

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Актуальные вопросы таргетной терапии истинной полицитемии

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

Current Issues of Targeted Therapy of Polycythemia Vera

AL Melikyan, IN Subortseva

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Вопросы использования критериев ответа на терапию, непереносимости гидроксикарбамида в первой линии, резистентности к нему и раннего изменения тактики лечения остаются спорными и не до конца решенными у пациентов с истинной полицитемией. В обзоре представлены результаты анализа данных литературы в отношении оценки эффективности первой линии терапии, проанализированы спектр и частота нежелательных явлений при применении гидроксикарбамида, опыт использования ингибитора JAK2 руксолитиниба. Приведены результаты, в т. ч. отдаленные, сравнительного анализа использования руксолитиниба и наилучшей доступной терапии у больных истинной полицитемией с резистентностью к гидроксикарбамиду. В настоящем обзоре использован материал работы экспертного совета с профессором Джузеппе А. Палумбо (университет Катании, Сицилия, Италия), который состоялся 7 июня 2020 г.

Ключевые слова: истинная полицитемия, JAK2V617F, прогноз, гидроксикарбамид, руксолитиниб.

Получено: 22 декабря 2020 г.

Принято в печать: 10 мая 2021 г.

Для переписки: Анаит Левоновна Меликян, д-р мед. наук,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167;
e-mail: anoblood@mail.ru

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н.
Актуальные вопросы таргетной терапии истинной полицитемии.
Клиническая онкогематология. 2021;14(3):355–60.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-355-360

ABSTRACT

The issues of therapy response criteria, first-line hydroxycarbamide intolerance and resistance to it as well as early changes in treatment strategy remain controversial and debatable in the management of polycythemia vera patients. The review outlines the results of literature data analysis related to the estimation of first-line therapy efficacy, it considers the spectrum and frequency of adverse events of hydroxycarbamide treatment, and focuses on the experience of using ruxolitinib, JAK2 inhibitor. The review provides results, including the long-term ones, of the comparative analysis of ruxolitinib use and the best available therapy of polycythemia vera patients with hydroxycarbamide resistance. The present review uses the materials of expert panel with the participation of Prof. Giuseppe A. Palumbo (University of Catania, Sicily, Italy) held on June 7, 2020.

Keywords: polycythemia vera, JAK2V617F, prognosis, hydroxycarbamide, ruxolitinib.

Received: December 22, 2020

Accepted: May 10, 2021

For correspondence: Anait Levonovna Melikyan, MD, PhD,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167;
e-mail: anoblood@mail.ru

For citation: Melikyan AL, Subortseva IN.
Current Issues of Targeted Therapy of Polycythemia Vera.
Clinical oncohematology. 2021;14(3):355–60. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-355-360

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) — клональное миело-пролиферативное новообразование, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного

ростка (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации [1–4].

Продолжительность жизни больных ИП меньше, чем в популяции здоровых лиц, сравнимой по возрасту и полу. У пациентов с ИП повышен риск кровотечений, артериальных или венозных тромбозов. Тромботические осложнения служат наиболее частой причиной смерти и инвалидизации больных [5–7]. У 30 % пациентов в конечном итоге развивается постполицитемический миелофиброз. Риск бластного криза (БК) составляет 1,0–2,5 %. В большинстве исследований указывается, что медиана выживаемости составляет более 10 лет. В то же время настоящая вероятная продолжительность жизни измеряется десятилетиями, даже при развитии миелофиброза. Кроме того, ожидается, что показатели выживаемости будут улучшаться, поскольку новые методы лечения становятся все более доступными [4, 8].

