



<https://10.34883/PI.2022.8.1.002>



Ефремова Е.В.¹, Волошин С.В.^{1,2}, Папаян Л.П.¹, Силина Н.Н.¹, Шуваев В.А.^{1,3},
Корсакова Н.Е.¹, Мартынкевич И.С.¹, Семелёв В.Н.^{1,2}, Богданов А.Н.^{2,4},
Сидоркевич С.В.¹

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева, Москва, Россия

⁴ Городская клиническая больница № 40, Санкт-Петербург, Сестрорецк, Россия

Проблема тромботических осложнений при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 17.01.2022

Принята: 14.02.2022

Контакты: e.v.efremova20@gmail.com, liza.goncharova@icloud.com

Резюме

Одной из неочевидных, но важных причин тромбоэмболических осложнений являются Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (Rh– МПН), в основе которых лежит опухолевая пролиферация клеток миелоидного ростка. Наиболее часто встречающиеся нозологические формы Rh– МПН: эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ). От тромбозов пациенты с Rh– МПН умирают чаще (от 30 до 70% случаев), чем от прогрессии заболевания (лейкозной трансформации). Клиническими особенностями нарушений в системе свертывания крови при Rh– МПН служат тромбозы необычных локализаций (портокавальной системы и селезеночной вен), тромбозы мозговых синусов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и часто приводит к инвалидизации и летальному исходу. В настоящее время активно используются и изучаются схемы наиболее эффективной вторичной профилактики тромботических осложнений с применением циторедуктивной, антиагрегантной и, в меньшей степени, антикоагулянтной терапии. В качестве первичной профилактики широко используется антиагрегантная терапия, несомненно, снизившая показатели тромботических осложнений, но не способная решить эту проблему полностью ввиду особенностей патогенеза тромбозов при Rh– МПН.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромбоз, таргетная терапия

Efremova E.¹, Voloshin S.^{1,2}, Papayan L.¹, Silina N.¹, Shuvaev V.^{1,3}, Korsakova N.¹,
Martynekevich I.¹, Semelev V.^{1,2}, Bogdanov A.^{2,4}, Sidorkevich S.¹

¹ Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St-Petersburg, Russia

² Medical Military Academy n. a. S.M. Kirov, St-Petersburg, Russia

³ City Clinical Hospital n. a. V.V. Veresaev, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No 40, St-Petersburg, Russia

Problems of Thrombotic Events in Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 17.01.2022

Accepted: 14.02.2021

Contacts: e.v.efremova20@gmail.com, liza.goncharova@icloud.com

Abstract

Ph-negative myeloproliferative neoplasms (Ph- MPN) are one of the non-obvious despite important causes of thrombosis. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis are classified as myeloproliferative neoplasms and are characterized by stem cell-derived clonal myeloproliferation. Thrombotic complications are more frequent cause of death (range 30–70%) if compared to the disease progression (blast transformation). Important clinical features of coagulation disruption are deep vein thrombosis of the splenic or mesenteric venous system and the cerebral venous sinus that significantly worsen patients' quality of life and often lead to disability and death. Nowadays, secondary prophylaxis of vessel events is studied and tested in many trials with cytoreductive, anti-platelet and/or anti-coagulation therapy to a lesser extent. Anti-platelet therapy decreases thrombotic complications, as primary prophylaxis, but it's not resolved enough due to the particular pathogenesis of thrombosis in Ph- MPN.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thrombosis, targeted therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативные (Ph-негативные) новообразования представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний, характеризующихся избыточной пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с признаками сохранной терминальной дифференцировки и соединительнотканых структур костного мозга, с дальнейшим развитием миелофиброза или бластной трансформации при длительном течении болезни. При этом общим и наиболее частым проявлением для данной группы заболеваний является развитие очагов экстрамедуллярного кроветворения и тромбозов.

Тромбозы – одно из наиболее частых осложнений Ph- МПН и ведущая причина смерти пациентов с этими заболеваниями, занимающая, по данным литературы, 35–70% в структуре смертности пациентов с Ph- МПН, что делает тромбозы наиболее



важным фактором риска, влияющим на выживаемость [1]. По данным ряда авторов, частота возникновения тромбоэмболических осложнений при ИП составляет 3,8 на 100 пациентов в год, при ЭТ – 2–4 на 100 пациентов в год, а при ПМФ – 2,23 на 100 пациентов в год, что существенно превышает частоту встречаемости тромбоэмболических событий в общей популяции [2–6].

