

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-178-182

Трудный дифференциальный диагноз поражения печени у пожилого больного с истинной полицитемией (эритремией)*

Голованова Е. В.¹, Хомерики С. Г.², Конев Ю. В.¹, Колечкина И. А.²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова (Москва, Россия)² Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Московский клинический научный центр) ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

Difficult differential diagnosis of liver damage in an elderly patient with true polycythemia (erythremia)*

E. V. Golovanova¹, S. G. Khomeriki², Yu. V. Konev¹, I. A. Kolechkina²¹ Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov (Moscow, Russia)² Central research Institute of gastroenterology (Moscow clinical research center) Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Для цитирования: Голованова Е. В., Хомерики С. Г., Конев Ю. В., Колечкина И. А. Трудный дифференциальный диагноз поражения печени у пожилого больного с истинной полицитемией (эритремией). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 178–182. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-178-182

For citation: Golovanova E. V., Khomeriki S. G., Konev Yu. V., Kolechkina I. A. Difficult differential diagnosis of liver damage in an elderly patient with true polycythemia (erythremia). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 178–182. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-178-182

Резюме

✉ *Corresponding author:***Голованова****Елена Владимировна**

Elena V. Golovanova

golovanovaev@mail.ru

В статье представлен клинический случай сочетанного поражения печени у пожилого больного. С одной стороны, монохимиотерапия цитостатиками по поводу истинной полицитемии (эритремии) стала вероятной причиной поражения печени по типу деструктивного холангита, а, возможно и спровоцировала развитие AMAM2-позитивного первичного билиарного цирроза. С другой стороны, на фоне субкомпенсации основного заболевания возникли трудности с верификацией генеза быстро развившейся портальной гипертензии.

Ключевые слова: полицитемия, эритремия, деструктивный холангит, лекарственный гепатит.

Summary

The article presents a clinical case of combined liver damage in an elderly patient. On the one hand, monochemotherapy with cytostatics for true polycythemia (erythremia) became a probable cause of liver damage by the type of destructive cholangitis, and possibly provoked the development of AMAM2-positive primary biliary cirrhosis. On the other hand, on the background of subcompensation of the underlying disease, difficulties arose with verification of the Genesis of rapidly developed portal hypertension.

Keywords: polycythemia, erythremia, destructive cholangitis, the hepatitis induced by drug intake.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustration to the article are on the colored inset of the Journal.

Истинная полицитемия (ИП) (синоним – эритремия) является редким (орфанным), но часто встречающимся в пожилом возрасте, заболеванием. История изучения данной патологии берет начало в XIX веке. В 1892 г. Louis Henri Vaquez, занимающийся изучением болезней сердца, описал форму цианоза с постоянным эритроцитозом [1], а в 1903 г. было высказано предположение, что причиной этого состояния является повышение активности костного мозга [2]. В 1951 г. William Dameshek выделил группу миелопролиферативных заболеваний со сходным патогенезом, которая включала и эритремию с классическим исходом патологии в миелофиброз [3]. В 1967 г. была создана Исследовательская группа по изучению истинной полицитемии (PVSG) [4], а открытие в 2005 г. роли мутации

JAK2V617F в патогенезе миелопролиферативных новообразований [5, 6, 7] создало возможность уточнения критериев диагноза ИП экспертной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 и 2008 годах [8, 9].

В рутинной клинической практике врачи терапевты, семейные врачи, геронтологи редко сталкиваются с данной патологией, поскольку этими пациентами занимаются онкологи и гематологи. Мы предлагаем вниманию читателя клинический случай трудного дифференциального диагноза сочетанного повреждения печени у пожилого больного.