Цели терапии ИП [1–3]:

- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);
- сведение к минимуму риска развития вторичного острого миелоидного лейкоза и постполицитемического миелофиброза;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

ГИДРОКСИКАРБАМИД В ТЕРАПИИ ИП

Гидроксикарбамид выступает в качестве рекомендуемого лечения у больных ИП с высоким риском развития тромботических осложнений [1–3, 9]. В 2013 г. в руководствах Европейской сети по изучению лейкозов (European Leukemia Net, ELN) были определены критерии ответа на терапию гидроксикарбамидом, включая гематологические и клинические параметры [10]. Однако в реальной клинической практике критерии ответа на терапию гидроксикарбамидом используются редко. Их применение обосновано в клинических исследованиях при решении вопроса о смене базовой терапии [11]. В 2009 г. разработаны критерии молекулярного ответа на терапию [12]. Прогностическое значение молекулярного ответа на терапию не определено.

С целью определить частоту ответа на лечение гидроксикарбамидом по критериям ELN и оценить влияние степени ответа на клинические результаты проведено исследование на большой выборке больных ИП. Проанализированы данные 438 пациентов с ИП, которые получали гидроксикарбамид. Время наблюдения составило 3069 пациенто-лет*. Основные показатели: средний возраст — 62,3 года (диапазон 22,3–89,5 года); мужчины — 52,5 %; медиана (диапазон) числа лейкоцитов — $10,8 \times 10^9/\text{л}$ ($1,1\text{--}33 \times 10^9/\text{л}$); медиана (диапазон) числа тромбоцитов — $490 \times 10^9/\text{л}$ ($143\text{--}1070 \times 10^9/\text{л}$); средняя концентрация

гемоглобина у мужчин/женщин — 186/176 г/л; показатель гематокрита у мужчин/женщин — 56/54,7 %.

У 56 (12,8 %) и 30 (6,9 %) пациентов наблюдался тромбоз в анамнезе или при постановке диагноза соответственно. В целом 327 (74,7 %) пациентов сообщили по крайней мере об одном симптоме ИП. Селезенка пальпировалась у 166 (37,9 %) пациентов. Селезенка выступала на 10 см и более из-под нижнего края реберной дуги у 8,4 % больных.

Медиана времени от постановки диагноза ИП до начала лечения гидроксикарбамидом составила 2,9 мес. (диапазон 0,07–238 мес.). На момент начала терапии у 350 (79,9 %) пациентов риск тромботических осложнений квалифицировался как высокий. Гидроксикарбамид назначался как первая линия терапии 426 (97,3 %) пациентам, в качестве терапии второй линии — 12 (у 10 из 12 пациентов после применения интерферона). Средняя доза гидроксикарбамида составила 0,5 г в сутки (диапазон 0,25–2 г/сут); 21,7 % пациентов получали 1 г/сут препарата и более.

За время наблюдения у 36 пациентов зарегистрировано 50 эпизодов тромбоза любой степени (артериальные — 50 %; \geq III степени — 51,1 %). Частота составила 1,6 случая на 100 пациенто-лет (\geq III степени — 0,7 случая). Отмечались тромбоз глубоких и поверхностных вен (32 и 10 % соответственно), острый инфаркт миокарда (12 %), острое нарушение мозгового кровообращения (10 %), транзиторная ишемическая атака (12 %), инфаркт селезенки (12 %), окклюзия сосудов сетчатки (4 %), тромбоз легочной артерии (6 %), тромбоз селезеночной вены (1 %). Зарегистрировано 13 случаев кровотечений: желудочно-кишечные — 61,5 %, кожно-слизистые — 30,8 %; 1 случай гемоторакса. Кровотечения наблюдались у 11 пациентов с частотой 0,5 случая на 100 пациенто-лет (\geq III степени — 69,2 %). В целом зарегистрировано 12 случаев прогрессирования ИП с развитием БК и 29 — постполицитемического миелофиброза (частота — 0,5 и 1,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно). Число летальных исходов составило 31.

