

Сучасний погляд на патогенез розвитку тромбозів у хворих з Rh-негативними мієлопроліферативними новоутвореннями

С.В. Видиборець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Десятиріччя проведення досліджень дозволили виділити основні патогенетичні ланки виникнення тромбозів у хворих із Rh-негативними хронічними мієлопроліферативними новоутвореннями, а саме: порушення експресії мембранних глікопротеїнів, гіперактивність тромбоцитів, прозапальний фенотип лейкоцитів, а також лейкоцитарно-тромбоцитарна взаємодія. Останнім часом усе більше уваги приділяють вивченню асоційованих із клональністю тригерів формування набутого тромбофілічного стану у пацієнтів із Rh-негативними хронічними мієлопроліферативними новоутвореннями, найбільш багатообіцяючими з яких є позитивний JAK2 V617F-мутаційний статус.

Ключові слова: Rh-негативні хронічні мієлопроліферативні новоутворення, патогенез тромбозу, клітинна гіперактивність, JAK2 V617F-мутація.

У структурі захворюваності на злоякісні хвороби крові та кровотворної системи в Україні (МОЗ України, 2014) до трійки найпоширеніших входять хронічні мієлопроліферативні новоутворення. Їх питома вага становить майже 15%. Для даної групи захворювань є властивий перебіг із тромботичними ускладненнями. Часто захворювання маніфестує тромбозом. Дослідження, проведені останніми роками, дозволили виділити основні патогенетичні ланки виникнення тромбозів у хворих на Rh-негативні хронічні мієлопроліферативні новоутворення. У доступній літературі ми не виявили робіт узагальнювального характеру, де б були викладені провідні патогенетичні ланки виникнення тромбозів у зазначених хворих, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета дослідження: систематизувати та узагальнити дані наукової літератури стосовно виникнення тромбозів у хворих із Rh-негативними хронічними мієлопроліферативними новоутвореннями.

Справжня поліцитемія (СП) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) належить до групи «класичних» Rh-негативних мієлопроліферативних новоутворень (МПН), що характеризується клональною мієлопроліферацією та, зазвичай, асоціюється з мутацією посилення функції Янус кінази 2 – JAK2V617F [25].

Головну позицію в структурі ускладнень та летальності хворих із Rh-негативними МПН посідають тромбози. Так, при ЕТ та СП частота тромботичних ускладнень становить 25% і 39% випадків відповідно, а летальність, яка зумовлена ними, дорівнює 31% та 38% відповідно [9, 27]. Форми клінічної маніфестації тромботичних епізодів різноманітні та варіюють від мікроциркуляторних порушень до «великих» артеріальних і венозних васкулярних подій. У 60–70% випадків тромбозів спостерігається залучення артеріального судинного русла, що представлене інфарктами міокарда, ішемічними інсультами, а також оклюзією периферійних артерій. У хворих із Rh-негативними МПН також діагносту-

ють різноманітні за локалізацією венозні тромботичні ускладнення: тромбоз вен нижніх кінцівок, печінки, порталльної системи, синусів центральної нервової системи та тромбоемболія легеневої артерії. Крім того, навіть за відсутності тромбозів в анамнезі, хворі зі СП та ЕТ перебувають у стані гіперкоагуляції, що підтверджується наявністю в їх крові маркерів активації гемостатичної системи [6].

Патогенез розвитку тромботичних ускладнень у хворих на СП та ЕТ багатогранний. Провідними патогенетичними ланками тромбозу та порушення мікроциркуляції при Rh-негативних МПН є кількісні і якісні зміни клітин крові, взаємодія останніх між собою, а також формування прозапального фенотипу ендотелію [2].

Одним із тригерів конформаційних змін клітинних мембран, зокрема тромбоцитів та ендотеліоцитів, є зростання напруження зсуву (НЗ) – дотичного механічного впливу току крові на ендотеліальні клітини судинного русла.

