

ВЛИЯНИЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю., Кобилянская В.А.,
Папаян Л.П., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В.

ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел./факс (812) 274-56-50 / (812) 717-25-50, e-mail: RNIINT@mail.ru, bloodscience@mail.ru

Резюме

Истинная полицитемия (ИП) – заболевание клональной природы, которое относится к группе миелопролиферативных новообразований. У большинства пациентов ИП выявляется соматическая мутация JAK2V617F, которая играет существенную роль в патогенезе заболевания, а также определена как фактор риска развития тромбоза у данной категории пациентов. Небезопасная и эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений остается основным неразрешимым вопросом при ведении этих пациентов.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния проводимой циторедуктивной и/или антиагрегантной терапии на состояние плазменного звена гемостаза у больных истинной полицитемией.

Материалы и методы. Обследовано 38 пациентов с ИП, среди которых 18 человек получали только антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в профилактических дозировках (группа 1) и 20 пациентов, которые находились на циторедуктивной терапии (17 из них получали гидроксимочевину, а 3 – интерферон альфа) в сочетании с приёмом профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (группа 2). Тромбозы в анамнезе встречались у 5 (28,0%) человек в первой группе и у 7 (35,0%) – во второй. Группа контроля включала 77 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Определяли индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрацию фибриногена, активность фактора VIII (ф.VIII), ристоцетин-кофакторную активность и уровень фактора Виллебранда (фВ и Ag фВ соответственно), а также активность антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS), а также показатели теста генерации тромбина (ТГТ), в том числе с добавлением тромбомодулина (ТМ). Все исследования проводили согласно рекомендациям производителей. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoft office Excel и STATISTICA 12.0.

Результаты. У всех обследованных пациентов с ИП независимо от проводимой терапии обнаружено снижение ПТ. В то же время концентрация фибриногена и активность фактора VIII были значимо выше контрольных значений. Больные, которые получали сочетанную антиагрегантную и циторедуктивную терапию, в отличие от пациентов принимающих только препараты ацетилсалициловой кислоты, имели признаки эндотелиальной дисфункции, выражающиеся в повышении активности и уровня фактора Виллебранда. На фоне приёма сочетанной терапии также отмечалось выраженное снижение уровня свободного протеина S. Скорость и уровень генерации тромбина не достигали соответствующих значений в контрольной группе. Чувствительность к ТМ была достоверно снижена относительно референтных показателей у пациентов обеих групп, однако в результате применения сочетанной терапии падение данного параметра оказалось более выраженным.

Заключение. Для больных истинной полицитемией, получающих антиагрегантную терапию или антиагрегантную в сочетании с циторедуктивной, характерно наличие выраженного дисбаланса системы плазменного гемостаза. Наряду с гипокоагуляционными нарушениями отмечаются такие существенные изменения, как несостоятельность антикоагулянтной системы протеина С, повреждение сосудистой стенки, которые являются общепризнанными факторами риска тромботических осложнений. Прокоагулянтная направленность нарушений плазменного гемостаза получает дальнейшее развитие при назначении циторедуктивных препаратов.

Ключевые слова: истинная полицитемия, плазменный гемостаз, антиагрегантная терапия, циторедуктивная терапия, тромбоз

INFLUENCE OF THERAPY ON THE PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA

Silina N.N., Korsakova N.E., Golovina O.G., Matvienko O.Yu., Kobilanskaya V.A.,
Papayan L.P., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V.

Russian Research Institute of hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Summary

Polycythemia vera (PV) is a clonal disease that belongs to the group of myeloproliferative neoplasms. The most patients with PV have a somatic mutation JAK2V617F. This mutation plays a common role in the etiology and pathogenesis of disease and as a risk factor of thrombosis. Unsafe and effective prevention of thromboembolic complications remains a major question in the management of these patients.

Aim to evaluate the effect of cytoreductive and / or antiplatelet therapy on the plasma hemostasis in patients with polycythemia vera.

