



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.008>
УДК 616.155.2-006-08:616.151.5



Силина Н.Н.✉, Головина О.Г., Корсакова Н.Е., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Морозова Т.В.

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

Влияние терапии на показатели, характеризующие состояние системы свертывания крови у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силина Н.Н., Головина О.Г., Корсакова Н.Е. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание текста; Матвиенко О.Ю. – лабораторная/клиническая диагностика; Тарковская Л.Р., Морозова Т.В. – лабораторная диагностика.

Подана: 16.10.2024

Принята: 03.03.2025

Контакты: nnper37@gmail.com

Резюме

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) относится к группе Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Особенности патогенеза заболевания обуславливают повышенный риск тромботических осложнений, в связи с чем профилактика и лечение тромбозов являются одними из важнейших задач при ведении пациентов с МПН, в частности с ЭТ. Проводимая терапия оказывает существенное влияние на состояние системы гемостаза, что необходимо учитывать при назначении профилактических или лечебных мероприятий.

Цель. Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы. Обследован 51 человек с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия». Группу контроля составили 30 здоровых лиц. 29 пациентов получали антиагрегантную терапию препаратами АСК (Мед. возраста 45,0 года, 8 мужчин и 21 женщина). 22 пациента находились на комбинированной терапии циторедуктивными и антиагрегантными препаратами (Мед. возраста 60,0 года, 9 мужчин и 13 женщин). Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом оптической индуцированной агрегатометрии по Борну. Определение коагулологических параметров осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL. Уровень фВ оценивали при помощи иммунотурбидиметрического метода. Тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли без добавления и с добавлением рекомбинантного тромбомодулина. Статистическую обработку проводили при помощи STATISTICA 12.0.

Результаты. Пациенты, получающие монотерапию антиагрегантами, демонстрировали значимое снижение функциональной активности тромбоцитов при индукции АДФ и коллагеном. Показатели плазменного звена гемостаза оставались в пределах нормы. Обнаружено значимое снижение уровня свободного протеина S. Нарушение гемостатического баланса приводило к некоторому росту индекса коагуляции (ИК), который, однако, не имел значимых отличий от нормы. Добавление в схему лечения

циторедуктивных препаратов ассоциировалось со значимым ростом активности и/или содержания белков острой фазы (фVIII, фВ и аг фВ). Однако естественные антикоагулянты оставались в пределах нормы. ИК, рассчитанный по показателям ТГТ, свидетельствовал о дисбалансе про- и антикоагулянтов.

Заключение. Независимо от проводимой терапии, у пациентов с ЭТ прослеживается наличие гемостатического дисбаланса, величина которого, однако, не достигает значимых отличий от нормальных параметров. Лечение циторедуктивными препаратами сопровождается ростом активности и/или содержания белков острой фазы, способствуя усилению прокоагулянтной направленности гемостаза.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, эссенциальная тромбоцитемия, антиагрегантная терапия, циторедуктивные препараты, тест генерации тромбина

Silina N.✉, Golovina O., Korsakova N., Matvienko O., Tarkovskaya L., Morozova T.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Influence of Therapy on Hemostatic System in Patients with Essential Thrombocytemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silina N., Golovina O., Korsakova N. – the idea of the study, the purpose and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Matvienko O. – laboratory/clinical diagnostics; Tarkovskaya L., Morozova T. – laboratory diagnostics.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 03.03.2025

Contacts: nnper37@gmail.com

Abstract

Introduction. Essential thrombocytemia (ET) belongs to myeloproliferative neoplasms (MPN). Prevention and therapy of thrombosis are important problem because of special pathogenesis of disease causes high risk of thrombotic complications. Hemostasis system state depends on therapy and that peculiarity must be take into consideration at selection of therapeutic activities.

Purpose. To estimate the influence of the therapy on hemostasis system state in patients with ET.

Materials and methods. 51 patients with ET and 30 healthy controls were examined. 29 received antiplatelet and 22 – combined (cytoreductive and antiplatelet) therapy. Functional activity of platelets was researched with optical aggregatometry. The coagulation parameters were measured by coagulometers ACL and thrombin generation test was done with calibrated automated thrombinography (CAT) with adding of thrombomodulin. STATISTICA 12.0 were used.