За умови внутрішньосудинного підвищення рівня НЗ ендотелій зазнає більшого гемодинамічного навантаження, що спричиняє його дисфункцію та пристінкову гіперкоагуляцію [4]. Пошкоджені ендотеліоцити розпочинають виділяти тромбомодулін, селектини Р та Е, а також фактор Віллебранда. Ці молекули ендотеліальних клітин беруть участь у прокоагуляційній активації тромбоцитів та формуванні прозапального фенотипу лейкоцитів. Додатковим ендотеліальним компонентом тромбогенезу є недостатність синтезу ендогенного оксиду азоту – потужного вазодилатора, антагоніста адгезії, агрегації, секреції тромбоцитів та адгезії лейкоцитів до ендотеліоцитів. Останній патогенетичний феномен досить характерний для хворих із Rh-негативними МПН. Так, доведено, що у хворих на ЕТ визначається менша концентрація ендогенного оксиду азоту, ніж у осіб без онкогематологічної патології [6].

Збільшення НЗ також сприяє активації тромбоцитів, у процесі якої останні розпочинають секретувати вазоактивні речовини та пластинчасті фактори коагуляції. Слід додати, що при СП та ЕТ зростання рівня НЗ сполучене зі збільшенням гематокриту – це призводить до звуження плазматичної зони і посилення міжклітинних взаємодій. Наведені зміни судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу забезпечують формування клітинних агрегатів з наступним порушення мікроциркуляції [5, 8, 24].

Існує низка досліджень, метою яких було визначення кількісних та якісних особливостей тромбоцитів, що мають значення для збільшення ризику розвитку тромботичних ускладнень при Rh-негативних МПН. Роль тромбоцитозу в патогенезі виникнення васкулярних ускладнень при СП та ЕТ неоднозначна. З одного боку, у більшості масштабних аналізів не виявлено асоціативного зв'язку між розвитком великих кардіоваскулярних ускладнень та тромбоцитозом, проте, з іншого – визначено зниження інтенсивності мікро-васкулярних симптомів за умови медикаментозної корекції

кількості тромбоцитів, що пов'язане із нормалізацією їх функцій [2, 5].

Функціональні та структурні порушення тромбоцитів, а саме їхня гіперактивність, зміна кількості мембранних рецепторів (адренергічних, GpIb, GpIIb/IIIa, GpIV), метаболізму арахідонової кислоти та набута недостатність пулу накопичення і зберігання тромбоцитів є потенційно можливими факторами виникнення кардіоваскулярних подій при Rh-негативних МПН [5].

Модифікація глікопротеїнових (Gp) Ib-рецепторів (CD42), що зумовлена зростанням НЗ, призводить до збільшення чутливості тромбоцитів до фактора Віллебранда та подальшої трансформації рецепторів Gp IIb/IIIa. Взаємодія фактора Віллебранда з тромбоцитами спричиняє активацію внутрішньоклітинної інозитолфосфатної сигнальної системи та ферменту міозинкінази, що забезпечує фосфорилування міозину і утворення актоміозинового комплексу – тромбостеніну. Формування тромбостеніну є запорукою зміни цитоскелета та утворення на клітинній мембрані псевдоподій, які посилюють адгезію тромбоцитів до колагену. Конформація рецептору Gp IIb/IIIa, що здійснюється шляхом взаємодії між α IIb і β 3-інтегрином (Gp IIIa або Gp IV), суттєво збільшує чутливість тромбоцитів до фібриногену та міжтромбоцитарний контакт. У свою чергу, активація Gp IV зумовлює рецепцію тромбоцитів не тільки з фібриногеном, а й з фібрoneктином, тромбоспондином, фактором Віллебранда та з лейкоцитами. Таким чином, характерна для СП та ЕТ перманентна активація тромбоцитарного GpIb, GpIIb/IIIa, GpIV призводить до їх виснаження, а отже, і до зменшення кількості даних глікопептидів на клітинній мембрані [5, 6, 8, 15].