Для Rh– МПН характерны как артериальные, так и венозные тромбозы. Вследствие образования тромбов в клинической картине у таких пациентов доминируют транзиторные ишемические атаки и инсульты, инфаркты миокарда, окклюзии периферических артерий, тромбозы вен нижних конечностей, легочных сосудов, абдоминальных (воротной, печеночной, селезеночной) вен [7, 8].

Особенности патогенеза, частота развития и основные клинические проявления развития тромбозов у пациентов с Rh– МПН

Необходимым условием развития любого тромбоза являются события, объединенные под названием «триада Вирхова»: изменение характера кровотока, повреждение эндотелия сосудистой стенки и гиперкоагуляция [9]. Патогенез тромбозов при Rh– МПН достаточно сложен. Развитие тромботического события при Rh– МПН всегда является результатом взаимного влияния патологических процессов, вызванных заболеванием, и множественных индивидуальных факторов риска тромбозов, не связанных с Rh– МПН [10]. К числу последних относятся возраст, тромбозы в анамнезе, факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также генетические наследственные факторы (тромбофилии). К факторам, обусловленным заболеванием, относятся эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, активация клеток крови и межклеточного взаимодействия между лейкоцитами и тромбоцитами, структурные и функциональные нарушения тромбоцитов, активация факторов свертывания крови, наличие мутации JAK2V617F и ее высокая аллельная нагрузка [10].

Избыточная пролиферация миелоидного ростка костного мозга (прежде всего эритроцитов) обуславливает существенное повышение уровня гематокрита, приводящего к изменению характера кровотока и реологических свойств крови в сторону увеличения вязкости. При этом происходит сужение зоны кровотока, увеличение количества взаимодействий тромбоцитов с эндотелием, между собой и другими клетками крови, что, в свою очередь, провоцирует активацию тромбоцитов, образование агрегатов и повреждение эндотелия [11].

Увеличение количества клеток крови при Rh– МПН сопровождается их качественными изменениями: клональная пролиферация гемопоэтических стволовых клеток приводит к росту пула клеток с различными структурными и функциональными нарушениями, в результате которых опухолевый клон приобретает способность спонтанно переходить из состояния покоя в состояние активации, тем самым проявляя прокоагулянтные свойства [1]. Помимо образования агрегатов, активированные тромбоциты обеспечивают каталитическую поверхность для образования тромбина, который дополнительно усиливает их собственную активацию [12].

Нейтрофилы играют центральную роль в воспалительной реакции и, как следствие, в активации системы свертывания крови. В частности, высвобождение ими протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), активных форм кислорода, а также повышенная экспрессия CD11b на поверхности тромбоцитов приводят к активации нейтрофилов, повреждению эндотелиальных клеток и активации отдельных белков коагуляции [1, 13, 14].

В дополнение к этим механизмам в ответ на воздействие воспалительных цитокинов и протеаз лейкоцитов (например, эластазы, катепсина G и миелопероксидазы), наличие гипервязкости происходят изменения в нормальной эндотелии сосудов. В частности, повышенная экспрессия молекул адгезии эндотелия способствует прикреплению тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке с последующей локализацией реакций свертывания и отложением фибрина [1].

Также в патогенезе тромботических осложнений при Rh- МПН немаловажную роль играют нарушения в системе гемостаза: снижение эффективности работы естественных антикоагулянтов (антитромбина, системы протеина C) и повышение образования микрочастиц активированными клетками крови [1].

Генетическая гетерогенность Rh- МПН играет немаловажную роль в развитии тромбозов. Патогномичная мутация JAK2V617F – независимый фактор тромботических осложнений, в то время как мутация CALR ассоциирована с более высоким уровнем тромбоцитов и, несмотря на это, более редкими случаями развития тромбозов [15]. Благодаря современным методам генетической диагностики накапливается все больше данных о связи эпигенетических мутаций и развития тромботических осложнений. Одной из таких мутаций эпигенетической регуляции является TET2, которая часто встречается у людей с тромботическими осложнениями без Rh- МПН, и в то же время это одна из наиболее частых эпигенетических мутаций у пациентов с Rh- МПН.