Materials and methods. 38 patients with PV were examined. 18 people were treated with antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid in prophylactic doses (group 1) and 20 patients were on cytoreductive therapy (17 of them received hydroxyurea, and 3 – interferon alpha) in combination with the administration of prophylactic doses of acetylsalicylic acid (group 2). A history of thrombosis was found in 5 (28.0%) and 7 (35.0%) people in the first and the second groups respectively. The control group consisted of 77 healthy individuals. Activated partial thromboplastin time ratio (APTT), the Quick prothrombin test (PT), fibrinogen concentration, factor VIII activity (f.VIII), ristocetin cofactor activity and von Willebrand factor level (fW and Ag fW respectively), natural anticoagulants antithrombin (AT) and protein C activities (PC), the level of free protein S (PS) were determined. The thrombin generation test (TGT) parameters were used with or without thrombomodulin (TM). Statistical data processing was performed using the programs Microsoft office Excel and STATISTICA 12.0.

Results. The patients with PV had a decrease of PT. At the same time fibrinogen concentration and factor VIII activity were higher than reference parameters. The signs of endothelial dysfunction in patients on antiplatelet with cytoreductive therapy were expressed in increasing of level and activity of von Willebrand factor. The level of free protein S decline were obtained in the same patients. Quantitative parameters of TGT were significantly lower than in controls. Sensitivity to TM was significantly reduced in patients of both groups, but in patients of the second group it was most significant.

Conclusion. Patients with PV were treated by antiplatelet or antiplatelet in combination with cytoreductive therapy. The all patients had an imbalance of the plasma hemostasis system.

There were hypocoagulation disorders and at the same time the failure of the anticoagulant system of protein C, damage to the vascular wall, which was generally recognized risk factors for thrombotic complications. The procoagulant state of plasma hemostasis was further developed with cytoreductive therapy. Thus, it is necessary to estimate both the procoagulant and anticoagulant components of the patient's hemostatic system to evaluate of individual state of thrombotic complications.

Key words: polycythemia vera, plasma hemostasis, antiplatelet therapy, cytoreductive therapy, thrombosis

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН), среди которых наиболее часто встречаются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) – это группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга. При длительном течении заболевания может происходить развитие миелофиброза или бластной трансформации [1].

Частым клиническим проявлением МПН является развитие тромботических осложнений [1]. В исследовании пациентов с ИП, проведенном The European Collaboration on Low dose Aspirin (ECLAP), продемонстрировано, что тромбозы как венозные, так и артериальные, встречаются в 3,8% случаев на 100 пациентов миелопролиферативных новообразований в год [4]. Относительный риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных МПН оценивается достаточно высоко и равен 53 [2].

Известно, что в патогенезе ИП большую роль играет наличие мутации JAK2V617F, которая встречается в 81-99% случаев. По данным зарубежных авторов ВТЭО были отмечены у 32% пациентов с МПН и носительством мутации JAK2V617F, которая была определена как фактор риска развития тромбоза для данной категории больных [3]. Как показывают исследования, носительство данной мутации может быть ассоциировано не только с увеличением риска развития тромбозов, но и с появлением симптомов интоксикации, повышенным уровнем гемоглобина и лейкоцитозом [5, 6]. Другая приобретенная соматическая мутация гена JAK2 в 12 экзоне встречается примерно у 5% пациентов с ИП [5].

Патогенез тромбоза у пациентов с ИП 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 гемопоэтических 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 [7]. Перечисленные особенности способствуют повышению вязкости крови и развитию эндотелиальной дисфункции, которая в конечном итоге приводит к нарушению атромботических свойств сосудистой стенки. Существенный вклад в развитие протромбогенного потенциала крови вносит наличие в циркуляции микрочастиц, которые появляются в результате внутрисосудистой активации клеток [8].

Как известно, лечение истинной полицитемии направлено на уменьшение тромботического риска, купирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни пациентов [1]. Небезопасная и эффективная профилактика тромбозов (ТЭО) остается основным неразрешимым вопросом при ведении этих пациентов [9, 10]. Известно, что данной группе больных для профилактики ТЭО, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки) [10]. Также, при прогрессировании спленомегалии, тромбоцитоза или лейкоцитоза, особенно у молодых пациентов, дополнительно показана циторедуктивная терапия, которая проводится гидроксимочевинной и интерфероном альфа или их сочетанным применением [1, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния проводимой циторедуктивной и/или антиагрегантной терапии на состояние плазменного звена гемостаза у больных истинной полицитемией.

