



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.005>
УДК 616.155-006-085



Силина Н.Н.✉, Головина О.Г., Корсакова Н.Е., Матвиенко О.Ю., Ефремова Е.В., Сидоркевич С.В.

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Влияние терапии на функциональную активность микрочастиц плазмы крови у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силина Н.Н. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Головина О.Г. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Корсакова Н.Е. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Матвиенко О.Ю. – лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Ефремова Е.В. – участие в сборе материала, клиническая диагностика; Сидоркевич С.В. – лабораторная/клиническая диагностика.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Подана: 02.04.2024

Принята: 25.05.2024

Контакты: silina@niigt.ru

Резюме

Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – заболевания клоновой природы, характеризующиеся аномальным развитием миелоидного ростка кроветворения. Тромбозы – частое клиническое проявление МПН. Существенную роль в их развитии вносит наличие в кровотоке микрочастиц (МЧ), которые образуются в результате внутрисосудистой активации клеток. Оценка коагуляционной способности МЧ позволит получить информацию о возможном влиянии терапии и/или профилактических мер на протромботическую направленность системы гемостаза у пациентов с МПН.

Цель. Сравнительная оценка влияния разных видов терапии на функциональную активность микрочастиц у пациентов с МПН.

Материалы и методы. Обследовано 119 пациентов с МПН, из которых с истинной полицитемией (ИП) было 44 человека: 22 получали антиагрегантную и 22 – комбинированную (циторедуктивную и антиагрегантную) терапию; 39 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), терапия которых включала антиагреганты и циторедуктивные препараты (13 человек) или только антиагреганты (26 человек); из 36 пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ) 10 человек принимали антиагреганты, 12 – комбинированную терапию и 14 – таргетную терапию руксолитинибом. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Оценку коагуляционной активности МЧ производили методом калиброванной автоматизированной тромбографии, определяя эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ). Для статистической обработки использовали программы Microsoft Office Excel и Statistica 12.0.

Результаты. У пациентов с ИП, получающих профилактические дозировки ацетилсалициловой кислоты, было выявлено значимое повышение ЭПТ (PRP-reagent) относительно контрольной группы и выраженная тенденция к увеличению данного показателя по сравнению с результатами пациентов, принимающих комбинированную терапию ($p=0,143$). Пациенты с ЭТ, получающие циторедуктивные препараты, обнаружили тенденцию к росту показателя ЭПТ (PRP-reagent) относительно нормальных значений ($p=0,083$). У пациентов с ПМФ, принимающих антиагрегантные препараты, параметр ЭПТ (PRP-reagent) был достоверно выше, чем у пациентов, принимающих руксолитиниб. Показатели ЭПТ (MP-reagent), характеризующие участие ТФ МЧ в процессе генерации тромбина, независимо от терапии сохраняли тенденцию к увеличению относительно контрольных значений в каждой обследованной группе пациентов с МПН.

Заключение. Влияние терапии на функциональную активность МЧ плазмы крови обусловлено ограничением уровня генерации тромбина, зависимой от отрицательно заряженных фосфолипидов, на фоне приема циторедуктивных и/или таргетных препаратов. Уровень образования тромбина, обусловленный тканевым фактором микрочастиц, не зависит от применяемой терапии, что необходимо учитывать при назначении профилактических противотромботических препаратов у пациентов с МПН.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, микрочастицы, антиагрегантная, циторедуктивная, таргетная терапия, тест генерации тромбина

Silina N., Golovina O., Korsakova N., Matvienko O., Efremova E., Sidorkevich S.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

The Effect of Therapy on the Functional Activity of Plasma Microparticles in Patients with Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silina N. – the idea of the study, the goals and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Golovina O. – the idea of the study, the goals and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Korsakova N. – the idea of the study, the goals and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Matvienko O. – laboratory/clinical diagnostics; Efremova E. – participation in the collection of material, clinical diagnostics; Sidorkevich S. – laboratory/clinical diagnostics.