Потребность в проведении кровопусканий сохранялась у 231 (52,7 %) пациента, получавшего гидроксикарбамид (медиана числа курсов кровопусканий за год 2,5, диапазон 1–4). Ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями ELN. У 125 (28,6 %) пациентов получен полный ответ (ПО), а у 228 (52 %) — частичный (ЧО). В то же время у 85 (19,4 %) больных ответ не достигнут. Тип ответа по критериям ELN (ПО, ЧО и отсутствие ответа) не влиял на вероятность развития тромбозов ($p = 0,56$), кровотечений ($p = 0,70$), прогрессирования до БК ($p = 0,60$), развития постполицитемического миелофиброза ($p = 0,14$) и на показатели общей выживаемости (ОВ) ($p = 0,37$). Следует отметить, что даже во время наилучшего ответа на терапию гидроксикарбамидом у 62,3 % пациентов наблюдался по крайней мере 1 эпизод повышения уровня гематокрита.

Лечение гидроксикарбамидом по разным причинам прекратили 95 (21,7 %) пациентов (медиана длительности наблюдения от начала лечения — 4,2 года). Число пациентов, прекративших прием препарата, составило 8,4, 16,2 и 19,4 % через 5, 10 и

* Параметр «пациенто-лет» (сумма сроков наблюдения всех пациентов группы) используется в случаях небольшого срока наблюдения.

15 лет соответственно. Пациенты с ПО статистически значимо реже прерывали терапию по сравнению с ЧО и при отсутствии ответа ($p = 0,02$). Общий показатель прекращения лечения составил 4,1 случая на 100 пациенто-лет. Причинами отмены терапии послужили отсутствие контроля гематокрита, и/или лейкоцитоза, и/или тромбоцитоза (16,9 %), сохраняющаяся спленомегалия и/или симптомы, опосредованные спленомегалией (7,4 %), прогрессирование заболевания, развитие постполицитемического миелофиброза (12,6 %), развитие БК (4,2 %), диагностика второго злокачественного новообразования (4,2 %). В целом 52 (54,7 %) пациента прекратили лечение вследствие нежелательных явлений, связанных с терапией гидроксикарбамидом, таких как дерматит (46,3 %), афтозный стоматит (14,6 %), желудочно-кишечные расстройства (12,2 %), лихорадка (9,8 %), тромбоцитопения (9,8 %) и анемия (7,3 %). ОВ не зависела от прекращения терапии гидроксикарбамидом ($p = 0,50$) [13].

Частота ПО, определяемого по критериям ELN, при терапии гидроксикарбамидом невысокая. Причиной может быть назначение невысоких доз препарата (о чем опосредованно может свидетельствовать сохраняющаяся потребность в кровопусканиях). При этом достижение ПО не влияет на исход заболевания и развитие осложнений. Около 20 % пациентов прекратили прием гидроксикарбамида, что свидетельствует о необходимости усовершенствования стратегии лечения ИП.

ELN разработаны критерии резистентности и непереносимости гидроксикарбамида [14]. Клиническая значимость резистентности/непереносимости гидроксикарбамида оценивалась на выборке из 890 пациентов с ИП. Резистентность или непереносимость гидроксикарбамида зарегистрированы у 137 (15,4 %) пациентов, в т. ч. потребность в проведении кровопусканий (3,3 %), неконтролируемая миелопролиферация (1,6 %), спленомегалия (0,8 %), цитопения при самой низкой дозе препарата (1,7 %), негематологическая токсичность (9 %). Средний период наблюдения составил 4,6 года. Зарегистрировано 99 летальных исходов. Медиана ОВ равна 19 лет. В многофакторном анализе наличие любого из критериев резистентности или непереносимости не влияло на показатели ОВ, риск тромбозов или кровотечений. Однако при проведении однофакторного анализа цитопения оказалась неблагоприятным фактором риска в отношении летального исхода (отношение рисков [ОР] 3,5; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,5–8,3; $p = 0,003$), прогрессирования заболевания с исходом в постполицитемический миелофиброз (ОР 5,1; 95% ДИ 1,9–13,7; $p = 0,001$). Цитопения при самой низкой дозе гидроксикарбамида, необходимой для достижения ответа, также была независимым фактором риска БК (ОР 20,3; 95% ДИ 5,4–76,5; $p < 0,001$) [15].

