

## Эффективность интерферонотерапии у больных эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией

М.А. СОКОЛОВА, А.Г. ТУРКИНА, А.Л. МЕЛИКЯН, А.Б. СУДАРИКОВ, С.А. ТРЕГЛАЗОВА, О.А. ШУХОВ, Э.Г. ГЕМДЖЯН, А.О. АБДУЛЛАЕВ, А.М. КОВРИГИНА, А.В. МИСЮРИН, Ю.В. ПЛИСКУНОВА, В.Л. ИВАНОВА, Т.Н. МОИСЕЕВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности интерферонотерапии у больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и истинной полицитемией (ИП).

**Материалы и методы.** Обследовали 61 пациента: 41 с ЭТ и 20 с ИП. До включения в исследование 44 (72%) больных ЭТ и ИП получали ту или иную терапию (ацетилсалициловая кислота не учитывалась). Средняя мутантная нагрузка *Jak2V617F* при включении в исследование составляла у пациентов с ЭТ 23% (6—54%), а у пациентов с ИП — 40% (11—88%). Среднее время от установления диагноза до момента включения в исследование составило 49 мес.

**Результаты.** Представлены клинико-молекулярные результаты длительного лечения больных ЭТ и ИП препаратами интерферона- $\alpha$ . Медиана наблюдения достигала 52 мес. Показана способность рекомбинантного интерферона- $\alpha_2$  (ИФН- $\alpha_2$ ) индуцировать полную гематологическую ремиссию (ЭТ 76%, ИП 70%) и полный молекулярный ответ. У 22 (69%) из 32 пациентов отмечено уменьшение количества клеток с мутацией гена *Jak2V617F*. В среднем относительное уменьшение доли клеток с мутантным геном *Jak2V617F* у больных ИП составило 85%, у больных с ЭТ — 56% от исходного. Уменьшение доли клеток с мутацией гена *Jak2V617F* наблюдалось как в группе ЭТ (с 12 до 2,2%;  $p=0,01$ ), так и в группе ИП (с 32,7 до 3,2%;  $p=0,01$ ). У 10 (31%) пациентов получена глубокая молекулярная ремиссия ( $\leq 2\%$  *Jak2V617F*); из них у 5 больных мутация гена *Jak2V617F* не определялась. Полученный молекулярный ответ сохранялся у 7 из 10 больных без лечения от 11 до 86 мес. Длительное лечение с использованием ИФН- $\alpha_2$  привело к нормализации морфологической картины в костном мозге у 5 из 7 больных ИП и ЭТ.

**Заключение.** Достижение значимых молекулярных ремиссий при терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha_2$  подтверждает ее целесообразность у большинства пациентов с ЭТ и ИП.

*Ключевые слова:* молекулярный анализ, миелопролиферативные заболевания, интерферон, *Jak2*, проспективное исследование.

## Efficiency of interferon therapy in patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera

M.A. SOKOLOVA, A.G. TURKINA, A.L. MELIKIAN, A.B. SUDARIKOV, S.A. TREGLAZOVA, O.A. SHUKHOV, E.G. GEMDZHIAN, A.O. ABDULLAEV, A.M. KOVRIGINA, A.V. MISYURIN, Yu.V. PLISKUNOVA, V.L. IVANOVA, T.N. MOISEEVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the efficiency of interferon (IFN) therapy in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV).

**Subjects and methods.** A total of 61 patients (41 with ET and 20 with PV) were examined. Prior to study enrolment, 44 (72%) patients with ET or PV received one or other therapy (aspirin was not taken into account). The mean *Jak2V617F* mutant allele at baseline was 23% (6—54%) in the patients with ET and 40% (11—88%) in those with PV. The median time from diagnosis to enrollment was 49 months.

**Results.** The paper presents the clinical and molecular findings of long-term INF- $\alpha$  therapy in patients with ET or PV. The median follow-up was 52 months. Recombinant IFN- $\alpha_2$  showed its ability to induce complete hematologic remission (ET (76%), PV (70%)) and a complete molecular response. 22 (69%) out of 32 patients were noted to have a smaller number of cells with the *Jak2V617F* mutation. In the patients with PV and in those with ET, the relative reduction in the proportion of cells with the *Jak2V617F* mutant gene averaged 85% and 56% of the baseline values, respectively. There was a reduction in the proportion of cells expressing the *Jak2V617F* mutation in both the ET (from 12 to 2.2%;  $p=0.001$ ) and PV (from 32.7% to 3.2%) groups ( $p=0.001$ ). Ten (31%) patients achieved a deep molecular remission ( $\leq 2\%$  *Jak2V617F* allele); among them, 5 patients were not found to have *Jak2V617F* mutation. The obtained molecular response remained in 7 of the 10 patients untreated for 11 to 86 months. The long-term treatment with IFN- $\alpha$  led to normalization of the morphological pattern of bone marrow in 5 of the 7 PV or ET patients.

**Conclusion.** Significant molecular remissions achieved by therapy with recombiant interferon- $\alpha_2$  confirm the appropriateness of this treatment option in the majority of patients with ET or PV.

*Keywords:* molecular analysis, myeloproliferative diseases, interferon, *Jak2*, prospective study.

ГМ — гидроксимочевина  
ГМО — глубокий молекулярный ответ  
ГО — гематологический ответ  
ДИ — доверительный интервал  
ИП — истинная полицитемия  
ИФНТ — интерферонотерапия

ИФН- $\alpha$  — интерферон- $\alpha$   
ИФН- $\alpha_2$  — интерферон- $\alpha_2$   
КМ — костный мозг  
ММО — минимальный молекулярный ответ  
МО — молекулярный ответ  
НО — нет ответа

НЯ — нежелательные явления  
 ПГО — полный гематологический ответ  
 ПМО — полный молекулярный ответ

ЧГО — частичный гематологический ответ  
 ЧМО — частичный молекулярный ответ  
 ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (ИП) входят в группу заболеваний, относящихся к Rh-негативным хроническим миелопролиферативным неоплазиям, которые характеризуются клональной пролиферацией миелоидных предшественников с развитием неконтролируемого лейкоцитоза, тромбоцитоза и эритроцитоза. Эти заболевания способны трансформироваться в миелофиброз или острый миелоидный лейкоз. К сожалению, современная терапия не приводит к их излечению.