Funding. No financial support was received for this study.

Submitted: 02.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Contacts: silina@niigt.ru

Abstract

Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal diseases characterized by abnormal hematopoiesis and thrombotic complications. It is known that a significant contribution to the development of prothrombotic potential in patients with MPN is



made by the appearance of microparticles (MP) in the bloodstream, which are result of intravascular activation of blood cells. MP expresses tissue factor (TF) and procoagulant phospholipids on their surface that can enhance prothrombogenic potential of blood plasma. Thus, unsafe and effective prevention of thromboembolic complications remains a major question in the management of these patients.

Purpose. To estimate the functional activity of microparticles in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms receiving the different therapy.

Methods. 119 patients with MPN were examined, of which 44 were with polycythemia vera (PV): 22 received antiplatelet and 22 – combined (cytoreductive and antiplatelet) therapy; 39 patients with essential thrombocytemia (ET): 26 received antiplatelet and 13 – combined (cytoreductive and antiplatelet) therapy; 36 patients with primary myelofibrosis (PMF) received antiplatelet therapy (n=10), combined therapy (n=12), and ruxolitinib (n=14) and 30 healthy controls. The coagulation activity of MP was measured by calibrated automated thrombinography (CAT). Microsoft Office Excel and Statistica 12.0 were used.

Results. ETP (PRP-reagent) in patients with PV receiving the antiplatelet therapy was significantly higher versus controls and tended to marked increase to the combined therapy values ($p<0.143$). Patients with ET receiving the combined therapy had a tendency to rise of ETP (PRP-reagent) versus control ($p=0.083$). In patients with PMF receiving the antiplatelet therapy the ETP (PRP-reagent) value was significantly higher than it with targeted therapy. The ETP (MP-reagent) values did not depend on therapy in patients with MPN.

Conclusion. The therapy influence on functional MP activity was restricted by thrombin generation depended on procoagulant phospholipids. Combined (antiplatelet plus cytoreductive) therapy in patients with PV and targeted therapy with ruxolitinib in patients with PMF leads to a significant decrease of thrombin generation caused by phospholipids of microparticles. Thrombin generation caused by TF of MP did not depend on therapy and had a tendency to increase in all patients with MPN.

Keywords: polycythemia vera, essential thrombocytemia, primary myelofibrosis, microparticles, antiplatelet, cytoreductive, targeted therapy, thrombin generation test

■ ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) – заболевания клональной природы, относящиеся к группе Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Отличительной особенностью является наличие аномальной пролиферации клеток миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга [1]. Наиболее частыми и инвалидизирующими, а нередко и приводящими к летальному исходу (в 30–50% случаев) осложнениями являются артериальные и венозные тромбозы различной локализации [2, 3]. В настоящее время имеются данные о том, что частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) различается при разных онкологических заболеваниях и зависит от локализации опухолевого процесса [4]. Самый

высокий риск ВТЭО имеют пациенты с онкогематологическими заболеваниями (относительный риск = 28; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,00–199,70) [4]. С другой стороны, идиопатический тромбоз, а также тромбоз нетипичной локализации (вен брюшной полости – печеночной, портальной, брыжеечной) может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 месяцев после тромботического эпизода [3–5].