РУКСОЛИТИНИБ И НАИЛУЧШАЯ ДОСТУПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИП

Максимально эффективный режим лекарственной терапии второй линии предполагает назначение

руксолитиниба. Руксолитиниб является ингибитором Янус-киназ (JAK) 1 и 2, первым зарегистрированным таргетным препаратом для лечения пациентов с резистентной ИП или непереносимостью гидроксикарбамида. В рандомизированных контролируемых исследованиях было подтверждено, что руксолитиниб обладает большей эффективностью, чем наилучшая доступная терапия (НДТ), в достижении контроля гематокрита без кровопусканий и уменьшении выраженности симптомов, опосредованных заболеванием [16]. Однако сравнение ОВ и частоты развития тромбозов в этих исследованиях затруднено, т. к. их дизайн предполагает переход пациентов с НДТ на терапию руксолитинибом.

Исследование GEMFIN инициировано с целью сравнить ОВ и частоту тромботических осложнений у больных ИП с непереносимостью гидроксикарбамида или резистентностью к нему в группах руксолитиниба и НДТ. Проводилось сравнение данных пациентов, получавших лечение руксолитинибом в исследовании III фазы RESPONSE, и группы НДТ в рутинной клинической практике из регистра Grupo Espanol de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN). НДТ включала гидроксикарбамид (44 %), бусульфан (10 %), радиоактивный фосфор (2 %), интерферон- α (6 %), анагрелид (12 %), другие лекарственные средства (11 %), наблюдение (26 %). Некоторые пациенты из группы НДТ в рутинной клинической практике получали комбинированную терапию лекарственными препаратами.

Параметры, выбранные для расчета риска прогрессирования и тромбоза, включали возраст, пол, тромбоз в анамнезе при резистентности или непереносимости гидроксикарбамида, цитопению при самой низкой дозе препарата и мутационный статус *JAK2*.

У пациентов, получавших руксолитиниб ($n = 110$) и НДТ ($n = 191$), были статистически значимые различия между группами по таким критериям, как возраст, пол, наличие цитопении при самой низкой дозе гидроксикарбамида и мутационный статус *JAK2*. Сформированные для анализа группы руксолитиниба и НДТ ($n = 89$ и $n = 92$ в каждой когорте) были сопоставимы по всем показателям.

Основные характеристики всей когорты пациентов, включенных в исследования GEMFIN и RESPONSE, а также после отбора для оценки ОВ и риска тромбоза приведены в табл. 1 и 2 соответственно.

На первом этапе анализа (все больные без учета различий в группах) у пациентов, получавших руксолитиниб, отмечались более высокие показатели ОВ (ОР 0,27; 95% ДИ 0,12–0,62) и низкий риск тромбоза (ОР 0,18; 95% ДИ 0,05–0,61) в сравнении с больными, получавшими НДТ. На втором этапе анализа (сравнение сопоставимых по всем критериям групп) при терапии руксолитинибом наблюдались длительная ОВ (ОР 0,28; 95% ДИ 0,11–0,72; рис. 1) и низкий риск развития тромбоза (ОР 0,21; 95% ДИ 0,06–0,76; рис. 2) по сравнению с НДТ [17].

Проведенный анализ данных показал, что у больных с резистентным течением ИП или непереносимостью гидроксикарбамида, получавших руксолитиниб в исследовании RESPONSE, риск развития тромбоза и смертельного исхода был значительно ниже по

Таблица 1. Основные клинические характеристики всей когорты пациентов, включенных в исследования GEMFIN и RESPONSE, а также после отбора для оценки общей выживаемости

