МПН, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза (панмиелоз), с преимуще-

ственной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением количества эритроцитов и гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации [1].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2008 г. диагноз ИП должен быть установлен на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей. Ведущим диагностическим критерием является содержание гемоглобина >165 г/л у женщин и >185 г/л у мужчин [2]. В соответствии с критериями Британского комитета по стандартизации в гематологии (British Committee for Standards in Haematology — BCSH) в случаях с пограничными уровнями гемоглобина диагностика ИП предполагает оценку гематокрита: >52% у мужчин и >48% у женщин [3].

Концентрации гемоглобина и гематокрит служат маркерами, позволяющими косвенно определить объем циркулирующих эритроцитов. Как известно, содержание гемоглобина и гематокрит определяются объемом циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) и объемом циркулирующей плазмы. Определение ОЦЭ позволяет отличить абсолютный эритроцитоз от относительного, причиной которого служит уменьшение объема плазмы. Однако важность определения ОЦЭ в дифференциальной диагностике эритроцитозов, невозможно переоценить. При ИП, в отличие от эритроцитозов, вызванных избыточной продукцией эритропоэтина (ЭПО), объем плазмы часто повышен. Из-за этого содержание гемоглобина и гематокрит возрастают в меньшей степени, чем ОЦЭ. Как у мужчин, так и у женщин повышение концентрации гемоглобина не всегда связано с абсолютным эритроцитозом и, наоборот, низкое содержание гемоглобина может наблюдаться при абсолютном эритроцитозе [4, 5]. Незнание этого приводит к тому, что истинная причина тромбозов печеночных и воротной вен у больных с так называемыми миелопролиферативными неоплазиями неклассифицированными остается неустановленной [6].

Единственным надежным методом дифференциальной диагностики абсолютных и относительных эритроцитозов является определение массы циркулирующих эритроцитов — изотопное разведение с использованием собственных эритроцитов больного, меченных ^{51}Cr [7]. Одна-

ко данная методика не используется в ежедневной клинической практике, так как является трудоемкой, дорогостоящей и имеет недостаточную диагностическую точность.

В классификации ВОЗ представлена следующая модель клинического течения ИП [2].

Первая стадия полицитемии (начальная) характеризуется умеренным эритроцитозом, невысоким содержанием гемоглобина и гематокритом. В ряде случаев ИП может имитировать эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ). Селезенка несколько увеличена, но пропальпировать ее обычно не удается (увеличение селезенки обусловлено повышенной секвестрацией в ней тромбоцитов и эритроцитов).

Вторая стадия полицитемии (развернутая, пролиферативная) характеризуется выраженной плеторой, гепато- и спленомегалией. В крови обнаруживают эритроцитоз, тромбоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Третья стадия полицитемии (постполицитемический миелофиброз) характеризуется гепато-, спленомегалией, в них обнаруживают очаги экстанодального кроветворения. В крови нарастает панцитопения, в костном мозге (КМ) — фиброз разной степени выраженности.

Ряд исследователей начальную стадию ИП выделяют как отдельную форму заболевания: замаскированная, в процессе эволюции, скрытая, субклиническая, тлеющая, преполлицитемическая, нераспознанная/недиагностированная ИП. Латентная ИП характеризуется наличием мутации JAK2V617F, морфологическими особенностями КМ, соответствующими критериям ВОЗ от 2008 г. для ИП, содержанием гемоглобина ниже диагностического (<185 г/л у мужчин и <165 г/л у женщин). Именно с этой формой ИП возникают диагностические проблемы, так как заболевание протекает с умеренным эритроцитозом, без спленомегалии. Около 30% больных при диагностике не имеют лейкоцитоза и тромбоцитоза. Дифференциальную диагностику латентной ИП проводят со всеми нозологическими формами в группе классических Ph-негативных МПН [8, 9].

Проведение ретроспективных исследований на больших выборках больных позволило выделить специфические характеристики латентной ИП. Т. Varbu и соавт. [8] приводят описание 140 пациентов с мутацией JAK2V617F и морфологическими особенностями КМ, соответствующими критериям ВОЗ от 2008 г. для ИП, но с уровнем гемоглобина <15 г/л у мужчин и <165 г/л у женщин. Контрольной группой послужили 257 больных ИП, у которых диагноз соответствовал всем критериям классификации ВОЗ от 2008 г. На момент установления диагноза между латентной и явной ИП выявлены статистически значимые различия по преобладанию пациентов мужского пола, курильщикам, низкому содержанию гемоглобина и гематокрита, высокому тромбоцитозу, низкой аллельной нагрузке, высокой частоте развития тромботических осложнений (ТО) в анамнезе в исследуемой группе. У больных с латентной ИП по сравнению с явной ИП отмечена высокая частота артериальных тромбозов. Не выявлено