Патогенез тромбоза у пациентов с МПН неразрывно связан с целым комплексом клинических факторов, таких как возраст, наличие тромбозов в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, а также изменения клеток крови, происходящие по причине клональной пролиферации гематopoэтических стволовых клеток. Качественные нарушения лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов включают экспрессию прокоагулянтов и адгезивных молекул, а также выраженное усиление секреции провоспалительных цитокинов, что обуславливает приобретение ими протромботического фенотипа [6]. Перечисленные особенности способствуют повышению вязкости крови, а также развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению атромботических свойств сосудистой стенки. Существенный вклад в развитие протромбогенного потенциала крови вносит наличие в циркуляции микрочастиц (МЧ), которые появляются в результате внутрисосудистой активации клеток крови [7]. МЧ обнаруживаются в плазме крови при физиологических и различных патологических состояниях – отделяются от эндотелиоцитов и клеток крови (тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов) под действием разнообразных активирующих стимулов, а также в процессе их старения и апоптоза [8]. МЧ экспрессируют тканевой фактор (ТФ) и прокоагулянтные отрицательно заряженные фосфолипиды (ФЛ) на своей поверхности, что способствует росту уровня генерации тромбина, приводя к увеличению протромбогенного потенциала плазмы [9]. Для плазмы крови характерно присутствие МЧ, произведенных клетками крови и эндотелия при различных воздействиях. Самыми многочисленными и коагуляционно активными являются тромбоцитарные МЧ, которые составляют около 70–90% от общего числа МЧ. В условиях физиологической нормы в достаточном количестве встречаются лейкоцитарные, эритроцитарные и в меньшем количестве – эндотелиальные МЧ [10]. Благодаря особенностям процесса микровезикуляции МЧ несут на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ, которые могут служить местом сборки прокоагулянтных комплексов. Антигенный состав МЧ зависит от типа клеток, которые их образуют, и от природы стимула, приводящего к их высвобождению. ТФ, который является основным триггером коагуляционного каскада, представлен на МЧ, образованных клетками, экспрессирующими этот трансмембранный рецептор. Строение и биохимический состав МЧ дают возможность предполагать, что они могут участвовать в передаче различных активирующих стимулов, сопровождающих развитие иммунного ответа, воспалительных реакций, а также тромботических состояний [8].

У пациентов с ИП при наличии мутации JAK2V617F наблюдается повышенный процент МЧ плазмы крови тромбоцитарного происхождения [11, 12]. У пациентов с ЭТ наиболее высокие значения прокоагулянтных МЧ эритроцитарного и тромбоцитарного происхождения были выявлены у носителей мутации JAK2V617F независимо от наличия тромбоза, в отличие от пациентов, имеющих мутацию в гене CALR и тройных отрицательных (ТН) по всем драйверным мутациям [7, 13]. Белки МЧ вовлечены



в активацию тромбоцитов, в развитие иммунного/воспалительного, прокоагулянтного ответа и ангиогенез. Также наличие более высокого содержания мембранных маркеров эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов и эндотелиоцитов у пациентов с ИП и ЭТ указывает на повышенное количество МЧ соответствующего происхождения [14–16]. Отмечается, что у пациентов с ИП и ЭТ, страдающих тромбозами и не получающих циторедуктивную терапию, был выявлен повышенный уровень прокоагулянтных МЧ, экспрессирующих ТФ [17]. У пациентов с ИП и ЭТ наблюдают резистентность к тромбомодулину (ТМ), которая, по мнению авторов, частично определяется циркулирующими МЧ и способствует развитию гиперкоагуляции у пациентов с МПН [18]. Таким образом, циркулирующие МЧ с высокой прокоагулянтной активностью можно расценивать как маркер тромботических осложнений. Тромбозы у этой категории пациентов могут возникать как до или во время постановки диагноза, так и/или после манифестации заболевания примерно с одинаковой частотой (20–25%) [11].