Критерий	До сопоставления			После сопоставления		
	GEMFIN (n = 191)	RESPONSE (n = 110)	p	GEMFIN (n = 89)	RESPONSE (n = 89)	p
Средний (стандартное отклонение) возраст, лет	69,15 (10,2)	61,16 (10,5)	< 0,0001	63,06 (10,33)	63,35 (9,6)	0,8455
Мужской пол, n	90 (47 %)	66 (60 %)	0,0415	52 (58 %)	53 (60 %)	1,000
Тромбоз в анамнезе, n	72 (38 %)	39 (35 %)	0,7118	40 (45 %)	33 (37 %)	0,3606
Цитопения при самой низкой дозе гидроксикарбамида, n	13 (7 %)	17 (15 %)	0,0264	12 (13 %)	13 (15 %)	1,000

Таблица 2. Основные клинические характеристики всей когорты пациентов, включенных в исследования GEMFIN и RESPONSE, а также после отбора для оценки риска тромбоза

Критерий	До сопоставления			После сопоставления		
	GEMFIN (n = 191)	RESPONSE (n = 110)	p	GEMFIN (n = 92)	RESPONSE (n = 92)	p
Средний (стандартное отклонение) возраст, лет	69,15 (10,2)	61,16 (10,5)	< 0,0001	63,55 (10,26)	62,66 (10,51)	0,5624
Мужской пол, n	90 (47 %)	66 (60 %)	0,0415	53 (58 %)	51 (55 %)	0,8818
Тромбоз в анамнезе, n	72 (38 %)	39 (35 %)	0,7118	35 (38 %)	33 (36 %)	0,8787
Мутационный статус <i>JAK2</i> до начала исследования, n	170 (89 %)	104 (95 %)	0,142	90 (98 %)	86 (93 %)	0,2782

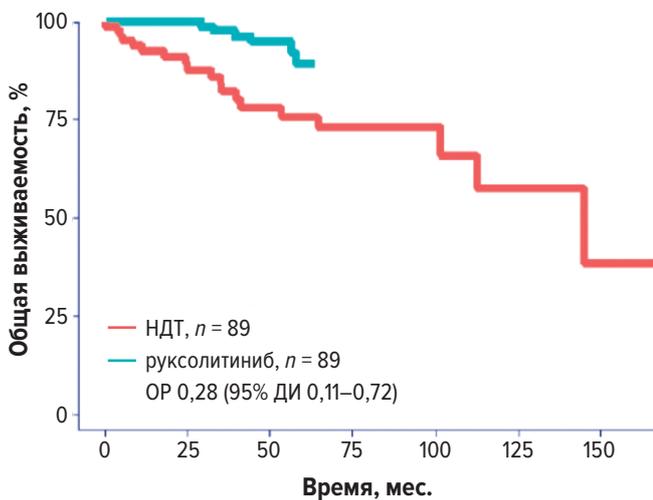


Рис. 1. Оценка общей выживаемости в сопоставимых группах больных ИП с резистентностью или непереносимостью гидроксикарбамида при терапии руксолитинибом и НДТ (метод Каплана—Мейера)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НДТ — наилучшая доступная терапия; ОР — отношение рисков.

Fig. 1. Estimation of overall survival in compared groups of PV patients with hydroxycarbamide resistance or intolerance on ruxolitinib and best available therapy (Kaplan-Meier method)

95% ДИ — 95% confidence interval; НДТ — best available therapy; ОР — hazard ratio.