Наступним характерним мембранним дефектом тромбоцитів хворих із Rh-негативними МПН є зменшення експресії α -адренергічних та простагландинових D₂-рецепторів. Це виникає внаслідок підвищеної агрегативної відповіді α -адренергічних рецепторів на епінефрин та резистентності простагландинових D₂ рецепторів до антиагрегативного ефекту простагландину D₂ [15].

Маркером постійної гіперактивності тромбоцитів при Rh-негативних МПН є синдром набутої недостатності пулу накопичення та зберігання тромбоцитів, що характеризується зменшенням в їх гранулах ендогенних агоністів агрегації. Опосередкованою ознакою підвищеної активації тромбоцитів і синдрому набутої недостатності пулу накопичення та зберігання тромбоцитів у хворих із Rh-негативними МПН є зростання в їх крові β -тромбоглобуліну, фактора тромбоцитів 4, а в сечі – продуктів метаболізму тромбоксану A2 [11, 13].

Субстратом для синтезу тромбоксану A2 – тромбоцитарного агоніста та вазоконстриктора є арахідонова кислота, порушення метаболізму якої характерно для Rh-негативних МПН. У тромбоцитах хворих із Rh-негативними МПН визначають декілька варіантів відхилень в обміні арахідонової кислоти. Найбільш поширеною зміною є зменшення кількості арахідонової кислоти в мембрані тромбоцитів, що виникає внаслідок її мобілізації для синтезу тромбоксану A2. Недостатність ліпооксигенази – каталізатора перетворення арахідонової кислоти на лейкотриєн А, зумовлює переважання циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, а отже, і гіперпродукцію тромбоксану A2. Проте, відповідно до результатів більшості досліджень, хворі з селективною недостатністю ліпооксигенази демонструють переважання геморагічних ускладнень над тромботичними [15, 16].

Компонентом щільних гранул тромбоцитів, що експресується на поверхню мембрани клітини під час її активації та

зв'язується з лейкоцитарними глікопротеїнами, є P-селектин (CD62). У хворих із Rh-негативними МПН спостерігається більша кількість тромбоцитів, що несуть на своїй мембрані P-селектин та тканинні фактори у порівнянні зі здоровими особами. Вищий рівень експресії наведених маркерів активації тромбоцитів також визначається у хворих із Rh-негативними МПН з тромбозами в анамнезі, ніж у пацієнтів без таких [12, 17].

Лейкоцити є незамінними компонентами тромбогенезу при Rh-негативних МПН за рахунок їхньої взаємодії з тромбоцитами, індукування формування прозапального прокоагуляційного фенотипу ендотеліоцитів та запалення в атеросклеротичній бляшці [2].

Низка авторів підтримують гіпотезу, що у хворих із Rh-негативні МПН як якісні, так і кількісні зміни лейкоцитів є релевантними щодо виникнення тромбозів [1, 2, 6, 20]. Зокрема, підтверджено, що при СП і ЕТ лейкоцитоз понад $15 \cdot 10^9$ /мл та $11 \cdot 10^9$ /мл відповідно підвищує ризик розвитку великих судинних подій майже в два рази [20].

Серед лейкоцитів центральну роль у розвитку запальної відповіді ендотеліоцитів при Rh-негативних МПН та активації коагуляційної системи, відіграють нейтрофільні гранулоцити [1, 19]. Підтвердження вагомого внеску нейтрофільних гранулоцитів у розвиток тромбозів отримано в дослідженнях зі застосуванням гранулоцит-колоній стимулювального фактору (ГКСФ) для мобілізації та колекції попередників гемопоетичних клітин. Так, використання ГКСФ асоціювалось з паралельним зростанням в плазмі крові пацієнтів маркерів активації коагуляційної системи та пошкодження ендотелію [18].

Активовані нейтрофільні гранулоцити продукують активні форми кисню, виділяють низку протеолітичних ферментів та експресують на своїй мембрані інтегрин β 2 Mac-1 (CD11b). Усі ці молекули сприяють формуванню гіперкоагуляційного стану при Rh-негативних МПН [1, 19].