Results. Therapy with antiaggregants was accompanied by low functional activity of platelets with ADF and collagen induction, normal parameters of plasma hemostasis, low levels of protein S. Coagulation index was heightened but not statistically significant. The adding of cytoreductive medicines caused rise of acute phase proteins



level/activity (VWF:Ag, VWF:RCo, F.VIII), but natural anticoagulants were in normal parameters. Coagulation index indicated the pro- anticoagulant imbalance.

Conclusion. Patients with ET demonstrates insignificant hemostatic imbalance regardless of therapy. Therapy with cytoreductive medicines cause rise of acute phase proteins level/activity and promote procoagulant state of hemostasis system.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, essential thrombocytemia, antiplatelet therapy, cytoreductive therapy, thrombin generation test

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – одна из нозологий Rh-негативных миело-пролиферативных новообразований (МПН), ведущей причиной патогенеза которых предполагают наличие драйверных мутаций в генах JAK2, CALR, MPL, сопровождающееся аномальной клональной пролиферацией миелоидного ростка кроветворения и нарушением JAK-STAT-сигнального пути [1, 2]. Более чем у 50% пациентов с ЭТ выявляются мутации JAK2 V617F, мутации в 12-м экзоне гена JAK2, в генах CALR, MPL [3]. Увеличение клеточности, в первую очередь тромбоцитоз, приводит к изменению вязкости крови, а также к появлению ряда других особенностей, обусловленных активацией клеток с ростом их адгезивной способности и образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, активацией эндотелия [4, 5]. Благодаря перечисленным особенностям у пациентов повышается риск тромботических осложнений, который усугубляется при наличии таких факторов, как сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность, преклонный возраст, предшествующие тромбозы. В результате тромбозы составляют основную часть осложнений при Rh-негативных МПН, внося ощутимый вклад в тяжесть течения и смертность при данных патологиях. Общая частота тромбозов у пациентов с ЭТ существенно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным различных исследований, 11–30% [4, 6–9]. В связи с этим одними из важнейших задач при ведении пациентов являются профилактика и лечение тромботических осложнений, для чего необходим мониторинг состояния системы свертывания крови.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне проводимой терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 человек с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия» и 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Среди пациентов антиагрегантную терапию препаратами АСК получали 29 пациентов (Мед. возраста 45,0 года, 8 мужчин и 21 женщина). Мутация JAK2 V617F обнаружена у 19 (65,5%) человек, CALR – у 6 (20,7%), трипл-негативными были 4 (13,8%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 7 (24,1%) пациентов этой группы ЭТ. Комбинированную терапию циторедуктивными и антиагрегантными препаратами получали 22 пациента с ЭТ (Мед. возраста 60,0 года, 9 мужчин и 13 женщин). Мутация JAK2 V617F обнаружена у 14 (61,6%),

CALR – у 4 (18,2%), трипл-негативными были 4 (18,2%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 8 (36,4%) пациентов этой группы. Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом оптической индуцированной агрегатометрии по Борну. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в концентрации 1 мкМ и 5 мкМ, коллаген в концентрации 2 мкг/мл и ристомидин в концентрации 1,2 мг/мл. Оценивали максимальную амплитуду агрегации (%). Для оценки состояния плазменного звена гемостаза выполняли рутинную коагулограмму, а также определяли активность отдельных факторов свертывания крови. Выявление параметров скрининговой коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени, протромбиновый тест по Квику и концентрация фибриногена, а также измерение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, анти-тромбина, протеина С и уровня свободного протеина S осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL: ACL Top 300 CTS и ACL Elite Pro (Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory, США) – с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США). Уровень фВ (аг фВ) оценивали при помощи иммунотурбидиметрического метода. Тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли без добавления и с добавлением рекомбинантного тромбомодулина (ТМ) на планшетном флуориметре (Fluoroskan Ascent, ThermoFisher Scientific, Финляндия) [10]. Конечная концентрация тканевого фактора и фосфолипидов составила 5 пМ и 4 мкМ соответственно. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ, нМхмин). Рассчитывали чувствительность к ТМ (ЧТМ), которую выражали как процент падения ЭПТ ($ЧТМ_{ЭПТ}$) после добавления ТМ. Индекс коагуляции (ИК) вычисляли по формуле