Материалы и методы

Обследовано 38 пациентов с ИП, которые наблюдались в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2017-2019 гг. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2016 г. [11]. Среди обследованных пациентов 18 человек (12 мужчин и 6 женщин) получали только антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в профилактических дозировках (группа 1). Медиана возраста больных этой группы составила 55,5 лет (50% ДИ – 40,5-61,0 лет). Другую группу составили 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин), которые находились на циторедуктивной терапии (17 из них получали гидроксимочевину, а 3 – интерферон альфа) в сочетании с приёмом профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (группа 2). Медиана возраста в данной группе составила 64,0 года (50% ДИ – 58,0-67,0 лет). Группа контроля включала 77 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В группе 1 мутация в гене JAK2V617F была выявлена у 17 (94,5%) пациентов с истинной полицитемией, а в 12 экзоне гена JAK2 – у 1 (5,5%) больного. Тромбозы в анамнезе встречались у 5 (28,0%) человек. В группе 2 мутация JAK2V617F встречалась у 18 (90,0%) исследуемых пациентов, а в 12 экзоне гена JAK2 – также у 1 (5,0%) больного истинной полицитемией. Тромбозы в анамнезе наблюдались у 7 (35,0%) человек.

Взятие крови для исследований проводили из локтевой вены, полученные образцы стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (ф.VIII), уровень фактора Виллебранда (Ag фВ), а также активности антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS) проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Определение ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (фВ) проводили на агрегометре AP 2110, SOLAR (Беларусь) реактивами фирмы Технология-Стандарт (Россия) согласно инструкции. Интегральный тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли методом калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме на планшетном флюориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия) по Hemker [12]. В качестве триггерного реактива использовали «PPP-reagent +/- ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокоагулянтных фосфолипидов – 4 мкМ. Осуществляли параллельную постановку ТГТ без тромбомодулина (ТМ) и с добавлением в реакционную смесь ТМ. По кривым тромбограмм с помощью программного обеспечения TrombinoScope (ThrombinoScope BV, Нидерланды) оценивали эндогенный потенциал тромбина (ETP – endogenous thrombin potential), пиковую концентрацию тромбина (Peak thrombin), скорость образования тромбина (V). Чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы системы протеина С, рассчитывали как процент падения показателей ETP и Peak thrombin после добавления ТМ.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft office Excel и STATISTICA 12.0. Для представления результатов использовали медиану (Me) и 50% доверительный интервал (ДИ). Для определения достоверности различий между группами применяли критерий Манна-Уитни, различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлен анализ параметров коагулограмм пациентов с истинной полицитемией в зависимости от проводимой терапии. Как видно, у пациентов обеих групп наблюдались выраженные различия относительно контрольных показателей. Так, у пациентов, независимо от получаемой терапии, отмечалось значимое снижение протромбинового теста по Квику, что может указывать на гипокоагуляционные изменения. В то же время увеличение концентрации фибриногена и активности фактора VIII, наоборот, свидетельствовало о повышении коагуляционного потенциала.

Таблица 1.

Показатели коагулограммы в группе сравнения и у пациентов с истинной полицитемией, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты (группа 1) или сочетание циторедуктивной и антиагрегантной терапии (группа 2) (Ме, 50% ДИ)

Показатели коагулограммы	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=20)	Группа сравнения (n=43)
Индекс АПТВ	1,03 0,99-1,09	1,06 1,00-1,10	1,02 0,98-1,07
ПТ, %	86,3* (77,08-89,00)	86,75* 81,23-93,55	93,40 91,23-105,40
Фибриноген, г/л	3,12* 2,82-4,00	3,35* 2,97-3,45	2,73 2,54-2,93
ф.VIII, %	130,00* 102,50-154,25	138,00* 107,25-167,30	104,00 85,00-130,00
фB, %	80,00 74,00-110,00	138,00*, ** 107,25-167,30	97,00 84,00-110,00
Ag фB, %	118,70 91,90-143,30	143,75* 125,15-160,20	107,00 89,25-134,75

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** – $p < 0,05$ при сравнении показателей обследованных групп пациентов

Несмотря на данные особенности, характерные для пациентов с ИП, активность и уровень фактора Виллебранда (антиген фактора Виллебранда) не отличались от нормальных значений у больных, получающих только антиагреганты. В то же время,

сочетание антиагрегантной и циторедуктивной терапии приводило к выраженному увеличению обоих показателей.