В настоящее время наиболее доступным цитостатическим средством является гидроксимочевина (ГМ), которая обеспечивает эффективный контроль миелопролиферации, в первую очередь нормализацию количества тромбоцитов, лейкоцитов и гематокрита. При этом нормальное количество тромбоцитов и что важно лейкоцитов способствует уменьшению риска развития сосудистых осложнений, являясь важным критерием в лечении больных ИП и ЭТ. Однако возможный мутагенный потенциал ГМ до сих пор вызывает опасения, особенно для лечения молодых пациентов, нуждающихся в длительной терапии [1].

Лишь у небольшого числа больных ИП и ЭТ применение ГМ способствует снижению аллельной нагрузки Jak2V617F на 20—40% после 4 мес терапии без тенденции к уменьшению в дальнейшем. При этом полученный молекулярный ответ (МО) не может сохраняться в случае от-

мены лечения, чего не наблюдается у пациентов при долговременном лечении иммунными препаратами (интерфероны- $\alpha$  — ИФН- $\alpha$ ) [1, 2].

Разработка новых лекарственных средств, в частности ингибиторов киназы гена *Jak1-2*, может изменить терапевтические подходы к лечению этих заболеваний. В большинстве клинических исследований показано, что снижение аллельной нагрузки Jak2V617F и других маркеров заболевания не столь выражено при достаточной хорошей эффективности относительно исчезновения конституциональных симптомов и уменьшения размеров селезенки [3].

Интерфероны- $\alpha_2$  (ИФН- $\alpha_2$ ) первые проявили свою эффективность в контроле тромбоцитоза и избыточной продукции эритроцитов у 70—100% пациентов с ЭТ и ИП [4, 5]. В настоящее время только рекомбинантные ИФН- $\alpha_2$  позволяют достигать гематологической и молекулярной ремиссии, что предполагает возможность подавления злокачественного клона и в некоторых случаях приводит к так называемому излечению [5—7].

Показано, что аллельная нагрузка Jak2V617F при терапии ИФН- $\alpha_2$  снижалась у 24 (14%) пациентов до неопределяемого уровня [8]; этим могут объясняться случаи сохранения гематологической ремиссии после прекращения терапии, продолжавшейся от 1 мес до 2 лет.

Многие исследования показали значительную эффективность ИФН- $\alpha_2$  у больных с ЭТ и ИП. Однако его применение остается ограниченным в клинической практике из-за развития нежелательных явлений — НЯ (токсичность) в ходе лечения и потребности в частых внутримышечных инъекциях, приводящих к прекращению терапии у 21% пациентов с ИП и у 25% больных ЭТ [5, 6, 9, 10]. В одном из сообщений [11] при применении ИФН- $\alpha_2$  у больных ИП в 24 из 27 случаев отмечен низкий уровень клеток с мутацией Jak2V617F. Эти исследования впервые продемонстрировали возможность достижения значительного МО, что подтверждается отчетливым уменьшением доли мутантного клона Jak2V617F после лечения больных ИП препаратами ИФН- $\alpha_2$ .

В настоящей работе проведена оценка эффективности рекомбинантного интерферона- $\alpha_2$  у пациентов с ЭТ и ИП с различной длительностью заболевания.

Цель работы: определить эффективность интерферонотерапии (ИФНТ) у пациентов с ИП и ЭТ и оценить динамику МО при исследовании мутации Jak2V617F.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 61 пациент — 41 с ЭТ и 20 с ИП; 45 (74%) женщин и 16 (26%) мужчин, которых включили в исследование за период с декабря 2011 г. по сентябрь 2014 г. Медиана возраста составила 41 год (23—64 года) для больных с

### Сведения об авторах:

*Туркина Анна Григорьевна* — д.м.н., проф. зав. научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний; e-mail: turkianna@yandex.ru

*Меликян Анаит Левоновна* — д.м.н. зав. научно-клиническим отд. амбулаторно-поликлинической помощи; e-mail: anoblood@mail.ru

*Судариков Андрей Борисович* — д.б.н., рук. лаб. молекулярной гематологии; e-mail: dusha@blood.ru

*Треглазова Светлана Анатольевна* — асп. врач-гематолог лаб. молекулярной гематологии; e-mail: svetik997@yandex.ru

*Шухов Олег Александрович* — врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний; e-mail: shuhov@list.ru

*Гемдзян Эдуард Георгиевич* — с.н.с. лаб. биостатистики; e-mail: edsat@mail.ru

*Абдуллаев Адхамжон Одилович* — к.м.н., с. н.с. лаб. молекулярной гематологии; e-mail: adham\_abdullaev@mail.ru

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

*Мистурин Андрей Витальевич* — к.б.н., зав. лаб. молекулярной онкологии и генной инженерии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; e-mail: cyclone@nm.ru

*Плискунова Юлия Владимировна* — асп. патолого-анатомического отделения; e-mail: pli25@yandex.ru

*Моисеева Татьяна Николаевна* — к.м.н., зав. научно-клиническим отделением химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания; e-mail: taniamoiseeva@mail.ru

*Иванова Валентина Леонидовна* — зав. Московским городским гематологическим центром ГКБ им. С.П. Боткина; e-mail: Gemcentr-botkina@yandex.ru

### Контактная информация:

*Соколова Манана Александровна* — к.м.н., с.н.с., научно-клиническое отделение химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания; e-mail: S\_manana@mail.ru

Таблица 1. Исходные клинико-гематологические характеристики больных ЭТ и ИП

Характеристика	ЭТ (n=41)	ИП (n=20)
Пол	10 мужчин, 28 женщин	6 мужчин, 17 женщин
Медиана возраста при установлении диагноза, годы	41 (23—64)	45 (26—72)
Длительность заболевания после установления диагноза, мес	39 (0—154)	59 (0—168)
Позитивные по Jak2V617F больные	29 (69)	19 (100)
Jak2V617F аллельная нагрузка	23 (6—54)	40% (11—88)
Спленомегалия	5 (10)	9 (52)
Тромботические осложнения	3 (7)	6 (30)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8 (4—13)	10 (5—16)
Гемоглобин, г/л	114 (106—166)	150 (120—185)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	767 (424—1200)	617 (259—1110)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (min—max) или абсолютного числа больных (%).

