



**СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ**

**CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA**

**Материалы II конференции
«Актуальные вопросы диагностики
и лечения Ph-негативных и Ph-
позитивных миелопролиферативных
заболеваний» (15–16 марта 2019 г.,
ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России, Москва)**

**Materials of the II Conference “Current
Issues of Diagnosis and Treatment
of Ph-Negative and Ph-Positive
Myeloproliferative Neoplasms”
(March 15–16, 2019; National Research
Center for Hematology, Moscow)**

*А.Л. Меликян¹, А.Г. Туркина¹, И.Н. Суборцева¹,
Е.Ю. Челышева¹, А.М. Ковригина¹, В.А. Шуваев²,
В.В. Байков³, О.Ю. Виноградова^{4,5,6}, С.М. Куликов¹,
А.Н. Петрова¹, А.В. Быкова¹, А.-П.А. Пошивай²,
Ю.Ю. Власова³, М.М. Чукавина⁷, О.Д. Сердюк⁸,
К.В. Наумова⁹, Н.Т. Сиordia¹⁰, Н.С. Лазорко¹⁰,
Р.В. Грозов¹⁰, Э.И. Мулло¹¹, А.С. Максимова¹²,
О.М. Сендерова¹³, О.В. Каня¹³, М.С. Фоминых^{2,25},
Д.И. Шихбабаева⁴, Е.А. Белякова¹⁴, И.С. Мартынкевич²,
Л.Б. Полушкина², М.Н. Зенина², Е.В. Ефремова²,
В.И. Ругаль², Л.П. Папаян², Н.Е. Корсакова²,
О.Ю. Матвиенко², Е.Б. Сырцева¹⁵, С.В. Гаппоев¹⁶,
М.В. Барабанщикова³, М.О. Иванова³, К.Д. Капланов¹⁷,
Е.С. Рогова⁹, К.Б. Тризна¹⁸, А.С. Жевняк¹⁹,
О.Е. Очирова²⁰, А.А. Шахаева²⁰, А.С. Лямкина²¹,
И.П. Михно²², Ю.Б. Черных²³, Т.В. Чуданова²³,
И.Н. Контиевский²³, Н.Н. Глонина²⁴, М.В. Бурундукова²²*

*AL Melikyan¹, AG Turkina¹, IN Subortseva¹,
EYu Chelysheva¹, AM Kovrigina¹, VA Shuvaev²,
VV Baikov³, OYu Vinogradova^{4,5,6}, SM Kulikov¹,
AN Petrova¹, AV Bykova¹, A-PA Poshivai², YuYu
Vlasova³, MM Chukavina⁷, OD Serdyuk⁸, KV Naumova⁹,
NT Siordiia¹⁰, NS Lazorko¹⁰, RV Grozov¹⁰, EI Mullo¹¹,
AS Maksimova¹², OM Senderova¹³, OV Kanya¹³,
MS Fominykh^{2,25}, DI Shikhbabaeva⁴, EA Belyakova¹⁴,
IS Martynkevich², LB Polushkina², MN Zenina²,
EV Efremova², VI RugaI², LP Papayan², NE Korsakova²,
OYu Matvienko², EB Syrtseva¹⁵, SV Gappoev¹⁶,
MV Barabanshchikova³, MO Ivanova³, KD Kaplanov¹⁷,
ES Rogova⁹, KB Trizna¹⁸, AS Zhevnyak¹⁹, OE Ochirova²⁰,
AA Shakhayeva²⁰, AS Lyamkina²¹, IP Mikhno²²,
YuB Chernykh²³, TV Chudanova²³, IN Kontievskii²³,
NN Glonina²⁴, MV Burundukova²²*

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁵ ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁶ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁷ ГБУЗ МО «Коломенская ЦРБ», ул. Октябрьской революции, д. 318, Коломна, Московская область, Российская Федерация, 140401

⁸ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

¹ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³ RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁴ SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁵ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

⁶ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

⁷ Kolomenskaya Central Regional Hospital, 318 Oktyabrskoi revolyutsii str., Kolomna, Moscow Region, Russian Federation, 140401

⁸ Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova str., Krasnodar, Russian Federation, 350040

⁹ Samara State Medical University, 165b Karla Marksa pr-t, Samara, Russian Federation, 443086

- ⁹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Карла Маркса, д. 165б, Самара, Российская Федерация, 443086
- ¹⁰ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341
- ¹¹ ГБУЗ МО «Чеховская районная больница № 2», ул. Гагарина, д. 37, Чехов, Московская область, Российская Федерация, 142300
- ¹² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16», ул. Гагарина, д. 121, Казань, Российская Федерация, 420039
- ¹³ ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница», микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049
- ¹⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015
- ¹⁵ КГБУЗ «Красноярская межрайонная городская больница № 7», ул. Академика Павлова, д. 4, Красноярск, Российская Федерация, 660003
- ¹⁶ КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», ул. Партизана Железняка, д. 3д, Красноярск, Российская Федерация, 660022
- ¹⁷ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138
- ¹⁸ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ул. Ивана Черных, д. 96, Томск, Российская Федерация, 634063
- ¹⁹ ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», ул. Ивана Черных, д. 96, стр. 9, Томск, Российская Федерация, 634063
- ²⁰ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, ул. Павлова, д. 12, Улан-Удэ, Российская Федерация, 670031
- ²¹ ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091
- ²² ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051
- ²³ ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110
- ²⁴ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева», ул. Краснодарская, д. 9, Хабаровск, Российская Федерация, 680009
- ²⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7-9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034
- ¹⁰ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341
- ¹¹ Chekhov Regional Hospital No. 2, 37 Gagarina str., Chekhov, Moscow Region, Russian Federation, 142300
- ¹² Municipal Clinical Hospital No. 16, 121 Gagarina str., Kazan, Russian Federation, 420039
- ¹³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Yubileinyi microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049
- ¹⁴ II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015
- ¹⁵ Krasnoyarsk Interdistrict Municipal Hospital No. 7, 4 Akademika Pavlova str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660003
- ¹⁶ Krasnoyarsk Pathology Bureau, 3d Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022
- ¹⁷ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138
- ¹⁸ Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 Ivana Chernykh str., Tomsk, Russian Federation, 634063
- ¹⁹ Pathology Bureau, 96 Ivana Chernykh str., Tomsk, Russian Federation, 634063
- ²⁰ NA Semashko Republican Clinical Hospital, 12 Pavlova str., Ulan-Ude, Russian Federation, 670031
- ²¹ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091
- ²² Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630051
- ²³ NF Vladimirkii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110
- ²⁴ SI Sergeev Clinical Hospital No. 1, 9 Krasnodarskaya str., Khabarovsk, Russian Federation, 680009
- ²⁵ Saint Petersburg State University, 7-9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

Публикация содержит материалы докладов, представленных на II конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения Rh-негативных и Rh-позитивных миелопролиферативных заболеваний», которая состоялась 15–16 марта 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва). Цель конференции — профессиональное общение врачей-клиницистов, специализирующихся на лечении миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), и научных экспертов в данной сфере, обмен мнениями по внедрению современных методов диагностики и лечения Rh-позитивных и Rh-негативных МПЗ. Тематика сообщений охватывала широкий спектр редких и нестандартных клинических ситуаций. Особенно важной была возможность их детального обсуждения при панельной дискуссии, а также в формате интерактивных сессий. Такой формат конференции

ABSTRACT

The publication contains materials of the reports presented at the II Conference “Current Issues of Diagnosis and Treatment of Ph-Negative and Ph-Positive Myeloproliferative Neoplasms” held from 15 to 16 March 2019 at the National Research Center for Hematology (Moscow). The conference was organized to enable professional communication of the clinicians specializing in the treatment of myeloproliferative neoplasms (MPN), and the researchers in the related fields as well as to allow the exchange of views on the implementation of current diagnosis and treatment methods in Ph-negative and Ph-positive MPNs. Reports covered a wide range of rare and non-standard settings. Of particular importance was the opportunity to debate them in detail at panel discussions and interactive sessions. This format of the conference allowed to provide expert opinions in the present publication. It emphasizes the importance of com-

позволил привести в настоящей публикации мнения экспертов. Подчеркивается важная роль комплексной диагностики МПЗ с использованием морфологического исследования трепанобиоптатов костного мозга и проведения молекулярно-генетических исследований. Исходя из этого, второй день конференции был посвящен тщательному разбору морфологических характеристик представленных случаев по материалам трепанобиоптатов костного мозга.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, хронический миелоидный лейкоз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, тромбоз, *JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*, секвенирование нового поколения, руксолитиниб.

Получено: 30 сентября 2019 г.

Принято в печать: 5 марта 2020 г.

Для переписки: Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru

Для цитирования: Меликян А.Л., Туркина А.Г., Суборцева И.Н. и др. Материалы II конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения Ph-негативных и Ph-позитивных миелопролиферативных заболеваний» (15–16 марта 2019 г., ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва). Клиническая онкогематология. 2020;13(2):199–231.

plex diagnosis in MPN using morphological examination of bone marrow core biopsy samples and molecular genetic testing. Accordingly, the second day of the conference was devoted to a thorough analysis of the morphological characteristics of the cases presented and based on bone marrow core biopsy samples.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, chronic myeloid leukemia, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, thrombosis, *JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*, next-generation sequencing, ruxolitinib.

Received: September 30, 2019

Accepted: March 5, 2020

For correspondence: Irina Nikolaevna Subortseva, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru

For citation: Melikyan AL, Turkina AG, Subortseva IN, et al. Materials of the II Conference “Current Issues of Diagnosis and Treatment of Ph-Negative and Ph-Positive Myeloproliferative Neoplasms” (March 15–16, 2019; National Research Center for Hematology, Moscow). Clinical oncohematology. 2020;13(2):199–231 (In Russ).



СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	202
ВВЕДЕНИЕ	202
1. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ	203
2. ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ	208
3. КЛАССИЧЕСКИЕ PH-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	209
3.1. Трудности диагностики классических Ph-негативных МПЗ	209
3.2. Особенности клинического течения первичного миелофиброза	211
3.3. Лечение МПЗ	216
3.4. Тромботические осложнения у больных МПЗ	218
3.5. МПЗ и беременность	222
4. ГРУППА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	224
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	229

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АллоТГСК — трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток	ОМЛ — острые миелоидные лейкозы
АФС — антифосфолипидный синдром	ПГО — полный гематологический ответ
аХМЛ — атипичный хронический миелолейкоз	ПМФ — первичный миелофиброз
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ПЦО — полный цитогенетический ответ
БК — бластный криз	ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени
БМО — большой молекулярный ответ	ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
БЦО — большой цитогенетический ответ	РБЛ — ремиссия без лечения
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	СО — синдром отмены
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование
ГКС — глюкокортикостероиды	ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз
ИЛ — интерлейкин	ХНЛ — хронический нейтрофильный лейкоз
ИП — истинная полицитемия	ХФ — хроническая фаза
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ	ЧАЭС — Чернобыльская атомная электростанция
ИТК2 — ингибиторы тирозинкиназ второго поколения	ЭКГ — электрокардиография
КТ — компьютерная томография	ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия
ЛДГ — лактатдегидрогеназа	ЭФГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание	DIPSS — Международная динамическая прогностическая шкала
МДС — миелодиспластический синдром	ELTS — шкала долгосрочной выживаемости EUTOS
МДС-КС-Т — МДС с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом	EUTOS — Европейское исследование лечения и исходов
МО — молекулярный ответ	FISH — флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
МПЗ — миелопролиферативное заболевание	HLA — система человеческих лейкоцитарных антигенов
МПЗн — МПЗ, неклассифицируемое	IPSET — Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии
МРТ — магнитно-резонансная томография	IPSS — Международная прогностическая шкала
МЦО — малый цитогенетический ответ	MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците
НМГ — низкомолекулярный гепарин	MCV — средний объем эритроцита
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства	MIPSS — Международная мутационная прогностическая шкала
ОАК — общий анализ крови	NGS — секвенирование нового поколения
ОВ — общая выживаемость	

ВВЕДЕНИЕ

II конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения Rh-негативных и Rh-позитивных миело-пролиферативных заболеваний» успешно прошла 15–16 марта 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва).

Конференция представляет собой мероприятие для профессионального общения врачей-клиницистов, специализирующихся на лечении миело-пролиферативных заболеваний (МПЗ), и научных экспертов в данной сфере. Конференция проводится с участием представителей ведущих центров Российской Федерации, разрабатывающих стандарты диагностики и лечения, инновационные технологии и способствующие их внедрению в широкую клиническую практику. По общему мнению участников, это заслуживающая внимания площадка для обмена мнениями по внедрению современных методов диагностики и лечения Rh-позитивных и Rh-негативных МПЗ. В докладах были представлены результаты наблюдательных исследований и состояние регистров по интересующим нозологическим формам. Основой рассмотрения в рамках конференции служили клинические наблюдения гематологов из федеральных центров и региональных

клиник. С учетом того, что во многих сообщениях обсуждались редкие и нестандартные клинические ситуации, особенно важной была возможность их детального разбора при панельной дискуссии, а также в формате интерактивных сессий. В составе экспертного комитета присутствовали национальные лидеры в области клинической гематологии, молекулярной, патоморфологической диагностики. Особое внимание уделялось комплексной диагностике МПЗ с использованием морфологического исследования трепанобиоптатов костного мозга и проведения молекулярно-генетических исследований. Второй день конференции был посвящен тщательному разбору морфологических характеристик представленных случаев по материалам трепанобиоптатов костного мозга вместе с коллегами-патологоанатомами из регионов. Под руководством проф. А.М. Ковригиной и проф. В.В. Байкова встреча экспертов проведена в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Авторы настоящей публикации сочли целесообразным издать материалы конференции в формате представления клинических наблюдений и комментариев экспертов к ним.

1. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

В докладе заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва) **С.М. Куликова** «Социальные параметры как независимые факторы прогноза выживаемости больных ХМЛ» проанализирована взаимосвязь социально-демографических факторов с общей выживаемостью (ОВ) по данным Российского регистра больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Анализ охватил период наблюдения с 1999 по 2014 г. и включал более 8000 записей в электронной базе данных. При проведении однофакторного анализа значимыми факторами прогноза 10-летней ОВ оказались возраст, группа риска по шкале долгосрочной выживаемости EUTOS (ELTS), а также образование и семейное положение.

Интересен тот факт, что высшее образование и семейное положение «женат/замужем» сохраняли свое положительное прогностическое значение в отношении выживаемости вне зависимости от возрастной группы и прогностической группы ELTS, что было подтверждено в многофакторном анализе. При учете конкурирующих причин смерти (от ХМЛ или других причин) установлено, что образование и семейное положение являются значимыми и для летальности только от ХМЛ. В результирующем многофакторном анализе летальности у больных ХМЛ эти социально-демографические факторы были сопоставимы с прогностическим риском по ELTS (рис. 1). При анализе региональных особенностей указанных факторов в Москве и Санкт-Петербурге по сравнению с другими регионами значимых различий ОВ не установлено.

Как подчеркнул сам автор, тезис о том, что «умная жена продлевает жизнь», мог бы быть лейтмотивом этого доклада. Действительно, учитывая, что терапия у больных ХМЛ проводится ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) для приема внутрь ежедневно, постоянно, в течение многих лет, приверженность к лечению лежит в основе эффективности воздействия на лейкозный клон при ХМЛ. В свою очередь, факторы, влияющие на приверженность к лечению больных ХМЛ, могут быть тесно связаны с образом жизни и социально-демографической ситуацией конкретного пациента [1, 2]. В заключение автор представил выводы о том, что образование и семейное положение являются важными независимыми предикторами длительности жизни пациентов с ХМЛ, сопоставимыми по значимости с известными прогностическими шкалами, например ELTS. Учитывая, что эти факторы могут меняться во времени, автор подчеркнул целесообразность сбора информации об этих изменениях в проспективных исследованиях у больных ХМЛ.

Докладчиками из ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России» (Санкт-Петербург) **А.-П.А. Пошивай** и **В.А. Шуваевым** представлено описание клинического наблюдения, на примере которого обсуждались значение дополнительных хромосомных аномалий при ХМЛ и роль цитогенетического исследования в их выявлении.

Пациент с ХМЛ, хроническая фаза (ХФ), группа низкого риска по Sokal, получал иматиниб по 400 мг/сут

в первой линии лечения. Через 3 мес. у пациента установлены факторы риска неудачи терапии в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [3]: Ph-хромосома в 80 % метафаз по данным стандартного цитогенетического исследования (СЦИ). После увеличения дозы иматиниба до 600 мг/сут восстановления Ph-негативного кроветворения не наблюдалось: Ph-хромосома выявлялась в 100 % метафаз при повторном СЦИ через 7 мес. лечения, экспрессия *BCR-ABL* составляла 4,279 %. Из нежелательных явлений терапии у пациента отмечалась негематологическая токсичность в виде периорбитальных отеков, диареи III степени, а также гематологическая токсичность: нейтропения III–IV степени, тромбоцитопения II степени.

В связи с нейтропенией прием иматиниба прервали и назначили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) с положительным эффектом. По данным гистологического исследования костного мозга, отмечалось неравномерное распределение миелоидной ткани в костномозговых ячейках. В части из них костный мозг был гипоплазированным с признаками отека, в других — гиперклеточным. Количество мегакариоцитов увеличено с формированием плотных и неплотных скоплений среди клеток миелоидной ткани. Отмечался выраженный полиморфизм ядер.

В связи с цитогенетической и молекулярной резистентностью к иматинибу пациент переведен на вторую линию терапии ИТК — нилотиниб в дозе 800 мг/сут. Через 7 мес. у пациента был достигнут малый цитогенетический ответ (МЦО): Ph-хромосома в 40 % метафаз,

Фактор	ОР	p (критерий χ^2)
Семейное положение «женат/замужем»	0,616	0,0025
Семейное положение «не женат/не замужем»	0,577	0,0286
Высшее образование	0,621	0,0012
Высокий риск по ELTS	2,662	< 0,0001
Промежуточный риск по ELTS	1,523	0,0060

Фактор	Максимальное ОР
Риск по ELTS	2,6
Семейное положение	1,7
Образование	1,6

- «Вес» социально-демографических факторов сравним с риском по ELTS
- Нет время-зависимого влияния всех факторов

Рис. 1. Роль клиничко-демографических факторов в прогнозе летальности больных хроническим миелоидным лейкозом по результатам многофакторного анализа

ELTS — шкала долгосрочной выживаемости EUTOS; ОР — отношение рисков.

Fig. 1. The role of clinical and demographic factors in mortality prognosis of chronic myeloid leukemia patients based on the results of multivariate analysis

ELTS — EUTOS long-term survival score; ОР — hazard ratio.

по данным СЦИ. Ввиду сохраняющейся нейтропении IV степени был перерыв в лечении, назначался Г-КСФ. Доза нилотиниба снижена до 600 мг/сут, цитопения не развивалась. Однако через год терапии нилотинибом установлена потеря МЦО: Ph-хромосома выявлялась в 100 % метафаз.

В связи с резистентностью ко второй линии терапии пациент был включен в клиническое исследование. Через 3 мес. лечения третьей линии в рамках клинического исследования у пациента выявлялась Ph-хромосома в 50 % клеток, при этом в 23 % Ph-негативных клеток обнаружена моносомия хромосомы 7. По данным литературы, выявление моносомии хромосомы 7 в Ph-негативных клетках при ХМЛ сопряжено с более высоким риском развития нейтропении III–IV степени. При этом для выживаемости у данной категории пациентов большее значение имеет достижение большого цитогенетического ответа (БЦО), а не только факт выявления моносомии 7 [4].

Авторы доклада представили суммарную информацию по этапам терапии у данного пациента (рис. 2) и вынесли для дискуссии вопросы о дальнейшей тактике ведения больного, включая терапию ИТК или трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Особо отмечалась необходимость обобщения подобных редких клинических ситуаций в целях разработки оптимальных рекомендаций.

Клиническое наблюдение необычного прогрессирования ХМЛ представлено Ю.Ю. Власовой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург). Диагноз ХФ ХМЛ, группа низкого риска, установлен у пациента в возрасте 38 лет. Через 6 мес. лечения иматинибом в дозе 400 мг/сут отмечена неудача терапии: Ph-хромосома в 70 % метафаз, уровень *BCR-ABL* составил 10,37 %; через 12 мес. уровень *BCR-ABL* — 14,318 %. Основным нежелательным яв-

нием, которое делало невозможным прием иматиниба в постоянном режиме и требовало частых перерывов в лечении, была гематологическая токсичность — нейтропения IV степени. Всего за 1,5 года лечения прием иматиниба прерывался 8 раз.

Пациент был переведен на вторую линию лечения нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Однако при использовании нилотиниба цитопения прогрессировала: развивалась нейтропения IV степени, анемия II–III степени, тромбоцитопения III–IV степени.