Больной К., 1939 г.р., впервые поступил в отделение хронических заболеваний печени № 1 ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы в мае

2012 г. Основная жалоба – выраженный кожный зуд, интенсивно снижающий качество жизни и не купируемый проводимыми по месту жительства мероприятиями. Из анамнеза известно, что в 2008 г по поводу отклонений в клиническом анализе крови был обследован в гематологическом стационаре, по результатам трепанобиопсии диагностировали эритремию. Получал химиотерапию в течении полутора лет (до осени 2010 г), названия препаратов и дозы не помнит, медицинской документации на руках нет. Осенью 2010 г на фоне специфического лечения впервые выявили изменения в биохимическом анализе крови, что было расценено как лекарственный гепатит, лечился в гастроэнтерологическом отделении по месту жительства (медицинской документации нет) без выраженного эффекта. После выписки постепенно появился кожный зуд с тенденцией к быстрому нарастанию его интенсивности. В этот период специфическое лечение по поводу эритремии получал не постоянно. В феврале-марте 2011 г был повторно госпитализирован в отделение гастроэнтерологии по месту жительства. В анализах крови отмечали цитоллиз и холестаз с тенденцией к росту (АЛТ 265→333 ед/л, АСТ 124→254 ед/л, ЩФ 126→1994 ед/л, ГГТП 140 ед/л, общий билирубин 17→36,4 мкмоль/л). В общем анализе крови – лейкоцитоз до 18,7Х10⁹, п/я 7%, гемоглобин 156 г/л, тромбоциты 588 тыс.; маркёры вирусных гепатитов В и С не обнаружены. При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени без увеличения ее размеров. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выявила эндоскопические признаки хронического гастродуоденита. Проконсультирован дерматологом в связи с появлением на коже крупнопапулезной зудящей сыпи, данных за кожное заболевание не выявлено. Дважды проведен плазмаферез, что дало временное уменьшение кожного зуда. Проводили лечение препаратами: эссенциале, гепа-мерц, мезим форте, супрастин. В связи с неэффективностью лечения начато лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сутки с постепенным снижением дозы (продолжал после выписки до конца апреля). Диагноз при выписке – «хронический гепатит средней степени активности неуточнённого генеза (лекарственный?)». После выписки на фоне периодического приема гепатопротекторных препаратов и отсутствия специфического лечения по поводу эритремии отмечал постепенное нарастание кожного зуда. В последние 3–4 дня до госпитализации в ЦНИИГ отметил посветление кала и потемнение мочи при сохраненном аппетите и отсутствии болей в животе и лихорадки. Необходимо отметить, что во время неоднократных обследований и госпитализаций по месту жительства больной, не смотря на наличие подтвержденного гематологического диагноза, не получал регулярно специфического лечения и не был повторно проконсультирован гематологом. Между тем, клиническая симптоматика у данного пациента не должна была расцениваться только как лекарственный гепатит без учета течения основного заболевания.

Известно, что в патогенезе эритремии основную роль играет клональный миелопролиферативный процесс злокачественной трансформации в ранних

гемопоэтических предшественниках с последующей соматической мутацией в гене янускиназы рецепторов цитокинов [10]. Развивающаяся при этом повышенная пролиферация миелоидных ростков кроветворения (преимущественно эритроцитарного) постепенно приводит к развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения и высокому риску тромбозов и тромбоэмболий. На фоне длительной пролиферации патологических гемопоэтических клеток развивается вторичный постполицитемический миелофиброз как результат замещения активных клеток костного мозга коллагеновыми волокнами. У части больных возможно дальнейшее прогрессирование болезни вплоть до фазы бластной трансформации.

Основная клиническая симптоматика эритремии обусловлена проявлениями полнокровия (т.н. плеторы), нарушениями микроциркуляции и тромбозами.

Среди наиболее частых симптомов заболевания необходимо выделить [10]:

- *Расширение подкожных вен и изменение цвета кожи.* Кожа приобретает красно-вишнёвый цвет, особенно выраженный на лице, шее, кистях, языке и губы имеют характерный синевато-красный (багровый) цвет, изменён цвет мягкого нёба при сохранении обычной окраски твердого нёба (т.н. симптом Купермана), конъюнктивы гиперемирована.
- *Головная боль, нарушение концентрации внимания, головокружения, слабость* и другие проявления нарушения цереброваскулярной микроциркуляции, усиливающиеся в жаркую погоду и при физической нагрузке, а также при обезвоживании.
- *Повышение артериального давления, манифестация или ухудшение течения уже имеющейся кардиальной патологии* (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца).
- *Кожный зуд* – является характерным признаком ИП и наблюдается у значительной части больных [11]. Зуд усиливается после купания в теплой воде, что, возможно, обусловлено высвобождением гистамина, серотонина и простагландинов [12, 13, 14].
- *Эритромелалгии* – нестерпимые жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног, сопровождающиеся покраснением кожи и появлением багровых цианозных пятен. В основе симптома – образование микротромбов в капиллярах, как следствие нарушения микроциркуляции на фоне повышенного гематокрита и количества тромбоцитов [14].
- *Артралгии* – наблюдаются примерно у 20% больных и обусловлены и нарушением микроциркуляции из-за увеличения вязкости крови и вторичной гиперурикемией (в результате разрушения избыточного количества клеточной массы, и, как следствие, повышения обмена пуриновых оснований – продуктов деградации ДНК). Возможно развитие типичной клинической картины подагры с суставными болями, артритом, мочекаменной болезнью, внесуставным отложением мочевой кислоты и формированием тофусов.

- *Боли в нижних конечностях.* Являются следствием сосудистой недостаточности на фоне повышения вязкости крови, снижения скорости кровотока и ухудшения течения на этом фоне сопутствующих сосудистых заболеваний нижних конечностей (варикозная болезнь, облитерирующий эндартериит и т.п.).
- *Спленомегалия и гепатомегалия.* Отличительным признаком является значительное увеличение селезенки, а не печени. В начальной фазе эритремии гепатоспленомегалия развивается из-за чрезмерного кровенаполнения, а впоследствии – за счет развития очагов экстрамедуллярного кроветворения преимущественно в селезенке.
- *Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки* на фоне тромбозов мелких сосудов и трофических нарушений в слизистой оболочке наблюдаются у 10–15% больных [10,15].
- *Тромбозы и тромбоземболии,* развивающиеся вследствие повышенной вязкости крови, тромбоцитоза и изменений сосудистой стенки, являются основными рисками фатального исхода в первые годы заболевания.

Необходимо отметить, что при первичном осмотре в ЦНИИГ состояние пациента расценено как удовлетворительное. Отмечались выраженные изменения кожных покровов в виде гиперкератоза и наличия многочисленных выраженных следов расчесов, больше на конечностях (рис. 1). Нельзя сказать, что кожа на конечностях, лице и шее была типичного для ИП цвета (интенсивно-красной), но все же некоторая гиперемия с багровым оттенком отмечалась. Типичных изменений окраски языка, губ и симптома Купермана не выявлено. На коже всего туловища наблюдаются папулезно-пятнистые, местами сливающиеся, зудящие высыпания (рис. 2). Имеется варикозная болезнь вен нижних конечностей без признаков трофических нарушений. При осмотре обращало на себя внимание увеличение печени (выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см) и селезенки (выступает на 3–4 см из под ребра).

При дополнительном опросе выяснено, что острые вирусные гепатиты, оперативные вмешательства на желчевыводящих путях и гемотрансфузии в анамнезе отсутствуют, в течение нескольких лет был донором крови, злоупотребление алкоголем категорически отрицает.

Выявлены значительные изменения в лабораторных показателях: повышение гемоглобина до 163 г/л, эритроцитоз до $6,39 \times 10^9$, тромбоцитоз до 669 тыс., лейкоцитоз до $16,3 \times 10^9$ без выраженных изменений в формуле. Обращали на себя внимание выраженный цитолиз (АЛТ 403,8 ед/л, АСТ 335,9 ед/л) и холестаз (ЩФ 1021 ед/л, ГГТП 1171 ед/л), повышение уровня общего билирубина до 59,3 мкмоль/л. Белково-синтетическая функция печени сохранена. Маркеры вирусных гепатитов В и С не обнаружены. Неожиданной находкой явилось обнаружение антимитохондриальных антител АМАМ2 в диагностическом титре.