ЭТ и 45 лет (26—72 года) с ИП. Диагностику проводили в соответствии с критериями ВОЗ от 2008 г. [9, 12]. Трепанобиопсию костного мозга (КМ) выполняли всем больным. Из 61 пациента 44 (72%) с ЭТ и ИП ранее получали ту или иную терапию (ГМ, анагредид, ИФН- $\alpha$ ; ацетилсалициловую кислоту не учитывали). Для контроля гипертромбоцитоза 3 из этих пациентов непрерывно получали анагредид, а 14 (74%) больных ИП нуждались в проведении гемоэксфузий (кровопускания). В качестве терапии первой линии ИФН- $\alpha$  получали 2 (11%) пациента с ИП и 3 (7%) пациента ЭТ в течение не менее 6 мес при медиане наблюдения 13 мес (6—18 мес). У всех получен гематологический ответ (ГО). В обеих группах больных, лечение которым проводилось ГМ, препараты ИФН- $\alpha$  использованы в качестве терапии второй линии. Не получали ранее циторедуктивную терапию 17 (26%) пациентов: 13 (31%) с ЭТ и 4 (21%) с ИП. Медиана наблюдения в обеих группах составила 52 мес (8—110 мес), медиана продолжительности заболевания для всей когорты — 49 мес (0—168 мес).

Исходные данные пациентов до начала исследования суммированы в табл. 1. У 5 (10%) больных ЭТ и 9 (52%) ИП имелось незначительное увеличение размеров селезенки, у 9 (16%) из всей когорты в анамнезе отмечались тромботические осложнения различной локализации: абдоминальные тромбозы у 3 больных ИП; тромбозы нижних конечностей у 1 больного ЭТ; потери плода на ранних сроках беременности у 2 больных (1 с ИП и 1 с ЭТ) и у 4 больных ЭТ — транзиторные ишемические атаки.

У всех больных доступны образцы крови до терапии ИФН- $\alpha_2$  для количественного определения мутации Jak2V617F. Данная мутация обнаружена у 29 (69%) из 41 больного с ЭТ и у 19 (95%) из 20 с ИП, у 1 больной имелись мутации Jak2 в 12-м экзоне. Данные этой пациентки не вошли в анализ данных по МО. Средняя аллельная нагрузка Jak2V617F по группам при включении в исследование составила 23% (6—54%) у пациентов с ЭТ и 40% (11—88%) у больных с ИП.

Оценка состояния пациента до исследования включала сбор анамнеза, внешний осмотр, подсчет количества клеток крови (клинический анализ периферической крови), развернутый биохимический анализ крови, в том числе тесты для оценки функции щитовидной железы, и молекулярное исследование для выявления мутации Jak2V617F. За период наблюдения каждые 3—6 мес проводили полное физическое обследование динамический контроль показателей периферической крови и биохимический анализ крови осуществляли ежемесячно. Трепанобиопсию КМ выполняли до лечения у всех больных в обеих группах и по мере получения гематологической ремиссии, — в конце исследования после 3 и 5 лет при стабильном течении болезни. Количественное определение мутации Jak2V617F выполнено до начала ИФНТ и каждые 6—9 мес во время терапии. Токсичность оценивали с использованием критериев Национального института Канады по изучению рака для побочных явлений NCIC CTCAE (версия 3,0) [12].

В анализ включили больных, имевших противопоказания к применению препаратов ИФН- $\alpha$ : хронические заболевания печени, почек, психические заболевания в анамнезе, аутоиммунный гепатит, декомпенсированные сердечно-сосудистые болез-

ни, беременность, период лактации, подтвержденная гиперчувствительность к ИФН- $\alpha$ .

На начало исследования всем ранее не леченным больным ИП проведена гемоэксфузия эритроцитов до достижения гемокрита не более 45% у мужчин и 42% у женщин. Пациентам, которые получали ГМ и/или анагредид до включения в исследование, препараты отменяли за 2 нед до начала применения ИФН- $\alpha$ . Все пациенты получали обычные формы рекомбинантных ИФН- $\alpha_2$  и ИФН- $\alpha_3$  3 раза в неделю посредством внутримышечных инъекций. Разовая начальная доза ИФН- $\alpha_2$  составляла  $3 \cdot 10^6$  МЕ, недельная —  $9 \cdot 10^6$  МЕ. Пациентам, которые не достигли полного гематологического ответа (ПГО; количество тромбоцитов более  $400 \cdot 10^9/\text{л}$ ) после 12 нед (3 мес) лечения, дозу ИФН- $\alpha_2$  увеличивали до ежедневного введения по  $3 \cdot 10^6$  МЕ ( $15 \text{—} 21 \cdot 10^6$  МЕ в неделю) или добавляли ГМ. В случае достижения ПГО лечение продолжали. При появлении токсичности более II степени выраженности (III и IV) продолжали лечение в минимальном дозовом режиме ( $4,5 \text{—} 5 \cdot 10^6$  МЕ в неделю) или делали перерыв в терапии до разрешения побочных явлений до степени 0—I. Терапию прекращали лишь в случае, если сохранялась токсичность высокой степени. При наличии любых НЯ I—II степени терапию не прерывали. ИФН- $\alpha_2$  продолжали вводить до тех пор, пока сохранялся клинический эффект.

**Критерии ГО и МО.** Эти критерии предложены Европейской организацией по лечению лейкозов: European LeukemiaNet (ELN) [13]. Полный клинико-гематологический ответ у пациентов с ЭТ определяли как нормализацию количества тромбоцитов ( $\leq 400 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитов ( $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ) без использования ГМ; отсутствие тромбгеморрагических осложнений; нормальные размеры селезенки (при пальпации). Частичный гематологический ответ (ЧГО) констатировали при уменьшении количества тромбоцитов не менее чем на 50% от исходного или при количестве тромбоцитов  $\leq 600 \cdot 10^9/\text{л}$ . Отсутствие ответа (НО) не соответствовало ни одному из критериев ответа.

ПГО у больных ИП определяли как нормализацию гемокрита (до 45% у мужчин и до 42% у женщин), количества лейкоцитов и тромбоцитов, отсутствие потребности в гемоэксфузиях эритроцитов и добавлении ГМ; нормальные размеры селезенки. ЧГО определяли как уменьшение потребности в кровопусканиях не менее чем на 50% и уменьшение размеров селезенки на 50% от исходных. НО констатировали при сохранении постоянной потребности в гемоэксфузии эритроцитов для поддержания гемокрита в необходимых пределах (до 48%).

Критерием МО на ИФНТ служили результаты количественной оценки мутации Jak2V617F в ядродержащих клетках крови. Мутацию Jak2V617F исследовали с помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции в реальном времени по стандартной методике [14, 15]. Этот тест позволяет провести количественную оценку мутации Jak2V617F с чувствительностью 0,001%. Пациенты, у которых мутация Jak2V617F не обнаружена, проходили скрининговое обследование для выявления мутаций гена *Jak2* в 12-м экзоне методом прямого секвенирования по Сэнгеру [15].