$$ИК = ЭПТ_{(ТМ-)} / ЧТМ_{ЭПТ}$$

где $ЭПТ_{(ТМ-)}$ – эндогенный потенциал тромбина пациента, полученный в постановке ТГТ без добавления ТМ, выраженный в процентах по отношению к значению медианы ЭПТ в группе здоровых лиц [11].

Статистическую обработку проводили при помощи STATISTICA 12.0. Использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3). Для сравнения 3 групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения проводили, используя U-тест Манна – Уитни. Корреляционные связи оценивали, определяя коэффициент Спирмена (R). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели, оценивающие уровень гемоглобина, гематокрит и содержание клеток крови у обследованных пациентов с ЭТ, представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что у пациентов с ЭТ на фоне циторедуктивной терапии по сравнению с одноименными параметрами пациентов, получающих антиагрегантные препараты, значительно снижаются уровень гемоглобина, гематокрит, содержание клеток крови.

В табл. 2 представлены результаты исследования функциональной активности тромбоцитов под действием индукторов агрегации.

Результаты, приведенные в табл. 2, указывают на изменения функциональной активности тромбоцитов у обследованных пациентов при сравнении их с данными



Таблица 1

Отдельные показатели клинического анализа крови у пациентов с ЭТ, получающих антиагрегантную или циторедуктивную терапию (Me; Q1–Q3)

Table 1

Parameters of clinical blood analysis in patients with PV on antiplatelet or cytoreductive therapy (Me; Q1–Q3)

Показатели	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 2 групп пациентов)
Гемоглобин, г/л	145,50 138,50–147,25	131,00 114,00–136,50	0,011
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,87 4,58–5,15	3,96 3,44–4,50	0,009
Лейкоциты, $10^9/л$	7,60 6,93–8,54	5,60 5,20–5,93	0,003
Тромбоциты, $10^9/л$	754,00 657,00–883,00	495,00 317,00–602,00	0,003
Гематокрит, %	44,00 42,15–46,90	38,35 35,33–44,08	0,026

Таблица 2

Максимальная амплитуда (МА) агрегации тромбоцитов под действием индуцирующих агентов у пациентов с ЭТ, получающих разную терапию, и в контрольной группе (Me; Q1–Q3)

Table 2

Parameters of platelet aggregation in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели МА, %	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АДФ 1 мкМ	19,60 16,50–23,60	4,25* 2,68–9,03	11,20*, ** 4,43–18,83	0,0004
АДФ 5 мкМ	54,10 47,62–62,30	40,50 30,90–45,83	47,40 31,55–53,00	0,594
Коллаген 2 мкг/мл	53,30 44,88–70,12	3,20* 1,58–3,93	4,70*, ** 3,53–7,88	0,000
Ристомин 1,2 мг/мл	73,70 66,28–80,03	83,30 68,00–90,25	84,95 78,43–92,05	0,281

Примечания: * $p < 0,05$ различия между пациентами и контрольной группой; ** $p < 0,05$ отличие между 2 группами пациентов.

контрольной группы. Значимое снижение максимальной амплитуды агрегации относительно нормы отмечено в обеих группах пациентов при действии АДФ в концентрации 1 мкМ и коллагена. Наиболее выраженное снижение выявлено у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, при сравнении их данных с одноименными показателями пациентов, принимающих циторедуктивные препараты.

В табл. 3 представлены результаты выполнения отдельных тестов коагулограммы у обследованных пациентов с ЭТ, получающих различную терапию.

Данные, представленные в табл. 3, выявили, что у пациентов, получающих циторедуктивные препараты, относительно параметров контрольной группы значимо повышены показатели, характеризующие содержание или активность белков острой фазы: содержания и активности фактора Виллебранда, активности фактора VIII.