Проведено рестадирирование, констатирована фаза акселерации ХМЛ. В миелограмме отмечены гипоклеточный костный мозг, сужение гранулоцитарного и эритроидного ростков, мегакариоциты не выявлялись. Определялись умеренные признаки дизэритропоэза, выраженный дисгранулопоэз, 1,2 % бластных клеток в костном мозге. По результатам гистологического исследования трепанобиоптата в большинстве лакун костного мозга выявлена картина аплазии и фиброза стромы I–II степени. СЦИ было неинформативным из-за отсутствия митозов. Одновременно с высокой экспрессией *BCR-ABL* p210 определялся транскрипт *BCR-ABL* p190 (0,0121 %). Маркеры МПЗ *JAK2*, *CALR*, *MPL* отсутствовали. Отмечалась высокая экспрессия *EVI* (15 %; норма 0–10 %) и *WT1* (1375 %; норма 0–50 %).

По данным литературы, установлена прогностически неблагоприятная роль цитопений и фиброза костного мозга у больных ХМЛ на фоне лечения ИТК. При этом отмечается, что фиброз костного мозга может развиваться как проявление поздней обратимой токсичности терапии высокими дозами иматиниба при ХМЛ. Механизм индуцированной иматинибом анемии неясен. Обсуждается дополнительное ингибирующее действие иматиниба на сигнальные пути, опосредованные *c-Kit*, что приводит к подавлению кроветворения.

По результатам HLA-типирования пациента потенциальных полностью и частично совместимых доноров в российском и международном регистрах не найдено. Пациенту запланирована трансплантация костного мозга от гаплоидентичного родственного донора.

Важным фактором для выбора оптимальной тактики ведения больных ХМЛ является сопутствующая патология. В докладе А.Н. Петровой (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ) речь шла о длительном наблюдении (в течение 16 лет) больной с ХМЛ, у которой сохранялся глубокий молекулярный ответ (МО) на фоне терапии иматинибом по 400 мг/сут в течение 8 лет. Возраст пациентки на момент обращения за консультацией 67 лет, сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе, язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит, распространенный остеохондроз позвоночника, остеоартроз, состояние после тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы (за 4 года до обращения). В связи с развитием у пациентки левосторонней нижнедолевой пневмонии с массивным гидротораксом (объем жидкости до 2 л) выполнены пункция и дренирование плевральной полости. Проявления дыхательной недостаточности были купированы.



Рис. 2. Этапы терапии у пациента с резистентным течением хронического миелолейкоза и моносомией хромосомы 7 в Ph-негативных клетках

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Fig. 2. Treatment phases in a patient with therapy-resistant chronic myeloid leukemia and monosomy of chromosome 7 in Ph-negative cells

Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor.

Выполнялась торакоскопия с биопсией ткани легкого для исключения злокачественного процесса, учитывая анамнез пациентки. При гистологическом исследовании ткани легкого элементов злокачественного роста не обнаружено. Выявлено гранулематозное воспаление, соответствующее саркоидозу. КТ показала очагово-интерстициальное поражение легких в сочетании с увеличением внутригрудных лимфатических узлов. Установлен диагноз медиастинально-легочной формы саркоидоза. Пациентке была рекомендована терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

В этот период иматиниб отменен, больная включена в протокол клинической апробации по наблюдению ХМЛ в ремиссии без лечения (РБЛ), учитывая глубокий и стабильный МО. Считается, что иммунные механизмы вносят определенный вклад в сохранение РБЛ при ХМЛ. Возможное влияние приема ГКС на сохранение РБЛ у пациентки было трудно предсказать. Кроме того, риск декомпенсации другой сопутствующей патологии при длительном приеме ГКС на тот момент оценивался как значительный. Учитывая, что дыхательная функция стабилизировалась, неспецифические и специфические лабораторные признаки активности саркоидоза отсутствовали, а также принимая во внимание вероятность спонтанных ремиссий при саркоидозе, была выбрана тактика динамического наблюдения без ГКС на фоне продолжающегося перерыва в приеме иматиниба.

Глубокий МО сохранялся: BCR-ABL не определялся (чувствительность ПЦР 4,5–5,0 Ig). Необходимости возобновления приема иматиниба не было. Однако через 11 мес. наблюдения в статусе РБЛ у пациентки появились клинические и лабораторные признаки активности саркоидоза. По данным КТ отмечалась отрицательная динамика в состоянии легочной ткани. Назначено лечение метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут. В течение 12 мес. удалось добиться стабилизации состояния пациентки и положительной динамики клинических, рентгенологических и лабораторных показателей. Декомпенсации сопутствующей патологии не наблюдалось. В течение почти 2 лет после отмены иматиниба сохранялся глубокий МО.

Другой клинической особенностью этой пациентки со множественной сопутствующей патологией было развитие артралгии через 1 мес. после отмены иматиниба с вовлечением крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей.

Мышечно-скелетный синдром, включающий в себя артралгию, миалгию, оссалгию, который развивается примерно у 20–30 % больных ХМЛ после отмены ИТК, известен под названием «синдром отмены» (СО) [5]. СО наиболее часто имеет умеренную степень выраженности и спонтанно регрессирует в течение нескольких недель или месяцев, в некоторых случаях требуется симптоматическая терапия (НПВС, ГКС) или возобновление приема ИТК. Механизм СО недостаточно изучен. В некоторых исследованиях описана повышенная частота развития СО у пациентов с имеющимися заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что отмечалось также у данной пациентки.

Максимальная выраженность СО (II степени) отмечалась у пациентки через 6 мес. после отмены

иматиниба. Применение НПВС имело лишь частичный эффект. Однако наблюдалось быстрое купирование артралгии на фоне применения ГКС по поводу саркоидоза. При снижении дозы ГКС вновь появлялась артралгия I степени. Полное исчезновение СО было констатировано к 24 мес. отмены иматиниба, терапия ГКС в тот период уже была завершена.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении у пожилой пациентки с ХМЛ и множественной сопутствующей патологией длительная терапия иматинибом позволила достичь стабильного глубокого МО и перевести ее в фазу наблюдения без терапии ИТК. Патологический процесс в легких потребовал дифференциальной диагностики и назначения ГКС, что позволило купировать как проявления саркоидоза, так и СО после отмены иматиниба.

Докладчиком из ГБУЗ МО «Коломенская ЦРБ» **М.М. Чукавиной** в интерактивной сессии представлено клиническое наблюдение длительного течения ХМЛ у пациента в возрасте 55 лет на момент диагноза, который был ликвидатором аварии на ЧАЭС. Впервые хроническое МПЗ у пациента было заподозрено в 2010 г. на основании числа лейкоцитов $34 \times 10^9/\text{л}$, умеренно выраженного миелоцитарного сдвига, спленомегалии (селезенка выступает на 3 см из-под реберной дуги). Около 2 лет после выявления первых изменений в общем анализе крови (ОАК) пациент не обращался к гематологу, лечился самостоятельно травмами. При повторном обращении обнаружены гематологические изменения, соответствующие фазе акселерации ХМЛ (определены как поздняя ХФ на тот период). Уровень лейкоцитов составлял $123 \times 10^9/\text{л}$, отмечался выраженный миелоцитарный сдвиг, бластные клетки в крови 23 %, нарастание спленомегалии. Пунктат костного мозга был малоклеточным, определялась базофилия (14 %). Диагноз ХМЛ был подтвержден цитогенетическим исследованием, при котором выявлена Ph-хромосома.

Пациенту проводилась терапия иматинибом по 400 мг/сут. Через 3 мес. получен МЦО, доза иматиниба увеличена до 600 мг/сут. В течение года терапии иматинибом удалось добиться только БЦО (Ph-хромосома в 25 % метафаз), мутаций BCR-ABL не выявлено.

Во второй линии лечения пациент получал дазатиниб по 100 мг/сут, однако через полгода терапии произошел цитогенетический рецидив: Ph-хромосома в 100 % метафаз. Увеличение дозы дазатиниба до 140 мг было малоэффективным. Наилучший ответ (МЦО) впоследствии был утерян, однако сохранялся полный гематологический ответ (ПГО) в течение 5 лет терапии дазатинибом. На фоне лечения отмечалась нейтропения II–III степени, анемия I степени. Мутации BCR-ABL не выявлены. Потенциальных родственных доноров костного мозга у пациента не было, возраст больного составлял 62 года к моменту завершения терапии дазатинибом.

В третьей линии терапии был назначен бозутиниб через 6 лет лечения дазатинибом, однако в связи с непереносимостью бозутиниба (боль в животе, лихорадка) через 3 мес. пациент был переведен на нилотиниб в дозе 800 мг/сут, которую продолжал получать в течение последних месяцев. Отмечалась удовлетворительная переносимость нилотиниба, сохранялся ПГО, планировалось контрольное СЦИ.

Таким образом, представлено наблюдение пациента (ликвидатора аварии на ЧАЭС) с фазой акселерации ХМЛ в течение 9 лет, который не получал терапии в первые 2 года после выявления первых признаков ХМЛ, что закономерно привело к резистентному течению заболевания с ограниченной эффективностью ИТК.

Доклад **О.Д. Сердюк** (ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» МЗ Краснодарского края) посвящен актуальной проблеме — развитию поздних нежелательных явлений терапии ИТК второго поколения (ИТК2) при ХМЛ. У пациентки с ХФ ХМЛ и общей длительностью заболевания 16 лет, которая получала терапию иматинибом в первой линии, полный цитогенетический ответ (ПЦО) был достигнут только после увеличения дозы препарата с 400 до 800 мг/сут. Однако впоследствии отмечены потеря ПЦО и ПГО, высокий уровень BCR-ABL, обнаружена мутация M351T. Перевод на дазатиниб в дозе 100 мг/сут во второй линии лечения позволил добиться значительного уменьшения опухолевой массы, достигнут глубокий МО (МО4 — молекулярный ответ с уровнем BCR-ABL < 0,01 % IS). На 4-м году терапии дазатинибом впервые отмечен односторонний плевральный выпот с одышкой, потребовавший выполнения плевральной пункции с эвакуацией жидкости (рис. 3). Учитывая глубокий МО, было принято решение об отмене дазатиниба и наблюдении без терапии. Обсуждалась тактика дальнейшего ведения пациентки с учетом возможности наблюдения в РБЛ с молекулярным мониторингом и необходимости смены ИТК при возобновлении терапии в случае потери большого молекулярного ответа (БМО).

Важность детального обследования больных ХМЛ перед сменой терапии с целью оценить сопутствующую патологию и минимизировать возможные нежелательные явления лечения обсуждалась в докладе **К.В. Наумовой** (ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ) в интерактивной сессии. У пациента 42 лет с ХФ ХМЛ и субоптимальным ответом на терапию иматини-

бимом не был достигнут БМО за 2,5 года наблюдения, несмотря на повышение дозы иматиниба с 400 до 600 мг/сут. Обсуждался вопрос о целесообразности перевода на ИТК2 и выборе ИТК с учетом представленных данных дополнительного обследования, включая ЭКГ и биохимический анализ крови, а также результатов оценки минимальной остаточной болезни в динамике. В дискуссии подчеркивалась важность мониторинга уровня BCR-ABL в лабораториях, стандартизованных по Международной шкале (IS).

Доклад, представленный **Н.Т. Сиordia** (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург), касался редкого клинического наблюдения: миелоидный вариант бластного криза (БК) ХМЛ, который был диагностирован в дебюте заболевания у пожилого пациента на основании данных гемограммы, миелограммы, трепанобиопсии, цитохимического исследования и иммунофенотипирования клеток костного мозга. Кариотип пациента при СЦИ был нормальным, однако при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) костного мозга обнаружен ген BCR-ABL. По результатам молекулярно-генетического анализа выявлен транскрипт BCR-ABL p190, а также высокий уровень WT1 и BAALC. Диагностировано поражение ЦНС при цитологическом анализе ликвора. Пациенту проводили химиотерапию в сочетании с ИТК (курс FLAG и дазатиниб по 140 мг/сут), интратекальные введения противоопухолевых препаратов. Достигнута ремиссия ХМЛ, химерный транскрипт BCR-ABL p190 не определялся.

В связи с тяжелой сопутствующей патологией (ишемическая болезнь сердца [ИБС], атеросклероз, нарушения ритма), отсутствием потенциальных доноров, невозможностью выполнения аллотГГСК была продолжена терапия дазатинибом по 140 мг/сут. Однако через 4 мес. прием препарата прекращен в связи с нежелательными явлениями (диарея, отечный синдром). В гемограмме повышено число бластных клеток, констатирован рецидив заболевания. Параллельно диагностирован экстрамедуллярный рецидив по данным исследования спинномозговой жидкости. Однако BCR-ABL p190 не наблюдался, BCR-ABL при FISH-исследовании костного мозга также не обнаружен. Определялась высокая экспрессия WT1, и впервые выявлен новый молекулярный маркер в костном мозге — CBFb-MYH11. Диагноз на этом этапе был переформулирован на следующий: острый миелоидный лейкоз, BCR-ABL-, CBFb-MYH11 inv(16)+ с поражением ЦНС по типу нейрорлейкоза. После интратекального введения метотрексата, цитарабина, ГКС достигнута санация ликвора. Однако терапия иматинибом и высокими дозами цитарабина была неэффективной, сопровождалась токсическими эффектами и клинической симптоматикой обострения сопутствующих заболеваний (фибрилляция предсердий). После курса малыми дозами цитарабина в сочетании с азацитидином получен эффект в виде снижения числа бластных клеток до 11 % в костном мозге и до 8 % в периферической крови.

Автором доклада были представлены данные литературы, касающиеся дифференциальной диагностики БК ХМЛ в дебюте заболевания и Rh-положительного ОМЛ. Учитывая, что оба этих состояния крайне

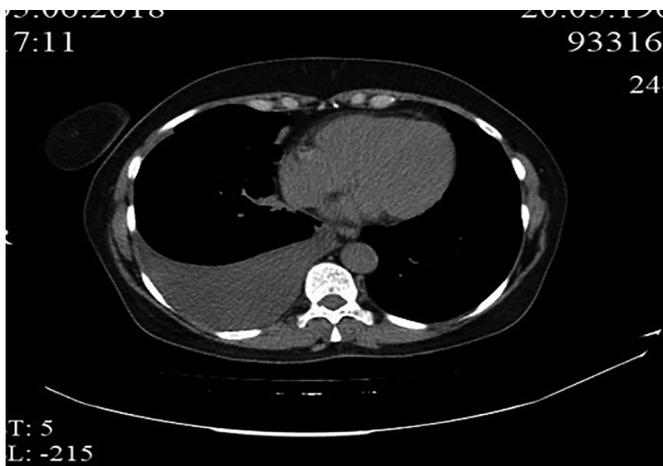


Рис. 3. Компьютерная томограмма у пациента с хроническим миелолейкозом и плевральным выпотом на фоне терапии дазатинибом

Fig. 3. CT scan of a patient with chronic myeloid leukemia and pleural effusion on dasatinib therapy

редкие, детальное описание каждого такого случая представляется важным, что особо отмечалось экспертами и участниками панельной дискуссии.

Другой случай БК в дебюте ХМЛ был доложен **Э.И. Мулло** (ГБУЗ МО «Чеховская районная больница № 2») в рамках интерактивной сессии. У молодого пациента с БК ХМЛ в дебюте заболевания (вариант М0) проведен курс химиотерапии «7+3» в сочетании с дазатинибом 140 мг/сут. На фоне продолжающейся терапии дазатинибом удалось получить не только клинико-гематологическую ремиссию, но и глубокий МО. Экспрессия *BCR-ABL* через полгода терапии дазатинибом не определялась, что позволило рассматривать вопрос о проведении аллотГСК у этого пациента.

В докладе **А.С. Максимовой** (ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16», Казань) на интерактивной сессии был представлен случай сочетанной патологии у больного ХМЛ. За 2 года до диагностирования ХМЛ пациенту выполнено оперативное вмешательство и проводились курсы химиотерапии по поводу рака толстой кишки (Т3N0M0). После установления ХФ ХМЛ и начала терапии иматинибом у пациента отмечалась длительная токсичность в виде диареи I–II степени. Доза иматиниба повышена с 400 до 600 мг/сут, что позволило получить БМО в течение 2 лет терапии. Обсуждался вопрос о возможной связи нежелательных явлений с применением иматиниба, целесообразности смены терапии на ИТК2.

Редкое клиническое наблюдение сочетания двух МПЗ, Ph-позитивного и Ph-негативного, представлено в докладе **А.В. Быковой** (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ). В литературе за последние 10 лет имеются описания нескольких десятков случаев ХМЛ с молекулярными маркерами *JAK2V617F* и *BCR-ABL*. По разным данным, их частота составляет 2–4 %. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ зарегистрировано 8 случаев МПЗ с сочетанием *BCR-ABL* и маркеров Ph-негативного МПЗ (*JAK2/CALR*) за 6-летний период наблюдения.

Механизм возникновения двух патологических клонов изучается. Нерешенным остается вопрос о том, происходят ли клоны из разных гемопоэтических стволовых клеток или оба события имеют место в одной клетке. Другой вопрос: является ли данное сочетание одним заболеванием с двумя клонами или это два разных МПЗ? Тактика терапии таких нетипичных случаев окончательно не разработана.

Диагноз ХФ ХМЛ у пациентки был установлен в 2001 г. В течение 2 лет проводилась терапия интерфероном-α, на фоне которого сохранялся только полный гематологический ответ, цитогенетического ответа не получено. Далее проводилась терапия иматинибом 400–600 мг/сут. В течение 4 лет цитогенетический ответ не получен. При терапии дазатинибом 100–140 мг/сут в течение 3 лет наилучший достигнутый ответ — МЦО. Учитывая отсутствие сиблингов, переведена на третью линию терапии нилотинибом. При терапии нилотинибом 800 мг/сут в течение 6 лет наилучший ответ был БЦО (Ph-позитивные клетки в 23 % метафаз).

На 6-м году применения нилотиниба в ОАК отмечались тромбоцитоз с числом тромбоцитов до 500–700 × 10⁹/л, повышение уровня гемоглобина (155–160 г/л), эритроцитов (до 5,4 × 10⁹/л). Выявлена

мутация E275K в гене *BCR-ABL*. Больная продолжала лечение нилотинибом в дозе 800 мг/сут. При контрольном СЦИ на 7-м году терапии нилотинибом впервые констатирован ПЦО. При этом в Ph-негативном клоне выявлена трисомия хромосомы 8. Обнаружены две мутации *BCR-ABL*: E275K и ранее не выявлявшаяся H396R; уровень транскрипта *BCR-ABL* p210 составил 3,9 %.

Полученные результаты исследований не укладывались в картину ремиссии ХМЛ. Отсутствие ПГО при достижении ПЦО стало причиной дополнительного диагностического поиска. По результатам гистологического исследования костного мозга выявлены изменения, характерные для эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация *JAK2V617F* (аллельная нагрузка 20 %).

Учитывая новые данные, исследованию подвергнут сохраненный биологический материал пациента. В трепанобиоптате отмечалось омоложение гранулоцитарного ростка, нарушение зональности промежуточных и зрелых форм, число мегакариоцитов повышено, преимущественно за счет микроформ, определялись единичные мегакариоциты с атипичной морфологией. Ретроспективный анализ позволил также определить наличие *JAK2V617F* в образцах крови за 5 лет до данного диагностического поиска. В динамике отмечалось постепенное увеличение аллельной нагрузки с 1 до 37 %, при этом уровень *BCR-ABL* имел тенденцию к снижению или росту на разных этапах терапии ИТК (рис. 4).

Учитывая выявленные изменения, у пациентки с ХМЛ констатировано наличие второго МПЗ — ЭТ *JAK2V617+*. В связи с отсутствием HLA-совместимого донора пациентке продолжена терапия нилотинибом (доза препарата снижена до 400 мг/сут) в сочетании

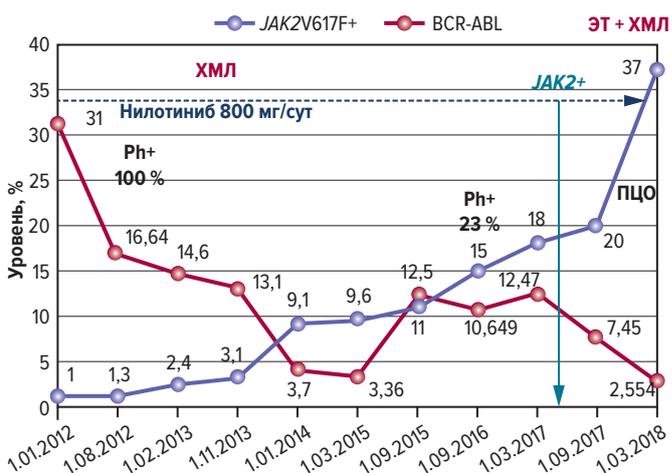


Рис. 4. Кинетика уровней транскрипта *BCR-ABL* и мутации *JAK2V617F* у пациентки с сочетанием Ph-позитивного и Ph-негативного миелопролиферативных заболеваний

ПЦО — полный цитогенетический ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Fig. 4. Kinetics of *BCR-ABL* transcript levels and *JAK2V617F* mutation in a female patient with the combined Ph-positive and Ph-negative myeloproliferative neoplasms

ПЦО — complete cytogenetic response; ХМЛ — chronic myeloid leukemia; ЭТ — essential thrombocythemia.