МО определяли как полный (ПМО) если мутацию *Jak2V617F* выявить не удавалось, частичный молекулярный ответ (ЧМО) — уменьшение аллельной нагрузки *Jak2V617F* более чем на 50% от исходного уровня, минимальный молекулярный ответ (ММО) — уменьшение аллельной нагрузки *Jak2V617F* на 20–49% [13]. В данной работе используемая терминология «глубокий молекулярный ответ» (ГМО) определяла уменьшение аллельной нагрузки *Jak2V617F* до 2% и менее ( $\leq 2\%$ ).

**Статистический анализ.** Для оценки статистической значимости изменения в процессе лечения доли клеток с мутацией *Jak2V617F* использована линейная аппроксимация полученной динамики. Расчеты проводили с помощью статистического пакета SAS 9.1. Результаты представлены средней арифметической (*M*) с 95% доверительным интервалом (ДИ), стандартной ошибкой (*SE*) или с минимальными (min) и максимальными (max) значениями выборки.

## Результаты

**Оценка клинической и гематологической эффективности.** К 6 мес наблюдения ПГО достигнут в 51% случаев; среднее время и медиана достижения ПГО равнялась 5,1 мес (при 95% ДИ от 4,5 до 5,7) для всей когорты больных (рис. 1). Кумулятивная частота получения ГО к 12 мес терапии составила 95% (рис. 2) и к 9 мес ИФНТ ГО распределились следующим образом: 14/20 (70%) — ПГО; 2/20 (11%) — ЧГО; 4/20 — НО у больных с ИП и 31/41 (76%) — ПГО; 4/41 (8%) — ЧГО и 6/41 (15%) — НО у больных ЭТ (рис. 3). По истечении года у всех пациентов ( $n=61$ ) констатирован ГО, из них у 58 (95%) ПГО и у 3 (4,9%) ЧГО. Причем достижение гематологических ответов (ПГО, ЧГО) за период 12 и 24 мес от начала лечения статистически значимо не зависело от диагноза — ИП/ЭТ ( $p=0,43$ ; критерий Фишера).

К периоду окончания наблюдения 49 (84%) из 58 пациентов (22 с ИП и 27 с ЭТ) продолжали получать монотерапию ИФН- $\alpha_2$ , остальные 9 (16%) больных продолжили лечение ГМ в виде монотерапии ( $n=3$ ) или в сочетании с ИФН- $\alpha_2$  ( $n=6$ ). Причинами изменения терапии явились токсичность ИФН- $\alpha_2$  у 6 и достижение только ЧГО у 3 больных.

У 49 больных, которые оставались на монотерапии ИФН- $\alpha_2$ , сохранялся ПГО. Из них 41 пациент продолжил лечение ИФН- $\alpha_2$  и 5 приостановили лечение без потери ПГО, 2 по собственному желанию (за период от 4 до 24 мес) и 3 из-за побочных явлений.

В целом после периода наблюдения (медиана 52 мес) у всех обследованных больных констатирован ГО: у 58 (95%) ПГО и у 3 ЧГО. Ни у одного пациента не произошло трансформации в миелофиброз или острый лейкоз. Не отмечены эпизоды тромботических или геморрагических осложнений по сравнению с 9 (16%) случаями (5 с ИП и 4 с ЭТ) до начала наблюдения.

**МО.** У 32 пациентов, длительно получающих ИФН- $\alpha_2$  (18 с ЭТ и 14 с ИП) проведен анализ МО с определением количества мутантного аллеля, не менее 2 раз в разные периоды лечения. За время наблюдения у 22 (69%) пациентов наблюдали уменьшение аллельной нагрузки *Jak2V617F* на 71% (от исходного уровня). Из них 12 (38%) пациентов (6 с ЭТ и 6 с ИП) удовлетворяли критериям ELN для ЧМО. Другие 10 (31%) (8 с ЭТ и 2 с ИП) составили группу больных, не ответивших на терапию или имевших ММО (табл. 2).

Средняя мутантная нагрузка *Jak2V617F* до ИФНТ у пациентов ЭТ была ниже, чем у больных ИП: 12% (1,0) и

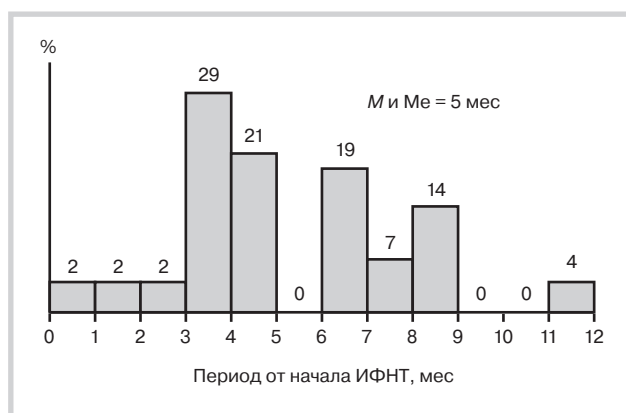


Рис. 1. Частота достижения ПГО у 61 больного ЭТ и ИП.

За период от 3 до 5 мес от начала лечения 50% больных достигли ПГО; среднее время (*M*) и медиана (*Me*) достижения ПГО 5 мес.

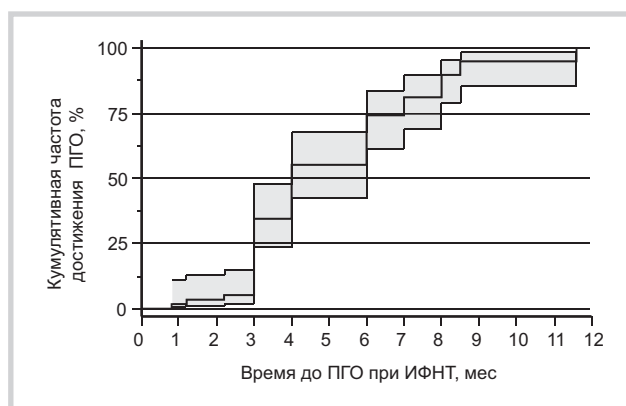


Рис. 2. Кумулятивная частота достижения ПГО у больных ЭТ и ИП.

Пунктиром обозначены границы 95% ДИ для кривой в целом.