Таблица 3
Показатели, характеризующие плазменное звено гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 3
Parameters of coagulogram in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АПТВ	1,01 1,0–1,07	1,10 0,98–1,15	0,99 0,90–1,07	0,865
ПТ, %	93,4 91,2–105,4	90,40 86,3–10102,00	94,20 87,00–107,00	0,878
Фг, г/л	2,7 2,5–2,9	3,25 2,63–3,72	3,70 2,78–4,13	0,754
Аг фВ, %	107,0 77,9–144,0	112,85 89,83–139,73	128,85*, ** 117,20–205,20	0,003
фВ, %	97,0 84,8–110,0	97,00 74,75–130,00	110,00* 98,00–145,00	0,033
фVIII, %	104,0 85,0–130,0	115,0 99,00–137,00	156,50*, ** 123,00–192,25	0,0002

Примечания: * p<0,05 различия между пациентами и контрольной группой; ** p<0,05 отличие между 2 группами пациентов. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПТ – протромбиновый тест по Квику; Фг – концентрация фибриногена; фVIII – фактор VIII; фВ – фактор Виллебранда.

Высокие значения концентрации фибриногена, отмеченные в обеих группах пациентов, не достигают принятого уровня статистической значимости при сравнении с группой здоровых лиц. Прием циторедуктивных препаратов ассоциируется с ростом активности фактора VIII и антигена фактора Виллебранда при сравнении с одноименными показателями в группе пациентов, которые получают только антиагрегантную терапию (p=0,003 и p=0,032 соответственно). Остальные показатели не имеют значимых отличий как от контрольной группы, так и между 2 группами пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, активность антитромбина не отличается от нормальных параметров в обеих группах пациентов. Активность

Таблица 4
Показатели, оценивающие активность или уровень естественных антикоагулянтов у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 4
Parameters of natural anticoagulants in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АТ, %	94,0 81,5–105,5	102,00 97,40–110,00	108,00 98,1–117,25	0,662
РС, %	102,0 89,5–114,3	102,00 81,00–114,00	103,00 95,25–109,75	0,158
PS, %	102,0 86,0–109,0	85,00* 78,00–96,50	96,00** 85,0–110,00	0,049

Примечания: * p<0,05 различия между пациентами и контрольной группой; ** p<0,05 отличие между 2 группами пациентов. АТ – антитромбин; РС – протеин С; PS – свободный протеин S.



протеина С, независимо от терапии, остается в пределах нормы. В то же время уровень свободного протеина S снижен только у пациентов, получающих антиагреганты.

Показатели интегрального теста генерации тромбина выявляют уровень образующегося тромбина, а также эффективность антикоагулянтной системы протеина С (табл. 5).

Представленные параметры ТГТ свидетельствуют о снижении относительно контроля ЭПТ в группе пациентов, получающих только антиагреганты. Между 2 группами пациентов отличий по данному показателю не обнаружено. Сравнение чувствительности к ТМ по уровню ЭПТ выявило уровень значимости, приближающийся к принятому. Однако апостериорные сравнения показали, что данные параметры пациентов не различаются в зависимости от терапии ($p=0,453$), однако показатели обеих групп достигают значимых отличий от таковых в группе контроля ($p=0,015$ и $p=0,001$ для антиагрегантной и циторедуктивной терапии соответственно). На основании результатов, полученных при выполнении ТГТ, рассчитывали ИК. Между пациентами обеих групп и здоровыми лицами не обнаружено различий по данному параметру.

У пациентов, которые получали монотерапию антиагрегантными препаратами, обнаружена прямая умеренная корреляция показателей активности фVIII, фВ и уровня фВ с ИК ($R=0,496$, $p=0,008$; $R=0,445$, $p=0,023$; $R=0,493$, $p=0,011$ соответственно). Отрицательная умеренная корреляция выявлена между ИК и параметрами, характеризующими активность РС и уровень свободного PS ($R=-0,610$, $p=0,001$ и $R=-0,519$, $p=0,008$ соответственно). Пациенты, терапия которых включала циторедуктивные препараты, также демонстрировали зависимость между ИК и уровнем фВ ($R=0,691$, $p=0,002$) или содержанием свободного PS ($R=-0,504$, $p=0,039$). Полученные данные свидетельствуют о выраженной взаимосвязи показателей, характеризующих плазменное звено гемостаза, со значением ИК, который оценивает сохранность гемостатического баланса у обследованных пациентов.