с гидроксимочевинной по 500–1000 мг/сут. На фоне проводимой терапии была получена полная клинико-гематологическая ремиссия (уровень BCR-ABL 4 % и JAK2V617 20 %). В плане дальнейшего лечения рассматривалось применение интерферона- α в сочетании с ИТК.

Особенность данного случая заключалась в обнаружении мутации JAK2V617F у пациентки с ХМЛ, длительно наблюдавшейся и получавшей терапию ИТК. Rh-негативный клон был обнаружен на 17-м году лечения, но ретроспективный анализ показал неуклонный рост аллельной нагрузки JAK2V617F. У пациентки длительное время сохранялся ПГО, не произошло прогрессирования в продвинутые фазы заболевания и не развился фиброз костного мозга. На поздних сроках терапии ИТК был получен ПЦО. Возможно, феномен «пролиферативной конкуренции» двух клонов вносил свой вклад в нетипичное течение Rh-негативного и Rh-позитивного заболеваний у этой пациентки.

Представленные данные говорят о том, что при несоответствии молекулярного и клинико-гематологического ответов у больных ХМЛ/МПЗ целесообразно проведение дополнительных исследований: трепанобиопсии, молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск маркеров, характерных для другого МПЗ. При выявлении второго МПЗ рекомендуется лечение, направленное на оба клона (ИТК, интерферон- α , гидроксикарбамид и др.). Необходимо дальнейшее исследование ретроспективных данных и проведение проспективных исследований, включающих подобные наблюдения.

Доклад **Д.И. Шихбабаевой, О.Ю. Виноградовой** (ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва) посвящен проблеме выбора терапии ХМЛ при рецидивирующей токсичности ИТК. Диагноз ХФ ХМЛ, группа низкого прогностического риска Sokal, был установлен у пациента 39 лет на основании характерной клинико-гематологической картины. Диагноз подтвержден результатами цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Из сопутствующих заболеваний у пациента в анамнезе была язвенная болезнь желудка вне обострения, дискинезия желчных путей.

После начала применения иматиниба по 400 мг/сут в первой линии терапии в течение 2 нед. был получен ПГО. Однако на 3-й неделе лечения по данным биохимического анализа крови выявлен быстрый рост печеночных аминотрансфераз до IV степени, в коагулограмме отмечалось снижение протромбинового индекса до 48 %. Иматиниб был отменен, пациенту про-

водилась инфузионная и гепатопротективная терапия в условиях стационара. При детальном обследовании с консультацией гепатолога были исключены гепатиты В, С, обнаружены гетерозиготное носительство гена наследственного гемохроматоза HFE (187 C>G)het и незначительная гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов фолатного цикла MTHFR(677 C>T)het и MTRR (66 A>G)het. Констатирован острый лекарственно-индуцированный гепатит (гепатоцеллюлярное повреждение).

После отмены иматиниба у пациента отмечалась потеря ПГО, проводилась терапия гидроксимочевинной, однако она не позволяла адекватно контролировать показатели гемограммы, наблюдался рост уровня тромбоцитов в течение 3 нед. После нормализации уровня аминотрансфераз через 3 нед. назначен дазатиниб по 100 мг/сут во второй линии терапии на фоне продолжающегося приема гепатопротекторов. Выбор препарата обосновывался в т. ч. его низкой гепатотоксичностью. Однако через 3 нед. приема дазатиниба у пациента был вновь отмечалось значительное повышение уровня аминотрансфераз, соответствующее III степени токсичности. Дазатиниб был отменен, уровень аминотрансфераз постепенно нормализовался.

Учитывая повторную перекрестную гепатотоксичность III–IV степени на фоне иматиниба и дазатиниба, пациент был включен в клиническое исследование нового отечественного ИТК третьего поколения (I фаза). Согласно предварительной информации, сведений по гепатотоксичности нового препарата еще недостаточно. Через 2 нед. терапии препаратом в рамках клинического исследования у пациента восстановился ПГО, который ранее был утрачен после отмены дазатиниба. На фоне терапии новым ИТК явлений гепатотоксичности выше I степени не отмечалось, что позволило продолжить лечение в постоянном режиме. В результате получен глубокий МО через 6 мес. лечения, который сохранялся в дальнейшем.

Таким образом, общая длительность заболевания составила чуть более года, однако за этот период у пациента отмечалось два эпизода гепатотоксичности III–IV степени на фоне двух линий терапии. В докладе обращалось особое внимание на тот факт, что гепатотоксичность при терапии ИТК может в некоторых случаях носить молниеносный характер, что диктует необходимость обязательного биохимического контроля лабораторных показателей в первые месяцы лечения. Доступность использования различных ИТК, а также возможность участия больных ХМЛ в клинических исследованиях с применением новых препаратов расширяют выбор лечебных опций, что позволяет получить оптимальный ответ.

2. ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Один из докладов посвящен редкой патологии — гиперэозинофильному синдрому, который является диагнозом исключения и требует многоступенчатого диагностического поиска. Клиническое наблюдение представлено **Н.С. Лазорко** и **Р.В. Грозовым** (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург).

В возрасте 23 лет у пациента был установлен неспецифический язвенный колит. В течение года диагноз был пересмотрен в пользу болезни Крона в соответствии с результатами гистологического исследования толстой кишки (илеоколит, хроническое рецидивирующее течение с тотальным поражением

кишечника). Проводилась местная терапия 5-аминосалициловой кислотой и ГКС, выполнена аллогенная трансплантация мезенхимных стволовых клеток костного мозга. Выявлена внутригрудная лимфаденопатия, данных за туберкулез не получено, заподозрен саркоидоз. Продолжена системная терапия 5-аминосалициловой кислотой, ГКС и азатиоприном с положительным эффектом.

На 4-м году терапии в ОАК впервые выявлена абсолютная эозинофилия с нарастанием в динамике до 69 % (на 7–8-м году наблюдения), которая сопровождалась выраженной потливостью и эпизодами лихорадки с повышением температуры тела до 40 °С. Симптоматика разрешалась на фоне терапии ГКС. Однако при отмене ГКС симптомы вновь возвращались. Кроме того, у пациента появились биохимические признаки синдрома цитолиза и холестаза: повышение уровня аминотрансфераз до 2–3 норм, а также уровня γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. С целью оценить связь выявленных изменений с проводимой терапией и исключить специфическое поражение выполнена повторная фиброколоноскопия. По результатам гистологического исследования биоптата слизистой оболочки толстой кишки элементов опухолевого роста и данных в пользу лимфомы не получено. Морфологическая картина изменений в слизистой оболочке толстой кишки соответствовала таковой при болезни Крона.

По данным ЭКГ выявлены признаки дисплазии створок митрального и трикуспидального клапанов, пролапса митрального клапана, митральная и трикуспидальная недостаточность I степени. При КТ органов грудной полости очагово-инфильтративных изменений, лимфаденопатии не установлено. Отмечалась лимфаденопатия в области ворот печени, гипоспления, гипоплазия левой почки. При ПЭТ/КТ выявлены единичные яремные и глубокие лимфатические узлы шеи с признаками умеренного повышения метаболизма глюкозы, гиперметаболизм в стенке поперечной ободочной кишки.

При детальном обследовании данных за гельминтоз не получено. Иммунохимическое исследование крови и скрининг системных заболеваний соединительной ткани не выявили каких-либо особен-

ностей. Маркеры клональных эозинофилий PDGFRA/FIP1L1/CHIK2 4q12, FGFR1 8p11, PDGFRB 5q32-33, а также маркер ХМЛ BCR-ABL p210 не обнаружены.

В миелограмме: резкое увеличение популяции эозинофилов (до 40 %) со сдвигом до эозинофильных миелоцитов; часть эозинофилов с эозинофильно-базофильными гранулами; сужение гранулопоэза, эритропоэза; достаточное количество и активность мегакариоцитов. По результатам гистологического исследования определялась картина нормоклеточного костного мозга без морфологических признаков МПЗ или лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ).

Таким образом, у пациента были исключены причины реактивной эозинофилии, отсутствовали данные в пользу клонального МПЗ или ЛПЗ, не подтверждалось поражение внутренних органов. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению МПЗ с эозинофилией [6] в таких случаях устанавливается диагноз идиопатической гиперэозинофилии. Трудности диагностики в обсуждаемом наблюдении заключались в определении генеза эозинофилии, предположительно вторичного.

Авторы обсудили роль эозинофильного колоние-стимулирующего фактора интерлейкина-5 (ИЛ-5) в патогенезе эозинофилий и подчеркнули роль эозинофильных белков в поражении эндотелия сосудов, развитии васкулитов и тромбозов. Учитывая появление в последние годы специфических моноклональных антител к ИЛ-5, которые блокируют присоединение ИЛ-5 к рецептору на поверхности эозинофилов, знание патогенеза эозинофилий и, соответственно, достоверный диагноз становятся особенно актуальными. Такой подход позволяет проводить высокоэффективную терапию, в т. ч. с применением таргетных препаратов.

В настоящее время препараты этого класса реслизумаб и бенрализумаб используются в рамках клинических исследований у пациентов с эозинофильной астмой и гиперэозинофильным синдромом. Меполизумаб уже зарегистрирован в России для терапии тяжелой эозинофильной астмы и доступен на благотворительной основе для пациентов с рефрактерностью к другим препаратам.

3. КЛАССИЧЕСКИЕ Rh-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Трудности диагностики классических Rh-негативных МПЗ

Классические Rh-негативные МПЗ отличаются разнообразием клинических проявлений. На начальных стадиях различные нозологические формы в группе Rh-негативных МПЗ имеют сходные характеристики. Лабораторные данные, в т. ч. молекулярно-генетические исследования, результаты инструментальных и морфологических исследований сами по себе имеют диагностическую ценность. Однако нозологическая форма Rh-негативного МПЗ может быть установлена только на основании комплексной оценки клинических, лабораторных, включая молекулярно-генетические, и морфологических характеристик. Диагностика МПЗ в случае отсутствия молекулярно-генетических

маркеров заболевания (мутации генов *JAK2*, *MPL*, *CALR*) должна базироваться на морфологических особенностях трепанобиоптата костного мозга с учетом клинических проявлений и результатов лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, эритропоэтин сыворотки).

Представленные клинические наблюдения расширяют знания об особенностях течения Rh-негативных МПЗ и демонстрируют трудности диагностики заболевания, особенно на начальных этапах, еще при отрицательных результатах молекулярно-генетических исследований.

Е.В. Ефремова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич и Л.Б. Полушкина (ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Пе-

тербург») совместно с **Е.А. Беляковой** (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург) представили клинический случай диагностики ЭТ с отсутствием мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Цель данной презентации — оценка важности проведения расширенного генетического обследования у больных с Ph-негативными МПЗ и отсутствием драйверных мутаций, обсуждение тактики терапии с учетом возраста, результатов обследования.

Пациентка, 1971 года рождения. Тромбоцитоз, анемия впервые выявлены в январе 2008 г. (эритроциты $3,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 105 г/л, MCH 31,8 пг, MCV 95,2 фл, тромбоциты $508 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,1 \times 10^9/л$). Обследование с целью уточнить причину изменений в ОАК не проводилось. К гематологу обратилась в 2012 г. ОАК: лейкоциты $10,54 \times 10^9/л$, тромбоциты $508 \times 10^9/л$. При молекулярно-генетическом исследовании мутация *JAK2V617F* не обнаружена. УЗИ органов брюшной полости: селезенка $103 \times 43 \times 72$ мм, печень не увеличена. Выполнено исследование костного мозга. При гистологическом исследовании выявлены признаки, характерные для ЭТ. На основании проведенного обследования установлен диагноз ЭТ (*JAK2V617F*-негативный вариант). Начата терапия интерфероном α -2b с положительным эффектом в виде снижения и поддержания числа тромбоцитов на уровне 500 – $600 \times 10^9/л$. Длительность лечения составила 2 года. Переносимость удовлетворительная. Однако обследование, проведенное в марте 2015 г., выявило повышенное число тромбоцитов в ОАК (эритроциты $4,30 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л, тромбоциты $1862 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,1 \times 10^9/л$). Проведена смена терапии на гидроксикарбамид с индивидуальным подбором дозы (в зависимости от показателей ОАК). Достигнута полная гематологическая ремиссия.

В сентябре 2018 г. пациентка обратилась в РосНИИГТ. На момент обращения сохранялся частичный гематологический ответ на фоне самостоятельной отмены терапии в течение 3 мес. (эритроциты $3,99 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 134 г/л, тромбоциты $497 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$). Мутации в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL* не обнаружены. Выполнено исследование трепанобиоптата костного мозга, картина в котором в наибольшей степени соответствовала ЭТ. Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга не выявило хромосомных aberrаций (кариотип 46,XX) [7].

МПЗ относятся к так называемым клональным заболеваниям, которые начинаются с одного или нескольких изменений в ДНК одной единственной стволовой клетки в костном мозге. Выявление маркеров клональности служит диагностическим критерием. Учитывая молекулярно-генетические особенности данного клинического наблюдения, проведено секвенирование нового поколения (NGS). Выявлены мутации генов *IDH1* 48,1 %, *KIT* 50 % (экзон 20), *SETBP1* 55,8 %, *SF3B1* 50,4 %, *KIT* 32,6 % (экзон 17).

Докладчики делают вывод, что отсутствие драйверных мутаций не исключает наличия Ph-негативных МПЗ. Подтверждение клональности — один из краеугольных камней диагностики. Расширение возможностей генетических методов исследования

позволяет улучшить диагностику и определение прогноза у больных МПЗ.

С целью продемонстрировать трудности диагностики Ph-негативных МПЗ рассмотрен тройной негативный вариант ЭТ. Докладчики: **О.М. Сендерова**, **О.В. Кня** (ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница»).

Пациентка, 1953 года рождения, длительное время предъявляла жалобы на слабость, быструю утомляемость. С 2012 г. в ОАК отмечалось появление анемии, увеличение СОЭ. С 2016 г. наблюдался лейкоцитоз, тромбоцитоз. В связи с изменениями в гемограмме проведено обследование. Онкологический поиск не подтвердил наличия солидного злокачественного новообразования. При исследовании белковых фракций крови и мочи парапротеинемия, парапротеинурия не выявлялись. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалии не обнаружено.

Пациентка длительное время наблюдалась у профильных специалистов по поводу сопутствующей патологии. Кардиолог: гипертоническая болезнь II стадии (коронарный атеросклероз с кальцинированными бляшками, атеросклероз брахиоцефальных артерий с формированием бляшек с признаками начального стеноза). Нарушение ритма по типу частой наджелудочковой экстрасистолии. Хроническая сердечная недостаточность I степени, функциональный класс 1–2. Эндокринолог: эндемический зоб I степени, эутиреоз. Нарушение толерантности к глюкозе. Аллерголог: смешанная бронхиальная астма (атопическая, аспириновая), легкое персистирующее контролируемое течение. Хронический аллергический персистирующий ринит, ремиссия. Непереносимость НПВС. Проктолог: хронический геморрой с осложнениями в виде рецидивирующих кровотечений.

Проводилась терапия сопутствующих заболеваний: ингаляционные ГКС, местные препараты кромоглициевой кислоты, бронхолитики (при обострении), антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины.

К гематологу пациентка направлена в 2017 г. В ОАК сохранялись анемия легкой степени, тромбоцитоз, увеличение СОЭ (эритроциты $3,98 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 108 г/л, лейкоциты $9,09 \times 10^9/л$, тромбоциты $777 \times 10^9/л$, СОЭ 34 мм/ч). Проведено молекулярно-генетическое исследование. Мутации в генах *JAK2* (экзон 14), *CALR*, *MPL* не выявлены. Относительная экспрессия гена *BCR-ABL* не определялась.

Дифференциальная диагностика проводилась между МПЗ и вторичным тромбоцитозом [8]. С диагностической целью выполнено исследование костного мозга. Обнаруженные изменения в трепанобиоптате возможны при ЭТ. Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга не выявило хромосомных aberrаций (кариотип 46,XX) [7].

Таким образом, установлены диагноз ЭТ, промежуточный риск развития артериальных тромбозов по шкале IPSET (возраст более 60 лет, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний), железодефицитная анемия легкой степени вследствие геморроя, осложненного кровотечениями.

За время обследования отмечалось повышение числа тромбоцитов до $1335 \times 10^9/л$. С целью снизить

риск тромботических осложнений назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг/сут.

Контрольное обследование проведено в феврале 2019 г. В ОАК сохранялись умеренная анемия, увеличение СОЭ, тромбоцитоз (эритроциты $3,94 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 107 г/л, тромбоциты $711 \times 10^9/л$, СОЭ 32 мм/ч). УЗИ органов брюшной полости спленомегалии не выявило. Проведено повторное исследование костного мозга. При гистологическом исследовании костный мозг нормоклеточный (с учетом возрастной нормы), трехростковый. Гранулоцитарный росток представлен элементами созревающего и промежуточного пулов в равном соотношении. Эритроидный росток представлен небольшими скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда. Мегакариоциты в несколько увеличенном количестве, расположены разрозненно, мелкого, среднего и крупного размеров с атипией. Степень ретикулинового фиброза MF-0.

В экспертной оценке клинических наблюдений принимали участие д-р мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р биол. наук И.С. Мартынкевич, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова. На обсуждение представлено 2 клинических наблюдения тройного негативного МПЗ. Известно, что мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике Ph-негативных МПЗ с другими миелоидными неоплазиями, а также вторичными эритроцитозами и тромбоцитозами. Однако в 10 % наблюдений не удается выявить драйверную мутацию. Подобные случаи представляют определенные трудности для диагностики. Клиническая картина, морфологические характеристики МПЗ все же позволяют установить диагноз. Следует помнить, что при ЭТ, истинной полицитемии (ИП) и первичном миелофиброзе (ПМФ) обнаруживаются мутации и других генов, которые не являются строго специфичными для Ph-негативных МПЗ: *TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. [9]. В клиническом наблюдении, описанном Е.В. Ефремовой и соавт., проведено NGS, что дало возможность выявить дополнительные молекулярные события (мутации генов *IDH1*, *KIT* экзон 20, *SETBP1*, *SF3B1*, *KIT* экзон 17). Наличие указанных мутаций позволяет не только с уверенностью говорить о диагнозе, но и определяет прогноз. Дополнительные молекулярные события являются неблагоприятными факторами риска в отношении ОВ, прогрессирования заболевания с развитием миелофиброза, трансформации в острый лейкоз. Пациентке, наблюдающейся в Иркутске (клинический случай, представленный О.М. Сендеровой), также можно рекомендовать NGS для определения дополнительных молекулярных событий.

Тактика лечения МПЗ (ЭТ) основывается на классификации групп риска. Пациентка, представленная О.М. Сендеровой, относится к группе высокого риска тромботических осложнений согласно шкале, предложенной R. Marchioli, и к группе промежуточного риска развития артериальных тромбозов по шкале IPSET [10, 11]. В связи с этим больная нуждается в проведении профилактики тромбоэмболических осложнений. Согласно национальным клиническим рекомендациям, все пациенты с ЭТ должны получать

ацетилсалициловую кислоту. Однако в данном случае назначение ацетилсалициловой кислоты невозможно из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии (бронхиальной астмы, требующей медикаментозной коррекции). Постмаркетинговые исследования антиагрегантного препарата клопидогрел показали случаи развития бронхоспазма. Частота этого нежелательного явления неизвестна. Этой пациентке клопидогрел не может быть рекомендован вследствие риска обострения бронхиальной астмы. В последние годы разработаны и проведены клинические исследования, внедрены в практику новые антикоагулянты, такие как пероральные формы прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат) и прямые антагонисты фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). Дозировка пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений подбирается индивидуально с учетом показателей коагулограммы.

3.2. Особенности клинического течения первичного миелофиброза

МПЗ являются хроническими, медленно прогрессирующими заболеваниями. К.Б. Тризна (ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница») и А.С. Жевняк (ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», Томск) представили описание длительного наблюдения ПМФ от ранней до фиброзной стадии. Цель демонстрации — оценить динамику клинического течения и патоморфологических изменений при ПМФ, обсудить тактику ведения пациентов с фиброзной стадией заболевания.