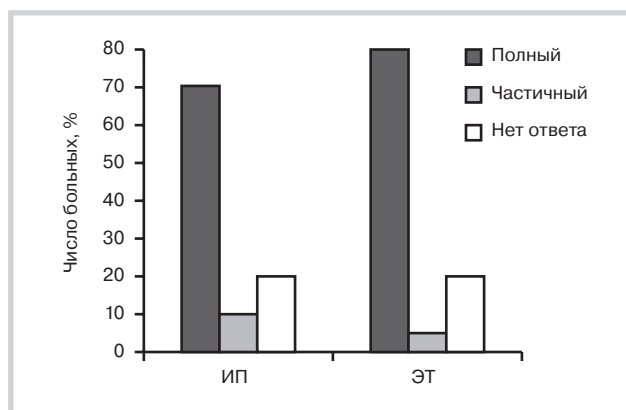


Рис. 3. Распределение 20 больных с ИП и 41 с ЭТ в зависимости от уровня ответа на ИФНТ.

32,7% (9,3) соответственно (в скобках приведены стандартные отклонения, *SE*, для средней *M*). Статистически значимое ( $p=0,01$ ) уменьшение доли мутантного гена *Jak2V617F* наблюдалось у пациентов с ИП и с ЭТ: с 32,7 (9,3) до 3,2% (2,2) и с 12 (1,0) до 2,2% (1,2) соответственно (рис. 4).

Таблица 2. МО у больных ИП и ЭТ при применении ИФНТ

Ответ	ИП (n=14)	ЭТ (n=18)
ПМО (Jak2V617F — не выявляется)	4 (29)	2 (11)
ГМО (Jak2V617F — ≤2%)	2 (13)	2 (11)
ЧМО (≥50% уменьшение Jak2V617F)	6 (43)	6 (33)
ММО (20—49% уменьшения Jak2V617F)	1 (7)	3 (17)
НО (0—19% уменьшения Jak2V617F)	1 (7)	5 (28)

Примечание. Данные представлены в абсолютного числа больных (%).

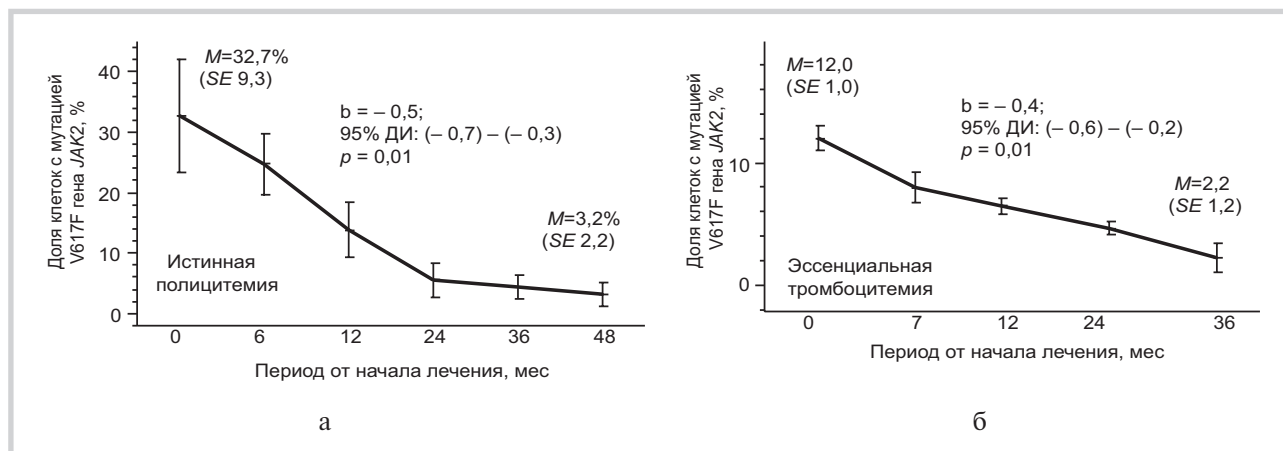


Рис. 4. Доля клеток с мутацией V617F Jak2 у больных ИП (а) и ЭТ (б) при применении ИФНТ.

Шкала времени (ось абсцисс) выбрана порядковой (поскольку измерения соответствовали контрольным временным точкам приближенно); b — угловой коэффициент прямой линии, аппроксимирующей кривую опытной зависимости (приведен с 95% ДИ).

За первые 2 года терапии у больных ЭТ отмечено уменьшение мутантного аллеля Jak2V617F в среднем на 56%, а у больных ИП — на 85% (от исходных). Отметим, что количество мутантного аллеля Jak2V617F продолжает снижаться без выхода кривой на плато.

Представленные результаты свидетельствуют, что терапия ИФН- $\alpha$  позволяет достичь МО как у больных ИП, так и у больных ЭТ (у больных ИП примерно в 1,5 раза чаще, чем у больных ЭТ). При этом зависимость величины МО от исходных уровней мутантной нагрузки Jak2V617F не выявлена.

**Характеристика молекулярной ремиссии при отмене терапии.** Среднее время достижения МО (от 0 до 2% мутантной Jak2V617F) у 10 больных (4/22% с ЭТ и 6/43% с ИП) на лечении ИФН- $\alpha_2$  составило 50 мес (21—84 мес) и 53 мес (18—96 мес) соответственно. Мутация Jak2V617F перестала выявляться с достижением ПМО у 6 больных (4 с ИП, 2 с ЭТ) за средний период лечения 40 мес (18—84 мес).

С целью оценки устойчивости полученной молекулярной ремиссии терапия ИФН- $\alpha_2$  прекращена у 10 больных ЭТ и ИП в различные сроки наблюдения. Среди них 6 больных с ПМО: у 3 (все с ИП) сохранялся ПМО после 31, 11 и 86 мес наблюдения соответственно; один больной вышел из-под наблюдения (нет информации). Один пациент с ЭТ имел не столь выраженное увеличение аллельной нагрузки до 1,5% гена Jak2V617F к 26 мес и у одного пациента МО потеряно с увеличением доли мутантного аллеля Jak2V617F до 6,7% к 13 мес наблюдения.

У 3 больных (2 с ИП; 1 с ЭТ) поддерживался ГМО с аллельной нагрузкой 1,6, 0,97 и 0,9% после 28, 22 и 34 мес

наблюдения соответственно. У одного больного ЭТ отмечено увеличение аллельной нагрузки Jak2V617F до 5,17% после 38 мес наблюдения. Все пациенты оставались в гематологической ремиссии (табл. 3). Важно отметить, что достижение стойкого ГМО, а в некоторых случаях и ПМО требует длительного ( $\geq 36$  мес) лечения ИФН- $\alpha_2$ , а ранняя неаргументированная отмена ассоциируется с высоким риском молекулярного рецидива.