Сведения об авторах:

Суборцева Ирина Николаевна — к.м.н., с.н.с., врач-онколог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения; e-mail: soubortseva@yandex.ru

Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., зав. патолого-анатомическим отделением; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Куликов Сергей Михайлович — к.т.н., рук. отд. биостатистики и информационных систем; e-mail: kulikov.s@blood.ru

Колошейнова Тамара Ивановна — к.м.н., зам. зав. научно-клинического отделения стандартизации методов лечения; e-mail: kolosh@blood.ru

Абдуллаев Адхамжон Одидович — к.б.н., врач лаб. молекулярной гематологии; e-mail: adham_abdullaev@mail.ru

Судариков Андрей Борисович — д.б.н., зав. лаб. молекулярной гематологии; e-mail: andrey@sudarikov.net

Кузнецова Полина Игоревна — врач ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: drakon@newmail.ru

Контактная информация:

Меликян Анаит Левоновна — зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения; e-mail: anoblood@mail.ru

различий по возрасту, количеству лейкоцитов, ЭПО сыворотки, размерам селезенки, частоте венозных тромбозов в сравниваемых группах. Медиана наблюдения составила 3,8 года (0—29,8 года) при латентной ИП и 4,5 года (0—21,1 года) при явной ИП. За время наблюдения частота развития ТО была одинаковой в сравниваемых группах. Латентная ИП характеризовалась быстрыми темпами прогрессирования с развитием постполицитемического миелофиброза, трансформацией в острый лейкоз и низкой общей выживаемостью. В многофакторном анализе диагноз латентная ИП, возраст >65 лет и лейкоцитоз >10·10⁹/л были независимыми факторами неблагоприятного прогноза. Авторы не исключают влияние эпигенетических механизмов, определяющих как фенотип заболевания, так и быструю прогрессию заболевания [8].

F. Lussana и соавт. [10] провели ретроспективный анализ когорты из 538 пациентов с МПН моложе 40 лет с выявленной мутацией JAK2V617F. После пересмотра диагноза с учетом классификации ВОЗ от 2008 г. 97 (18%) больных соответствовали критериям ИП, у 66 (12%) констатирована латентная ИП, в 375 (70%) наблюдениях установлен диагноз ЭТ. Медиана периода наблюдения после установления диагноза составила 7,12 года (0—32,3 года) в группе латентной ИП, 7,89 года (0—39,8 года) при явной ИП, 7,25 года (0—26,8 года) у больных ЭТ. За время наблюдения во всей когорте больных ТО зарегистрированы у 70 (13%) пациентов. Венозные тромбозы наблюдались чаще, чем артериальные, — 47 и 34% соответственно ($p < 0,001$). Частота развития тромбозов у пациентов с латентной ИП была значительно больше, чем у больных с явной ИП (3,01% пациентов/год против 1,99% пациентов/год; $p = 0,042$) и ЭТ (1,36% пациентов/год). Не выявлено различий по частоте развития тромбозов в группах больных с явной ИП и ЭТ ($p = 0,278$).

Пациенты получали адекватное лечение: 222 (41%) циторедуктивную терапию, 175 (33%) кровопускание и 430 (80%) антиагреганты. Циторедуктивная терапия и кровопускания в группе больных с латентной ИП использовались реже, чем в группе с явной ИП ($p = 0,041$), не выявлено различий по использованию антиагрегантов. Для того чтобы определить влияние на частоту развития тромбозов таких факторов, как терапия, возраст и пол, тромбозы в анамнезе и наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, был проведен многофакторный анализ. Единственный фактор, увеличивающий частоту развития ТО у больных латентной ИП, — проведение менее интенсивной терапии: редкое использование кровопусканий и циторедуктивной терапии у больных с латентной ИП. В связи с этим авторы подчеркивают необходимость выделения латентной ИП в целях оптимизации лечения [10].

Целью данной работы явилось выделение латентной ИП как отдельного нозологического варианта. В связи с этим проведен сравнительный анализ клинических характеристик в группах больных: 1) развернутая ИП; 2) с мутацией JAK2V617F, морфологическими признаками ИП в трепанобиоптате КМ, с более низким содержанием гемоглобина, чем требуется согласно критериям ВОЗ.