Таким образом, основными звеньями патогенеза тромбозов при МПН являются [16]:

- 1) изменение состава крови;
- 2) провоспалительные цитокины;
- 3) повышенная экспрессия адгезивных молекул;
- 4) нарушение функций эндотелия;
- 5) нарушение состояния нормального гемостаза.

В ряде исследований было установлено, что эритроцитоз является неблагоприятным фактором, значимо увеличивающим смертность от тромбозов; тромбоцитоз не оказывает значимого влияния на риск развития тромбозов, а при количестве тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ отмечается парадоксальное увеличение риска возникновения кровотечений; лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ является независимым фактором, увеличивающим риск тромботических осложнений [13, 17–20].

По данным систематического обзора, в который было включено 13 436 пациентов с Rh- МПН (ЭТ – 49,2%, ИП – 34,7%, ПМФ – 14,4%) из 29 исследований, общая частота артериальных тромбозов составляла 16,2%, а частота венозных тромбозов – 6,2% [4, 21–44, 45].

При этом среди артериальных тромбозов тромботические осложнения при цереброваскулярных заболеваниях составляли 7,4% (95% ДИ, 5,0–10,8%, I^2 90%), транзиторные ишемические атаки – 3,5% (95% ДИ, 1,9–6,4%, I^2 91%), проявления ишемической болезни сердца – 6,1% (95% ДИ, 5,1–7,4%, I^2 73%), тромбозы периферических артерий – 3,3% (95% ДИ, 2,2–4,8%, I^2 87%). Среди венозных тромбозов тромбоз глубоких вен конечностей встречался в 3,4% (95% ДИ, 2,0–5,6%, I^2 85%), тромбозы селезеночной вены – 1,4% (95% ДИ, 0,8–2,2%, I^2 74%), тромбоз легочных артерий (ТЭЛА) – 0,9% (95% ДИ, 0,4–2,3%, I^2 74%), а тромбоз венозных синусов головного мозга – 0,7% (95% ДИ, 0,2–2,3%, I^2 0%) случаев. Наряду с этим обнаружено существенное



различие частоты возникновения тромботических осложнений в зависимости от варианта МПН. Так, при ИП она составляла 28,6% (95% ДИ, 22,0–36,3%, I^2 95%), при ЭТ 20,7% (95% ДИ, 16,6–25,5%, I^2 93%), а при ПМФ 9,5% (95% ДИ, 5,0–17,4%, I^2 94%) [45].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным собственных наблюдений 928 пациентов (574 женщины и 354 мужчины) с Rh– МПН, которые наблюдались, обследовались и получали лечение в ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» с 2002 по 2018 год (медиана наблюдения составила 28,3 мес. (1,3–52,1)), установлено, что на этапе первичной диагностики частота встречаемости тромботических осложнений составила 22%, 16% из которых были артериальными (табл. 1). При этом в группе пациентов с диагнозом ЭТ (n=213) тромбозы выявлялись у 16% (n=35) пациентов (из которых 66% (n=23) представлены артериальными тромбозами), в группе с ИП (n=439) у 25% (n=109) пациентов (80% – артериальные тромбозы), а в группе с ПМФ (n=276) у 22% (n=61) пациентов (70% – артериальные тромбозы).

По шкале риска тромботических осложнений в группе ЭТ (IPSET-Thrombosis) распределение было примерно равным: низкий риск – 78 пациентов (36,6%), промежуточный риск – 63 пациента (29,6%), высокий – 72 (33,8%). Расчет тромботических рисков для группы ИП (PV-Thrombosis) дал следующее распределение пациентов: низкий риск – 221 (50,3%), промежуточный – 166 (37,8%), высокий – 52 (11,8%). При этом при проспективном исследовании в течение 5 лет прогностическая шкала доказала свою эффективность в виде более значительного увеличения частоты тромбозов в группе высокого риска [10].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности терапии тромботических осложнений у пациентов с Rh– МПН

Целью терапии Rh– МПН является контроль заболевания и профилактика осложнений. Для этого используются следующие методы: изменение образа жизни (прежде всего отказ от курения), антиагрегантная, гемоксфузионная и циторедуктивная, в том числе таргетная, терапии [51].