Таким образом, в связи с тем, что основным вопросом в ведении пациентов с МПН остается безопасная и эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений, необходимо учитывать прокоагулянтный потенциал МЧ плазмы крови.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка влияния разных видов терапии на функциональную активность микрочастиц у пациентов с МПН.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 пациентов с МПН и 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Пациентов с ИП было 44, из них 22 получали антиагрегантную терапию профилактическими дозировками ацетилсалициловой кислоты (АСК) (медиана (Ме) возраста – 56,00, межквартильный интервал (Q1–Q3) – 43,00–61,00 года; мужчин (М) было 11, женщин (Ж) – 11). У всех пациентов выявлена мутация JAK2V617F. Тромбозы различной локализации были в анамнезе у 8 (36,36%) человек. Комбинированную терапию циторедуктивными и антиагрегантными препаратами назначили 22 пациентам (возраст Ме 66,00; Q1–Q3 60,00–69,00 года, М/Ж – 10/12). У 21 (95,45%) человека выявлена мутация JAK2V617F и у 1 (1,45%) – не наблюдалось искомой поломки. Тромбозы в анамнезе были у 5 (22,73%) пациентов. С диагнозом ЭТ наблюдали 39 человек. Из них антиагрегантную терапию препаратами АСК получали 26 пациентов (Ме возраста 45 лет, Q1–Q3 составил 34–57, 7 мужчин и 19 женщин). Мутация JAK2V617F обнаружена у 17 (65,38%) человек, CALR – у 6 (23,08%) и трипл-негативными были 3 (11,54%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 7 (26,92%) пациентов этой группы с ЭТ. Комбинированную терапию циторедуктивными и антиагрегантными препаратами получали 13 пациентов с ЭТ (Ме возраста 64,5 года, Q1–Q3 составил 54,75–72,50, 5 мужчин, 8 женщин). Мутация JAK2V617F обнаружена у 8 (61,54%), CALR – у 3 (23,08%), трипл-негативными были 2 (15,38%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 7 (53,85%) пациентов. Также под наблюдением находилось 36 пациентов с ПМФ: из них 10 человек принимали АСК (возраст 61,00; 56,00–71,00 года, М/Ж – 2/8). У 7 (70%) пациентов была выявлена мутация JAK2V617F и у 3 (30%) – CALR. Тромбоз в анамнезе был у 1 (10%) пациента с ПМФ. Комбинированную терапию (циторедуктивную и антиагрегантную) получали 12 человек (Ме возраста – 66,50, Q1–Q3 составил 62,50–68,75,

3 мужчин, 9 женщин). Мутация JAK2V617F обнаружена у 8 (66,67%) человек, CALR – у 4 (33,33%). Тромбозы в анамнезе отмечены у 1 пациента. Таргетная терапия руксолитинибом назначалась 14 пациентам (медиана возраста 65,00; Q1–Q3 – 57,00–67,00 года, соотношение мужчин и женщин – 2/12). Мутация JAK2V617F была выявлена у 7 (50%) пациентов, CALR – у 5 (35,71%), трипл-негативными были 2 (14,29%) человека. Тромбозы в анамнезе наблюдались у 1 (7,14%) пациента с ПМФ.

Генерацию тромбина исследовали в свободной от тромбоцитов плазме методом калиброванной автоматизированной тромбинографии (CAT) [19]. Были использованы следующие реагенты: FluCa-kit, PRP-reagent, содержащий rTF (1 пМ), MP-reagent, содержащий негативно заряженные фосфолипиды (4 мкМ), ингибитор контактной активации СТИ (40 мкг/мл). Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ, нМ*мин).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel и Statistica 12.0. Для представления результатов использовали Me и Q1–Q3. Для определения различий между группами применяли критерий Манна – Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные обследования пациентов с ИП представлены в табл. 1.

Отрицательно заряженные ФЛ оказывали выраженное влияние на рост ЭПТ (PRP-reagent) у пациентов с ИП, получающих только антиагрегантную терапию. В то же время у пациентов, получающих комбинированную терапию, данный параметр не отличался от такового в контрольной группе и имел выраженную тенденцию к снижению относительно пациентов, получающих препараты АСК ($p=0,143$). ТФ не оказывал значимого влияния на ЭПТ (MP-reagent) у пациентов обеих групп, хотя отмечалась тенденция к повышению относительно нормальных значений ($p=0,395$ для обеих групп пациентов). Между показателями пациентов, получающих различную терапию, разница не обнаружена (табл. 1).