Материалы и методы

В исследование включили 81 больного, обратившегося в поликлиническое отделение ФГБУ Гематологический научный

центр МЗ РФ с 2014 г. по октябрь 2015 г. Группу составили 50 больных с явной ИП и 31 больной с латентной ИП. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ от 2008 г. В анализируемых группах больных распределение по полу было статистически сопоставимым. Больные с явной ИП несколько старше, чем с латентной ИП: медиана возраста 56 и 44 года соответственно.

Результаты

Между группами больных с латентной и явной ИП очевидны различия по количеству эритроцитов — 5,37·10¹²/л (4,1—6,5·10¹²/л) против 6,94·10¹²/л (5,4—8,8·10¹²/л), концентрации гемоглобина — 148 г/л (100—167 г/л) против 178 г/л (136—247 г/л) и гематокриту — 45% (30—52%) против 53% (42—70%). Медиана количества тромбоцитов выше в группе больных с латентной ИП по сравнению с явной ИП: медиана 644·10⁹/л (179—1978·10⁹/л) против 636·10⁹/л (137—2437·10⁹/л). Различий по количеству лейкоцитов в сравниваемых группах не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование (качественный анализ) выполнено всем больным. Все больные являются носителями мутации V617F гена JAK2. Определение аллельной нагрузки JAK2V617F (количественный анализ) выполнено у 29 больных с латентной ИП и 37 с явной ИП. Аллельная нагрузка JAK2 достоверно выше в группе больных с явной ИП по сравнению с латентной ИП: медиана 14% (3—57%) и 55,5% (24—86%) соответственно. Сравнимые группы больных различались по частоте развития тромбозов в анамнезе/на момент установления диагноза. В случае латентной ИП тромбозы выявлены у 12 (38%) больных по сравнению с 10 (16%) при развернутой ИП. В случае латентной ИП выявлялись преимущественно венозные тромбозы, часто диагностировали тромбозы абдоминальных сосудов. Артериальные тромбозы выявлены только в 4 наблюдениях. Клинические и лабораторные характеристики больных представлены в **табл. 1**.

Морфологическая характеристика трепанобиоптата КМ у больных с латентной ИП не отличалась от таковой у больных с явной ИП.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика в группе классических Ph-негативных МПН проводится на основе данных анамнеза, клинических и лабораторных характеристик, морфологического исследования трепанобиоптата КМ [11—16]. Большим главным диагностическим критерием ИП, косвенно отражающим массу циркулирующих эритроцитов, согласно классификации ВОЗ от 2008 г., является концентрация гемоглобина и гематокрит. В ряде случаев при морфологических признаках ИП клинические или лабораторные характеристики не соответствуют диагнозу ИП [17]. Определение ЭПО в сыворотке крови может служить только дополнительным диагностическим критерием, поскольку ЭПО ниже нормы или субнормальный выявлен в 60% наблюдений у больных ИП, а нормальные значения найдены в неоспоримых случаях ИП [18, 19].

Выявленное несоответствие между клинико-лабораторными и морфологическими характеристиками послужило поводом для проведения ряда клинических исследований, результатом которых явился пересмотр диагности-

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных с латентной ИП и развернутой ИП

Признак	Латентная ИП	Развернутая ИП
Мужчины/женщины, число (%)	9/22 (29/71)	12/38 (24/76)
Возраст, годы	44 (26–5)	56,5 (31–80)
Эритроциты, ·10 ¹² /л	5,37 (4,1–6,5)	6,94 (5,4–8,8)
Гемоглобин, г/л	148 (100–167)	178 (136–247)
Гематокрит, %	45 (30–52)	53 (42–70)
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	644 (179–1978)	636 (137–2437)
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	8,2 (4,1–22,5)	10,9 (4,7–31,9)
Аллельная нагрузка JAK2V617F, %	14 (3–57)	55,5 (24–86)
Тромбозы, число больных (%)	12 (38)	10 (16)
Характеристика тромбозов	Воротная вена — 3 Воротная, селезеночная вены — 3 Селезеночная вена — 1 Глубокие вены голеней — 1 Нижняя брыжечная артерия — 1 ИМ — 1 Тромбоз артерий стопы — 2	ИМ, ОНМК — 2 ИМ — 2 Глубокие вены голеней — 4 Тромбоз яремной вены — 1 Воротная вена — 1