Известно, что повышение содержания и активности фактора Виллебранда является признаком эндотелиальной дисфункции. Таким образом, можно предположить, что циторедуктивные препараты оказывают выраженное активирующее влияние на сосудистую стенку и способствуют усилению прокоагулянтных изменений у больных истинной полицитемией.

Большое влияние на поддержание баланса в системе гемостаза оказывает эффективность действия естественных антикоагулянтов, которая в значительной мере зависит от активности антитромбина, протеина С и уровня свободного протеина S. Результаты исследования данных показателей, представленных в таблице 2, свидетельствуют о значимом повышении активности антитромбина у пациентов с ИП, получающих антиагреганты, что можно объяснить наличием компенсаторных механизмов, действующих в ответ на гиперкоагуляционные изменения.

Таблица 2.

Показатели, характеризующие активность и/или уровень естественных антикоагулянтов в группе сравнения и у пациентов с ИП, находящихся на антиагрегантной (группа 1) или циторедуктивной/антиагрегантной терапии (группа 2) (Ме, 50% ДИ)

Показатели коагулограммы	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=20)	Группа сравнения (n=43)
АТ, %	99,85* 94,30-117,25	97,05 92,38-104,00	94,00 81,50-105,50
РС, %	87,50* 75,75-105,50	90,00 78,00-100,00	100,60 92,00-114,00
PS, %	87,50* 80,00-94,75	78,00*, ** 68,00-85,00	100,00 89,50-107,00

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** – $p < 0,05$ при сравнении показателей обследованных групп пациентов

Показатели, характеризующие сохранность антикоагулянтной системы протеина С у больных данной группы, напротив, были достоверно ниже контрольных значений. В то же время у лиц, находящихся на сочетанной циторедуктивной и антиагрегантной терапии,

отмечалось выраженное снижение уровня свободного PS, причем не только относительно нормальных значений, но и по сравнению с соответствующими показателями первой группы пациентов. Данная особенность, на наш взгляд, свидетельствует о негативном влиянии циторедуктивной терапии на функционирование системы протеина С, что в свою очередь может приводить к усилению прокоагулянтной направленности системы гемостаза у пациентов.

Таким образом, по результатам определения отдельных показателей коагулограммы и естественных антикоагулянтов у пациентов с ИП выявляются разнонаправленные изменения, которые не дают возможности адекватно судить о влиянии проводимой терапии на наличие или отсутствие протромботических нарушений в системе гемостаза. Для оценки суммарного действия про- и антикоагулянтных факторов на состояние плазменного звена гемостаза мы использовали интегральный тест генерации тромбина в постановке без тромбомодулина и с добавлением тромбомодулина. Параметры ТГТ, полученные при обследовании пациентов с ИП и в группе сравнения, представлены в таблице 3.

Как видно из данных, представленных данных, показатели ТГТ в обеих группах обследованных пациентов с ИП претерпевали разнонаправленные изменения относительно референтных значений. Так, данные, характеризующие эндогенный потенциал, пиковую концентрацию и скорость образования тромбина, были значимо ниже соответствующих показателей в контрольной группе. Данная особенность свидетельствует об отсутствии тромбинемии у пациентов с ИП. Единственным исключением оказалась величина ЕТР у больных, получающих только антиагрегантную терапию, у которых этот показатель не отличался от нормы. Однако чувствительность к ТМ, с помощью которой можно судить о работе системы протеина С, была значимо снижена у пациентов обеих групп. При этом наиболее низким, достоверно отличающимся не только от контроля, но и от значений первой группы пациентов, данный показатель оказался у больных, получающих сочетанную антиагрегантную и циторедуктивную терапию. Было выявлено снижение чувствительности к ТМ как по проценту падения ЕТР после добавления ТМ, так и по проценту падения пиковой концентрации тромбина.

Таблица 3.