Эффективность антиагрегантной терапии убедительно показана в ряде исследований. Так, назначение низких доз аспирина, по литературным данным, снижает риск возникновения тромботических осложнений [52, 53].

Таблица 1

Артериальные и венозные тромботические осложнения у пациентов с Rh– МПН на момент постановки диагноза

Table 1

Arterial and venous thrombotic events in the Ph– MPN cohort at diagnosis

Характеристика пациентов, n=928	ИП, n=439 (47%)	ЭТ, n=213 (23%)	МФ, n=276 (30%)
Мужчины	186	151	169
Женщины	253	62	107
Возраст, медиана (интервал), годы	59,7 (16,4–92,8)	49,1 (18,4–82,5)	57,5 (16,1–89,0)
Тромбозы:			
– артериальные	109 (25%)	35 (16%)	61 (22%)
– венозные	87 (20%)	23 (11%)	43 (16%)
	22 (5%)	12 (4%)	18 (6%)

Крайне важной частью терапии является снижение величины гематокрита и поддержание его в пределах нормы или до целевого уровня менее 45%. В исследовании Cyto-PV было доказано, что у пациентов с ИП, гематокрит которых поддерживался в пределах нормальных значений, частота тромбозов со смертельным исходом в 4 раза ниже, чем у пациентов, гематокрит которых поддерживался в пределах 45–50% [17].

Применение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, интерферон-альфа, анагредид) значительно уменьшает риск возникновения ССО у пациентов с Ph- МПН, в том числе по сравнению с гемозексфузией, но не решает проблему тромботических осложнений полностью [51]. Недавнее исследование, сравнивающее влияние терапии гидроксикарбамидом и гемозексфузии при ИП, установило, что частота артериальных тромбозов у пациентов, получающих гемозексфузионную терапию, в три раза превышает таковую в группе пациентов, принимающих гидроксикарбамид [54].

Использование таргетной терапии ингибитором янускиназ руксолитинибом продемонстрировало уменьшение риска тромботических осложнений, как венозных, так и артериальных, у пациентов с ИП и ПМФ [55]. В недавнем метаанализе, где рассматривались четыре рандомизированных контролируемых исследования с участием 663 пациентов (1057 пациентов в год), в группе руксолитиниба частота тромботических событий составила 3,09 пациента в год (95% ДИ, 1,22–4,96), а в группе наилучшей доступной терапии 5,51 (95% ДИ, 3,72–7,30), что показало меньшее количество тромбозов в группе руксолитиниба, но разница оказалась незначимой [56]. Авторы отмечают, что использование частоты тромбозов как конечной точки затруднительно в клинических исследованиях, так как требуется более длительное наблюдение и количество пациентов должно исчисляться тысячами. Длительность наблюдения для оценки эффективности терапии в качестве профилактики тромбозов в целом является важным ограничивающим фактором, оставляя нерешенными большое количество вопросов на сегодняшний день.

Также в последние годы появляется все больше публикаций, сообщающих о возможности снижения тромботических осложнений при назначении аспирина дважды в сутки и применении для профилактики вторичных тромбозов непрямых оральных антикоагулянтов [57–61].

Отмечено, что сочетание антиагрегантной и циторедуктивной терапии эффективно у пациентов группы высокого риска развития тромботических событий: показано, что добавление гидроксикарбамида к ацетилсалициловой кислоте в 3 раза снижает развитие тромбозов [62]. Однако использование такой терапевтической тактики у пациентов низкого и среднего риска в возрасте 40–59 лет и с тромбоцитозом менее $1500 \times 10^9/\text{л}$ не имеет преимуществ перед монотерапией антиагрегантами [63].

Систематический обзор, направленный на выявление наиболее эффективной тактики вторичной профилактики тромботических осложнений у пациентов с Ph- МПН, показал лучший результат комбинации циторедуктивной терапии с пероральными антикоагулянтами по сравнению с только антиагрегантной или только циторедуктивной терапией. При этом частота геморрагических осложнений в группе с применением только антиагрегантов или в комбинации с антикоагулянтами была выше, чем в группе с применением одних антикоагулянтов [64].