Таблица 5

Показатели теста генерации тромбина в контрольной группе и у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии (Ме; Q1–Q3)

Table 5

Parameters of thrombinogram in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
ЭПТ, нМхмин	1642,25 1489,88–1777,00	1468,83* 1335,77–1646,91	1616,35 1295–1708,25	0,002
ЧТМ _{ЭПТ} , %	52,90 47,83–57,67	42,20* 23,50–57,07	29,59* 22,26–51,41	0,098
ИК	1,91 1,61–2,17	2,08 1,51–4,35	2,6 1,74–4,52	0,247

Примечание: * $p<0,05$ различия между пациентами и контрольной группой. ЭПТ – эндогенный потенциал тромбина; ЧТМ_{ЭПТ} – чувствительность к ТМ (ЧТМ), выраженная как процент падения ЭПТ после добавления ТМ; ИК – индекс коагуляции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений являются одними из важнейших задач ведения пациентов с МПН. Аномальный гемопоэз, нарушение JAK-STAT-сигнального пути сопровождаются увеличением количества активированных клеток крови, изменением реологических свойств, активацией иммунных реакций и воспаления, что создает предпосылки для развития гиперкоагуляционных состояний и риска развития тромбоэмболических осложнений [10]. Антиагрегантные и/или циторедуктивные препараты, которые получали обследованные пациенты, оказывают выраженное влияние на состояние системы свертывания крови. Антиагреганты, в основном препараты АСК, в некоторых случаях – клопидогрел, за счет необратимого ингибирования циклооксигеназы (препараты АСК) или связывания рецепторов тромбоцитов для АДФ (клопидогрел) приводят к нарушению агрегационной способности тромбоцитов и, следовательно, первичного гемостаза [12, 13]. Необходимо учитывать, что кроме первичного гемостаза, в котором тромбоциты играют центральную роль, они вовлечены в широкий круг патофизиологических процессов, включая иммунный ответ, воспаление, ангиогенез, регенерацию тканей и опухолевое метастазирование [14]. В качестве циторедуктивных препаратов у обследованных пациентов использовали, как правило, гидроксикарбамид – фазоспецифичный цитотоксический препарат [15]. Отдельные пациенты получали интерферон- α [16]. Токсичность и способность к уменьшению количества клеток крови предполагают выраженное влияние данных препаратов на состояние гемостаза. Результаты, полученные при обследовании пациентов, выявили, что пациенты по-разному реагируют на ту или иную терапию. Так, сравнение данных обследования пациентов, получающих антиагреганты или циторедуктивные препараты, обнаружило значимое снижение уровня гемоглобина, гематокрита и уменьшение количества всех клеточных элементов на фоне циторедукции. Параметры, характеризующие состояние первичного гемостаза, свидетельствуют об уменьшении функциональной активности тромбоцитов, выраженной в большей степени у пациентов, получающих только антиагреганты. Циторедуктивная терапия ассоциируется с незначительным ростом агрегационной способности тромбоцитов по сравнению с пациентами, получавшими антиагреганты. Показатели коагулограммы пациентов, которые проходили лечение только антиагрегантами, не обнаружили отличий от референтных значений. При этом на фоне циторедуктивной терапии все параметры, оценивающие содержание или активность белков острой фазы, значимо превышали показатели контрольной группы, свидетельствуя о гиперкоагуляционной направленности изменений в обследованной группе. Результаты, выявляющие состояние естественных антикоагулянтов, показали, что у пациентов с ЭТ активность антитромбина и протеина С не отличалась от нормы, независимо от терапии. Изменения отмечены для показателей, характеризующих уровень свободного протеина S, причем нарушение затрагивало только пациентов, получающих антиагреганты, прием циторедуктивных препаратов ассоциировался с нормальными значениями данного антикоагулянта. Уменьшение чувствительности к ТМ, обнаруженное в обеих группах пациентов, указывает на недостаточную эффективность антикоагулянтной системы протеина С и является фактором риска развития тромботических осложнений. Взаимодействие отдельных звеньев гемостаза отражается на значении ИК, который, несмотря на более высокие, чем в норме, показатели, не достигал значимых отличий от контрольной группы,