Лейкоцити хворих на СП та ЕТ мають гіперактивований фенотип, що характеризується збільшенням мембранної експресії CD11b та внутрішньоклітинної концентрації лейкоцитарної лужної фосфатази (ЛЛФ), а також мієлопероксидази. Свідченням того, що в патогенез розвитку тромбозів у пацієнтів із Rh-негативними МПН залучені наведені лейкоцитарні зміни є наявність прямопропорційного зв'язку між ними та збільшенням у плазмі крові маркерів пошкодження ендотелію (антиген фактора Віллебранда і тромбомодулін) і показників активації коагуляційного каскаду (продукти протеолізу протромбіну та D-димер) [6, 19, 21].

Іншою особливістю лейкоцитів хворих на СП та ЕТ є наявність на їх мембрані адгезивних тромбоцитів, що спостерігається в 40–50% та в 50–60% випадків відповідно [3]. Лейкоцитарно-тромбоцитарні комплекси утворюються за умови активації клітин та формуються за допомогою взаємодії їх селектинів. Взаємодія між селектинами лейкоцитів та тромбоцитів спричиняє активацію внутрішньоклітинних тирозинкіназ і збільшує адгезивну спроможність CD11b лейкоцитів. У наступному, CD11b лейкоцитів безпосередньо взаємодіє з GPIb (CD42) та опосередковано через фібриноген із GPIIb/IIIa тромбоцитів – це сприяє стабілізації лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегату [7, 14].

Слід зазначити, що при СП та ЕТ утворення комплексів CD11b/CD42b та CD11b/CD62b відбувається без попередньої активації тромбоцитів [7], що підтверджує підвищення адгезивних властивостей клональних клітин.

У хворих із Rh-негативними МПН кількість лейкоцитів з адгезивними на їх мембрані тромбоцитами прямопорційно залежить від інтенсивності експресії лейкоцитами CD11b, а тромбоцитами – P-селектину (CD62) та алейного

навантаження мутацією V617F гена *JAK2* [7, 21]. Проте данні щодо залежності між кількістю лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів та наявністю тромбозів в анамнезі при Rh-негативних МПН залишаються суперечливими [10, 17].

Одним з найбільш вагомих тригерів формування гіперактивованого клітинного фенотипу при Rh-негативних МПН є наявність мутації V617F гена *JAK2*, що збільшує ризик виникнення тромбозів у хворих на ЕТ в два рази [22, 23]. Більше того, у *JAK2*V617F-позитивних хворих на ЕТ, на відміну від *JAK2*V617F-негативних, визначається вищий рівень активації не тільки клітинних компонентів гемостазу але і плазмених його ланок.

Виявлено, що у *JAK2*V617F-позитивних хворих із Rh-негативними МПН спостерігається більша кількість лейкоцитів та інтенсивніша експресія ними CD14, CD11b, а тромбоцитами – Р-селектину, ніж у *JAK2* V617F-негативних пацієнтів [12, 21, 26]. Також у хворих із Rh-негативними МПН із *JAK2* V617F-мутацією виявляють більшу концентрацію в плазмі крові тромбомодуліну та фактору Вільббранда у порівнянні з пацієнтами без неї [21].

Інший шлях, за допомогою якого наявність *JAK2* V617F-мутації збільшує активаційний потенціал тромбоцитів у хворих із Rh-негативними МПН є модифікація рецептора до тромбопоетину – с-MPL. Зменшена кількість на тромбоцитах та мегакаріоцитах с-MPL є характерною особливістю пацієнтів із Rh-негативними МПН. Ймовірно пояснення цьому феномену полягає в тому, що с-MPL-рецептори *JAK2* V617F позитивних тромбоцитів відзначаються більшою чутливістю до їх активації тромбопоетином, що індукує агрегацію та секрецію клітини. Проте, взаємозв'язку між гіперактивацією с-MPL-рецепторів та розвитком тромбоцитарних епізодів у хворих із Rh-негативними МПН на поточний час не визначено [6].