Результаты, полученные при обследовании пациентов с ЭТ, представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют об отсутствии изменений относительно референтных величин параметров ЭПТ (PRP-reagent) у пациентов с ЭТ, которые находились на антиагрегантной терапии, в то время как добавление в схему

Таблица 1
Показатели тромбинограмм у пациентов с ИП и в контрольной группе (Me; Q1–Q3)
Table 1
Parameters of thrombinogram in patients with PV and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Антиагрегантная терапия, n=22	Комбинированная терапия (антиагрегантная + циторедуктивная), n=22	Контрольная группа, n=30
ЭПТ, нМ*мин (PRP-reagent)	654,91* **, 405,03–869,98	417,98 326,06–607,19	471,84 384,25–564,09
ЭПТ, нМ*мин (MP-reagent)	695,46‡ 441,65–1093,96	700,41‡ 562,85–876,96	566,59 462,25–708,00

Примечания: * $p < 0,05$ различия между пациентами и контрольной группой; ‡ $p < 0,4$ различия между пациентами и контрольной группой; §§ $p < 0,4$ различия между пациентами, которые получают антиагрегантную или комбинированную терапию.



Таблица 2
Показатели тромбинограмм у пациентов с ЭТ и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 2
Parameters of thrombinogramm in patients with ET and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Антиагрегантная терапия, n=26	Комбинированная терапия (антиагрегантная + циторедуктивная), n=13	Контрольная группа, n=30
ЭПТ, нМ*мин (PRP-reagent)	473,9** 370,2–720,3	585,2* 435,8–787,1	471,84 384,25–564,09
ЭПТ, нМ*мин (MP-reagent)	874,7* 409,3–1159,3	941,8* 484,4–1456,8	566,59 462,25–708,00

Примечания: * $p < 0,4$ различия между пациентами и контрольной группой; ** $p < 0,4$ различия между пациентами, которые получают антиагрегантную или комбинированную терапию.

Таблица 3
Показатели тромбинограмм у пациентов с ПМФ и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 3
Parameters of thrombinogramm in patients with PMF and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Антиагрегантная терапия, n=10	Комбинированная терапия (антиагрегантная + циторедуктивная), n=12	Таргетная терапия, n=14	Контрольная группа, n=30
ЭПТ, нМ*мин (PRP-reagent)	605,42*, ** 487,24–887,79	399,8** 219,2–762,5	362,39* 270,43–498,59	471,84 384,25–564,09
ЭПТ, нМ*мин (MP-reagent)	729,31* 450,36–1168,22	597,6 397,3–1130,5	867,69* 372,36–1254,87	566,59 462,25–708,00

Примечания: * $p < 0,05$ различия между группами пациентов и здоровых лиц; ** $p < 0,05$ различия между пациентами, которые получают антиагрегантную или таргетную терапию; * $p < 0,4$ различия между пациентами и контрольной группой; ** $p < 0,4$ различия между пациентами, которые получают антиагрегантную или комбинированную терапию.

лечения циторедуктивных препаратов сопровождалось тенденцией к увеличению роли отрицательно заряженных ФЛ в генерации тромбина ($p=0,083$). Влияние ТФ на уровень ЭПТ (MP-reagent) не имело значимых последствий у пациентов обеих групп и ассоциировалось только с тенденцией к увеличению данного параметра относительно нормальных параметров ($p=0,066$ и $p=0,060$ у пациентов, получающих антиагрегантную или комбинированную терапию соответственно).

Показатели коагуляционной активности микрочастиц у пациентов с ПМФ представлены в табл. 3.