Последнее демонстрирует представленный клинический случай больного А. в возрасте 53 лет. Диагноз «истинная полицитемия» установлен на основании трехкратковой миелоидной пролиферации с исходными уровнями гемоглобина 185 г/л, гематокрита до 56%, числа лейкоцитов до  $10 \cdot 10^9$ /л, числа тромбоцитов до  $(700-800) \cdot 10^9$ /л, нормальными размерами печени и селезенки. Из клинических проявлений отмечен плеторический синдром (гиперемия кожи, слизистых оболочек, головные боли, артериальная гипертония). Исходное количество мутантного гена Jak2V617F до лечения составляло 53%. Пациент получал лечение ИФН- $\alpha_2$  ( $3 \cdot 10^6$  МЕ 3 раза в неделю). Лечение хорошо переносилось, без побочных явлений. В течение месяца после начала терапии наблюдались постепенная нормализация показателей периферической крови и регресс симптомов болезни. Мутантный клон (количество клеток позитивных по мутации Jak2V617F) постепенно уменьшался и перестал выявляться к 5-му месяцу терапии. Однако постепенное развитие цитопении III степени выраженности послужило поводом к окончательной отмене ИФН- $\alpha_2$  через 6 мес от начала лечения. Полученный ПМО по данным молекулярного мониторинга сохранялся около 2 мес без лечения. Одновременно с возвращением

**Таблица 3.** Характеристика 10 больных ИП и ЭТ, достигших глубокой молекулярной ремиссии, с <2% мутантной *Jak2V617F*, при отмене ИФН- $\alpha$ 

№ п/п	Диагноз	Длительность терапии ИФН- $\alpha$ , мес	<i>Jak2V617F</i> (%) до терапии ИФН- $\alpha$	<i>Jak2V617F</i> (%) в момент отмены ИФН- $\alpha$	<i>Jak2V617F</i> (%) во время наблюдения	Период наблюдения без терапии ИФН- $\alpha$ , мес	ГО
1	ИП	18	88	0	0	31	ПГО
2	ИП	25	30	0	0	11	ПГО
3	ИП	84	46	0,47	0	86	ПГО
4	ИП	36	39	0	н/д	н/д	н/д
5	ИП	96	27	2,0	1,6	28	ПГО
6	ИП	60	25	1,09	0,97	22	ПГО
7	ЭТ	60	32	1,0	0,9	34	ПГО
8	ЭТ	36	11	0	1,50	26	ПГО
9	ЭТ	21	24	2,01	5,17	38	ПГО
10	ЭТ	84	52	0,3	6,7	13	ПГО

Примечание. н/д — нет данных.

симптомов болезни зафиксировано быстрое увеличение доли мутантного аллеля *Jak2V617F* через 3 мес от момента прекращения терапии ИФН- $\alpha$ .

**Морфологическая характеристика КМ у больных ЭТ и ИП с ГМО.** Патоморфологический анализ КМ проведен у 7 пациентов с длительностью лечения от 25 до 96 мес: 6 с ЭТ и 1 с ИП. Среди них 4 больных ЭТ и 1 пациент с ИП исходно были позитивными по мутации *Jak2V617F*. Все они получили ГМО в процессе лечения. Морфологический анализ КМ оценен в момент прекращения лечения. Среди 6 больных ЭТ лишь 4 достигли нормализации морфологической картины КМ (редукции лейкозной инфильтрации), что совпало с получением ГМО только у 3 больных. Из других 2 больных ЭТ, у которых морфологическая картина соответствовала эссенциальной тромбоцитемии, ГМО зафиксирован лишь у одного. Один больной ИП продемонстрировал редукцию лейкозной инфильтрации в КМ, мутантный клон *Jak2V617F* не выявлялся (ПМО).

На рис. 5 на цв. вклейке отражена гистологическая картина КМ больного К. с ЭТ при достижении полных ГО и МО, которые сохранялись после терапии ИФН- $\alpha_2$ . Проанализированы архивные образцы КМ от момента установления диагноза (2008 г.) и после окончания терапии ИФН- $\alpha_2$  (январь 2014 г.). На рисунках отражены классические черты ЭТ с повышенной клеточностью КМ и морфологически атипичными мегакариоцитами, а также морфологическая картина нормального КМ после 6 лет терапии ИФН- $\alpha_{2b}$  (см. рис. 5). В настоящее время больной остается без лечения и за период 9 мес наблюдения сохраняются полная гематологическая ремиссия и стойкий МО (*Jak2V617F* менее 1%) в противоположность двум больным ЭТ, у которых получение ПМО не сопровождалось редукцией лейкозной инфильтрации КМ.

В недавних зарубежных работах, в которых больные ИП лечились ИФН- $\alpha$ , получены сходные результаты [5, 16, 17]. Ограниченное число больных вызывает затруднение анализа представленных данных.

**Переносимость лечения.** При определении тактики лечения больных ИФН- $\alpha$ , проводилась оценка токсичности. НЯ выявлены у 52 (85%) пациентов из 61 за первые 12 мес наблюдения. Число пациентов с НЯ со временем несколько уменьшался от 70% в первый месяц до 45% к 12

мес. Параметры токсичности для всех пациентов представлены в табл. 4. Самыми частыми осложнениями в первый месяц лечения были оссалгии, миалгии у 17 больных, у 6 — кожные проявления, у 8 — астенический синдром и у 7 — снижение массы тела. Через 12 мес эти же симптомы все еще сохранялись у 6, 2, 7 и 1 пациента соответственно. Ни одно из наблюдавшихся НЯ не превышало II степени выраженности.

За весь период наблюдения лечение прекращено у 11 больных по причине развития токсичности и появления сопутствующих патологических состояний. В первый год лечения отмечены выраженный I астенический синдром после 9 мес; 1 случай депрессии после 6 мес терапии; 1 случай развития нейтропении II—III степени, что привело к перерывам в лечении и потере гематологической ремиссии. После первого года терапии развитие осложнений привело к прекращению лечения у 6 пациентов: гепатотоксичность с увеличением активности печеночных ферментов почти в 5 раз выше нормы у 2 больных; снижение либидо у 1; астенизация у 1; выраженный суставной синдром у 1; развитие псориатического артрита с лабораторным подтверждением аутоиммунного воспаления у 1.

Диагностируемые сопутствующие заболевания привели к отмене терапии в 2 случаях: развитие рака щитовидной железы после 40 мес лечения и приобретенный сочетанный порок сердца и необходимость хирургического вмешательства. Средняя длительность лечения 11 больных до прекращения ИФНТ составила 34 (4—76) мес.