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Диагностические критерии ИП

Классификация ВОЗ 2008 г.	Классификация, предложенная в 2014 г.
<p>Большие критерии: гемоглобин более 185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов (гематокрит >52% у мужчин, >48% у женщин) Мутация V617F или в 12-м экзоне гена JAK2</p>	<p>Большие критерии: гемоглобин >165 г/л у мужчин, >160 г/л у женщин или гематокрит >49% у мужчин, >48% у женщин При биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза Мутация V617F или в 12-м экзоне гена JAK2</p>
<p>Малые критерии: при биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза ЭПО сыворотки ниже референсных значений Формирование эндогенных эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО</p>	<p>Малый критерий: ЭПО сыворотки ниже референсных значений</p>
<p>Два больших и один малый критерии или Первый большой и два малых критерия</p>	<p>Все три больших критерия или Первый и второй большие и малый критерии</p>

ческих критериев ИП. В 2014 г. предложены новые диагностические критерии ИП (табл. 2) [20–22]. Первой и самой значительной поправкой является снижение порогового диагностического уровня гемоглобина. Во-вторых, гематокрит введен как дополнительный критерий для оценки ОЦЭ. При сравнении критериев ВОЗ, основанных на концентрации гемоглобина, и пересмотренных критериев BCSH выявлено, что критерии BCSH более специфичны для диагностики ИП. Предполагается, что гематокрит более специфичен в качестве индикатора повышения ОЦЭ, чем гемоглобин [23]. В-третьих, гистологическое исследование трепанобиоптата КМ имеет ведущее диагностическое значение, а также может играть важную роль в дифференциальной диагностике ИП с другими вариантами МПН и реактивными изменениями [24, 25].

Таким образом, у ряда пациентов с мутацией JAK2V617F, гистологической картиной ИП в трепаноби-

оптате КМ (расширение трех ростков кроветворения в разных соотношениях — панцитоз) лабораторные признаки, в частности содержание гемоглобина и гематокрит, не соответствуют диагностическим критериям ВОЗ от 2008 г. для ИП. Данная форма заболевания (латентная ИП) по сравнению с явной ИП характеризуется преобладанием среди больных мужчин, более высоким тромбоцитозом, низким количеством лейкоцитов, низкой аллельной нагрузкой JAK2V617F. Наши данные соответствуют наблюдениям зарубежных авторов. Преобладание женщин как в группе с латентной, так и явной ИП в нашем исследовании можно объяснить преобладанием числа женщин над мужчинами в общей популяции и тем, что женщины обращаются за медицинской помощью чаще, видимо, в силу более внимательного отношения к своему здоровью.

Статистический анализ факторов риска развития тромбогеморрагических осложнений при латентной ИП и

явной ИП не выявил различий [26]. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с латентной ИП риск развития ТО выше, чем при явной ИП: 38 и 16% случаев соответственно. Эти же результаты подтверждают данные F. Lussana и соавт. [10] о преобладании венозного тромбоза над артериальным в группе молодых больных. Следует помнить, что у пожилых людей причиной тромбоза наиболее часто бывает атеросклероз. Молодые пациенты с МПН с пограничным содержанием гемоглобина без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии относятся к группе низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений. По этой причине нередко выбирается наблюдательная тактика лечения. Согласно данным литературы высокая частота тромбозов у больных латентной ИП может быть обусловлена менее интенсивной терапией. Вследствие высокого риска развития ТО рекомендации по тактике лечения больных с латентной ИП не должны отличаться от рекомендаций для больных с явной ИП, в том числе касающиеся поддержания гематокрита ниже 45% [27, 28].

Согласно данным литературы латентная ИП характеризуется быстрым прогрессированием и развитием пост-полицитемического миелофиброза и трансформацией в