Результаты, приведенные в табл. 3, говорят о значимом увеличении относительно нормальных показателей ЭПТ (PRP-reagent) у пациентов с ПМФ, получающих антиагрегантную терапию. Также данный параметр значимо превышал показатели в группе пациентов, получающих таргетную терапию, что свидетельствует о влиянии руксолитиниба на снижение уровня генерации тромбина, обусловленного отрицательно заряженными ФЛ. Участие ТФ в генерации тромбина у пациентов с ПМФ, получающих антиагрегантную или таргетную терапию, выражалось лишь в тенденции к повышению показателя ЭПТ (MP-reagent) относительно контрольной группы ($p=0,395$ и $p=0,186$ соответственно). В то же время у пациентов, получающих циторедуктивные препараты, данный параметр не отличался от нормы. Между группами пациентов, получающих разную терапию, отличий не было обнаружено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из клинических особенностей МПН является ассоциация с развитием тромбозомболических осложнений (ТЭО), которые усугубляют тяжесть течения заболевания, а также приводят к увеличению смертности. В связи с этим профилактика и лечение ТЭО – важнейшие направления в ведении пациентов с МПН. Развитие гиперкоагуляционных состояний у пациентов с МПН связано с увеличением содержания и/или активности белков острой фазы, со снижением эффективности систем естественных антикоагулянтов, что в значительной степени обусловлено наличием определенных драйверных мутаций, распространенностью аномального клона и другими особенностями заболевания [20]. Значительно меньшее внимание уделяют влиянию МЧ плазмы крови на состояние гемостатического потенциала при данной патологии. Благодаря особенностям своего образования и строения МЧ обладают определенным коагуляционным потенциалом, который может вносить свой вклад в увеличение генерации тромбина [10]. Применение в нашей работе модификации ТГТ позволило определить уровень образования тромбина у обследованных пациентов, обусловленный отрицательно заряженными ФЛ или ТФ при использовании в качестве триггерных реактивов PRP-reagent и MP-reagent соответственно. Широкое распространение в качестве антитромботической профилактики получило использование антиагрегантов, в основном препаратов АСК, что обусловлено известной выраженной активацией тромбоцитов при данной патологии [21]. Как показали наши исследования, монотерапия антиагрегантными препаратами не оказывает выраженного эффекта на величину образования тромбина МЧ плазмы крови, обусловленного прокоагулянтными ФЛ: у пациентов с ЭТ величина ЭПТ (PRP-reagent) осталась в пределах нормальных значений, в то время как соответствующие параметры пациентов с ИП и ПМФ превышали референтные показатели. Добавление в схему лечения циторедуктивных препаратов, в основном гидроксимочевины, приводило к уменьшению клеточности и сопровождалось ограничением генерации тромбина за счет отрицательно заряженных ФЛ, о чем можно судить по тенденции к снижению показателя ЭПТ (PRP-reagent) у пациентов с ИП и ПМФ относительно параметров пациентов, получающих только антиагреганты. Однако у пациентов с ЭТ применение циторедуктивной терапии не приводило к такому эффекту. Наибольшее влияние на участие прокоагулянтных ФЛ в образовании тромбина отмечено у пациентов с ПМФ, получающих таргетную терапию руксолитинибом, результатом которой явилась выраженная тенденция к уменьшению показателя ЭПТ (PRP-reagent) относительно референтных показателей и значимое снижение данного параметра относительно результатов пациентов, получающих только препараты АСК. В отличие от прокоагулянтных ФЛ влияние ТФ МЧ плазмы крови на уровень образования тромбина практически не зависело от получаемой пациентами терапии. Так, у пациентов с ИП и ЭТ показатели ЭПТ (MP-reagent) независимо от терапии имели тенденцию к увеличению относительно параметров контрольной группы, не обнаружено различий между ними. У пациентов с ПМФ тенденция к росту относительно нормальных значений уровня генерации тромбина, зависимой от ТФ МЧ, выявлена в группах лиц, получающих антиагрегантную или таргетную терапию. Прием циторедуктивных препаратов ассоциировался с показателями ЭПТ (MP-reagent), не отличающимися от нормы. В то же время в каждой группе обследованных пациентов с ПМФ параметры ЭПТ (MP-reagent) не имели различий между собой, подчеркивая отсутствие влияния той или иной терапии на экспрессию ТФ МЧ плазмы крови.