Пациент, 46 лет. В ноябре 2006 г. при плановом медицинском осмотре в ОАК выявлен тромбоцитоз (гемоглобин 142 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $1327 \times 10^9/л$). Размеры селезенки в пределах нормы — 115×45 мм. Выполнена трепанобиопсия костного мозга. Согласно гистологическому заключению по трепанобиоптату дифференциальная диагностика проводилась между ЭТ и префиброзной стадией ПМФ.

Установлен клинический диагноз МПЗ, ранняя стадия. В связи с высоким тромбоцитозом января 2007 г. начата терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг/сут. В ОАК от февраля 2007 г. отмечалось снижение числа тромбоцитов до $649 \times 10^9/л$. Циторедуктивная терапия продолжена в прежней дозировке. В ОАК от апреля 2007 г. повышено число тромбоцитов ($903 \times 10^9/л$). Ситуация расценена как недостаточная эффективность терапии гидроксикарбамидом. В связи с этим начата комбинированная терапия (гидроксикарбамид 1000 мг/сут и интерферон α -2b 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю). Проводилась симптоматическая терапия ацетилсалициловой кислотой 250 мг через день.

С октября 2009 г. с учетом сохранения тромбоцитоза (тромбоциты $507 \times 10^9/л$), сдвига в лейкоцитарной формуле до бластных клеток (2 %) и наметившейся спленомегалии (УЗИ органов брюшной полости: селезенка 135×67 мм) доза гидроксикарбамида увеличена до 1500 мг/сут, терапия интерфероном α -2b в прежней дозе и ацетилсалициловой кислотой продолжена. Пациент переносил лечение удовлетворительно, сохранялся ПГО.

В феврале 2012 г. проведено контрольное исследование костного мозга. Гистологическое исследование

трепанобиоптата позволило диагностировать префиброзную стадию ПМФ.

Клинический диагноз: ПМФ, низкий риск по международным шкалам IPSS, DIPSS. Принято решение об отмене гидроксикарбамида и продолжении терапии интерфероном α -2b по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю.

С 2017 г. больной отмечает ухудшение состояния (потеря 12 кг массы тела), в ОАК появилась и нарастала анемия (гемоглобин 73 г/л, эритроциты $2,63 \times 10^{12}$ /л), отмечалось увеличение селезенки и печени (правая доля печени 185 мм, селезенка 200×100 мм). В биохимическом анализе крови значительно повышена активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ 1174 МЕ/л), гиперурикемия (мочевая кислота 786 мкмоль/л).

С февраля 2017 г. начаты гемотрансфузии, назначена терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут. В мае 2017 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование: мутация *JAK2V617F* не обнаружена, экспрессия химерного гена *BCR-ABL* 0 %. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проведено в июне 2017 г.: ПМФ, фиброзная стадия.

Таким образом, установлен клинический диагноз: ПМФ, промежуточный-2 риск (DIPSS). В связи с неэффективностью предшествующего лечения гидроксикарбамидом и интерфероном α -2b с октября 2017 г. начата терапия руксолитинибом 30 мг/сут. Через 1 мес. лечения нарастания анемии не отмечалось, число тромбоцитов более 200×10^9 /л, доза руксолитиниба скорректирована до 40 мг/сут.

Учитывая сохраняющуюся трансфузионную зависимость, высокий уровень ферритина (2602 мкг/л), назначен деферазирокс в дозе 1500 мг/сут. В связи с уровнем эритропоэтина более 600 МЕ/мл принято решение о нецелесообразности терапии эритропоэтинами.

В настоящее время проводится терапия руксолитинибом в дозе 40 мг/сут. ОАК: гемоглобин 67 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 251×10^9 /л, бластные клетки 4 %, миелоциты 3 %, метамиелоциты 7 %, палочкоядерные 12 %, сегментоядерные 38 %, эозинофилы 1 %, базофилы 5 %, лимфоциты 24 %, моноциты 6 %. Селезенка выступает из-под реберной дуги на 2 см. Сохраняется зависимость от гемотрансфузий. Продолжена хелаторная терапия (деферазирокс). Уровень ферритина сыворотки крови 1458 мкг/л.

Планируется проведение аллотГСК.

В заключение докладчик обращает внимание, что у данного пациента через 1 мес. терапии руксолитинибом в дозе 30 мг/сут получен неполный клинико-гематологический ответ (сохранялась спленомегалия, но размеры селезенки сократились на более чем 50 %). При терапии руксолитинибом в дозе 40 мг/сут дальнейшего снижения гемоглобина не отмечалось; таким образом, нет данных за какие-либо побочные эффекты (токсичность) препарата. Оценка молекулярного ответа не проводилась, т. к. исходно мутация *JAK2V617F* не обнаружена.

Данное клиническое наблюдение было прокомментировано экспертом-патологом **д-ром биол. наук А.М. Ковригиной**. Нередко дифференциальная диагностика ПМФ на фиброзной стадии и посттромбоцитомического миелофиброза затруднена в связи

отсутствием первичных (в дебюте заболевания) трепанобиоптатов костного мозга. Около 15–20 % подобных наблюдений представляют собой сложные для диагностики случаи. В данном клиническом наблюдении имеются все гистологические препараты, включая этап первичной диагностики (2006 г.). Это позволяет с уверенностью высказаться о характере процесса начиная с 2006 г. Исходно имелись все морфологические характеристики, позволяющие диагностировать раннюю стадию ПМФ (гиперклеточность костного мозга, особенности гистоархитектоники и морфологическая характеристика мегакариоцитарного ростка, ретикулиновый фиброз MF-1). Дальнейшее наблюдение (2012 и 2017 гг.) отражает этапы формирования фиброзной стадии ПМФ.

В обсуждении клинического случая приняли участие **канд. мед. наук К.Д. Капланов, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова, канд. мед. наук М.В. Барабанщикова**. В плане диагностики в стандарт обследования включен поиск трех драйверных мутаций (*JAK2*, *MPL*, *CALR*). В данном случае исследовали только мутацию *JAK2V617F*. Она не выявлена. Тем не менее у пациента установлен миелофиброз. Для клинициста не имеет большого значения, ПМФ это или посттромбоцитомический миелофиброз. Необходима оценка прогноза. Согласно прогностической шкале DIPSS, пациент относится к группе промежуточного-2 риска. С учетом возраста (62 года) пациент может рассматриваться как кандидат на аллотГСК. Необходимо комплексное обследование (сердечно-сосудистая, эндокринная системы). Показано выполнение молекулярно-генетических исследований или NGS для выявления мутаций высокого риска. При отсутствии тяжелой сопутствующей патологии, выявлении дополнительных молекулярных поломок есть основания для проведения (планирования) аллотГСК. Пациент должен быть информирован о возможностях, перспективах и рисках аллотГСК.

М.С. Фоминых, Е.А. Белякова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, Л.Б. Полушкина, М.Н. Зенина (ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург) представили наблюдение с неблагоприятным течением ПМФ у молодой пациентки.

У пациентки 1964 года рождения диагноз ПМФ установлен в феврале 2011 г. в возрасте 47 лет. Предъявляла жалобы на тяжесть в левом подреберье. В ОАК выявлены анемия, лейкоцитоз (до $54,7 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз (1231×10^9 /л). Спленомегалия (селезенка +6 см из-под реберной дуги). Мутации *JAK2V617F*, *BCR-ABL* не обнаружены. При цитогенетическом исследовании костного мозга хромосомные aberrации не выявлены. Гистологическое исследование костного мозга на момент диагностики заболевания не выполнялось. Оценка группы риска не проводилась.

С февраля 2011 г. начата терапия гидроксикарбамидом по 500–1500 мг/сут (доза регулировалась с учетом показателей крови). Терапия проводилась с положительным эффектом в виде временной нормализации уровня тромбоцитов и лейкоцитов.

Ухудшение состояния отмечалось с октября 2013 г., когда появилась нарастающая слабость и одышка. В ОАК анемия, тромбоцитоз, лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы до бластных клеток (гемоглобин 72 г/л, лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 571×10^9 /л, бластные клетки 2 %, промиелоциты 4 %, миелоциты 12 %, метамиелоциты 2 %). Спленомегалия (селезенка +8 см из-под реберной дуги). При молекулярно-генетическом исследовании мутации *JAK2V617F*, *BCR-ABL* p190/p210 не обнаружены.

Гистологическое исследование костного мозга (В.И. Ругаль): костные балки утолщены. В лакунах увеличение количества гранулоцитов, мегакариоцитов, последние представлены крупными атипичными клетками. Редукция жировой ткани. При импрегнации серебром выявляются диффузные грубые тяжи пересекающихся ретикулиновых волокон (MF-3), остеосклероз III степени.

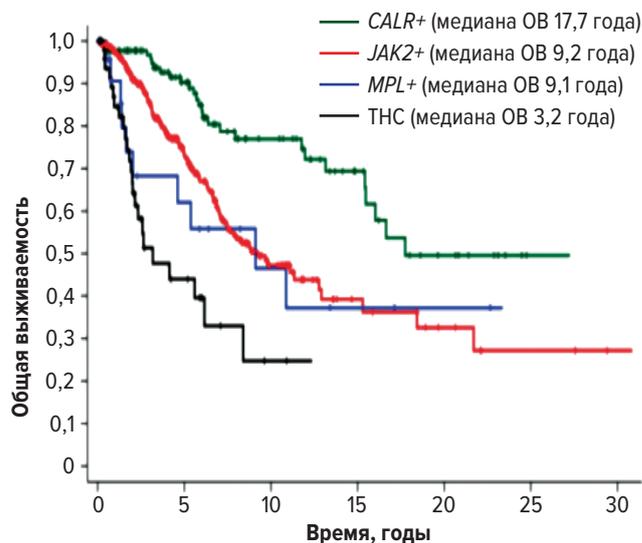
Установлен клинический диагноз: ПМФ, группа промежуточного-2 риска (IPSS, DIPSS). Продолжена терапия гидроксикарбамидом по 500–1000 мг/сут, препаратами эритропоэтина по 40 000 МЕ/нед.

В сентябре 2015 г. отмечалось резкое ухудшение состояния: появление симптомов опухолевой интоксикации, увеличение размеров селезенки (+36 см из-под реберной дуги). В ОАК сохранялись анемия, тромбоцитоз, левый сдвиг лейкоцитарной формулы (эритроциты $2,77 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 97 г/л, тромбоциты 944×10^9 /л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, бластные клетки 3 %, промиелоциты 3 %, миелоциты 6 %, метамиелоциты 5 %). В 2013 г. проведено молекулярно-генетическое исследование крови, обнаружены мутации *ASXL1* (term) и *CALR* (тип 1).

Установлен клинический диагноз: ПМФ, IPSS 3 балла (группа высокого риска), DIPSS 4 балла (группа промежуточного-2 риска), MIPSS 1 балл (группа промежуточного-1 риска).

Докладчики обсуждали работу по изучению влияния драйверных мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL* на клиническое течение, риск прогрессирования и выживаемость пациентов с ПМФ. Из 617 больных 399 (64,7 %) имели мутации *JAK2V617F*, 140 (22,7 %) — *CALR* (экзон 9), 25 (4 %) — *MPL* (W515), а у 53 (8,6 %) пациентов не было мутаций (так называемый тройной негативный ПМФ). Пациенты с мутацией *CALR* имели более низкий риск развития анемии, тромбоцитопении и выраженного лейкоцитоза по сравнению с другими подтипами. У этой категории пациентов также был более низкий риск тромбозов по сравнению с группой *JAK2V617F+*. Напротив, у пациентов с тройным негативным статусом частота исхода в лейкоз была выше по сравнению с наблюдениями *CALR+* или *JAK2+*. Медиана ОБ составила 17,7 года при наличии *CALR*, 9,2 года — при *JAK2*, 9,1 года — при *MPL* и 3,2 года при тройном негативном ПМФ. В многофакторном анализе с поправкой на возраст пациенты с мутацией *CALR* имели лучшие показатели ОБ, чем больные с мутацией *JAK2* или тройным негативным ПМФ (рис. 5). Влияние молекулярных поломок на ОБ не зависело от существующих прогностических систем [12].

Кроме того, ОБ зависит от типа мутаций в гене *CALR* (тип 1 — делеция или тип 2 — инсерция). ОБ была меньше у пациентов с мутациями *CALR*



Пациенты с риском:

<i>CALR+</i>	140	72	37	19	9	1
<i>JAK2+</i>	396	135	39	13	7	3
<i>MPL+</i>	25	10	5	3	2	0
TNC	53	11	2	0	0	0

Рис. 5. Общая выживаемость (ОБ) больных первичным миелофиброзом в группах с драйверными мутациями генов *CALR*, *JAK2*, *MPL* и тройным негативным статусом (ТНС)

Fig. 5. Overall survival (OB) of primary myelofibrosis patients in the groups with *CALR*, *JAK2*, and *MPL* driver mutations and triple negative status (TNC)

типа 2 vs типа 1 (отношение рисков [ОР] 2,5; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,4–4,5; $p = 0,003$). Различия в выживаемости оставались статистически значимыми при коррекции анализа с учетом возраста ($p = 0,047$), выявления мутации *ASXL1* ($p = 0,003$) или *EZH2* ($p = 0,001$). По сравнению со случаями, когда определяется мутация *JAK2V617F* ($n = 309$), выживаемость была лучше у пациентов с *CALR* типа 1 (ОР 0,4; 95% ДИ 0,3–0,5), но не у пациентов с *CALR* типа 2 (ОР 0,9; 95% ДИ 0,5–1,6) (рис. 6). Различия в выживаемости между проанализированными группами пациентов оставались статистически значимыми ($p < 0,01$), когда анализ был скорректирован с учетом возраста, мутаций *ASXL1* или *EZH2* либо прогноза по шкале DIPSS-plus [13].

Прогностическое значение имеют дополнительные молекулярные события, в частности мутация *ASXL1*, что было показано в исследовании с включением 570 пациентов с ПМФ. Лучшие показатели медианы ОБ отмечались у пациентов с *CALR+ASXL1-* (в среднем 10,4 года) и самые короткие у пациентов с *CALR-ASXL1+* (медиана 2,3 года; ОР 5,9; 95% ДИ 3,5–10,0). Пациенты с *CALR+ASXL1+* и *CALR-ASXL1-* имели одинаковые показатели ОБ и были сгруппированы в категорию среднего риска (медиана ОБ 5,8 года; ОР 2,5; 95% ДИ 1,5–4,0) (рис. 7, А). Прогностическая модель, основанная на мутациях *CALR/ASXL1*, не зависит от группы риска по шкале DIPSS-plus ($p < 0,0001$) (рис. 7, Б). Многофакторный анализ показал, что мутационный статус *CALR-ASXL1+* является наиболее значимым неблагоприятным фактором при оценке ОБ [14].

Использование при диагностике совокупной характеристики «наличие драйверной мутации/

JAK2V617F+ vs *CALR+* типа 1, ОР 2,7; 95% ДИ 1,9–3,7; $p < 0,0001$
JAK2V617F+ vs *CALR+* типа 2, ОР 1,1; 95% ДИ 0,6–1,8; $p = 0,840$
CALR+ типа 2 vs *CALR+* типа 1, ОР 2,5; 95% ДИ 1,4–4,5; $p = 0,003$

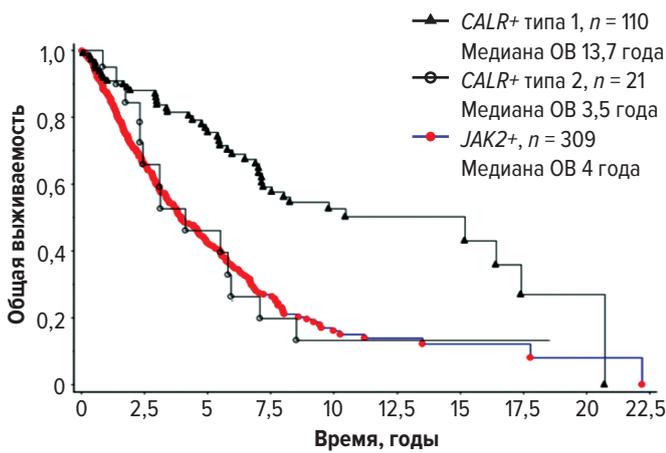


Рис. 6. Общая выживаемость в группах с различными типами мутаций *CALR*

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОБ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Fig. 6. Overall survival (OB) of patients in the groups with different types of *CALR* mutations

95% ДИ — 95% confidence interval; ОБ — overall survival; ОР — hazard ratio.

статус *ASXL1*» позволяет оптимизировать алгоритм определения прогноза течения ПМФ с выделением групп благоприятного (медиана 13,5 года) и неблагоприятного (медиана 5,8 года) прогноза (рис. 8) [15].

С сентября 2015 г. начата терапия руксолитинибом по 20 мг 2 раза в сутки, препаратами эритропоэтина, гемотранфузиями эритроцитной взвеси (с периодичностью 1 раз в 28 дней). Переносимость лечения удовлетворительная, без гематологической и биохимической токсичности. С декабря 2015 г. по май 2018 г. продолжалась терапия руксолитинибом и гидроксикарбамидом

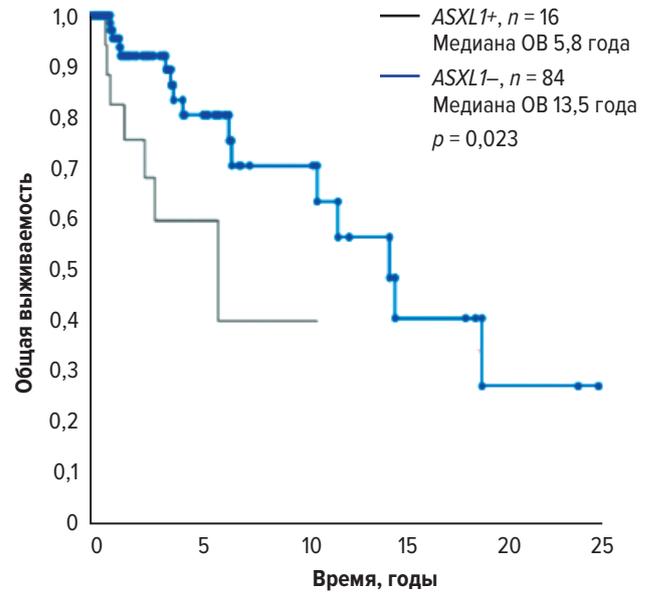


Рис. 8. Общая выживаемость (ОБ) в группах с различными типами мутаций *ASXL1*

Fig. 8. Overall survival (OB) in the groups with different types of *ASXL1* mutations

в связи с лейкоцитозом и тромбоцитозом, что имело положительный эффект в виде уменьшения симптомов опухолевой интоксикации и размеров селезенки (< 50 % от исходного размера после начала терапии).

В феврале 2017 г. выполнено исследование костного мозга. Патоморфологическое заключение: ПМФ, фиброзная/остеосклеротическая стадия.