При проведении эхографического исследования органов брюшной полости выявлено диффузные изменения печени и увеличение ее размеров за

счет обеих долей: толщина левой доли – 98 мм (N до 60 мм), КВР правой доли – 181 мм (N до 150 мм), толщина правой доли – 144 мм (норма до 100 мм). Селезенка значительно увеличена: 178 на 65 мм (N до 120x60 мм), площадь увеличена до 108,4 кв.см (норма до 47 кв.см). Портальная гипертензия выражалась в расширении диаметра воротной вены до 16 мм и селезеночной вены до 10–11 мм. Кроме этого, обнаружен увеличенный лимфатический узел по ходу гепатодуоденальной связки, полиповидное образование желчного пузыря до 3 мм и билиарный сладж с наличием взвеси и осадка. Свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено.

В связи с выявленными изменениями выполнено эндоскопическое УЗИ, которое подтвердило наличие увеличенного лимфатического узла по ходу гепатодуоденальной связки, полипа желчного пузыря, билиарного сладжа. Выявлены также признаки холангита, хронический холецистит, хронический панкреатит. При ЭГДС обнаружены варикозное расширение вен пищевода I ст. и признаки хронического гастрита. Колоноскопия органической патологии не выявила.

Таким образом, при обследовании были получены признаки прогрессивно развивающегося диффузного поражения печени с выраженным холестазом на стадии цирроза. Дифференциальный диагноз проводили между лекарственным поражением печени, первичным билиарным циррозом (АМАМ2 – позитивным), первичным склерозирующим холангитом. Кроме этого, с учетом верифицированного гематологического заболевания и данных исследования периферической крови нельзя было исключить формирование вторичного цирроза печени на фоне эритремии.

С целью уточнения диагноза выполнена пункционная биопсия печени, при исследовании гепатобиоптата выявлена морфологическая картина деструктивного холангита, выраженная васкулопатия с ангиоматозом портальных трактов и капилляризацией синусоидов (рис. 3, 4, 5, 6). Данную гистологическую картину патоморфолог расценил как возможно обусловленную приемом химиотерапевтических препаратов. Однако, нельзя было игнорировать и АМАМ2-положительный статус больного. В диагностическом алгоритме диагностики первичного билиарного цирроза (ПБЦ) допускается верификация патологии на основании характерной клинической картины и наличия антител АМАМ2 без проведения гистологического исследования. Однако, особенностью патологии является гендерный состав пациентов: до 95–98% больных ПБЦ – женщины. Наличие характерных антител у нашего пациента явилось неожиданностью и существовали сомнения в верификации ПБЦ на основании только этого иммунологического маркера. Однако, характерная гистологическая картина нежной деструктивного холангита (рис. 3) дополняла имеющиеся диагностические критерии и не позволяло исключить АМАМ2-положительный ПБЦ у пожилого мужчины, причем дебют заболевания мог быть связан именно с приемом химиотерапевтических препаратов по поводу эритремии [16]. Наряду с этим обращало на себя внимание, что имеется очень быстрое развитие

и прогрессирование гепатоспленомегалии и портальной гипертензии (картина цирроза печени сформировалась всего за один год, что с большой степенью вероятности могло быть обусловлено гематологической патологией).

Патогенетическая классификация ИП (эритремии) включает четыре клинические стадии [17, 18]:

I стадия – начальная. Характеризуется гиперплазией костного мозга без наличия любых признаков фиброза, при этом в периферической крови выявляют преимущественно повышение массы циркулирующих эритроцитов. Клинические проявления – плетора, акроцианоз, эритромелалгии, зуд кожи, преимущественно после водных процедур.

II A стадия – эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. Характерна тотальная гиперплазия трех миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, однако, очаги экстрамедуллярного кроветворения отсутствуют. Гепатоспленомегалия при этом обусловлена секвестрацией избыточной клеточной массы, а в периферической крови на фоне эритроцитоза могут наблюдаться значимый нейтрофилез, базофилия и тромбоцитоз.