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние терапии на функциональную активность МЧ плазмы крови у пациентов с МПН зависит от экспрессированных на них отрицательно заряженных ФЛ, участие которых в генерации тромбина ограничивается на фоне приема циторедуктивных или таргетных препаратов у пациентов с ИП и ПМФ, приводя к снижению уровня образованного тромбина. Проводимое лечение не оказывает значимого эффекта на гемостатический потенциал, который обусловлен тканевым фактором МЧ, что необходимо учитывать при назначении антитромботической терапии или профилактических мер пациентам с МПН.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdulkadirov K.M., Shuvaev V.A., Martinkevich I.S. *Myeloproliferative neoplasms*. Moscow: Litterra; 2016. 304 p. (In Russ.).
2. Zhang W., Qi J., Zhao S. et al. Clinical significance of circulating microparticles in Ph⁺ myeloproliferative neoplasms. *Oncology Letters*. 2017;14:2531–2536. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6459>.
3. Keohane C., McLornan D.P., Sanchez K. et al. The effects of JAK inhibitor therapy upon novel markers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2015;100:348–350. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.128918>.
4. Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):60–65. <https://doi.org/10.26444/18151434.2019.1.190247> (In Russ.).
5. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:571–581. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.571>.
6. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011;96:183–186. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.038299>.
7. Charpentier A., Lebreton A., Rauch A. et al. Microparticle phenotypes are associated with driver mutations and distinct thrombotic risks in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2016;101:365–368. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144279>.
8. Matvienko O.U. (2013) *The role of plasma microparticles in the development of hypercoagulation* (PhD Thesis Abstract). Saint Petersburg, 22 p. (In Russian).
9. Zubairov D.M. *Molecular foundations of blood clotting and thrombosis*. Kazan, Fen: 2000:343–355. (In Russ.).
10. Momot A.P., Tsarigorodtseva N.O., Fedorov D.V., et al. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Siberian scientific medical journal*. 2020;40(2):4–14. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201> (In Russ.).
11. Ahadon M., Abdul Aziz S., Wong Ch.L. Plasma-Derived Microparticles in Polycythaemia Vera. *Malaysian J Pathol*. 2018;40(1):41–48.
12. Catani L., Cavo M., Palandri F. The Power of Extracellular Vesicles in Myeloproliferative Neoplasms: "Crafting" a Microenvironment That Matters. *Cells*. 2021;10:2316. <https://doi.org/10.3390/cells10092316>.
13. Marchetti M., Tartari C.J., Russo L., et al. Phospholipid-dependent procoagulant activity is highly expressed by circulating microparticles in patients with essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol*. 2014;89:68–73. <https://doi.org/10.1002/ajh.23590>.
14. Fel A., Lewandowska A.E., Petrides P.E. et al. Comparison of Proteome Composition of Serum Enriched in Extracellular Vesicles Isolated from Polycythemia Vera Patients and Healthy Controls. *Proteomes*. 2019;7:20. <https://doi.org/10.3390/proteomes7020020>.
15. Tan X., Shi J., Fu Y. et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation. *Thromb. Haemost.* 2013;109:1025–1032. <https://doi.org/10.1160/TH12-11-0811>.
16. Trappenburg M.C., van Schilfgaarde M., Marchetti M. et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2009;94:911–918. <https://doi.org/10.3324/haematol.13774>.
17. Taniguchi Y., Tanaka H., Luis E.J. et al. Elevated plasma levels of procoagulant microparticles are a novel risk factor for thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int. J. Hematol*. 2017;106:691–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412098>.
18. Duchemin J., Ugo V., Ianotto J.C. et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. *Thromb. Res*. 2010;126:238–242. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.06.025>.
19. Hemker H.C., Giesen P., R.A. Dierik R.A. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003;33(1):4–15.
20. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):262–98. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298> (In Russ.).
21. Panteleev M.A., Novichkova G.A. Mechanisms of disturbance of platelet hemostasis at oncohematological diseases. *Pediatrics*. 2018;97(4):181–186. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-181-186 (In Russ.).