Показатели теста генерации тромбина в группе сравнения и у пациентов с истинной полицитемией, получающих антиагрегантную (группа 1) или циторедуктивную/антиагрегантную терапию (группа 2) (Me, 50% ДИ)

Показатели теста генерации тромбина	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=20)	Группа сравнения (n=34)
ЕТР, нМ x мин	1702,25 1249,48-1884,90	1342,67* 1288,42-1664,39	1624,00 1489,88-1777,00
% падения ЕТР, %	43,80* 31,02-48,83	29,57*, ** 25,38-36,13	52,90 47,83-57,67
Peak thrombin, нМ	206,82* 164,79-236,84	211,84* 170,24-252,50	285,60 265,50-311,81
% падения Peak thrombin, %	20,70* 17,18-31,88	14,29*, ** 10,35-17,82	42,13 36,20-47,00
V, нМ/мин	48,34* 35,57-54,82	53,27* 36,48-69,57	95,40 83,80-113,20

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** – $p < 0,05$ при сравнении показателей обследуемых групп пациентов

Полученные результаты указывают на снижение эффективности системы протеина С, выраженном в большей степени у пациентов с ИП, находящихся на сочетанной терапии, что согласуется с данными об уровне протеина S, представленными в таблице 2.

Таким образом, можно констатировать, что результаты теста генерации тромбина, как и данные исследования коагулограммы, выявили разнонаправленные нарушения в системе гемостаза в обеих группах обследованных больных истинной полицитемией. С одной стороны, снижение уровня образуемого тромбина, а также показателей протромбинового теста по Квику отражает гипокоагуляционные изменения у обследуемых больных. С другой стороны, увеличение уровня фактора VIII и фибриногена, дисфункция эндотелия, проявляющаяся ростом активности и уровня фактора Виллебранда, а также падение эффективности системы протеина С, известного фактора риска тромботических осложнений, свидетельствуют о прокоагулянтной направленности плазменного гемостаза у пациентов с истинной полицитемией, которая усугубляется при терапии циторедуктивными препаратами. Клинически это проявилось более частыми тромбозами в анамнезе у пациентов 2 группы (35,0% против 28%).

Заключение

Для больных истинной полицитемией, получающих антиагрегантную терапию или антиагрегантную в сочетании с циторедуктивной, характерно наличие выраженного дисбаланса системы плазменного гемостаза. Наряду с гипокоагуляционными нарушениями отмечаются такие существенные изменения, как несостоятельность антикоагулянтной системы протеина С, повреждение сосудистой стенки, которые являются общепризнанными факторами риска тромботических осложнений. Прокоагулянтная направленность нарушений плазменного гемостаза получает дальнейшее развитие при назначении циторедуктивных препаратов. В связи с вышеизложенными фактами можно заключить, что обследование данной категории пациентов для оценки индивидуальной предрасположенности к развитию тромботических проявлений необходимо проводить с учётом совокупности параметров, характеризующих как прокоагулянтную, так и антикоагулянтную составляющие системы гемостаза.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Санкт-Петербург, Москва: Литерра, 2016 – С. 9-12, 67-131.
2. Dentali F., Pegoraro S., Barco S. et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. – *Journal of thrombosis and haemostasis* – 2017. – №15. – P. 1757-1763.
3. Mihaila R-G. Thrombin generation – a potentially useful biomarker of thrombotic risk in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms – *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* – 2017. – №161, Vol. 1. – P. 50-53.
4. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort in patients with polycythemia vera. – *J. Clin. Oncol.* – 2005. – №23, Vol. 10. – P. 2224-2232.
5. Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S. et al. Driver mutations (*JAK2V617F*, *MPLW515L/K* or *CALR*), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. – *Journal of Hematology and Oncology.* – 2017. – №10. – P. 54-61.
6. Duchemin J., Ugo V., Iannotto J-C. et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. – *Thrombosis Research.* – 2010. – №126. – P. 238-242.
7. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. – 2011. – №96. – P. 183-186.

8. Microparticle phenotypes are associated with driver mutations and distinct thrombotic risks in essential thrombocythemia. – *Haematologica*. – 2016. – № 101. – P. 365-368.
9. The effects of JAK inhibitor therapy upon novel markers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. – *Haematologica*. – 2015. – № 100. – P. 348-350.
10. Kreher S., Ochsenreither S., Trappe R.U. et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e. V.). – *Ann. Hematol.* – 2014. – №93. – P. 1953-1963.
11. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. PMID: 27069254 DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
12. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(1): 4–15. PMID: 12853707 DOI: 10.1159/000071636.