## Обсуждение

Иммунные подходы в лечении, которые способны уменьшить долю мутантного гена *Jak2V617F*, вызывают интерес у многих врачей. Исследования, проведенные зарубежными коллегами, показали, что терапия препаратами ИФН- $\alpha$  приводит к достижению ПГО у 78% больных; при этом у 24 и 14% пациентов (по различным данным) мутацию *Jak2V617F* выявить не удалось. По результатам других исследований, эффективность терапии в отношении контроля миелолиферации не столь выражена, и достижение ГО составляло 45—70% [7, 8].

Настоящая работа дополняет предыдущие исследования тем, что мы впервые представляем подробный анализ

Таблица 4. НЯ (токсичность) ИФНТ у больных ИП и ЭТ

НЯ	Период терапии, мес					
	1	2	3	6	9	12
Число больных	61	61	61	59	58	58
Депрессивные состояния	2	2	2	3 (1*)	1	Нет
Оссалгии/миалгии	17	11	13	9	5	6
Осложнения связанные с ЖКТ	14	13	1	2	3	2
Кожные проявления	6	4	4	2	2	2
Эндокринологические	3	3	2	2	1	Нет
Сердечно-сосудистые	1	1	Нет	1	Нет	Нет
Астенический синдром	8	8	12	10	9 (1*)	7
Гематологические	1	1	2	3 (1*)	Нет	Нет
Снижение либидо	Нет	Нет	Нет	1	1	1
Лихорадка	10	2	2	1	1	Нет
Снижение массы тела	7	4	4	1	1	1

Примечание. \* — прекращение лечения; нет — НЯ не было; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

результатов лечения в группах предлеченных больных ИП и ЭТ, демонстрируя динамику МО при длительном лечении препаратами ИФН- $\alpha$ . Показано, что ПГО достигли 76% пациентов с ЭТ и 70% с ИП. Всего состояние 22 (69%) больных соответствовало критериям полного и ЧМО согласно рекомендациям ELN [18]. Отмечалось уменьшение числа мутантного аллеля *Jak2V617F* на 56% при ЭТ и 85% при ИП от исходных значений. Полученные ПГО сохранились, несмотря на увеличение количества мутантного аллеля *Jak2V617F* на фоне лечения у 3 больных.

Клинически значимым результатом исследования явилось получение ПМО, при котором мутацию *Jak2V617F* не удалось выявить в 11% случаев ЭТ и у 29% больных ИП. Такой МО никогда ранее не отмечался при других видах доступной терапии. При этом, если ГО на ИФНТ достигался в среднем в течение 5,1 мес от начала терапии, то время, требуемое для достижения МО, было значительно больше. Время достижения ГМО вне зависимости от исходной нагрузки мутантного аллеля *Jak2V617F* у 10 пациентов с ИП и ЭТ составило в среднем 52 (18–96) мес.

Группа пациентов с ИП, имеющая статистически значимое снижение доли мутантного гена *Jak2V617F* (см. рис. 4), позволяет предположить, что большее количество клеток — предшественников КМ с данной мутацией являются наиболее чувствительными к терапии ИФН- $\alpha_2$ , чем положительные по мутации клетки—предшественники у больных ЭТ.

Важно подчеркнуть, что получение МО не влечет за собой факт «излечения». В некоторых случаях молекулярный рецидив может наступить сразу после отмены ИФН- $\alpha_2$  [19–21]. Показано, что получение стойкого ПМО зависит от длительности терапии препаратами ИФН- $\alpha$ , а необоснованная отмена может привести к потере МО.

Кроме того, анализ данных литературы свидетельствует, что количество мутантного клона, определяемое по гранулоцитам в периферической крови и КМ, не всегда может совпадать [22]. Последнее подтверждает, что для получения стойкого ГМО лечение ИФН- $\alpha_2$  необходимо проводить на протяжении нескольких лет. Доказательством может служить то, что мутантный клон не появился вновь у пациентки К. в течение 9 мес без миелосупрессив-

ной терапии в отличие от пациента А., у которого произошел быстрый возврат клона *Jak2V617F* и клинических симптомов ИП после прекращения лечения ИФН- $\alpha_2$  в течение 3 мес.

Разница в сроках достижения ГО и МО позволяет предположить, что прямые цитотоксические и антипролиферативные свойства ИФН- $\alpha$  могут обуславливать относительно быстрое получение ГО (в течение в среднем 5,1 мес). В то же время в достижении более позднего МО участвуют иммуноопосредованные механизмы.

Предшествующие данные по оценке переносимости препаратов ИФН- $\alpha$  значительно различаются. Так, в работе J. Samuelsson и соавт. [6] описано прерывание лечения по причине осложнений в 12–25% случаев при сроках наблюдения 11–16 мес. Для сравнения число случаев прекращения лечения при использовании ГМ в проспективных рандомизированных исследованиях у пациентов с ИП и ЭТ составило 10–19% [23, 24].

Мы наблюдали дозозависимую гематологическую токсичность (нейтропения II–III степени) только у одного больного. После 21 мес 9 (17,3%) из 52 больных прекратили лечение ИФН- $\alpha_2$  по причине токсичности, что сравнимо с уровнем токсичности, наблюдаемым в первые 2 года лечения в других исследованиях [19–21]. Отметим, что низкий уровень токсичности в ходе лечения обусловлен менее интенсивными режимами дозирования ИФН- $\alpha$ . Немаловажным фактором является и то, что при ведении таких пациентов использовался принцип индивидуализации терапии и подбора дозы при длительном применении ИФН- $\alpha$  с оптимальной переносимостью.

Появляется все больше данных о том, что по сравнению с лицами без мутации *Jak2V617F* у пациентов — носителей мутации *Jak2V617F* определяется высокая частота развития тромбозов [25, 26]. При этом согласно полученным результатам по МО, ИФН- $\alpha_2$  уменьшает число клональных гранулоцитов, что не отмечено в исследованиях с использованием ГМ [8, 27]. Этот селективный эффект в отношении мутантных гранулоцитов может влиять на частоту развития тромбозов, так как активация лейкоцитов и изменения параметров гемостаза коррелировали с наличием мутации *Jak2V617F* [19, 25, 28, 29]. Мы не наблюдали тромботических и геморрагических осложнений в обеих

группах, которые имелись у 9 (16%) пациентов в течение 20 мес до начала исследования, что подтверждает важность контроля миелопролиферации. На основании этого можно предположить, что соматическая мутация Jak2V617F может не только служить маркером эффективности лечения, но и выступать в качестве неблагоприятного прогностического фактора в развитии тромботических осложнений [17, 27, 29–32].