II B стадия – эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В печени и селезенке появляются и прогрессивно увеличиваются очаги экстрамедуллярного кроветворения на фоне стабильных показателей периферической крови или даже некоторого снижения количества эритроцитов и тромбоцитов за счет вторичного гиперспленизма. В костном мозге появляется и нарастает фиброз до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза.

III стадия – постполицитемического миелофиброза (анемическая). Характеризуется нарастанием коллагенового фиброза с развитием остеосклероза в костном мозге. В клинической картине доминируют анемический и геморрагический синдромы за счет прогрессирующей депрессии миелопоэза, присоединяются инфекционные осложнения, а также возможно появление симптомов опухолевой интоксикации.

Одним из вариантов исхода ИП также может быть бластная трансформация с развитием бластного криза как *de novo*, так и после развития вторичного миелодиспластического синдрома [19]. При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный постполицитемический миелофиброз [20]. По имеющимся в литературе данным вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1% в год при продолжительности заболевания более 10 лет [21], а частота развития постполицитемического миелофиброза – 5,7% в течение 10 лет [22].

Таким образом, у наблюдаемого нами пациента нельзя было исключить вторичный цирроз печени на фоне эритремии в стадии II B. С учетом полученных при обследовании данных больному выставлен диагноз: Холангит, вероятно, обусловленный приемом химиотерапевтических препаратов. Первичный билиарный цирроз, АММ2-позитивный

на стадии негнойного деструктивного холангита. Эритремия на стадии II B с наличием очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке и формированием вторичного цирроза печени. На фоне проведения терапии, включающей урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 1000 мг в сутки и парентерального введения дезинтоксикационных растворов кожный зуд немного уменьшился, а показатели цитолиза и холестаза показали тенденцию к снижению. Больной выписан с рекомендацией продолжить лечение УДХК 1000 мг/сутки и обязательной коррекцией лечения у гематолога-онколога.

Основным средством снижения избыточного количества клеточной массы при эритремии в настоящее время являются цитостатики, применяющиеся, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах. Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений. Общепринятых стандартных схем применения не существует. Среди наиболее часто применяемых препаратов необходимо отметить гидроксикарбамид (гидроксимочевина, гидреа), который применяется в дозе 10–30 мг/кг/сутки в течение 10–14 дней ежемесячно. Гидроксимочевина является высокоэффективным препаратом для профилактики тромбозов у всех больных ИП, особенно в группе высокого риска за счет нормализации не только гематокрита, но и уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Однако, необходимо отметить, что терапия гидроксимочевиной позволяет достичь полного клинико-гематологического ответа нечасто, примерно в 7–10% случаев [22, 23, 24].

Наши надежды на положительный эффект лечения были связаны с назначением данного специфического лечения. Однако, при повторной госпитализации в ЦНИИГ мы выяснили, что к гематологу пациент не обращался и специфического лечения гематологического заболевания не получал. После выписки продолжал лечение только УДХК в не постоянном режиме (был перерыв в течение трёх месяцев). Обследование при повторной госпитализации повторно выявило ранее присутствовавшие признаки декомпенсации заболевания крови и цирроза печени стадии А по Чайлд-Пью. Прогрессирования портальной гипертензии не отмечено, наблюдалось некоторое снижение маркеров цитолиза и холестаза, белково-синтетическая функция печени оставалась сохранной. В данную госпитализацию проконсультирован гематологом, который подтвердил наличие диагноза: Эритремия, развёрнутая стадия, субкомпенсация. Рекомендовано продолжить прием УДХК в постоянном режиме в дозе 1500 мг в сутки и лечение препаратом гидроксикарбамид под наблюдением гематолога-онколога по месту жительства.

Больной появился в поле нашего зрения еще один раз, когда при обследовании была выявлена хоть и незначительная, но положительная динамика в лабораторных показателях. Выраженность кожного зуда уменьшилась незначительно, портальная гипертензия – без признаков прогрессирования.