Данные, полученные в ходе наблюдения (медиана – 24,2 мес. (1–57,6)) за пациентами с миелофиброзом (ПМФ, постполициитемический и посттромбоцитемический



Таблица 2

Тромбозы и кровотечения на фоне терапии у пациентов с миелофиброзом, получающих терапию руксолитинибом

Table 2

Thrombotic and hemorrhagic complications in the myelofibrosis patients treated with ruxolitinib

Схема терапии (n=38)	Случай тромбоза во время терапии	Отсутствие тромбоза на фоне терапии	Случаи кровотечений на фоне терапии
Руксолитиниб (n=15)	2 (13%)	13 (87%)	7 (47%)
Руксолитиниб + антиагреганты (n=21)	1 (5%)	20 (95%)	3 (14%)
Руксолитиниб + антикоагулянты (n=0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Руксолитиниб + антиагреганты + антикоагулянты (n=2)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)

миелофиброз), получавшими терапию руксолитинибом (n=38, из которых 26 женщин и 12 мужчин), представлены в табл. 2.

Только у 3 (8%) развились первичные артериальные тромботические осложнения во всех случаях (1 – ИМ, 1 – ОНМК, 1 – инфаркт селезенки с разрывом). Одна пациентка при этом находилась в фазе бластной трансформации и получала высокодозную химиотерапию. Также двое пациентов из выборки получают антикоагулянтную терапию в качестве вторичной профилактики тромботических осложнений, без повторных тромбозов за время наблюдения. Более половины пациентов (55%) получали профилактику антиагрегантами, отсутствие антиагрегантов во второй половине выборки (45%) во многом было обусловлено тромбоцитопенией, связанной с течением заболевания и/или проводимым лечением. В группе пациентов, получавших руксолитиниб и антиагреганты, тромбоз (артериальный) развился лишь у 1 (4,7%), а в группе пациентов, получавших только руксолитиниб, у 2 (13,3%), несмотря на наличие тромбоцитопении. При этом, как мы можем видеть из табл. 2, в 46% случаев у пациентов наблюдались кровотечения (не более 2-й степени).

Таким образом, несмотря на недостаточность выборки пациентов и времени наблюдения, отмечено, что тромботические осложнения на фоне приема руксолитиниба присутствовали только в артериальном русле, а также имеется тенденция к снижению частоты тромбозов при сочетанном применении руксолитиниба и антиагрегантных препаратов. Однако возможность использования последних ограничена тромбоцитопенией и рисками геморрагических осложнений, что не оставляет сомнения в актуальности разработки схем риск-адаптированной терапии Ph– МПН.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общая частота тромбозов при постановке диагноза Ph– МПН и проведении «стандартной» терапии составляет около 20% (от 9,5 до 38,6%). Тромбозы могут быть как артериальными, так и венозными и чаще встречаются у пациентов с впервые диагностированной ИП. Особенностью клинических проявлений тромботических осложнений у пациентов с Ph– МПН является более высокая частота артериальных и нетипичная локализация венозных тромбозов – в бассейне портальной и селезеночной вены.

Патогенез тромбозов у этих пациентов имеет многофакторный характер. Вовпервых, из-за повышенного количества тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов,

возникающего в результате пролиферации клональных гемопоэтических клеток, взаимодействующих и активирующих путь коагуляции чаще, чем здоровые клетки, что приводит к хронической активации каскада свертывания. Другой предполагаемый механизм включает наличие хронического воспаления при Rh- МПН, поскольку исследования показали, что воспалительные цитокины могут перекрестно активировать факторы свертывания крови и ингибировать фибринолитический путь. Кроме того, известно, что эти цитокины и активные формы кислорода оказывают вредное воздействие на эндотелиальные клетки сосудов, приводя к повреждению эндотелия. Оба механизма могут служить фундаментальными факторами для увеличения тенденции к свертыванию.

Высокая частота тромботических событий среди пациентов с Rh- МПН имеет некоторые клинические последствия. Во-первых, тромбоз может быть начальным проявлением Rh- МПН, что требует исключения или подтверждения заболевания у пациентов с «необъяснимыми» тромботическими осложнениями. Во-вторых, пациентов с Rh- МПН изначально следует рассматривать как пациентов с повышенным риском тромботических осложнений, которым необходима профилактическая анти-тромботическая терапия антиагрегантами и/или антикоагулянтами в сочетании с циторедуктивным лечением, в том числе с использованием таргетных лекарственных препаратов.