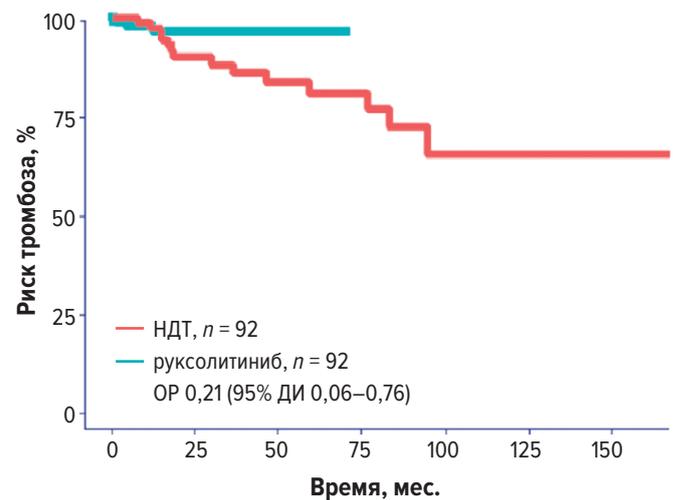


Рис. 2. Оценка риска тромбоза в сопоставимых группах больных ИП с резистентностью или непереносимостью гидроксикарбамида при терапии руксолитинибом и НДТ (метод Каплана—Мейера)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НДТ — наилучшая доступная терапия; ОР — отношение рисков.

Fig. 2. Estimation of thrombosis risk in compared groups of PV patients with hydroxycarbamide resistance or intolerance on ruxolitinib and best available therapy (Kaplan-Meier method)

95% ДИ — 95% confidence interval; НДТ — best available therapy; ОР — hazard ratio.

сравнению с ретроспективной когортой пациентов, получавших НДТ в исследовании GEMFIN.

Аллельная нагрузка *JAK2V617F* была определена как фактор риска тромботических осложнений и прогрессирования заболевания с исходом в миелофиброз при ИП и эссенциальной тромбоцитемии. Однако частота и клиническое значение изменений аллельной нагрузки *JAK2V617F* остаются неизвестными. MAJIS PV представляет собой рандомизированное открытое исследование II фазы у больных с резистентным течением ИП или непереносимостью гидроксикарбамида. Основная цель исследования — оценить эффектив-

ность руксолитиниба в сравнении с НДТ (частота достижения полного гематологического ответа в течение 1 года). Молекулярный ответ, оцененный с помощью количественного определения аллельной нагрузки *JAK2V617F*, был вторичной целью исследования.

В исследование включено 190 пациентов с ИП, которые рандомизированы в соотношении 1:1 в группы руксолитиниба и НДТ. Аллельная нагрузка *JAK2V617F* методом полимеразной цепной реакции исследована в парных образцах ДНК из цельной крови или гранулоцитов. Образцы были доступны у 124 пациентов (70 мужчин, 54 женщины); средний возраст составил

64,7 года; 68 пациентов получали руксолитиниб, а 56 — НДТ (25 — гидроксикарбамид, 8 — интерферон- α , 8 — пегилированный интерферон- α , 7 — анагрелид, 8 — другое лечение). Доза руксолитиниба составляла 15 мг в сутки у 1 пациента, 10 мг/сут — у 55 и 5 мг/сут — у 12. Лучший клинический и гематологический ответ по критериям ELN через 1 год отмечался в группе руксолитиниба: ПО достигнут у 28 пациентов, ЧО — у 38, ответ не получен — у 2. В группе НДТ: ПО — 14 случаев, ЧО — 39, отсутствие ответа — 3. По крайней мере по 1 случаю развития тромботического осложнения зарегистрировано у 8 (12 %) пациентов из группы руксолитиниба и у 10 (18 %) — из группы НДТ. За время наблюдения у 11 больных диагностирован БК: у 4 (6 %) в группе руксолитиниба и у 7 (13 %) в группе НДТ.

Оценка молекулярных ответов проводилась в соответствии с критериями ELN [12]. В группе руксолитиниба у 20 больных достигнут ЧО, в 48 наблюдениях ответ отсутствовал. В группе НДТ в 1 наблюдении получен ПО, в 9 — ЧО, в 46 — ответа не было. Данные результаты указывают на большее количество молекулярных ответов в группе руксолитиниба: 29,4 % ПО или ЧО и 17,9 % в группе НДТ.