К статье

Трудный дифференциальный диагноз поражения печени у пожилого больного с истинной полицитемией (эритремией) (стр. 178–182)

To article

Difficult differential diagnosis of liver damage in an elderly patient with true polycythemia (erythremia) (p. 178–182)



Рисунок 1.
Гиперкератоз и множественные следы расчесов на конечностях.

Рисунок 2.
Общий вид больного (изменения цвета кожных покровов, пятнисто-папулезные высыпания, гиперкератоз, следы расчесов).

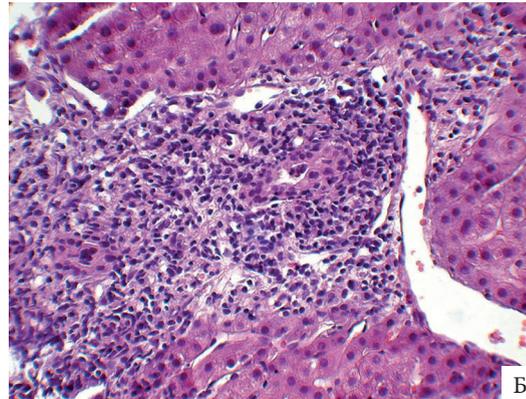
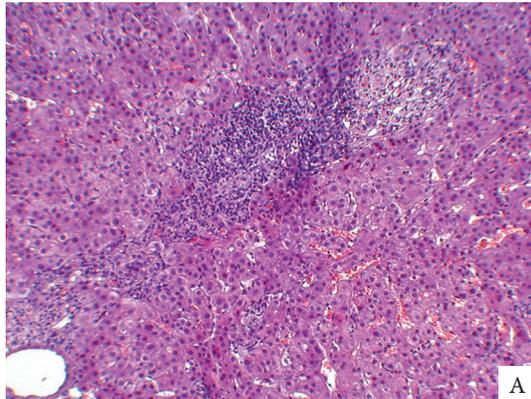


Рисунок 3.
Деструктивный холангит.
а) Выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов. б) Перидуктулярная воспалительная инфильтрация с деструкцией мелких жёлчных протоков. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а) $\times 120$, б) $\times 300$.

Рисунок 4.

Гранулематозное внутридольковое воспаление. а) Выраженная дилатация и капилляризация синусоидов, мелкая макрофагальная гранулёма. б) Смешанно-клеточная внутридольковая гранулёма. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а) $\times 300$, б) $\times 500$.

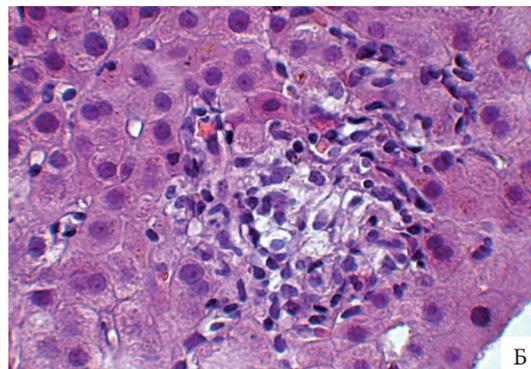
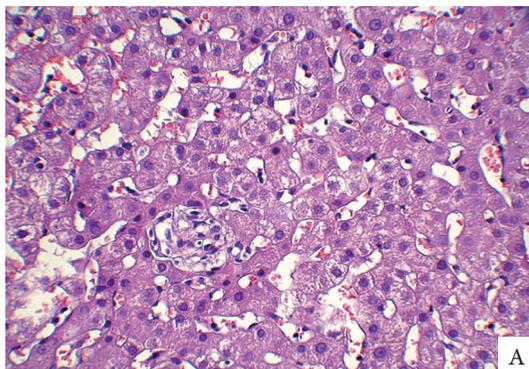


Рисунок 5.

Ангиоматоз портальных трактов. а) Портальные тракты содержат большое количество капиллярных сосудов различного калибра. Окраска гематоксилином и эозином. б) Выраженный фиброз ангиоматозных портальных трактов. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение: а) $\times 300$, б) $\times 90$.