В мае 2018 г. констатировано прогрессирование заболевания: количество бластных клеток в крови в пределах 10–17 %, в костном мозге — до 9,2 %. С учетом возраста, высокого риска прогрессирования

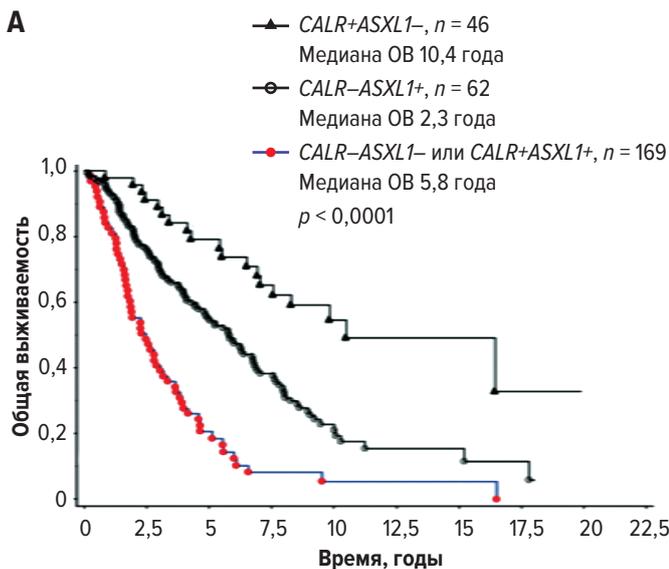
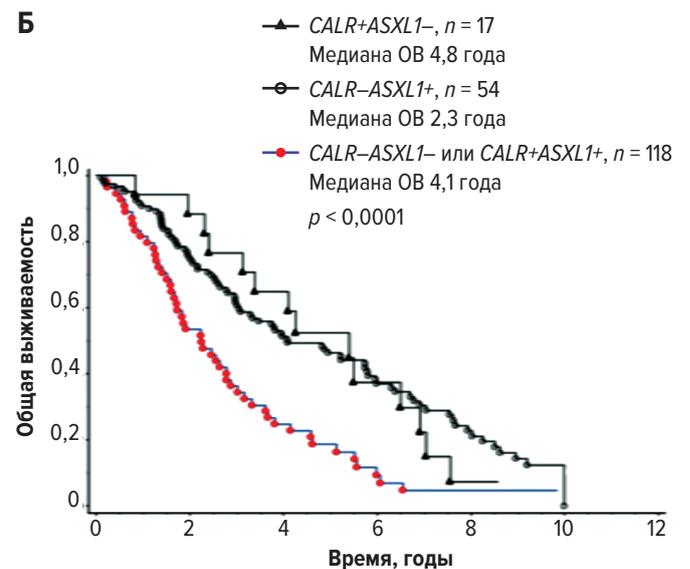


Рис. 7. (А) Общая выживаемость (ОБ) в общей группе с различной комбинацией генетических характеристик *CALR/ASXL1*. (Б) Общая выживаемость в группе высокого риска с различной комбинацией генетических характеристик *CALR/ASXL1*

Fig. 7. (A) Overall survival (OB) of patients in the total group with different combinations of genetic characteristics of *CALR/ASXL1*. (B) Overall survival in the high-risk group with different combinations of genetic characteristics of *CALR/ASXL1*



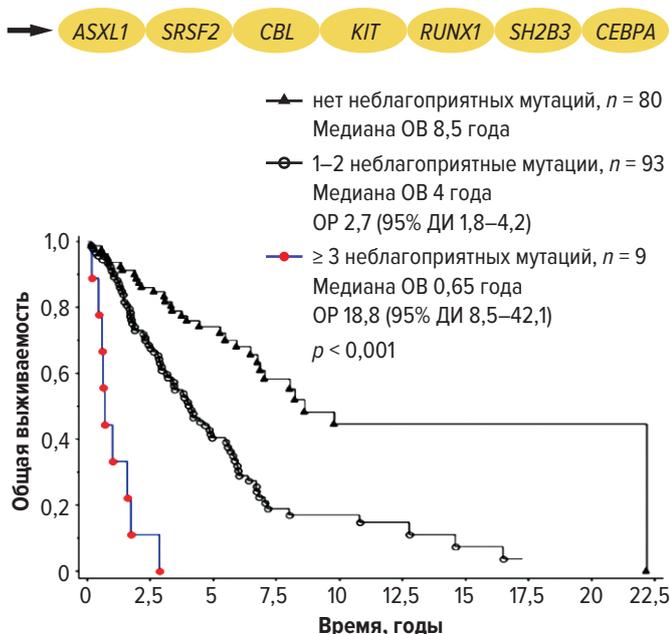


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов при обнаружении неблагоприятных мутаций
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Fig. 9. Overall survival of patients on detection of adverse mutations
95% ДИ — 95% confidence interval; ОВ — overall survival; ОР — hazard ratio.

заболевания обсуждался вопрос о возможности проведения аллоТГСК. По данным типирования в регистре РФ найдено достаточное количество потенциально совместимых доноров.

В связи с высоким риском прогрессирования заболевания с мая по июль 2018 г. проведено 3 курса химиотерапии цитарабином (50 мг п/к 2 раза в сутки, 5 введений) и руксолитинибом (30 мг/сут). На фоне проведенного лечения отмечалось снижение числа бластных клеток до 7 % в крови. Селезенка прежних размеров (+22 см из-под реберной дуги). Переносимость терапии удовлетворительная, установлено уменьшение степени нейтропении с IV до III, купирована анемия на фоне гемокомпонентной заместительной терапии.

По данным обследования в августе 2018 г. констатирована трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ; М2-вариант по Франко-американо-британской классификации). Цитогенетическое исследование костного мозга показало 46,XX [7]. При молекулярно-генетическом исследовании мутации *BCR-ABL* p190/p210, *RUNX1/RUNX1T1* t(8;21), *CBFB/MYH1* inv(16)/t(16;16), *PML/RARA* t(15;17), *FLT3/ITD*, *FLT3/TKD*, *NPM1* не обнаружены.

В связи с прогрессированием основного заболевания, недостаточной эффективностью химиотерапии малыми дозами цитарабина, возможностью проведения в дальнейшем аллоТГСК и сохранением удовлетворительного соматического статуса пациентке назначена терапия гипометилирующими препаратами. С сентября по декабрь 2018 г. проведено 4 курса децитабина (20 мг/м², 5 введений) и руксолитиниба (30 мг/сут непрерывно). После 3-го курса состояние пациентки осложнилось нижнедолевой пневмонией.



Рис. 10. Спленэктомия. Операционный материал

Fig. 10. Splenectomy. Surgical material

Разрешение произошло на фоне антибактериальной терапии. Достигнутый противоопухолевый ответ расценивался как стабилизация.

NGS (проба от сентября 2018 г., после трансформации в ОМЛ): выявлены мутации генов *CALR*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *KIT*, *PDGFRA*.

Согласно данным А. Tefferi и соавт., прогностически неблагоприятные мутации, которые оказывают влияние на ОВ или выживаемость без прогрессирования с развитием вторичного острого лейкоза, включают *ASXL1*, *SRSF2*, *CBL*, *KIT*, *RUNX1*, *SH2B3* и *CEBPA*. Неблагоприятные мутации связаны с худшими показателями ОВ (медиана 3,6 vs 8,5 года; $p < 0,001$) и выживаемости без прогрессирования с развитием вторичного острого лейкоза (7-летний риск: 25 vs 4 %; $p < 0,001$) (рис. 9). Неблагоприятное прогностическое значение в отношении выживаемости не зависит ни от группы риска по шкале DIPSS, ни от мутационного статуса *JAK2/CALR/MPL* [16].

В феврале 2019 г. выполнена экстренная спленэктомия (из-за развития инфаркта селезенки) (рис. 10). Смерть наступила через 3 дня после операции по причине отека легких.

В заключение докладчики подчеркнули, что выявление дополнительных мутаций высокого молекулярного риска методом NGS свидетельствует о крайне неблагоприятном течении ПМФ. Оценка «молекулярного риска» (в т. ч. с применением NGS) должна проводиться в группах пациентов с промежуточным-2 и высоким риском как в дебюте заболевания, так и при рестадировании. Потенциальные кандидаты (молодой возраст, низкий индекс коморбидности) с высоким «молекулярным риском» требуют раннего направления и решения вопроса о возможности проведения аллоТГСК.

3.3. Лечение МПЗ

Руксолитиниб является первым таргетным препаратом, действие которого направлено на модификацию сигнального пути JAK-STAT. Препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных ПМФ. Отмечается снижение интенсивности симптомов опухолевой интоксикации, уменьшение размеров селезенки, а также улучшение ОВ. Клинический случай успешного лечения руксолитинибом пациентки с ПМФ с неэффективностью гидроксикарбамида, непереносимостью интерферона α -2b был представлен **О.Е. Очировой, А.А. Шахаевой** (ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» МЗ Республики Бурятия, Улан-Удэ). Цель демонстрации — на примере конкретного клинического наблюдения показать возможности успешного применения руксолитиниба.

Пациентка, 1983 года рождения, впервые обратилась к гематологу в 2008 г. с жалобами на слабость, головокружение, повышенную утомляемость. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин 103 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$), спленомегалия (селезенка 128 см²). Миелограмма: костный мозг полиморфно-клеточный, некоторое увеличение бластных клеток. С 2008 по 2012 г. пациентка у гематолога не наблюдалась. В 2011, 2012 гг. — самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности (5-я и 8–9-я недели соответственно).

Повторно проконсультирована гематологом в августе 2012 г. ОАК: анемия легкой степени, тромбоцитоз (гемоглобин 117 г/л, эритроциты $6,33 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $10,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $702 \times 10^9/л$). Спленомегалия (селезенка 135 см²). Гистологическое исследование трепанобиоптата: мегакариоцитарно-гранулоцитарная гиперплазия с полным вытеснением жировой ткани. Морфологические изменения могут соответствовать ПМФ. Установлен клинический диагноз: ПМФ, низкий риск по шкалам IPSS (0 баллов) и DIPSS (0 баллов).

Начата терапия гидроксикарбамидом 500–2000 мг/сут. На фоне терапии нарастал лейкоцитоз и тромбоцитоз (лейкоциты $15,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $1092 \times 10^9/л$). Констатирована неэффективность терапии. Начато лечение интерфероном α -2b по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю. Лечение проводилось по альтернирующей схеме: чередование гидроксикарбамида и интерферона α -2b.

В сентябре 2014 г. выполнено гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Трепанобиоптат гиперклеточный с полным вытеснением жировой ткани. Отмечается гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Морфологические признаки МПЗ.

При цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга хромосомных aberrаций не выявлено.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация JAK2V617F.

Несмотря на терапию интерфероном- α и гидроксикарбамидом, сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия легкой степени (гемоглобин 116 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $12,01 \times 10^9/л$, тромбоциты $621 \times 10^9/л$), спленомегалия (селезенка 135 см²). Констатирована неэффективность прово-

димого лечения. Таргетная терапия руксолитинибом 30 мг/сут начата в декабре 2015 г.

Через 6 мес. терапии отмечалось уменьшение симптомов опухолевой интоксикации, повышение работоспособности. В ОАК сохранялся прежний уровень гемоглобина, умеренный тромбоцитоз (гемоглобин 118 г/л, эритроциты $5,24 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,57 \times 10^9/л$, тромбоциты $493 \times 10^9/л$). Спленомегалия (селезенка 122 см²).

В ноябре 2017 г. в период лечения руксолитинибом наступила беременность. Прерывание беременности выполнено на сроке 6–7 нед. по желанию женщины. В связи с этим перерыв в лечении составил 1 мес. За время перерыва отмечалось повышение числа тромбоцитов с 310 до $489 \times 10^9/л$. Продолжена терапия руксолитинибом по 30 мг/сут.

Контрольное обследование проведено через 3 года таргетной терапии (август 2018 г.). ОАК: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $280 \times 10^9/л$. УЗИ: левая доля печени 73 мм, правая доля печени 143 мм, селезенка 120 см².

Клиническое наблюдение прокомментировано **д-ром мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваевым, д-ром мед. наук О.Ю. Виноградовой**. У пациентки ПМФ, диагноз установлен в возрасте 25 лет. Пациентка относится к группе низкого риска по шкалам IPSS и DIPSS. В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Rh-негативных МПЗ пациенты подлежат динамическому наблюдению, симптоматическая терапия проводится по показаниям. При появлении признаков прогрессирования заболевания (увеличение размеров селезенки) пациентке назначена циторедуктивная терапия. Терапия гидроксикарбамидом была неэффективной. Не удавалось контролировать показатели крови (нарастал лейкоцитоз и тромбоцитоз). Проведение терапии интерфероном α -2b оправдано у больных ПМФ на ранней стадии при отсутствии массивной спленомегалии. Однако вероятность непереносимости из-за развития негематологических нежелательных явлений чрезвычайно высока.

Официальное разрешение к применению на данный момент получил только один таргетный препарат — руксолитиниб. Он показан больным из групп низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к терапии гидроксикарбамидом, другими цитостатиками или препаратами интерферона α -2b, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска. Руксолитиниб высокоэффективен у пациентов со спленомегалией и/или симптомами опухолевой интоксикации [9, 17].

Единственным методом, позволяющим получить ремиссию заболевания, а в ряде случаев рассчитывать на полное выздоровление, является аллоТГСК.

Ряд молекулярных маркеров (JAK2, MPL, CALR, EZH2, ASXL1, IDH1/2, SRSF2) влияет на прогноз ПМФ. Это послужило основанием для включения указанных молекулярных маркеров в прогностическую шкалу MIPSS. Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет — 1,5 балла, конституциональные симптомы — 0,5 балла, гемоглобин менее 100 г/л — 0,5 балла,

тромбоциты менее $200 \times 10^9/\text{л}$ — 1 балл, тройное негативное МПЗ (отсутствие мутаций генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*) — 1,5 балла, мутация гена *JAK2* или *MPL* — 0,5 балла, мутация гена *ASXL1* — 0,5 балла, мутация гена *SRSF2* — 0,5 балла. Согласно сумме баллов определены группы риска: низкий (0–0,5 балла), промежуточный-1 (1,0–1,5 балла), промежуточный-2 (2,0–3,5 балла), высокий (≥ 4 баллов). Описанная система позволяет прогнозировать не только ОВ, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ [18].

В связи с этим пациентке можно рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования или NGS для выявления мутаций высокого молекулярного риска. Установление дополнительных молекулярных событий не определяет терапевтическую тактику, но служит поводом для более тщательного динамического наблюдения и своевременного определения показаний к аллоТГСК.

Известную трудность представляет выбор лечебной тактики у больных с сочетанием двух заболеваний. Для обсуждения тактики при МПЗ с неэффективностью трех линий терапии (интерферон α -2b, гидроксикарбамид, мелфалан) **М.В. Бурундукова** (ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск) представила клинический случай МПЗ в сочетании с саркоидозом.

Пациентка, 58 лет, впервые отметила повышение уровня гемоглобина до 165–175 г/л в 2002 г. Обратилась к терапевту, получала терапию дезагрегантами. В 2004 г. выявлена спленомегалия (селезенка 73 см²). С 2006 г. под наблюдением гематолога. ОАК: эритроциты $7,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 178 г/л, гематокрит 56,4 %, лейкоциты $7,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $817 \times 10^9/\text{л}$. При гистологическом исследовании костного мозга кроветворная ткань представлена пролиферирующими клетками гранулоцитарного и эритроидного ростков с омоложением, определяется пролиферация мегакариоцитов разного размера.

Установлен клинический диагноз ИП, IIВ стадия (эритремическая/развернутая).

С 2006 г. начата терапия интерфероном α -2b в дозе 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю. В 2009 г. отмечено прогрессирование заболевания. ОАК: лейкоциты $13,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $8,84 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 203 г/л, гематокрит 58,3 %, тромбоциты $311 \times 10^9/\text{л}$. По данным УЗИ установлена спленомегалия (селезенка 102 см²).

Продолжена терапия препаратами интерферона α -2b, дезагрегационная терапия, гемозексузия. Лечение проходило с положительным эффектом в виде уменьшения плеврального синдрома, улучшения самочувствия.

В 2013 г. по данным УЗИ и КТ выявлена лимфаденопатия в грудной и брюшной полостях, верифицирован саркоидоз, в связи с чем интерферон α -2b отменен. Назначен гидроксикарбамид. На фоне терапии гидроксикарбамидом нарастали проявления миелопролиферативного синдрома (спленомегалия). Это послужило причиной отмены гидроксикарбамида.

С 2013 г. назначена терапия мелфаланом по 2 мг/сут в сочетании с преднизолоном 5 мг/сут. Отмечалось дальнейшее увеличение размеров селезенки.

С 2016 г. состояние пациентки ухудшалось: нарастали симптомы опухолевой интоксикации (снижение массы тела, слабость, потливость), увеличивались размеры селезенки, появилась тянущая боль в левом боку.

ОАК (2017 г.): лейкоциты $3,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 102 г/л, тромбоциты $314 \times 10^9/\text{л}$. УЗИ: спленомегалия (селезенка 158 см²). ОАК (2018 г.): лейкоциты $3,78 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,84 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 98 г/л, тромбоциты $152 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 1 %, сегментоядерные 53 %, палочкоядерные 26 %, метамиелоциты 4 %, миелоциты 4 %, моноциты 1 %, лимфоциты 11 %, ретикулоциты 31 %.

В ноябре 2018 г. выполнено гистологическое исследование костного мозга. Трепанобиоптат достаточного размера, хорошего качества. Костномозговые трабекулы утолщены, хаотично ветвятся, ограничивают уменьшенные в размере костномозговые лакуны. В пределах данного материала все лакуны выполнены грубоволокнистой соединительной тканью с существенным вытеснением клеток кроветворения, встречаются сосуды с утолщенными склерозированными стенками. Определяются разрозненные группы и небольшие островки кроветворной ткани с клеточными элементами гранулоцитарного и эритроидного ростков. Среди фиброза определяются рыхлые поля и кластеры атипичных мегакариоцитов с гиперхромными плотными ядрами. Заключение: морфологическая картина может соответствовать как постполицитемическому миелофиброзу, так и фиброзной стадии ПМФ.

При молекулярно-генетическом исследовании мутации в экзоне 12 гена *JAK2* не обнаружены; мутации в экзоне 14 гена *JAK2* не исследованы.

На основании жалоб, анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований установлен клинический диагноз: ИП, стадия трансформации в постполицитемический миелофиброз; сопутствующее заболевание — саркоидоз.

В настоящее время больная предъявляет жалобы на утомляемость, постоянную тяжесть и дискомфорт в левом боку, потливость, снижение массы тела.

Клиническое наблюдение было прокомментировано **д-ром мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваевым, д-ром мед. наук О.Ю. Виноградовой**. Эксперты обратили внимание на несколько проблемных вопросов, которые могут встречаться в клинической практике все чаще.

Диагноз МПЗ, в частности ИП, устанавливаются на основании клинических, лабораторных (в т. ч. молекулярно-генетических) данных, морфологических особенностей в трепанобиоптате костного мозга. Молекулярно-генетическое исследование является обязательным в диагностике Ph-негативных МПЗ. В 96 % случаев ИП выявляется мутация *JAK2V617F* (экзон 14), в 2 % наблюдений — мутация в экзоне 12 гена *JAK2*. Проведение молекулярно-генетического исследования (*JAK2V617F*, *MPL*, *CALR*) позволит с большей степенью уверенности говорить о нозологической форме заболевания (постполицитемический миелофиброз или фиброзная стадия ПМФ) [9].

Пациентка получала циторедуктивную терапию. Проведено 3 линии лечения: препараты интерферона

α -2b, гидроксикарбамид, мелфалан. К сожалению, эта терапия не позволяла контролировать проявления заболевания (сохранились симптомы опухолевой интоксикации, массивная спленомегалия, анемия, левый сдвиг в лейкоцитарной формуле). Показана смена терапии. С учетом анамнеза заболевания, предшествующей терапии, сопутствующей патологии (саркоидоз) препаратом выбора может быть руксолитиниб.

В литературе опубликованы клинические наблюдения сочетания Rh-негативных МПЗ (ИП и ПМФ) и саркоидоза (легочной и кожной форм). Пациенты получали таргетную терапию руксолитинибом с положительным эффектом как в отношении МПЗ, так и в отношении саркоидоза [19].

Пациенты с сочетанием двух заболеваний, например МПЗ и саркоидоза, в последнее время встречаются все чаще. В связи с этим необходимы знания о вариантах лечебной тактики в подобных ситуациях.

3.4. Тромботические осложнения у больных МПЗ

Ряд сообщений был посвящен такому серьезному, нередко угрожающему жизни осложнению МПЗ, как тромбозы. Клиническое наблюдение дебюта ПМФ с тромбозом воротной вены продемонстрировано **Е.В. Ефремовой, В.А. Шуваевым, Е.А. Беляковой, В.И. Ругаль, Л.П. Папаян, Н.Е. Корсаковой, О.Ю. Матвиенко, И.С. Мартынкевич, Л.Б. Полушкиной** (ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург).

Пациентка, 26 лет, в октябре 2018 г. проходила обследование по поводу боли в животе. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), эхосонографии, КТ с контрастированием установлен тромбоз воротной вены (с признаками кавернозной трансформации), пупочной вены в стадии реканализации, селезеночной, брыжеечных вен. Обнаружено варикозное расширение вен свода и тела желудка I–II степени. Проводилось лечение: гепарин (длительность и дозировка неизвестны); эноксапарин натрия 40 мг п/к 1 раз в сутки, 10 введений (самостоятельная отмена препарата); ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки.

Докладчики обращают внимание на то, что одной из причин тромбозов редких локализаций является МПЗ. Пациентка направлена к гематологу. При осмотре определялась спленомегалия (селезенка +4 см из-под реберной дуги). В ОАК выявлялся тромбоцитоз (эритроциты $4,74 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 123 г/л, МСН 25,9 пг, гематокрит 40,4 %, тромбоциты $1299 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,3 \times 10^9/л$). Обнаружена мутация *JAK2V617F*, аллельная нагрузка 12,46 %. При молекулярно-генетическом исследовании мутации в генах *ASXL1* (кодоны 574–1082), *SRSF2* (кодон 95), *EZH2* (экзоны 5, 8, 15, 17–19) не обнаружены. В целях верификации нозологической формы в группе Rh-негативных МПЗ выполнено исследование трепанобиоптата костного мозга.