Не выявлено статистически значимой связи между молекулярным ответом по критериям ELN (ПО, ЧО, отсутствие ответа) и лучшим клинико-гематологическим ответом в течение 1 года ($p = 0,22$), развитием БК ($p = 0,63$) или кровотечением ($p = 0,83$). Тем не менее на любом этапе исследования отмечалась корреляция между молекулярным ответом в течение 1 года и развитием тромботического осложнения. Ни у одного из 30 пациентов с полным или частичным молекулярным ответом не было тромботических осложнений. В то же время у каждого из 18 (19,1 %) пациентов без ответа зарегистрирован по крайней мере 1 эпизод развития тромботического осложнения ($p = 0,01$) [18].

Результаты исследования показывают, что наряду с клиническим и гематологическим ответами при терапии руксолитинибом у пациентов с ИП также могут наблюдаться молекулярные ответы. Молекулярный ответ зарегистрирован и в группе НДТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимальной стратегии и тактики ведения конкретного пациента с ИП, принимая во внимание оценку риска тромботических осложнений, остается важной проблемой гематологии. Существенно снизить инвалидизацию и смертность у больных ИП помогает не только вовремя поставленный диагноз, стратификация риска развития осложнений, назначение адекватного медикаментозного лечения, но и своевременная оценка эффективности проводимой терапии, нежелательных явлений и смена терапии при необходимости. В случае развития резистентности к гидроксикарбамиду или при его непереносимости необходима смена терапии. Выбор препарата осуществляется согласно Национальным клиническим рекомендациям. Таргетная терапия руксолитинибом позволяет эффективно контролировать симптомы, опосредованные заболеванием, снижает риск тром-

ботических осложнений, приводит к улучшению показателей ОВ. Достижение молекулярного ответа коррелирует со снижением риска развития тромбоза. Это наблюдение может изменить парадигму терапии ИП.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева — участие в экспертных советах компании «Новартис Фарма».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31–56. [Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]
2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):25–60. [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). Gematologiya i transfuziologiya. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/NAT.2019.51.88.001. [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Gematologiya i transfuziologiya. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/NAT.2019.51.88.001. (In Russ)]
4. Arber DA, 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.
5. Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелолипролиферативные заболевания и ишемический инсульт. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8(2):41–5. [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Lagoda OV, et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2014;8(2):41–5. (In Russ)]

6. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2016;61(3):146–50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.
[Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(3):146–50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150. (In Russ)]
7. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями. Кровь. 2014;2(18):21–5.
[Melikyan AL, Subortseva IN, Sukhanova GA. Thrombohemorrhagic complications in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. Krov'. 2014;2(18):21–5. (In Russ)]
8. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412.
[Subortseva IN, Kolosheina TI, Pustovaya EI, et al. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. Clinical oncohematology. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412. (In Russ)]
9. Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2015;15:27–33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013.
10. 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.
11. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.
[Melikyan AL, Subortseva IN, Shuvaev VA, et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Clinical oncohematology. 2021;14(1):129–37. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137. (In Russ)]
12. 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.
13. Palandri F, Elli ME, Benevolo G, et al. Clinical Outcomes Under Hydroxyurea and Impact of ELN Responses in Patients with Polycythemia Vera: A PV-NET Real World Study. Blood. 2019;134(1):4174. doi: 10.1182/blood-2019-125388.
14. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010;148(6):961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.
15. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, et al.; Grupo Espanol de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. Br J Haematol. 2016;172(5):786–93. doi: 10.1111/bjh.13886.
16. Kiladjian J-J, Pierre Z, Masayuki H, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e226–e237. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.
17. Alvarez-Larran A, Verstovsek S, Perez-Encinas M, et al. Comparison of ruxolitinib and real-world best available therapy in terms of overall survival and thrombosis in patients with polycythemia vera who are resistant or intolerant to hydroxyurea. EHA Library. 2018;215071:PF628.
18. Curto-Garcia N, Baxter J, Harris E, et al. Molecular analysis in MAJIC PV correlation with clinical endpoints. HemaSphere. 2019;3(S1):740. doi: 10.1097/01.HS9.0000564676.68330.b5.