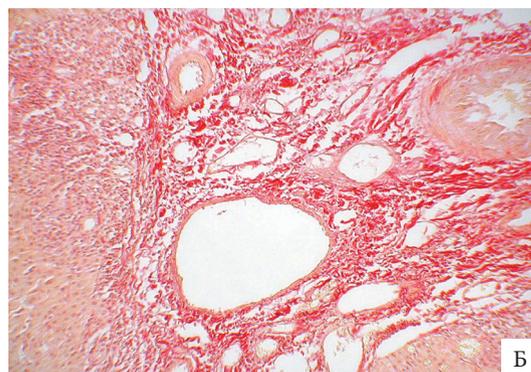
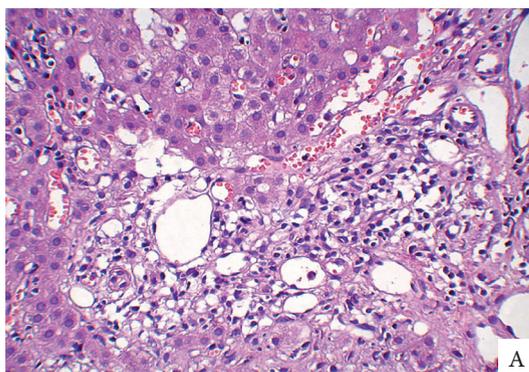
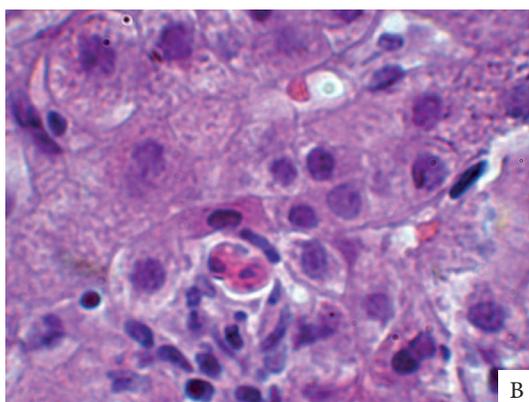
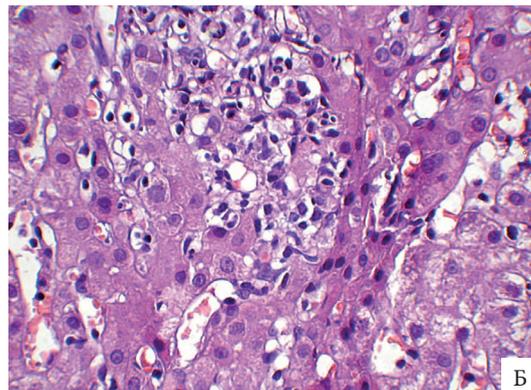
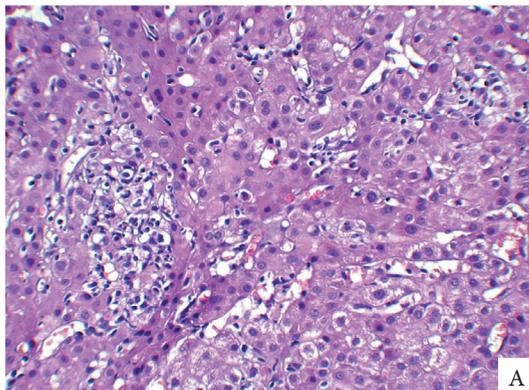


Рисунок 6.

Экстрамедулярное кроветворение в печени. а) Очаги экстрамедулярного кроветворения эритробластического типа. б) В очагах эритробласты различной степени зрелости. в) Оксифильные нормобласты в просвете синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а) $\times 300$, б) $\times 500$, в) $\times 1200$.



Таким образом, у больного выявлено сочетанное поражение печени, обусловленное, с одной стороны, наличием очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке, а с другой стороны – лекарственное поражение печени на фоне проведения химиотерапии, направленной на уничтожение этих очагов. АМАМ2-положительный ПБЦ, выставленный на основании достоверных

критериев, также мог быть индуцирован приемом цитостатических препаратов. Единственным способом ведения данного пациента является продолжение химиотерапии под прикрытием препаратов УДХК для снижения токсичности цитостатиков, а также динамическое наблюдение с целью возможной коррекции диагностических представлений о таком сложном сочетанном поражении печени.