Установлен клинический диагноз ЭТ. При разборе морфологических характеристик представленного случая (проходил 16.03.2019 г. в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ) отмечалась типичная картина ранней стадии

ПМФ. Исходя из этого, клинический диагноз изменен на ПМФ. Осложнения основного заболевания: тромбоз воротной, селезеночной, брыжеечных вен с частичной реканализацией (ноябрь 2018 г.). Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка I–II степени. Портальная гипертензия.

Исследование системы гемостаза выявило признаки гипокоагуляции: АЧТВ 1,53 с (норма 0,8–1,1 с), протромбин по Квику 77 % (норма 86–114 %), фибриноген 4,13 г/л (норма 1,8–4,0 г/л), тромбиновое время 20,1 с (норма 10–20 с). Гомоцистеин 11,7 мкмоль/л.

Антифосфолипидный синдром (АФС) и наследственная тромбофилия как причины развития тромбоза исключены: волчаночный антикоагулянт отрицательный; мутации в гене фактора V (лейденская) и гене протромбина не обнаружены.

В связи с высоким риском тромботических осложнений назначен интерферон α -2b по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю постоянно, под контролем показателей ОАК. Переносимость терапии удовлетворительная, без ранней гематологической и негематологической токсичности.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), у больных МПЗ с состоявшимися тромбозами воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен необходимо лечить основное заболевание. Антикоагулянтная терапия с целью профилактики повторных тромбозов назначается длительно (табл. 1) [20]. С целью лечения и профилактики осложнений назначены ацетилсалициловая кислота по 75 мг внутрь ежедневно, ривароксабан по 10 мг внутрь ежедневно.

При контрольном исследовании системы гемостаза сохранились признаки гипокоагуляции: АЧТВ 1,21 с (норма 0,8–1,1 с), протромбин по Квику 71 % (норма 86–114 %), фибриноген 3,5 г/л (норма

Таблица 1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL): заболевания сосудов печени

1. Необходимо обследовать пациентов с СБК и ТВВ на местные и системные протромботические факторы. Выявление одного фактора риска не освобождает от поиска других (A1*).
2. Диагностический поиск включает выявление врожденных и приобретенных факторов склонности к тромбозу, МПЗ, ПНГ и аутоиммунных заболеваний (A1).
3. Необходимо обследовать пациентов с СБК и ТВВ на местные факторы риска, включая воспалительные заболевания и злокачественные новообразования брюшной полости (A1).
4. Скрининг на склонность к тромбозам должен включать протеин S, протеин Си и уровень антитромбина, лейденскую мутацию, вариант гена *G20210A* и АФА. При положительном результате на АФА анализ следует повторить через 12 нед. (A1).
5. На МПЗ необходимо обследовать пациентов с ТВВО и людей с нормальными показателями крови путем теста на мутацию *JAK2V617F*. При отрицательном результате следует провести скрининг на мутацию гена *CALR*. Если и он окажется отрицательным, возможно гистологическое исследование костного мозга. Пациентов следует направлять к гематологу (B2).
6. Необходимо правильно лечить основное заболевание (B1). При наличии МПЗ у больных с ТВВО антикоагулянтную терапию назначают бессрочно (B1).

АФА — антифосфолипидные антитела; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия; СБК — синдром Бадда—Киари; ТВВ — тромбоз воротной вены; ТВВО — тромбоз вен внутренних органов.

* В скобках указан уровень доказательности.

1,8–4,0 г/л), D-димер 95 нг/мл (норма < 500 нг/мл), активность протеина С 102 % (норма 75–127 %). Тест генерации тромбина: эндогенный потенциал тромбина (ТМ-) 1735 нмоль/мин (норма 1210–2179 нмоль/мин), эндогенный потенциал тромбина (ТМ+) 851 нмоль/мин (норма 533–1390 нмоль/мин), падение эндогенного потенциала тромбина 50 % (норма 22–65 %), максимальная концентрация тромбина (ТМ-) 192 нмоль/л (норма 193–376 нмоль/л), максимальная концентрация тромбина (ТМ+) 131 нмоль/л (норма 133–313 нмоль/л), падение пикового тромбина 31 % (норма 15–53 %).

Спустя 3 нед. терапии антикоагулянтами и антиагрегантами развилось осложнение — дисфункциональное маточное кровотечение. Пациентка прекратила прием ривароксабана; на фоне его отмены кровотечение самостоятельно купировалось, за гинекологической помощью не обращалась.

В заключение докладчики подчеркивают, что проблема профилактики и лечения тромбозов при МПЗ остается нерешенной и требует максимального изучения с внедрением интегральных тестов оценки гемостаза в практику обследования пациентов с МПЗ. Проблема своевременной терапии осложнений требует мультидисциплинарного подхода с участием гепатологов и торакальных хирургов.

Клиническое наблюдение успешной терапии таргетными препаратами больного с маскированной ИП и тромбозом воротной вены представила **М.О. Иванова** (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург). Цель презентации — обсуждение трудностей верификации нозологической формы Rh-негативного МПЗ, протекающего с тромбозами, демонстрация эффективности таргетной терапии.

Пациент, 1985 года рождения, работает врачом-хирургом. Дебют заболевания 17.04.2012 г. в возрасте 25 лет. На фоне полного благополучия появились жалобы на лихорадку, боль в животе постоянного характера, тошноту, рвоту. Состояние расценивали как острый мезаденит, острый панкреатит, острый гастрит. При УЗИ выявлена спленомегалия (селезенка 168 × 84 мм). В ОАК умеренная лейкопения (лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин 126 г/л). Проводилась симптоматическая терапия с положительной динамикой в виде купирования болевого синдрома, нормализации температуры тела.

В мае 2013 г. отмечены повторный эпизод фебрильной лихорадки и клинические проявления абдоминального синдрома. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия (селезенка 200 × 180 × 100 мм); признаки перенесенного тромбоза селезеночной и воротной вен с формированием коллатералей. В ОАК сохранялась умеренная лейкопения (лейкоциты $3,2 \times 10^9$ /л, гемоглобин 122 г/л). Лечение консервативное: антибактериальная и инфузионная терапия, НПВС.

В январе 2014 г. произошло желудочно-кишечное кровотечение. ЭФГДС: варикозное расширение вен пищевода II–III степени. КТ: спленомегалия (селезенка 210 × 213 × 67 мм). Выполнено лигирование варикозно-расширенных вен пищевода.

Пациент направлен к гематологу в марте 2014 г. На момент осмотра предъявлял жалобы на ночную

потливость, похудение. ОАК: гемоглобин 114 г/л, лейкоциты $3,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 160×10^9 /л. Биохимический анализ крови: уровень ЛДГ в пределах нормы. Молекулярно-генетическое исследование: *BCR-ABL* p210 отрицательный. Обнаружена мутация *JAK2V617F*, аллельная нагрузка 48,6 %. При гистологическом исследовании костного мозга наблюдалась морфологическая картина МПЗ.

Учитывая разнообразие причин тромбозов, проведено исследование полиморфизмов генов тромбофилии. Выявлено гетерозиготное носительство генов *FGB*, *PAI 1*, *ITGAA-a2*, *MTR*, *MTRR* и 1 гомозиготное носительство *ITGB-3b*. Гомоцистеин в пределах нормы. Данных за АФС нет.

Установлен диагноз: ПМФ, *JAK2V617F+*, промежуточный-1 риск по IPSS. Тромбофилия смешанного генеза (наследственная, ассоциированная с МПЗ).

Назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг/сут внутрь. В апреле 2014 г. зарегистрировано 3 эпизода кровотечений из ЖКТ. Констатирована неэффективность терапии.

В мае 2014 г. пациент переведен на таргетную терапию пакритинибом по 400 мг/сут в рамках клинического исследования. На фоне проводимого лечения отмечалось купирование В-симптомов, уменьшение спленомегалии, кровотечения прекратились, выявлено уменьшение степени фиброза по данным трепанобиопсии, снижение аллельной нагрузки (*JAK2V617F* 33 %).

Терапия пакритинибом закончена в феврале 2016 г. в связи с прекращением клинического исследования. С февраля по май 2016 г. проводилось лечение пэгинтерфероном α -2b по 200 мкг 1 раз в неделю.

С мая 2016 г. по настоящее время пациент получает руксолитиниб по 30 мг/сут. ОАК: лейкопения II степени, нейтропения I степени, тромбоцитопения II степени (гемоглобин 140 г/л, лейкоциты $3,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 1×10^9 /л, тромбоциты 69×10^9 /л). Уменьшение спленомегалии (селезенка не пальпируется с августа 2017 г.; УЗИ: селезенка 147 × 90 мм). Отсутствие кровотечений, отсутствие тромбозов. Снижение аллельной нагрузки *JAK2V617F* до 7,6 %. Дальнейшее уменьшение степени фиброза по данным трепанобиопсии. При СЦИ кариотип 46,XY [7]. Пациенту выполнено NGS: мутации *SRSF2*, *TET2*, *ASXL1*, *ETNK1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *WT1* не выявлены.

Докладчик подчеркивает, что длительность наблюдения до установления гематологического диагноза составила 2 года. Сделаны выводы о том, что всегда должна быть настороженность в отношении МПЗ при любых нехарактерных/немотивированных тромбозах. При этом следует обратить внимание, что у пациентов с нетипичными тромбозами отсутствуют клинические и лабораторные характеристики явной ИП. Руксолитиниб — эффективный и безопасный препарат. У пациентов с МПЗ и тромбозами в анамнезе терапия руксолитинибом достоверно снижает риск последующих тромботических осложнений. Уменьшение клеточности костного мозга, нарастание цитопении, появление признаков дисплазии требуют динамического контроля.

Комментарий д-ра мед. наук В.В. Байкова. К сожалению, трепанобиоптат, полученный на момент ди-

агностики (до начала терапии), недоступен. Согласно заключению, морфологический диагноз — ПМФ. Все остальные исследования костномозгового кровотока выполнены в период проведения терапии.

Трепанобиоптат костного мозга в 2016 г. Умеренно-гипоклеточный костный мозг с неравномерным распределением очагов гемопоэза (2 лакуны — 60 %, остальные — 40 %). Умеренное расширение эритроидного ростка с диффузным распределением эритроидных клеток. В гемограмме у пациента эритроцитоза нет (показатели гематокрита недоступны). Однако мы помним о тромбозе с нетипичной локализацией у этого больного. Напомним, что миелофиброз — это мегакариоцитарно-гранулоцитарная пролиферация. Типичным для диагноза ПМФ является наличие атипичных мегакариоцитов (змеевидных с облаковидными ядрами, гиперхроматозом), лежащих цепочками, крупными плотными кластерами с локализацией вблизи трабекул. В изученном препарате имеются многочисленные полиморфные мегакариоциты преимущественно зрелого типа, которые лежат одиночно, местами формируют кластеры. Много клеток с гиперлобулярными ядрами, лишь отдельные — с чертами атипичности. Степень ретикулинового фиброза MF-1 30 %. Таким образом, имеются безусловные признаки МПЗ. Описанные изменения в наибольшей степени соответствуют ИМ, с учетом клинико-лабораторных данных — маскированной форме заболевания.

Трепанобиоптат костного мозга в 2018 г. Умеренно-гипоклеточный костный мозг (30–35 %) с неравномерным распределением очагов гемопоэза. Относительное расширение эритроидного ростка с диффузно-островковым распределением эритроидных клеток. Многочисленные полиморфные мегакариоциты преимущественно зрелого типа, лежат одиночно и в виде мелких кластеров. Много клеток с гиперлобулярными ядрами, отдельные — с чертами атипичности. Степень ретикулинового фиброза MF-0. Описанные изменения соответствуют ИП, с учетом клинико-лабораторных данных — маскированной форме заболевания.

Вывод: при пересмотре диагноз изменен на ИП (маскированная форма).

Наблюдение ПМФ с тромбозом воротной и селезеночной вен представили для обсуждения **Е.Б. Сырцева** (КГБУЗ «Красноярская межрайонная городская больница № 7») и **С.В. Гаппоев** (КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро»). Цель — продемонстрировать особенности течения Rh-негативных МПЗ, развитие опасных осложнений болезни и эффективность современного лечения.

Пациент, 32 года. Наблюдается у гематолога с клиническим диагнозом: ПМФ, промежуточный-1 риск по шкале IPSS, неэффективность терапии гидроксикарбамидом, терапия руксолитинибом с января 2018 г. Осложнения: тромбоз воротной, селезеночной вен. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода III степени. Сопутствующие заболевания: цирроз печени, класс В-С по Чайлду—Пью, минимальной активности, гепатоцеллюлярная недостаточность I–II степени. Носительство генов тромбофилии в гетерозиготной форме (*MTHFR*, *MTRR*)

без гипергомоцистеинемии. Хронический геморрой. Поверхностный гастрит с гиперплазией слизистой оболочки.

Считает себя больным с 2015 г., когда после перенесенного тяжелого ОРВИ заметил резкое увеличение венозной сети в правой половине тела (больше в области правого плеча). С января 2017 г. появилась слабость, одышка. При рентгенографии грудной клетки выявлено высокое стояние левого купола диафрагмы (на уровне V ребра). КТ брюшной полости: выраженная спленомегалия (селезенка 261 × 222 × 107 мм), асцит, признаки портальной гипертензии, не исключается тромбоз воротной вены.

В феврале 2017 г. в ОАК глубокая анемия (гемоглобин 60 г/л), лейкоциты и тромбоциты в пределах нормы. Осмотрен гематологом и терапевтом, назначены препараты железа. На фоне терапии препаратами железа гемоглобин повысился до 95 г/л.

При ЭФГДС в марте 2017 г. диагностировано варикозное расширение вен пищевода III степени. В апреле 2017 г. при МРТ брюшной полости обнаружены признаки тромбоза воротной вены, портальная гипертензия с неравномерным расширением вены спленоренального региона с формированием коллатералей, выраженная спленомегалия (селезенка 211 × 170 × 287 мм).

АФС исключен (антитела к кардиолипину и β2-гликопротеиду 1 не обнаружены). Выявлено носительство генов тромбофилии в гетерозиготной форме (*MTHFR*, *MTRR*) без гипергомоцистеинемии (7,93 мкмоль/л).

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация *JK2V617F*, аллельная нагрузка 41,3 %. Консультировался у гематолога, установлен диагноз МПЗ.

Гистологическое исследование костного мозга: морфологическая картина МПЗ, соответствует фиброзной фазе ПМФ, MF-2.

С июня 2017 г. проводилось лечение гидроксикарбамидом по 500 мг/сут, назначались дезагреганты, симптоматическая терапия. На фоне лечения состояние стабильное: очагов инфекции, геморрагического синдрома нет, селезенка уменьшилась на 2 см. Однако нарастали симптомы опухолевой интоксикации (прогрессирующая слабость, утомляемость, снижение трудоспособности, боль и чувство тяжести в левом подреберье, снижение аппетита). При осмотре выявлялась спленомегалия (селезенка +16–18 см из-под реберной дуги). В январе 2018 г. выполнено КТ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия (печень 173 × 35 мм, селезенка 223 × 129 × 86 мм), признаки цирроза печени, портальной гипертензии.

Учитывая наличие симптомов опухолевой интоксикации, прогрессирующую спленомегалию, резистентность к гидроксикарбамиду, пациент с января 2018 г. принимал руксолитиниб по 30 мг/сут. Лечение переносил удовлетворительно. На фоне терапии в течение 5 мес. отмечалась положительная динамика: практически исчезли симптомы интоксикации, селезенка +7–8 см из-под реберной дуги. Контрольный ОАК показал лейкопению I степени, тромбоцитопению II степени (гемоглобин 125 г/л, эритроциты $5,03 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $3,61 \times 10^9/л$, тромбоциты $75 \times 10^9/л$).

В обсуждении клинического случая принимали участие д-р мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова. Тромбозы, тромбоэмболии являются наиболее типичными осложнениями МПЗ. Имеются различные факторы риска, связанные как с пациентом (возраст старше 60 лет; тромбозы в анамнезе; повышенная масса тела; сердечно-сосудистые факторы риска: курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия; наличие тромбофилических факторов риска), так и обусловленные заболеванием (тромбоцитоз; биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение числа лейкоцитов и их активация; наличие *JAK2V617F* или другого маркера клональности).

Предполагается, что проведение терапии с нормализацией числа тромбоцитов уменьшает риск развития тромбозов при МПЗ. Профилактика тромбообразования назначением антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты) показана всем больным МПЗ. Привлекательной перспективой для уменьшения риска тромбозов считается использование ингибиторов *JAK2*, в частности руксолитиниба.

Проведен ряд исследований с целью оценить влияние руксолитиниба на риск тромбозов у пациентов с ИП и ПМФ. В 2016 г. выполнено сравнение частоты артериальных и венозных тромбозов в группах больных, получавших руксолитиниб и стандартную терапию (гидроксикарбамид, интерферон α -2b) или плацебо. Частота тромбозов была значительно ниже у пациентов, получавших руксолитиниб (ОР 0,45; 95% ДИ 0,23–0,88) [7].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, коагулограммы и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем свертывающей системы крови.

Н.Н. Глонина (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск) представила клиническое наблюдение ЭТ с высоким риском тромботических осложнений. Цель демонстрации — разбор случая ЭТ с высоким риском тромботических осложнений, диагностированной у молодого пациента.

Пациент, 30 лет. 30.07.2018 г. появилась боль в грудной клетке, одышка. Бригадой «скорой медицинской помощи» был доставлен в приемное отделение городской больницы № 5 г. Комсомольск-на-Амуре. При обследовании диагностирован острый трансмуральный нижний инфаркт миокарда, правый тип коронарного кровотока, пристеночный тромбоз среднего сегмента правой коронарной артерии до 80 %. В кардиологическом отделении выполнено стентирование, получал антикоагулянты, дезагреганты, симптоматическую терапию. При обследовании выявлены тромбоцитоз в гемограмме (тромбоциты $1700 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия (селезенка 133 см^2).

В августе 2018 г. обратился к гематологу. ОАК: гемоглобин 147 г/л, эритроциты $5,14 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $806 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $8,3 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме отмечалось увеличение АЧТВ до 34,2 с (норма 22–32 с). АФС исключен (антитела к кардиолипину 9,6 ЕД/мл, норма 0–10 ЕД/мл). Исследование полиморфизмов генов тромбофилии позволило выявить

F13A1 — гомозиготный вариант полиморфизма, *PAI-1* — гомозиготный вариант. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация *JAK2V617F*. Мутации генов *CALR*, *MPL*, *BCR-ABL* p190 t(9;22) не выявлены.

Размеры селезенки в пределах нормы ($124 \times 66 \text{ мм}$).

Проведено исследование костного мозга. Выявленные в трепанобиоптате изменения соответствуют наблюдаемым при ЭТ.

Таким образом, был установлен клинический диагноз ЭТ. Сопутствующие заболевания: наследственная тромбофилия, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия III стадии. Хроническая сердечная недостаточность 0-I степени. Определена группа риска по шкале EPSET: высокий риск тромботических осложнений (3 балла — тромбоз в анамнезе, наличие мутации *JAK2V617F*).

С учетом изложенного принято решение начать циторедуктивную терапию (с сентября 2018 г.). Препаратом выбора стал интерферон- α по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю.

Случай прокомментировали д-р мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова. Клиническое течение МПЗ, в частности ЭТ, на ранних этапах бессимптомное. Изменения в крови выявляются случайно (например, при плановом медицинском осмотре). Частота тромбозов на момент диагностики составляет 8–19 %. Тромботические осложнения отличаются разнообразием: инфаркт миокарда, инфаркт мозга, тромбоз воротной, селезеночной вен. Стратификация риска у больных ЭТ направлена на оценку вероятности тромботических осложнений. По результатам когортных исследований наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска для сердечно-сосудистых и тромботических осложнений. Возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) служат основными критериями включения больных ЭТ в группы низкого (0 факторов риска), промежуточного (1 фактор риска — сердечно-сосудистые факторы риска) или высокого риска (1–2 фактора риска — возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых факторов риска). В 2012 г. на основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при ЭТ (IPSET).

В представленном клиническом наблюдении пациент относится к группе высокого риска тромботических осложнений. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению Rh-негативных МПЗ, он нуждается в проведении специфической терапии. С учетом молодого возраста препаратом выбора является интерферон α -2b. Проведение терапии, направленной на обеспечение контроля за заболеванием, нормализацию показателей

крови, снижает риск тромбозов. Однако у больных ЭТ вероятность возникновения тромботических осложнений составляет 8–31 %. Пациенту показана терапия пероральными формами прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат) или прямыми антагонистами фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). Подбор дозировки препаратов должен быть индивидуальным с учетом показателей коагулограммы.