С учетом особенностей патогенеза и клинических проявлений Rh- МПН необходимы дальнейшие исследования по скрупулезной стратификации пациентов на группы риска возникновения тромботических осложнений для проведения персонализированной профилактики тромботических осложнений и анти тромботической терапии для каждой конкретной группы пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176–2184. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154
2. Naess I.A., Christiansen S. C., Romundstad P. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(4):692–699. doi: 10.1111/J.1538-7836.2007.02450.X
3. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(1):33–45. doi: 10.1056/NEJMOA043800
4. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224–2232. doi: 10.1200/JCO.2005.07.062
5. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals of Hematology*. Springer Verlag, 2019;98(5). doi: 10.1007/S00277-019-03625-X
6. Barbui T., Carobbio A., Cervantes F. Thrombosis in primary myelofibrosis: Incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778–782. doi: 10.1182/blood-2009-08-238956
7. Hultcrantz M., Wilkes S.R., Kristinsson S.Y. Risk and cause of death in patients diagnosed with Myeloproliferative Neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: A population-based study. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology. 2015;33(20):2288–2295. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6652
8. Polednak A.P. Recent decline in the U.S. death rate from myeloproliferative neoplasms, 1999–2006. *Cancer Epidemiology*. 2012;36(2):133–136.
9. Virchow R. Thrombosis and Embolism: vascular inflammation and septic infection. *Collected treatises on scientific medicine*. Meidinger. Frankfurt, 1856.
10. Abdulkadyrov K., Shuvaev V., Martynkevich I. *Myeloproliferative neoplasms*. Saint-Petersburg, 2016. 304 p. (In Russian)
11. Turitto V.T., Weiss H.J. Platelet and red cell involvement in mural thrombogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1983;416(1): 363–376.
12. Panova-Noeva M., Marchetti M., Spronk H.M. Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *American Journal of Hematology*. 2011;86(4):337–342. doi: 10.1002/AJH.21974
13. Barbui T., Carobbio A., Rambaldi A. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: Is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009;114(4):759–763. doi: 10.1182/BLOOD-2009-02-206797
14. Falanga A., Marchetti M., Barbui T. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: The role of neutrophils. *Seminars in Hematology*. 2005;42(4):239–247. doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2005.05.023



15. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2019;94(1):133–143. doi: 10.1002/AJH.25303
16. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc. 2019;45(6):604–611.
17. Marchioli R. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. 2013;368(1):22–33.
18. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *British Journal of Haematology*. 2007;136(2):249–259. doi: 10.1111/J.1365-2141.2006.06430.X
19. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: Analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120(7):1409–1411. doi: 10.1182/BLOOD-2012-04-424911
20. Barbui T, Barosi G., Birgegard G. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European leukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(6):761–770. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436
21. Fenaux P. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990;66(3):549–556.
22. Besses C. Major vascular complications in essential thrombocythemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. Nature Publishing Group. 1999;13(2):150–154.
23. Manoharan A. Thrombosis and bleeding in myeloproliferative disorders: Identification of at-risk patients with whole blood platelet aggregation studies. *British Journal of Haematology*. 1999;105(3):618–625.
24. Jensen M.K. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well-defined geographical area. *European Journal of Haematology*. 2000;65(2):132–139.
25. Chim C.S., Kwong Y.L., Lie, Albert Kwok Wei. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: Prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(22):2651–2658. doi: 10.1001/ARCHINT.165.22.2651
26. Cervantes F. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: Analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*. Nature Publishing Group. 2006;20(1):55–60.
27. Wolanskyj A.P., Schwager S. M., McClure R. F. Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd. 2006;81(2):159–166. doi: 10.4065/81.2.159
28. Carobbio A., Finazzi G., Guerini V. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: Interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310–2313. doi: 10.1182/BLOOD-2006-09-046342
29. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840–846. doi: 10.1182/BLOOD-2006-12-064287
30. Palandri F. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in 532 patients with essential thrombocythemia: A retrospective study. *Annals of Hematology*. 2011;90(8):933–938.
31. Buxhofer-Ausch V. Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: An international study of 264 patients. *American Journal of Hematology*. 2012;87(7):669–672.
32. Finazzi G. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. Nature Publishing Group. 2012;26(4):716–719.
33. Enblom A. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(5):344–347.
34. Lim Y. Prediction of thrombotic and hemorrhagic events during polycythemia vera or essential thrombocythemia based on leukocyte burden. *Thrombosis Research*. 2015;135(5):846–851.
35. Duangnapasatit B. Clinical manifestations and risk factors for complications of philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(12):5013–5018.
36. Angona A. Trombocitemia esencial: características iniciales y factores de riesgo de supervivencia y trombosis en una serie de 214 pacientes. *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L. 2015;144(6):247–253.
37. Elliott M.A. Thrombosis in myelofibrosis: Prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. *Haematologica*. 2010;95(10):1788–1791.
38. Kaife A. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): Analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd. 2016;9(1).
39. Cerquozzi S. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: A single center experience in 587 patients. *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group, 2017;7(12).
40. Abdulkarim K. Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry. *European Journal of Haematology*. 2017;98(6):577–583.
41. Soyer N. Kronik miyeloproliferatif neoplazi tanılı türk hastaların geriye dönük ve çok merkezli analizi. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34(1):27–33.
42. Bertozzi I. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden. *Annals of Hematology*. Springer Verlag. 2017;96(8):1297–1302.
43. Zhou D. Clinico-hematological profile and thrombotic/hemorrhagic events in 150 chinese patients with essential thrombocythemia. *Leukemia Research*. Elsevier Ltd. 2018;69:1–6.
44. Hintermair S. Evaluation of vascular events in patients with myeloproliferative syndromes and mutations of either the januskinase-2 or calcitriculin gene at the university hospital krems from 2008 to 2015. *Oncotarget*. Impact Journals LLC. 2018;9(9):8450–8462.
45. Rungjirajittranon T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. BioMed Central. 2019;19(1).
46. Shikhbabaeva D. Genetic Markers of Hereditary Thrombophilia and Risk of Thrombotic Complications in Patients with Polycythemia Vera. *Clinical oncohematology*. Practical Medicine Publishing House. 2017;10(1):85–92.
47. Zhernyakova A. Molecular Genetic Markers and Clinical Characteristics of Essential Thrombocythemia. *Clinical oncohematology*. Practical Medicine Publishing House. 2017;10(3):402–408.
48. Zhernyakova A. Thrombotic and bleeding risk factors in essential thrombocythemia. *Oncogematologiya*. ABV-Press Publishing House. 2017;12(2):30–38.
49. Melikyan A. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with primary myelofibrosis. Data from the registry of ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2020;65(1):38 (in Russian).

50. Vinogradova O. Targeted Therapy of Myelofibrosis. *Clinical Oncohematology. Practical Medicine Publishing House*. 2017;10(4):471–478.
51. Barbui T., Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thrombosis Research. Elsevier Ltd*. 2016;140:71–75.
52. Landolfi R. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*. 2004;350(2):114–124.
53. Alvarez-Larrán A. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica. Ferrata Storti Foundation*. 2016;101(8):926–931.
54. Barbui T. Different effect of hydroxyurea and phlebotomy on prevention of arterial and venous thrombosis in Polycythemia Vera. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(12):124.
55. Samuelson B.T. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis. Lippincott Williams and Wilkins*. 2016;27(6):648–652.
56. Masciulli A. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: A systematic review and meta-analysis. *Blood Advances. American Society of Hematology*. 2020;4(2):380–386.
57. Barbui T. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(11).
58. Haider M. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. *American Journal of Hematology*. 2016;91(4):390–394.
59. De Stefano V., Finazzi G., Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(7).
60. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(1).
61. Finazzi G. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. *Blood. American Society of Hematology*. 2014;124(16):2611–2612.
62. Cortelazzo S. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *New England Journal of Medicine (NEJM/ MMS)*. 1995;332(17):1132–1137.
63. Godfrey A.L., Campbell P.J., MacLean C. Hydroxycarbamide plus aspirin versus aspirin alone in patients with essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(34): 3361–3371. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8414
64. Hamulyak E.N., Daams J.G., Leebeek F. W.G. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Advances. American Society of Hematology*. 2021;5(1):113–121. doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2020003628