Литература | References

1. *Vaquez L.* Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante // *C R Soc Biol (Paris)*. – 1892. – N44. – P. 384–388.
2. *Najean Y., Rain J. – D.* Treatment of Polycythemia Vera: The Use of Hydroxyurea and Pipobroman in 292 Patients Under the Age of 65 Years // *Blood*. – 1997. – Vol. 90, N9. – P. 3370–3377.
3. *Dameshek W.* Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes // *Blood*. – 1951. – N6. – P. 372–375.
4. Polycythemia Treatment. A Panel Discussion // *Blood*. – 1968. – Vol. 32, N3. – P. 483–506.
5. *James C., Ugo V., Le Couedic J. – P. et al.* A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera // *Nature*. – 2005. – Vol. 434, N7037. – P. 1144–1148.
6. *Kralovics R., Teo S. – S., Buser A. S. et al.* Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2 // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 3374–3376.
7. *Levine R. L., Wadleigh R., Cools J. et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis // *Cancer Cell*. – Vol. 7, N4. – P. 387–397.
8. *Vardiman J. W., Harris N. L., Brunning R. D.* The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. – 2002. – Vol. 100. – P. 2292–2302.
9. *Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A. et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, N5. – P. 937–951.
10. *Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С.* Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза // *Вестник Гематологии*. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 44–78.
11. *Berlin N.* Diagnosis and classification of polycythemia // *Semin Hematol*. – 1975. – Vol. 12. – P. 339–351.
12. *Saini K. S., Patnaik M. M., Tefferi A.* Polycythemia vera-associated pruritus and its management // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 40, N9. – P. 828–834.
13. *Steinman H. K., Kobza-Black A., Greaves W. et al.* Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge // *British Journal of Dermatology*. – 1987. – Vol. 116, N3. – P. 329–333.
14. *Van Genderen, Perry J. J., Michiels J. J.* Erythromelalgia: A Pathognomonic Microvascular Thrombotic Complication in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera // *Semin Thromb Hemost*. – 1997. – Vol. 23, N04. – P. 357–363.
15. *Torgano G., Mandelli C., Massaro P. et al.* Gastrointestinal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori* // *British Journal of Haematology*. – 2002. – Vol. 117, N1. – P. 198–202.
16. *Golovanova E.V., Petrakov A. V.* Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in chronic diseases of the liver // *Ter arkh* – 2011. – Vol. 83, N2. – P. 33–39.
17. *Гусева С. А., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М., Гончаров Я. П.* Истинная полицитемия. – Киев, СПб: Логос, 2009. – 405 с.
18. *Демидова А. В., Коцюбинский Н. Н., Мазуров В. И.* Эритремия и вторичные эритроцитозы. – СПб: Изд-во СПбМАПО, 2001. – 228 с.
19. *Mavrogiani D., Viniou N., Michali E. et al.* Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy as a single agent in polycythemia vera and essential thrombocythemia: N- and K-ras mutations and microsatellite instability in chromosomes 5 and 7 in 69 patients // *Int J Hematol*. – 2002. – Vol. 75, N4. – P. 394–400.
20. *Cervantes F., Passamonti F., Barosi G.* Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR// ABL-negative myeloproliferative disorders // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, N5. – P. 905–914.
21. *Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al.* Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, N1. – P. 22–33.
22. *Shikhbabaeva D., Shuvaev V., Martynkevich I. et al.* Polycythemia Vera – Analysis of Diagnostic and Treatment Results on Population Level // *ELN Frontiers Meeting October 16–19, 2014, Berlin, Germany*. – 2014. – P. 36.
23. *Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. et al.* Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N20. – P. 4829–4833.
24. *Finazzi G., Barbui T.* How I treat patients with polycythemia vera // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, N12. – P. 5104–5111.