3.5. МПЗ и беременность

Молодой возраст части пациенток, относительно благоприятный прогноз длительности жизни поставили перед гематологами ряд вопросов, связанных с улучшением качества жизни больных МПЗ. Реализация детородной функции — одна из составляющих высокого качества жизни. В связи с этим ряд сообщений был посвящен клиническим наблюдениям пациенток, планирующих беременность.

Е.С. Рогова (ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ) представила клинический случай МПЗ у молодой пациентки, планирующей беременность. Цель демонстрации — обсудить диагностику МПЗ и разобрать тактику ведения при планировании беременности.

Пациентка, 26 лет, наблюдается у гематолога по поводу ИП с низким риском тромботических осложнений. Больна с 2015 г., когда при прохождении медицинского осмотра в гемограмме было выявлено увеличение эритроцитов до $7,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 178 г/л, тромбоцитов до $780 \times 10^9/л$. Направлена к гематологу. Состояние расценено как симптоматический эритроцитоз. Наблюдалась амбулаторно, принимала дезагреганты. Эпизодически проводились кровопускания.

Ухудшение самочувствия отмечает с весны 2016 г., когда стали беспокоить немотивированная слабость, быстрая утомляемость, кожный зуд после приема ванны. По данным УЗИ выявлена умеренная спленомегалия. Молекулярно-генетическое исследование проведено в мае 2016 г., мутация *JAK2V617F* не выявлена.

Гистологическое исследование костного мозга позволило обнаружить изменения, характерные для МПЗ.

Установлен диагноз ИП, низкий риск тромботических осложнений.

Амбулаторно назначено введение интерферона α -2b по 3 млн ЕД п/к через день. На фоне проводимой терапии состояние пациентки ухудшилось: кожный зуд стал нестерпимым, что привело к отказу от лечения.

В феврале 2019 г. больная обратилась к гематологу для подготовки к предстоящей беременности. В ОАК определялся панцитоз: эритроциты $7,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 180 г/л, гематокрит 58 %, лейкоциты $11,1 \times 10^9/л$, тромбоциты $823 \times 10^9/л$. УЗИ брюшной полости: отмечается спленомегалия (селезенка 144×68 мм).

Назначена терапия: интерферон α -2b по 3 млн ЕД п/к через день, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день, эритроцитаферез № 3, гидроксизин по 100 мг/сут с целью уменьшить зуд. В результате терапии число лейкоцитов снизилось до $10 \times 10^9/л$, эритроцитов до $6,98 \times 10^{12}/л$, гемоглобин до 153 г/л, гематокрит до 50 %, тромбоциты $826 \times 10^9/л$.

Пациентке рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме, разъяснен риск тромбозов при возможной беременности. После снижения числа тромбоцитов до менее $600 \times 10^9/л$, гематокрита менее 45 % возможно обсуждение вопроса планирования беременности.

В разборе клинического наблюдения принимали участие **д-р мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова, д-р биол. наук И.С. Мартынкевич**. Дифференциальная диагностика проводится в группе Rh-негативных МПЗ (ИП vs ПМФ, ранняя стадия). Молекулярно-генетическое исследование является стандартом диагностики Rh-негативных МПЗ. Подтверждение клональности при выявлении молекулярного маркера служит большим диагностическим критерием. Известно, что практически у всех больных ИП выявляется мутация гена *JAK2*: в 96 % случаев мутация *JAK2V617F* (экзон 14), в 2 % наблюдений мутация в экзоне 12 гена *JAK2*. В данном случае мутация *JAK2V617F* не выявлена. И это служит основанием для дальнейшего поиска мутаций (*JAK2* экзон 12, *MPL*, *CALR*). Если данные мутации отсутствуют, возможно проведение NGS для определения дополнительных молекулярных поломок.

Беременные с МПЗ должны наблюдаться совместно гематологом и акушером-гинекологом с опытом ведения беременности у пациенток с гематологическими заболеваниями. Терапевтические подходы при МПЗ и беременности зависят от статуса болезни у женщины и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из нижеперечисленных факторов, беременность имеет высокий риск осложнений у матери и плода:

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери;
- предшествующие кровотечения по причине основного заболевания (МПЗ);
- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием;
- тяжелая преэклампсия;
- идиопатическое невынашивание беременности в I триместре;
- задержка роста плода;
- внутриутробная смерть или мертворождение (при отсутствии другой причины);
- отслойка плаценты;
- гипертромбоцитоз ($> 1500 \times 10^9/л$).

С целью снизить вероятность развития осложнений до наступления беременности следует провести исследование полиморфизмов генов тромбофилии, исключить АФС.

В лечении больных МПЗ во время беременности должна соблюдаться тактика, направленная на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. Применение не проникающих через плацентарный барьер и не обладающих тератогенным свойством лекарственных средств позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствовало сохранению беременности и снижению частоты осложнений.

Терапевтические возможности при МПЗ во время беременности включают антитромботическую,

антикоагулянтную терапию, кровопускания при ИП, циторедуктивную терапию и витамины группы В.

Пациентка получает интерферон α -2b, поэтому введение препарата должно продолжаться и при наступлении беременности.

При планировании беременности следует начать прием ацетилсалициловой кислоты до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте и прием витаминов группы В. Если у матери или плода есть риск осложнений, применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показано в течение всей беременности и в течение 6 нед. после родов [9, 21].

Клиническое наблюдение префиброзной стадии ПМФ у пациентки молодого возраста, планирующей беременность, представили **А.С. Лямкина** (ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ) и **И.П. Михно** (ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск).

Больная, 27 лет, в августе 2016 г. проходила обследование по поводу аллергической реакции. В ОАК выявлен тромбоцитоз (лейкоциты $10,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,17 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 147 г/л, тромбоциты $909 \times 10^9/\text{л}$). УЗИ органов брюшной полости: незначительная спленомегалия (селезенка 60 см^2). По данным КТ органов брюшной полости, селезенка $106 \times 56 \times 144 \text{ мм}$. При молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) выявлена мутация *JAK2V617F* (гетерозиготный вариант).

В апреле 2017 г. проведено гистологическое исследование костного мозга, согласно которому морфологическая картина соответствует МПЗ, наиболее вероятно — ПМФ.

В июле 2017 г. при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена *CALR* 0,8 %.

Учитывая клиничко-лабораторные данные, диагностирован ПМФ, префиброзная фаза, MF-0. Группа низкого риска (IPSS).

В настоящее время пациентка получает интерферон- α по 9 млн ЕД в неделю, дезагрегантную терапию.

Состояние больной стабильное. ОАК: лейкоциты $4,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,99 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 141 г/л, тромбоциты $601 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентка вышла замуж и планирует беременность.

Для обсуждения представлены вопросы о правильности диагноза ПМФ, тактике ведения пациентки во время беременности, необходимости и возможности в будущем проведения аллоТГСК.

Представленный случай обсуждали **д-р мед. наук А.Л. Меликян**, **канд. мед. наук В.А. Шуваев**, **д-р мед. наук О.Ю. Виноградова**, **д-р биол. наук И.С. Мартынкевич**, **канд. мед. наук М.В. Барабанщикова**. В клиническом наблюдении обращает на себя внимание

сочетание двух мутаций: *JAK2V617F* и в гене *CALR*. Выявлена очень низкая аллельная нагрузка мутации в гене *CALR*. В этом отношении всегда должна быть настороженность, т. к. диагностически значимый порог более 1 %. Кроме того, возможность существования двух клонов всегда считается спорной. Требуется проведение молекулярно-генетического исследования в динамике.

Согласно представленным данным, у пациентки ПМФ, префиброзная стадия. В соответствии с прогностическими шкалами (IPSS, DIPSS) риск низкий, т. е. прогноз в данном случае благоприятный. В настоящее время у пациентки ожидаемая ОВ без аллоТГСК больше, чем в случае выполнения аллоТГСК. Заболевание находится в ранней стадии, но, несомненно, будет прогрессировать. Больная нуждается в наблюдении, регулярных контрольных обследованиях. Появление признаков прогрессирования заболевания (конституциональные симптомы, спленомегалия, лейкоцитоз, левый сдвиг в лейкоцитарной формуле, анемия, тромбоцитопения), т. е. переход пациентки в следующую группу риска, является основанием для обсуждения вопроса о проведении аллоТГСК. Требуются молекулярно-генетического исследования (возможно, NGS) для оценки молекулярного риска.

Нет доказательных рандомизированных исследований по определению тактики терапии у больных МПЗ при планировании или уже состоявшейся беременности. Существует шкала, предложенная Международной группой по изучению МПЗ. В зависимости от наличия или отсутствия таких критериев, как тромбоцитоз ($> 1500 \times 10^9/\text{л}$) и тромбозы в анамнезе, пациентки стратифицируются в группы высокого или низкого риска. Терапия антиагрегантами проводится во всех случаях. При отнесении больной к группе высокого риска назначаются циторедуктивная терапия (интерферон α -2b) и НМГ. Однако само МПЗ является фактором риска тромботических осложнений. При оценке соотношения риска и пользы применения НМГ предполагаемая польза (профилактика тромботических осложнений, невынашивания беременности) превышает потенциальные риски. В рутинной клинической практике гематологи предпочитают назначать антикоагулянты на протяжении всей беременности.

Важный вопрос о грудном вскармливании при терапии интерфероном α -2b. Известно, что препараты проникают в грудное молоко. Согласно рекомендациям Европейской группы по изучению МПЗ, грудное вскармливание не показано [22]. В настоящее время есть альтернатива грудному вскармливанию — адаптированные молочные смеси, что позволит избежать любых, даже самых минимальных, нежелательных явлений этого биологически активного цитокина. Практический опыт разный, но в большинстве случаев лактацию стараются подавлять.

4. ГРУППА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клиническое наблюдение заболевания из группы миелодиспластических синдромов (МДС)/МПЗ — атипичный ХМЛ (аХМЛ) — представлено **М.В. Барбанщиковой** (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург). Цель — на примере клинического наблюдения показать трудности диагностики заболеваний из группы МДС/МПЗ.

Пациент, 1969 года рождения, в ноябре 2016 г. отметил появление и нарастание слабости. Обследован по месту жительства. В гемограмме выявлены анемия, лейкоцитоз (гемоглобин 106 г/л, тромбоциты 165×10^9 /л, лейкоциты 33×10^9 /л, палочкоядерные 13 %, сегментоядерные 82 %, лимфоциты 3 %, моноциты 2 %, эозинофилы 0 %). УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия (селезенка $175 \times 70 \times 138$ мм), признаки портальной гипертензии. По данным ультразвуковой эластометрии печени установлен фиброз (F4 по METAVIR). При фиброколоноскопии, ЭФГДС патологии не выявлено. В миелограмме: бластные клетки 2 %, гиперклеточный костный мозг, миелоидный росток 90 %. FISH: *BCR-ABL* p190, p210, p230 не обнаружены. При молекулярно-генетическом исследовании мутация *JAK2V617F* не выявлена. Гистологическое исследование: костный мозг гиперклеточный, кроветворная ткань утратила островковый тип строения, расширен и существенно омоложен гранулоцитарный росток, эритроидный росток сужен, островки мелкие, часто оттеснены паратрабекулярно. Количество мегакариоцитов увеличено до 10–15–20 клеток в лакуне, имеются микроформы и гиперплазированные клеточные элементы.

На основании проведенного обследования установлен диагноз: ПМФ, префиброзная стадия.

С октября 2017 г. в течение месяца пациент получал лечение препаратами интерферона α -2b. Отмечалась непереносимость терапии. В гемограмме нарастание лейкоцитоза (лейкоциты 84×10^9 /л, миелоциты 4 %, метамиелоциты 10 %, палочкоядерные 16 %, сегментоядерные 66 %, лимфоциты 4 %, моноциты 2 %), тромбоцитопения (тромбоциты 76×10^9 /л), анемия (гемоглобин 76 г/л).

С ноября 2017 г. проводилось лечение гидроксикарбамидом по 1500 мг/сут. Эффект терапии: снижение лейкоцитоза (лейкоциты 34×10^9 /л), прогрессирование спленомегалии (селезенка 302×114 мм), гепатомегалия.

С диагнозом ПМФ, префиброзная стадия направлен для консультации в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. На момент обращения у пациента сохранялись жалобы на общую слабость, дискомфорт в левом подреберье. При осмотре селезенка выступала на 13 см из-под реберной дуги по срединно-ключичной линии слева. В гемограмме: гемоглобин 80 г/л, тромбоциты 29×10^9 /л, лейкоциты 84×10^9 /л, бластные клетки 1 %, промиелоциты 2 %, миелоциты 8 %, метамиелоциты 3 % (14 % суммарно), палочкоядерные 7 %, сегментоядерные 65 % (72 % суммарно), лимфоциты

4 %, моноциты 10 %. При СЦИ хромосомные аберрации не выявлены, кариотип 46,XY [7]. Молекулярно-генетическое исследование: *JAK2V617F*, мутации *JAK2* (экзон 12), *CALR*, *MPL* не обнаружены. Выявлена мутация T618I гена *CSF3R* (экзон 14).

Цитологическое исследование пунктата костного мозга: гиперклеточный костный мозг с пролиферацией гранулоцитарного ростка (клеточность 206×10^9 /л), бластные клетки 2 %, гиперплазия нейтрофильного гранулоцитарного ряда с грубой обильной токсической зернистостью, гигантскими двудерными формами в более 10 %. Признаки дизэритропоэза: тельца Жолли, двудерные формы, кламповидная структура хроматина.

При гистологическом исследовании костного мозга наблюдается картина выраженной гиперплазии с объемом миелоидной ткани 100 % от площади межбалочных пространств. На этом фоне отмечается резкое расширение гранулоцитарного ростка, прежде всего за счет фракции нейтрофильных гранулоцитов на разных этапах дифференцировки. Клетки пролиферирующего пула формируют поля и нечеткие скопления. Эритропоэз подавлен, нормобластического типа. Число мегакариоцитов снижено, клетки преимущественно обычного размера, лежат одиночно.

Таким образом, дифференциальная диагностика проводилась в группах МПЗ и МДС/МПЗ. С учетом показателей гемограммы диагноз ПМФ маловероятен. Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ) диагностировать не представлялось возможным, т. к. предшественников нейтрофилов более 10 %. Моноцитоз может наблюдаться и при аХМЛ, это не исключает данный нозологический вариант. Мутация *CSF3RT618I* чаще встречается при ХНЛ, но при аХМЛ она также может быть обнаружена в 10–40 % наблюдений (табл. 2).

Мутация *CSF3RT618I* происходит в кодирующем участке трансмембранного домена рецептора и приводит к его лиганд-независимой активации и постоянной активации сигнального пути JAK-STAT, а также к пролиферации опухолевого клона.

Есть мнение, что у пациентов с мутацией *CSF3RT618I* эффективна таргетная терапия ингибиторами JAK2. В 2018 г. были опубликованы данные клинического исследования II фазы, в которое включены пациенты как с ХНЛ, так и аХМЛ. В группе больных, у которых выявлена мутация *CSF3RT618I*, ответ на терапию составил 50 %, в то время как в группе пациентов без этой мутации ответ наблюдался только в 15 % случаев (рис. 11).

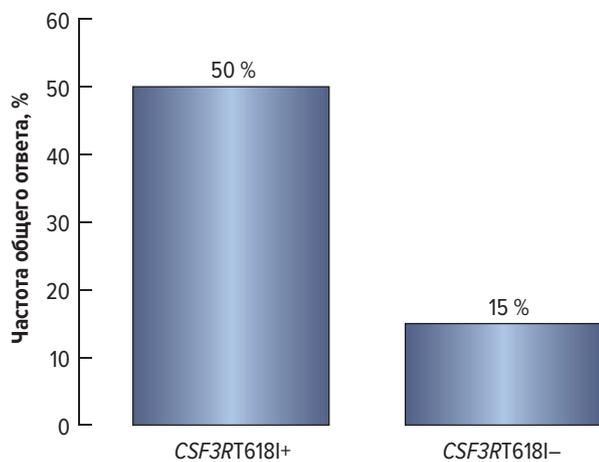
АллоТГСК в настоящее время является единственным методом лечения, который может привести к длительной ремиссии и излечению от заболевания. Другие методы терапии дают определенный положительный эффект. Однако медиана ОВ составляет 24 мес. (рис. 12).

У пациента есть полностью HLA-совместимая сестра, однако с учетом тяжелой сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь) аллоТГСК не выполнялась. Проведен курс

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ПМФ, ХММЛ, аХМЛ, ХНЛ (цит. по [8])

ПМФ префибротический	ХММЛ	аХМЛ	ХНЛ
Лейкоциты $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоэритробластоз		Лейкоцитоз Предшественники нейтрофилов $\geq 10\%$	Лейкоциты $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ Предшественники нейтрофилов $< 10\%$
Возможен моноцитоз	Моноциты $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 10\%$ в крови)	Минимальный моноцитоз ($< 10\%$)	Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$
Гиперклеточный КМ Пролиферация гранулоцитов Пролиферация и атипия мегакариоцитов Ретикулиновый фиброз $\leq \text{MF-1}$ Сужение эритроидного роста	Дисплазия в ≥ 1 миелоидного роста	Гиперклеточный КМ Пролиферация гранулоцитов Дисгранулопоз \pm дизэритро- и дисмегакариопоз	Гиперклеточный КМ \uparrow доли зрелых гранулоцитов Отсутствие дисгранулопоза
	Миелобласты $< 20\%$	Миелобласты $< 20\%$	Миелобласты $< 5\%$
Мутации <i>JAK2V617F</i> (экзон 12), <i>JAK2/CALR/MPL</i> или Мутации <i>ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1</i> или Исключить реактивный фиброз	Цитогенетические или молекулярные маркеры (<i>SRSF2, ASXL1, SETBP1</i>) Мутация <i>CSF3RT618I</i> нехарактерна	Мутации <i>JAK2, CALR</i> или <i>MPL</i> нехарактерны <i>CSF3RT618I</i> 0–40%	Мутация <i>CSF3RT618I</i> в большинстве случаев

аХМЛ — атипичный хронический миелолейкоз; КМ — костный мозг; ПМФ — первичный миелофиброз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ХНЛ — хронический нейтрофильный лейкоз.



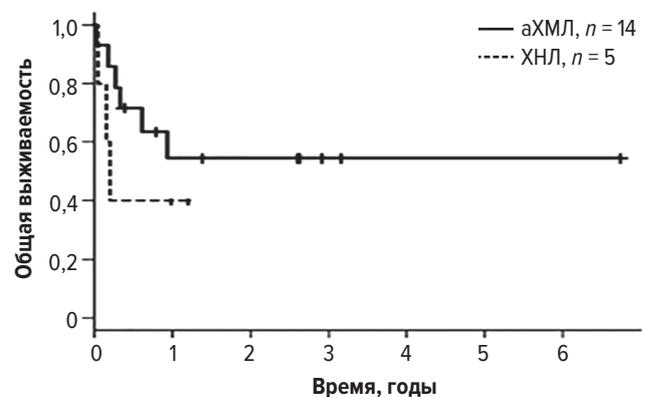
- 40 пациентов (20 с ХНЛ, 20 с аХМЛ)
- Медиана возраста 73,2 года
- У 20 (50%) пациентов была мутация *CSF3RT618I* (15 с ХНЛ, 5 с аХМЛ)
- У 11 пациентов достигнут частичный ответ (8 с ХНЛ, 3 с аХМЛ), у 2 пациентов с ХНЛ — полный ответ

Рис. 11. Результаты клинического исследования II фазы по оценке эффективности терапии руксолитинибом атипичного хронического миелолейкоза (аХМЛ) и хронического нейтрофильного лейкоза (ХНЛ) (цит. по Dao K-H, et al. ASH. 2018)

Fig. 11. Results of a clinical trial phase 2 on the efficacy of ruxolitinib therapy in atypical chronic myeloid leukemia (аХМЛ) and chronic neutrophilic leukemia (ХНЛ) (quoted from Dao K-H, et al. ASH. 2018)

терапии малыми дозами цитарабина с кратковременным эффектом. Констатировано прогрессирование заболевания.

Комментарий д-ра мед. наук В.В. Байкова. При изучении гистологического препарата костного мозга обращает на себя внимание фракция нейтрофильных гранулоцитов. Критерии диагностики численные и оцениваются в основном по гемограмме, где есть четко очерченные границы: 80% — палочкоядерные и сегментоядерные, 10% — промиелоциты, миело-



Медиана ОВ: аХМЛ — 25 мес., ХНЛ — 23,5 мес.