острый лейкоз [11–13]. Однако нельзя исключить, что латентная ИП может иметь более длительный анамнез до установления диагноза по сравнению с ИП. Этой особенностью течения заболевания можно объяснить низкую общую выживаемость больных с латентной ИП [8]. Оценить выживаемость в нашей группе больных не представляется возможным вследствие малого периода наблюдения.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что МПН с мутацией JAK2V617F, пограничным содержанием гемоглобина, морфологическими особенностями трепанобиоптата КМ, характерными для ИП, представляют собой отдельный вариант ИП — латентную ИП. Еще раз необходимо подчеркнуть, что выделение латентной ИП как отдельного нозологического варианта имеет большое клиническое значение, поскольку, несмотря на несоответствие всем критериям ВОЗ от 2008 г., больные имеют высокий риск развития тромбогеморрагических осложнений, как и больные с явной ИП.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Суборцева И.Н., Соколова М.А., Ковригина А.М., Мартынкевич И.С., Грицаев С.В., Сударинов А.Б., Суханова Г.А., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Константинова Т.С. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31-56.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
3. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C., Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130:174-195.
4. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: A study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol*. 2005;129:701-705. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05517.x
5. Alvarez-Larran A, Anchocea A, Angona A, Pedro C, García-Pallarols F, Martínez-Avilés L, Bellosillo B, Besses C. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2012;97:1704-1707. doi:10.1002/ajh.23585
6. Silver RT, Chow W, Vandris K, Tam I, Narayan A, De Sancho M T, Orazi A, Goldsmit SJ. Prospective evaluation of the World Health Organization criteria for the diagnosis of polycythemia vera. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:3837.
7. Ковалева Л.Г., Меликян А.Л., Ко П.И., Седова Г.Т., Петров М.М. Эритроцитоз в комплексном лечении истинной полицитемии. *Гематология и трансфузиология*. 1987;32(11):10-14.
8. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, Luigia Randi M, Betozi I, Vannucchi AM, Pieri L, Carrai V, Gisslinger B, Mullauer L, Ruggeri M, Rambaldi A, Tefferi A. Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol*. 2014;89:52-54. doi:10.1002/ajh.23585
9. Chu D, Cho Y-U, Jang S, Seo E-J, Park C-J. Straightforward Identification of Masked Polycythemia Vera Based on Proposed Revision of World Health Organization Diagnostic Criteria for BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Ann Lab Med*. 2015;35:651-653. doi:10.3343/alm.2015.35.6.651
10. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, Elena C, Rumi E, Finazzi G, Bertozzi I, Pieri L, Ruggeri M, Palandri F, Polverelli N, Elli E, Tieghi A, Iurlo A, Ruella M, Cazzola M, Rambaldi A, Vannucchi AM, Barbui T. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2014 67(4):541-546. doi:10.1111/bjh.13080
11. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Initial (latent) polycythemia vera with thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. *Acta Haematol*. 2005; 113:213-219.
12. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P, Graziani D, Radaelli F, Coggi G, Bosari S, Delilieri GL, Zanella A. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the «early» prepolythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol*. 2008;30:336-342.

- doi:10.1309/6BQ5K8LHVYAKUAF4
13. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol.* 2010;85:62-66.
doi:10.1002/ajh.21543
 14. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. *Leukemia.* 2013;27(10):1953-1958.
doi:10.1038/leu.2013.74
 15. Madelung AB, Bondo H, Stamp I, Loevgreen P, Nielsen SL, Falensteen A, Knudsen H, Ehinger M, Dahl-Sørensen R, Mortensen NB, Svendsen KD, Lange T, Ralfkiaer E, Nielsen K, Hasselbalch HC, Thiele J. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative neoplasms: Morphological reproducibility and clinical correlations—the Danish experience. *Am J Hematol.* 2013;88(12):1012-1016.
doi:10.1002/ajh.23554
 16. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, Bertozzi I, Marino F, Vannucchi AM, Pieri L, Rotunno G, Gisslinger H, Gisslinger B, Müllauer L, Finazzi G, Carobbio A, Gianatti A, Ruggeri M, Nichele I, D'Amore E, Rambaldi A, Tefferi A. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood.* 2012;119(10):2239-2241.
doi:10.1182/blood-2011-11-393819
 17. Sirhan S, Fairbanks VF, Tefferi A. Red cell mass and plasma volume measurements in polycythemia: Evaluation of performance and practical utility. *Cancer.* 2005;104(1):213-215.
 18. Tefferi A. Diagnosing polycythemia vera: A paradigm shift. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(2):159-162.
 19. Mossuz P, Girodon F, Donnand M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, Lecron JC, Binquet C, Barro C, Hermouet S, Praloran V. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica.* 2004;89(10):1194-1198.
 20. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia.* 2014;28:1191-1195.
 21. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан) *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2014;7(4):598-607.
 22. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Плискунова Ю.В., Макарик Т.В., Абдуллаев А.О., Меликян А.Л. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2015;8(4):598-607.
 23. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, Luigia Randi M, Vannucchi AM, Gisslinger B, Müllauer L, Ruggeri M, Rambaldi A, Tefferi A. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol.* 2014;89:199-202.
doi:10.1002/ajh.23617
 24. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, Tefferi A. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol.* 2014;89:588-590.
doi:10.1002/ajh.23694
 25. Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJ. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood.* 2013;122:1881-1886.
doi:10.1182/blood-2013-06-508416
 26. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jerczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia.* 2013;27(9):1874-1881.
doi:10.1038/leu.2013.163
 27. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjan JJ, Kröger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761-770.
doi:10.1200/JCO.2010.31.8436
 28. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33.
doi:10.1056/NEJMoa1208500

Поступила 17.03.2016