Останнім часом виділяють ще один *JAK2* V617F-асоційований фактор тромбогенезу при Rh-негативних МПН – це набута резистентність до активованого протеїну С (АПС). АПС – ендогенний антикоагулянт, що у комплексі з протеїном S бере участь у протеолізі фактора коагуляції V та VIII. Низкою досліджень підтверджено, що недостатність протеїну С та S формує фенотип набутої резистентної до АПС у хворих із Rh-негативними МПН і корелює з наявністю в них тромбозів в анамнезі. Патогенетичне обґрунтування розвитку недостатності протеїну S при Rh-негатив-

них МПН полягає в тому, що наведена білкова молекула підлягає протеолізу ферментами активованих лейкоцитів. Підтвердженням даної гіпотези є те, що інтенсивність розщеплення протеїну S прямопропорційно корелює з концентрацією в крові пацієнтів із Rh-негативними МПН еластази нейтрофільних гранулоцитів [6].

Зауважимо, що у хворих із Rh-негативними МПН із наявністю *JAK2* V617F-мутації, а також із вищим її алельним навантаженням спостерігається більша резистентність до АПС, нижча концентрація протеїну S та інгібітору шляху тканинних факторів [21].

Додатковим компонентом патогенезу виникнення тромбозів при СП та ЕТ є наявність у плазмі крові мікросателітів. Мікросателіти – це фрагменти клітин, включаючи ендотіацити, лейкоцити, еритроцити та тромбоцити, розміром від 0,1 до 1 мкм, що виділяються в кров після їх активації.

Збільшення мікросателітів у плазмі крові доведено у хворих із тромбоемболіями в анамнезі та в пацієнтів із різними новоутвореннями, враховуючи і Rh-негативні МПН. Останнім часом з'являються данні щодо ролі мікросателітів у тромбогенезі при ЕТ та СП. Зокрема визначено, що у хворих на ЕТ спостерігається пряма кореляція між кількістю мікросателітів та концентрацією тромбіну в плазмі їх крові [6].

ВИСНОВКИ

Патогенез тромботичних ускладнень при Rh-негативних МПН досить складний. Проте, можливо виділити основні компоненти формування тромбогенезу у пацієнтів зі СП та ЕТ – це структурні та функціональні порушення клітин крові, а також ендотеліоцитів, що набувають протромботичного і прозапального фенотипу. Виділяють ще декілька компонентів тромбогенезу при Rh-негативних МПН – це набута резистентність до АПС та наявність мікросателітів в крові. Доведеним провідним тригером формування гіперактиваційного фенотипу клональних клітин крові та гіперкоагуляційних плазмених змін у хворих із Rh-негативними МПН є наявність *JAK2* V617F-мутації.

Перспективи подальших досліджень. Підсумовуючи слід зауважити, що подальше вивчення молекулярних та клітинних компонентів патогенезу розвитку тромбозів дозволить більш ефективно прогнозувати та попереджувати їх виникнення при Rh-негативних МПН.

Патогенез развития тромбозов у больных с Rh-отрицательными миелопролиферативными новообразованиями С.В. Выдыборец

Десятилетия проведения исследований позволили выделить основные патогенетические звенья возникновения тромбозов у больных Rh-отрицательными хроническими миелопролиферативными новообразованиями, а именно: нарушение экспрессии мембранных гликопротеинов, гиперактивность тромбоцитов, провоспалительный фенотип лейкоцитов, а также лейкоцитарно-тромбоцитарное взаимодействие. В последнее время все больше внимания уделяют изучению ассоциированных с клональностью триггеров формирования приобретенного тромбофилического состояния у пациентов с Rh-отрицательными хроническими миелопролиферативными новообразованиями, наиболее многообещающим из которых является положительный *JAK2* V617F-мутационный статус.