## Заключение

Лечение больных Ph-негативными миелопролиферативными неоплазмами с использованием низких доз ИФН- $\alpha$  позволяет достичь высоких уровней ГО и МО при развернутых стадиях ЭТ и ИП и у ранее леченных больных. Мы показали, что длительное лечение больных

СИП и ЭТ рекомбинантными ИФН- $\alpha$  позволяет получить глубокие молекулярные ремиссии, сопровождающиеся у отдельных больных полной морфологической ремиссией в КМ. Кроме того, устойчивый МО может сохраняться не менее года после прекращения лечения ИФН- $\alpha$ .

Таким образом, для получения положительных устойчивых в долгосрочной перспективе ответов необходимо длительное (более 36 мес) лечение. Требуется дальнейшее исследование с оценкой эффективности ИФНТ у больных Ph-негативными миелоидными неоплазиями, учитывая высокий риск развития тромбгеморрагических осложнений и возможность трансформации в миелофиброз или острый лейкоз.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(3):403-414.  
doi:10.1586/era.11.10
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Rousset M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne C, Fenaux P. Pegylated interferon2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood.* 2008;112(8):3065-3072.  
doi:10.1182/blood-2008-03-143537
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaia O, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013;122(25):4047-4053.  
doi:10.1182/blood-2013-02-485888
- Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Журавлев В.С., Соколова М.А., Семенова Е.А., Цветаева Н.В., Колпикова Л.А. «Место интерферона- $\alpha$  в коррекции гипертромбоцитоза у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями». *Гематология и трансфузиология.* 1999;4:43-45.
- Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006;91(2):169-175.
- Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, Linder O, Bjorkholm M, Pahl HL, Birgegard G. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: Feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer.* 2006;106:2397-2405.  
doi:10.1002/cncr.21900
- Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A. PEG-IFN- $\alpha$  therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: Final results of a phase 2 study. *Cancer.* 2007;110:2012-2018.  
doi:10.1002/cncr.23018
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Rousset M, Bellucci S. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood.* 2006;108:2037-2040.  
doi:10.1182/blood-2006-03-009860
- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer.* 2009;115(17):3842-3847.  
doi:10.1002/cncr.24440
- 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., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология.* 2014;59(4):31-56.
- Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, Thomas D, Faderl S, Estrov Z, Kantarjian H, Giles F. Pilot study of pegylated interferon alpha-2b in patients with essential thrombocythemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51:81-86.  
doi:10.1007/s00280-002-0533-4
- Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials Journal Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004. 22(14S(July 15 Supplement)): p.1
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Grieshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Kiladjian J-J, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood.* 2009;113(20):4829-4833.  
doi:10.1182/blood-2008-09-176818
- Абдуллаев А.О., Глинщикова О.А., Сулова С.А., Шадиева Н.Х., Колосова Л.Ю., Мещерякова Л.М., Вахрушева М.В., Сударинов А.Б. Количественная оценка мутации v617f гена jak2 при хронических миелопролиферативных заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012;7:24-28.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5463-5467.  
doi:10.1073/pnas.74.12.5463
- Spivak JL. The optimal management of polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2002;116:243-254.  
doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03287.x



17. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Chomienne C. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:417-421. doi:10.1055/s-2006-942762
18. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Barford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:33-45. doi:10.1056/NEJMoa043800
19. Silver RT, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(1):49-58. doi:10.1586/ehm.12.69
20. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N, Andersen MT, Møller MB, Hasselbalch HC. Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2008;87(10):847-850. doi:10.1007/s00277-008-0498-4
21. Kuriakose E, Vandris K, Wang YL, Chow W, Jones AV, Christos P, Cross N, Silver RT. Decrease in JAK2 V617F allele burden is not a prerequisite to clinical response in patients with polycythemia vera. *Haematologica.* 2011;97(4):538-542. doi:10.3324/haematol.2011.053348
22. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden: equivalent levels in peripheral blood and bone marrow. *Leukemia.* 2007;22:194-195. doi:10.1038/sj.leu.2404861
23. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. *Blood.* 1997;89:2319-2327. doi:NOT
24. Larsen TS, Møller MB, de Stricker K, Norgaard P, Samuelsson J, Marcher C. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology.* 2009;14(6):331-334. doi:10.1179/102453309X12473408860587
25. Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood.* 2009;113(21):5246-5249. doi:10.1182/blood-2008-11-191544
26. Соколова М.А., Цветаева Н.В., Суханова Г.А., Васильев С.А., Санатко М.Д., Хорошко Н.Д. Развитие синдрома Бадда—Киари у молодой больной в дебюте первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза): клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010;1(3):
27. Beer PA, Delhommeau F, Le Couëdic JP, Dawson MA, Bareford ED, Kušec R, McMullin MF, Harrison CN, Vannucchi AM, Vainchenker W, Green AR. Two routes to leukemic transformation after JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood.* 2009;115:2891-2900. doi:10.1182/blood-2009-08-236596
28. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferonalpha-2b: Feasibility and efficacy. *Cancer.* 1998;83:1205-1213. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980915)83:6<1205::AID-CNCR21>3.0.CO;2-8
29. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- $\alpha$ . *Cancer.* 2006;107(3):451-458. doi:10.1002/cncr.22026
30. Thoennissen NH, Krug UO, Lee DH, Kawamata N, Iwanski GB, Lasho T, Weiss T, Nowak D, Koren-Michowitz M, Kato M, Sanada M, Lee-Yung Shih, Nagler A, Raynaud SD, Müller-Tidow C, Mesa R, Haferlach T, Gilliland DG, Tefferi A, Ogawa S, Koeffler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010;115:2882-2890. doi:10.1182/blood-2009-07-235119
31. Larsen TS, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, Hasselbalch HC. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res.* 2013;37(9):1041-1045. doi:10.1016/j.leukres.2013.06.012
32. Соколова М.А., Хорошко Н.Д., Дмитриева М.Г., Журавлев В.С., Сагдиева Н.Ш., Егорова М.О., Монсева Н.С., Нарейко М.В., Гемджян Э.Г., Сахибов Я.Д. Особенности диагностического подхода к эритроцитозам различного происхождения. *Терапевтический архив.* 2012;84(4):29-35.

Поступила 17.03.2016