независимо от проводимой терапии, и свидетельствовал о сохранности гемостатического баланса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение функциональной активности тромбоцитов относительно нормальных значений характерно для пациентов с ЭТ, независимо от терапии. На фоне приема циторедуктивных препаратов у пациентов с ЭТ отмечается увеличение активности и/или содержания острофазных белков, ассоциированное с прокоагулянтной направленностью изменений системы свертывания крови, по сравнению с пациентами, получающими только антиагреганты. У пациентов на фоне циторедуктивной терапии поддерживается нормальная активность и/или уровень естественных антикоагулянтов, в отличие от пациентов, получающих антиагреганты. Данные особенности свидетельствуют о различном влиянии используемой терапии на состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ, способствующем поддержанию гемостатического баланса, что необходимо учитывать при проведении профилактических мероприятий и назначении терапии пациентам.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mahmud M., Vasireddy S., Govin K., et al. Myeloproliferative neoplasms: Contemporary review and molecular landscape. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17383. DOI: 10.3390/ijms 242417383
2. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015;98:375–389. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.004
3. Vainchenker W., Delhommeau F., Constantinescu S.N., et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118:1723–1735. DOI.org/10.1182/blood-2011-02-292102
4. Hultcrantz M., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:317–325. <https://doi.org/10.7326/M17-0028>
5. Rainger G.E., Chimen M., Harrison M.J., et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets*. 2015;26(6):507–520. DOI.org/10.3109/09537104.2015.1064881
6. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2017;92(1):94–108. <https://doi.org/10.1002/ajh.24607>
7. Rungjirajitttranon T., Awattanananich W., Ungpraser T., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9
8. Byong-Kyu Kim, Kyung Yoon Eah, Jin-Mo Park. Essential thrombocythemia and ischemic stroke: a case series of five JAK2-positive patients. *Medicina*. 2023;59(7):1300. DOI: 10.3390/medicina59071300
9. Kelliher S., Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thrombosis Update*. 2021;5:100081. DOI: 10.1016/j.tru.2021.100081
10. Mignon I., Grand F., Boyer F., et al. Thrombin generation and procoagulant phospholipids in patients with essential thrombocytopenia and reactive thrombocytosis. *Am J Hematology*. 2013;88(12):1007–1011. DOI.org/10.1002/ajh.23553
11. Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobilyanskaya V.A. The state of the hemostasis system in patients who have suffered a new coronavirus infection. The effectiveness of anticoagulant prophylaxis. *Byulleten meditsinskoy nauki [=Bulletin of Medical Science]*. 2022;27(3):30–36. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30
12. Cheretaev I.V., Khusainov D.R., Chuyan E.N., et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of acetylsalicylic acid: physiological mechanisms. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya [=Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry]*. 2020;6:72. DOI:10.37279/2413-1725-2020-6-1-197-219
13. Zyryanov S.K., Ushkalova E.A., Korovyakova E.A., et al. Clopidogrel is the historical and modern basis for antiplatelet therapy of ACS. *Meditsinskiy sovet [=Medical advice]*. 2016;13:44–46. DOI.org/10.21518/ms2016
14. Varon D., Shai E. Platelets and their microparticles as key players in pathophysiological responses. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(Suppl. 1):S40–S46. DOI: 10.1111/jth.12976
15. Castillo S.C., Montibus B., Rocha A., et al. Hydroxycarbamide effects on DNA methylation and gene expression in myeloproliferative neoplasms. *Genom Res*. 2021;3 (8):1381–1394. DOI:10.1101/gr.270066.120
16. Polyakov A.S., Noskov Ya.A., Tyrenko V.V., et al. New approaches to the treatment of classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms: the experience of early use of cepeginterferon alpha-2b. *Oncohematology*. 2018;13(1):29–44. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-29-44