Ключевые слова: Rh-отрицательные хронические миелопролиферативные новообразования, патогенез тромбоза, клеточная гиперактивация, *JAK2* V617F-мутация.

Pathogenesis of thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms S.V. Vydyborets

Decades of the research allowed identifying key pathogenetic links of thrombosis in Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms patients, namely: modification of membrane glycoproteins, hyperactivity of platelets, proinflammatory phenotype of leukocytes and leukocyte-platelet interaction. Recently, more attention is given to the study of triggers of formation the acquired thrombophilic condition in patients with Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms associated with clonality, the most promising of which is positive *JAK2* V617F mutation status.

Key words: Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms pathogenesis of thrombosis, cell hyperactivation, *JAK2* V617F mutation.

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Afshar-Kharghan V. Leukocyte adhesion and thrombosis / V. Afshar-Kharghan and P. Thiagarajan // *Curr. Opin. Hematol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 34–39.
2. Barbui T. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis / T. Barbui, G. Finazzi, A. Falanga // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 2176–2184.
3. Cervantes F. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms / F. Cervantes, E. Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larrón // *Haematologica.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1484–1488.
4. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications / J. Michiels, Z. Berneman, D. Van Bockstaele [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 32. – P. 174–207.
5. Elliott M. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / M. Elliott and A. Tefferi // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 128. – P. 275–290.
6. Falanga A. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms / A. Falanga and M. Marchetti // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2012. – Vol. 2. – P. 571–581.
7. Harrison C. Platelets and Thrombosis in Myeloproliferative Diseases / C. Harrison // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2005. – Vol. 1. – P. 409–415.
8. Huang P. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets: Part I. Development and validation of a population balancing method / P. Huang and J. Hellums // *Biophys. J.* – 1993. – Vol. 65. – P. 334–343.
9. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia / S. Cortelazzo, P. Viero, G. Finazzi, [et al.] // *Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 556–562.
10. Increased circulating platelet-leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count / M. Jensen, B. De Nully, B. Lund [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 66. – P. 143–151.
11. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorder / M. Jensen, P. de Nully Brown, B. Lund, [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 110. – P. 116–124.
12. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status / E. Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larrón, J. Reverter, [et al.] // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 169–175.
13. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo / R. Landolfi, G. Ciabattini, P. Patrignani, [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 1965–1971.
14. Involvement of platelet glycoprotein Ib in platelet microparticle mediated neutrophil activation / S. Lo, C. Hung, D. Lin, [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2006. – Vol. 13. – P. 787–796.
15. Landolfi R. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment / R. Landolfi, B. Rocca, C. Patrono // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1995. – Vol. 20. – P. 203–222.
16. Landolfi R. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms / R. Landolfi and L. Di Gennaro // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – P. 183–186.
17. Leukocyte platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli, [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 523–530.
18. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor / A. Falanga, M. Marchetti, V. Evangelista, [et al.] // *Blood.* – 1999. – Vol. 93. – P. 2506–2514.
19. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils / A. Falanga, M. Marchetti, T. Barbui, [et al.] // *Semin. Hematol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 239–247.
20. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? / T. Barbui, A. Carobbio, A. Rambaldi, [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 759–763.
21. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden / E. Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larrón, J. Reverter, [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2009. – Vol. 84. – P. 102–108.
22. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients / A. Carobbio, J. Thiele, F. Passamonti [et al.] // *Blood* – 2011. – Vol. 117. – P. 5857–5859.
23. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status / G. Finazzi, A. Rambaldi, V. Guerini, [et al.] // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 135–136.
24. Simon D. Platelet function defects / D. Simon, T. Kunicki, D. Nugent // *Haemophilia.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1240–1249.
25. Thiele J. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Disease / J. Thiele // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 132. – P. 261–280.
26. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 702–711.
27. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera / R. Marchioli, G. Finazzi, R. Landolfi, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2224–2232.

Статья поступила в редакцию 12.01.2015