Терапия:

- Гидроксикарбамид, интерферон- α
- Таргетная терапия: ингибиторы Janus-киназ (руксолитиниб), SRC-тирозинкиназ (дазатиниб)
- АллоТГСК

Рис. 12. Общая выживаемость больных с атипичным хроническим миелолейкозом и хроническим нейтрофильным лейкозом (цит. по Elliott MA, Tefferi A. AJN. 2018;93(4):578–87)

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; аХМЛ — атипичный хронический миелолейкоз; ОВ — общая выживаемость; ХНЛ — хронический нейтрофильный лейкоз.

Fig. 12. Overall survival of patients with atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophilic leukemia (quoted from Elliott MA, Tefferi A. AJN. 2018;93(4):578–87)

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; аХМЛ — atypical chronic myeloid leukemia; ОВ — overall survival; ХНЛ — chronic neutrophilic leukemia.

циты, метамиелоциты. Однако не всегда гемограмма и распределение клеточных элементов отражают картину костномозгового кроветворения. В данном случае имеется явное несоответствие морфологического описания и диагноза ХНЛ. Диагноз ХНЛ появился сразу же после выявления мутации *CSF3RT618I*. Имеется опасность, что морфологический диагноз может быть скорректирован молекулярными данными. Ни одно событие (мутация) не может служить патогномичным диагностическим инструментом.

Морфологические особенности: гиперклеточный костный мозг с единичными жировыми клетками, резко выраженное расширение гранулоцитарного ростка, преобладают клетки промежуточных стадий дифференцировки, редукция эритропоэза, малое количество мегакариоцитов, часть клеток с диспластическими чертами, избыток моноцитoidных клеток, фиброза нет.

С учетом данных цитологического исследования (безусловные признаки дисплазии в гранулоцитарном и эритроидном ростках) и генетического исследования (Ph-хромосома не обнаружена, мутация *CSF3RT618I* выявлена) описанная картина в наибольшей степени соответствует заболеванию из группы МДС/МПЗ — аХМЛ.

Комментарий канд. мед. наук В.А. Шуваева. Диагноз аХМЛ — интегральный, на основании клинических, лабораторных (в т. ч. молекулярных), морфологических характеристик. Важным моментом является молекулярная диагностика. Определение мутации *SETBP1* служит диагностическим критерием аХМЛ. Данная мутация определяется в 40 % случаев аХМЛ. Выявление мутаций в генах эпигенетической регуляции имеет важное прогностическое значение. Несмотря на то что ХНЛ и аХМЛ находятся в разных классификационных группах, заболевания имеют сходный патогенез (молекулярный «ландшафт» одинаков), поэтому даже при проведении морфологической диагностики возникают определенные трудности. Граница в 10 % незрелых клеток в гемограмме весьма условна. Факторами неблагоприятного прогноза являются женский пол, выявление мутации *ASXL1*, высокий лейкоцитоз в дебюте заболевания.

Мутация *CSF3RT618I* — довольно частое событие у больных МПЗ. Согласно собственным данным, которые пока не опубликованы, эта мутация в низком титре выявляется в половине случаев МПЗ, что еще раз доказывает поли(суб)клональный характер заболевания. Информация о наличии мутации *CSF3RT618I* позволяет определить тактику терапии: выявление мутации трансмембранного домена — таргетная терапия руксолитинибом; выявление мутации цитоплазматической части рецептора — терапия дазатинибом.

Тактика ведения данного пациента обоснована. Таргетная терапия ингибиторами JAK2 возможна в данном случае, но не стоит ожидать глубокого и длительного ответа. К сожалению, не удалось выполнить аллоТГСК [23]. Очевидно, что у больных аХМЛ и ХНЛ вопрос о проведении аллоТГСК должен решаться сразу после установления диагноза.

С целью продемонстрировать сложности диагностики заболеваний из группы МДС/МПЗ и определить перспективы современной терапии **О.М. Сендерова** и **О.В. Каня** (ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница») представили клиническое наблюдение заболевания из группы МДС/МПЗ.

Пациент, 1951 года рождения, в 2016 г. отметил постепенное нарастание слабости, одышки, учащенное сердцебиение. ОАК (май 2016 г.): эритроциты $2,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 97 г/л, MCV 102,4 фл, MCH 33,8 пг, тромбоциты $1200 \times 10^9/л$, лейкоциты

$3,96 \times 10^9/л$. Проведено обследование, при котором диагностированы поверхностный гастрит, хронический геморрой, дивертикулез сигмовидной кишки, полип ободочной кишки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы. При УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия (селезенка 51 см^2). Больной принимал препараты железа, витамин B_{12} . В биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности ЛДГ до 789 МЕ/л. Коагулограмма: протромбиновое время 20 с (норма 10–15 с), международное нормализованное отношение 1,45, протромбиновый индекс 51,2 % (норма 70–130 %), АЧТВ 34,6 с (норма 27–34 с), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом 84,3 % (норма 55–65 %), агрегация тромбоцитов с адреналином 87,4 % (норма 55–65 %). УЗИ органов брюшной полости: правая доля печени 135 мм, левая доля печени 60 мм, селезенка $148 \times 72 \text{ мм}$ (площадь 70 см^2). При молекулярно-генетическом исследовании относительная экспрессия *BCR-ABL* p210 не выявлена; обнаружена мутация *JAK2V617F*.

При цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга хромосомных aberrаций не выявлено, кариотип 46,XY [7].

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: кроветворение трехростковое, фиброза нет, некоторая гиперплазия клеток кроветворения (жировой ткани не более 40 %), мегакариоциты без морфологических признаков атипичности, периоссальной локализации и формирования кластеров.

Дифференциальный диагноз проводился в группе Ph-негативных МПЗ: МПЗ, неклассифицируемое (МПЗн) или ПМФ, префиброзная стадия, промежуточный-2 риск по шкале IPSS (возраст старше 65 лет, анемия) [9].

Назначена терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг/сут. С октября 2017 г. отмечались снижение уровня гемоглобина до 59 г/л, тромбоцитоз до $1275 \times 10^9/л$. УЗИ органов брюшной полости: правая доля печени 135 мм, левая доля печени 60 мм, селезенка $148 \times 72 \text{ мм}$ (площадь 88 см^2).

Гистологическое исследование костного мозга (октябрь 2017 г.): гиперклеточный костный мозг, трехростковая гиперплазия с преобладанием клеток мегакариоцитарного ряда. Мегакариоциты с признаками атипичности, межтрабекулярная и периоссальная локализация, плотных кластеров не формируют. Фиброза костного мозга нет.

Продолжена терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг/сут. Лечение без эффекта: сохранялись гипертромбоцитоз (тромбоциты $1279 \times 10^9/л$), анемия (гемоглобин до 59 г/л). Проводилась гемозаместительная терапия.

С 17.11.2017 г. начата терапия интерфероном α -2b по 3 млн ЕД п/к через день. На фоне лечения отмечена нормализация числа тромбоцитов ($350 \times 10^9/л$). Побочные явления: повышение температуры тела до $38 \text{ }^\circ\text{C}$, боль в костях. Пациент получал интерферон α -2b до февраля 2018 г., отменил терапию самостоятельно из-за непереносимости. При отмене интерферона отмечалось повышение тромбоцитов до $877 \times 10^9/л$.

Контрольное обследование выполнено в декабре 2018 г. ОАК: эритроциты $2,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин

88 г/л, MCV 97,7 фл, MCH 33,2 пг, лейкоциты $3,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 746×10^9 /л. УЗИ органов брюшной полости: селезенка 147×54 мм (площадь 80 см^2).

Лечение: гидроксикарбамид 500 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут; при снижении гемоглобина до менее 70 г/л проводилась гемотрансфузионная терапия.

Комментарий д-ра биол. наук А.М. Ковригиной. Дифференциальную диагностику следует проводить с таким заболеванием из группы МДС/МПЗ, как МДС с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС-КС-Т, ранее — РАКС-Т). В таких случаях следует обязательно выполнять цитохимическое исследование для выявления кольцевидных сидеробластных клеток или молекулярное исследование на наличие мутации *SF3B1* ($> 5\%$). У пациента уже в дебюте заболевания отмечалась анемия средней степени тяжести, массивной спленомегалии не было. При морфологическом исследовании костного мозга фиброза мы не наблюдали. Имеет место расширение эритроидного ростка с признаками дизэритропоэза. В динамике отмечается нарастание признаков как атипичи, так и дисплазии. Таким образом, заключение о префиброзной стадии ПМФ не соответствует клинической картине.

В обсуждении принимали участие **д-р мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваев, д-р мед. наук О.Ю. Виноградова, д-р биол. наук И.С. Мартынкевич.** Суммируя сказанное докладчиком и комментарий эксперта-патолога А.М. Ковригиной, у пациента заболевание из группы МДС/МПЗ. ВОЗ разделила МПЗ на три категории: МПЗ, МДС и группа заболеваний с характеристиками как МДС, так и МПЗ (МДС/МПЗ). Группа МДС/МПЗ включает в себя хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, аХМЛ, МДС/МПЗн и МДС-КС-Т. Данная группа объединяет различные нозологические варианты, характеризующиеся наличием признаков как МПЗ, так и дисплазии кроветворения, значительной молекулярной гетерогенностью и отсутствием конкретных генотипических маркеров. Граница между этими категориями весьма условна.

Рабочий диагноз: МДС/МПЗ. Для установления нозологического варианта в данном конкретном случае важно молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации *SF3B1*. Выявление мутации *SF3B1* позволит верифицировать МДС-КС-Т. Наличие мутации *JAK2V617F* не противоречит диагнозу.

Лечебная тактика остается прежней: гемозаместительная терапия, эритропоэзстимулирующие агенты. Таргетная терапия ингибиторами JAK2 возможна. Однако более обосновано применение гипометилирующих агентов, иммуномодуляторов. Необходимы контроль уровня ферритина и своевременное назначение хелаторной терапии.

Клиническое наблюдение заболевания из группы МДС/МПЗ (МДС/МПЗн) представил **К.Д. Капанов** (ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»).

Пациент, 1949 года рождения, наблюдается у гематолога с 2018 г. Основной диагноз: МДС/МПЗн. Сопутствующие заболевания: впервые выявленная язвенная болезнь желудка, хроническая железодефицитная постгеморрагическая анемия, обострение

хронического атрофического гастрита, ИБС, кардиосклероз, функциональный класс II, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь II стадии.

Считает себя больным с августа 2018 г., когда отметил появление слабости. Состояние расценено как средней степени тяжести (ECOG 2–3 балла). Селезенка выступает на 15 см из-под реберной дуги. При обследовании по месту жительства: анемия (гемоглобин 95 г/л), умеренная тромбоцитопения (тромбоциты 154×10^9 /л), лейкоцитоз (лейкоциты $68,8 \times 10^9$ /л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (миелоциты 3 %, метамиелоциты 10 %, эозинофилы 6 %, палочкоядерные 12 %, сегментоядерные 53 %), СОЭ 30 мм/ч.

УЗИ органов брюшной полости: правая доля печени 177 мм, левая доля печени 87 мм, селезенка $290 \times 200 \times 210$ мм. В воротах печени, селезенки визуализируются увеличенные лимфатические узлы (31×17 мм). Асцит.

Миелограмма (октябрь 2018 г.): бластные клетки 6 %, промиелоциты 2 %, миелоциты 12 %, метамиелоциты 17,2 %, палочкоядерные 19,2 %, сегментоядерные 17,6 %, эозинофилы сегментоядерные 4,4 %, базофилы 0,4 %, лимфоциты 1,6 %, моноциты 0,6 %, эритробластные клетки 18,8 %, костный мозг гиперклеточный полиморфный с преобладанием миелоцитов.

Цитогенетическое исследование костного мозга: кариотип 46-47,XY, трисомия хромосомы 8 в 95 % метафаз [7].

Молекулярно-генетическое исследование крови на экспрессию гена *BCR-ABL* p210: результат отрицательный.

Назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом по 1500 мг/сут. Проведен 1 курс цитарабина по 20 мг/сут в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: лейкоциты снизились до $3,3 \times 10^9$ /л, селезенка уменьшилась на 3 см (+12 см из-под реберной дуги). Однако сохранялась тромбоцитопения (тромбоциты 94×10^9 /л) и анемия (гемоглобин 81 г/л).

Данные УЗИ: правая доля печени 190 мм, левая доля печени 91 мм, селезенка 225×86 мм. В воротах селезенки визуализируются увеличенные лимфатические узлы (1,0–1,4 см). Свободная жидкость в большом количестве. Забрюшинные лимфатические узлы не определяются. Надключичные лимфатические узлы с двух сторон 0,5–0,9 см с нарушенной дифференцировкой структуры, подключичные справа до 0,6 см с утолщенным кортикальным слоем, подмышечные от $0,7 \times 0,5$ до $1,4 \times 0,6$ см с нарушенной дифференцировкой структуры и утолщенным кортикальным слоем.

Трепанобиоптат костного мозга (26.12.2018 г.): признаки миелодиспластических изменений гемопоэза. Ретикулиновый фиброз MF-1. Небольшое количество В-лимфоцитов CD20+.

Комментарий д-ра мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваева, д-ра биол. наук И.С. Мартынкевич, канд. мед. наук И.Н. Суборцовой. Группа заболеваний МДС/МПЗ включает ряд нозологических форм. Современные исследования показывают значительную генетическую гетерогенность МДС/МПЗ. Идентифицировано более 30 соматических мутаций

генов, в то время как в отдельных случаях может быть до 20 мутаций у 1 пациента. Мутации генов *TET2*, *ASXL1* и *SRSF2* встречаются наиболее часто.

Важно отметить, что в настоящее время не существует каких-либо конкретных мутаций, которые определяют фенотипические особенности заболевания в данной группе, за исключением *SF3B1* и *JAK2* у больных МДС-КС-Т и *SETBP1* у больных аХМЛ.

МДС/МПЗн представляет собой наиболее неоднородную подгруппу заболеваний и включает пациентов, которые не соответствуют диагностическим критериям других подтипов МДС/МПЗ. Этот нозологический вариант составляет менее 5 % всех МПЗ.

Исследование, проведенное в клинике MD Anderson Cancer Center, с включением 85 пациентов с МДС/МПЗн позволило определить основные характеристики заболевания. Средний возраст составил 71 год, соотношение мужчин/женщин около 2:1, спленомегалия, нормальное число моноцитов, *JAK2V617F* в 20–30 % наблюдений, трисомия 8 — в 15 %. Медиана ОВ равна 12,4 мес.

В настоящее время не существует оптимальных рекомендаций для лечения больных с МДС/МПЗн, которые не являются кандидатами на аллоТГСК. Медиана ОВ при терапии гипометилирующими агентами по сравнению с наилучшей доступной терапией (интерферон- α , циклоспорин, талидомид, леналидомид, антиtimoцитарный глобулин) составила 16,4 vs 11,5 мес. соответственно. Этому пациенту можно рекомендовать терапию азацитидином по 75 мг/м² ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом 21 день (28-дневный терапевтический цикл). Возможно включение пациента в клинические исследования. Например, перспективным представляется назначение комбинированной терапии гипометилирующими агентами и ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2).

Клинический случай диагностики ХММЛ по данным цитологического и гистологического исследований костного мозга представили **Ю.Б. Черных**, **Т.В. Чуданова** и **И.Н. Контиевский** (ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва). Цель демонстрации — обсуждение тактики лечения больных ХММЛ на примере клинического наблюдения.

Пациент, 1962 года рождения, в сентябре 2017 г. проходил диспансеризацию в г. Твери. ОАК: лейкоциты 15×10^9 /л, тромбоциты 454×10^9 /л, гемоглобин 126 г/л, миелоциты 3 %, палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 72 %, лимфоциты 15 %, моноциты 5 % (абсолютное число $0,75 \times 10^9$ /л), СОЭ 7 мм/ч. В динамике отмечается появление анемии (гемоглобин 103 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л).

Биохимический анализ крови, общий анализ мочи: все показатели в пределах нормы. Уровень сывороточного железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При ЭФГДС, колоноскопии патологии не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: правая доля печени 150 мм, левая доля печени 67 мм, селезенка 113×43 мм (площадь 44 см²).

Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга: в 100 % клеток выявлена инверсия хромосомы 9.

Гистологическое исследование костного мозга (заключение патологоанатомического отделения ГБУЗ ОКБ): морфологическая картина МПЗ.

На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз МПЗ. С января 2018 г. начата терапия интерфероном α -2b по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю. На фоне лечения в течение 2 мес. (январь — февраль 2018 г.) пациент отмечал ухудшение самочувствия, что потребовало госпитализации в гематологическое отделение МБУЗ «Городская больница № 2» г. Королева Московской области. В ОАК отмечалось увеличение степени анемии, нарастание лейкоцитоза (гемоглобин 85 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 207×10^9 /л, лейкоциты $20,7 \times 10^9$ /л, миелоциты 0 %, палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 58 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 30 %, моноциты 5 %; абсолютное число $1,035 \times 10^9$ /л). Спленомегалии нет (селезенка 118×60 мм).

Молекулярно-генетическое исследование: мутации *JAK2V617F* (экзон 14), *JAK2* (экзон 12), *MPLW515L/K*, *CALR* (экзон 9) не выявлены. Количественное определение экспрессии гена *BCR-ABL* p210 методом ПЦР-РВ — отрицательное.

На основании проведенного обследования установлен диагноз ПМФ, ранняя стадия. Продолжены лечение интерфероном α -2b, гемозаместительная терапия, введение эритропоэтина.

В мае 2018 г. обратился к гематологу МОНИКИ с жалобами на слабость, потерю массы тела, спонтанное появление синяков на коже, кожный зуд после душа.

В ОАК сохранялись анемия, лейкоцитоз (гемоглобин 75 г/л, эритроциты $2,37 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $101,9 \times 10^9$ /л, лейкоциты $21,46 \times 10^9$ /л, миелоциты 7 %, метамиелоциты 2 %, палочкоядерные 18 %, сегментоядерные 34 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 20 %, моноциты 17 %; абсолютное число $3,648 \times 10^9$ /л).

Количественное определение экспрессии гена *BCR-ABL* p190/p230 методом ПЦР-РВ (22.05.2018 г.) — отрицательное.

Клиническая картина и лабораторные характеристики позволили установить диагноз ХММЛ.

В июне 2018 г. проведен курс терапии малыми дозами цитарабина на фоне заместительных гемотрансфузий. Контрольный ОАК: гемоглобин 93 г/л, эритроциты 3×10^{12} /л, тромбоциты 75×10^9 /л, лейкоциты $35,8 \times 10^9$ /л, бластные клетки 1 %, миелоциты 11 %, метамиелоциты 8 %, палочкоядерные 38 %, сегментоядерные 17 %, лимфоциты 9 %, моноциты 16 % (абсолютное число $5,728 \times 10^9$ /л), СОЭ 20 мм/ч.

В миелограмме признаки двухлинейной дисплазии: микроформы мегакариоцитов с круглыми ядрами, двоядерные формы; пельгероидность ядер нейтрофилов.

Согласно гистологическому исследованию трипанобиоптата костного мозга (В.Б. Банина, Н.А. Корсакова, Ю.В. Горбачева) морфологические изменения могут соответствовать ХММЛ.

С июля 2018 г. проводятся терапия азацитидином 75 мг/м² п/к, трансфузии эритроцитов (1–2 дозы в 4 нед.). В связи с повышением уровня ферритина более 600 нг/мл начата терапия хелаторами железа (деферазирокс). 7-й курс лечения азацитидином

завершен в феврале 2019 г. Состояние относительно удовлетворительное, пациент работает.

ОАК: гемоглобин 104 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $126 \times 10^9/л$, лейкоциты $11,2 \times 10^9/л$, бластные клетки 1 %, миелоциты 1 %, метамиелоциты 4 %, палочкоядерные 25 %, сегментоядерные 24 %, лимфоциты 30 %, моноциты 15 % (абсолютное число $1,68 \times 10^9/л$), базофилы 0 %, эозинофилы 0 %, СОЭ 4 мм/ч.

УЗИ органов брюшной полости: печень 149 мм, селезенка 128×57 мм.

Комментарий д-ра мед. наук А.Л. Меликян, канд. мед. наук В.А. Шуваева, д-ра биол. наук И.С. Мартынкевич, канд. мед. наук И.Н. Суборцевой. Ежегодная заболеваемость ХММЛ составляет 1:100 000 взрослых, средний возраст составляет 70 лет, преобладающее большинство больных — мужчины. Ген *BCR-ABL1* и реаранжировка генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* исключают диагноз ХММЛ. Мутация *JAK2V617F* встречается менее чем у 10 % пациентов с ХММЛ, в частности, в случае преобладания пролиферативных, а не диспластических признаков заболевания.

Диагноз ХММЛ должен быть установлен на основании лабораторных, морфологических и клинических параметров. В настоящее время общепризнана необходимость изучения молекулярного статуса заболевания. Более 90 % больных ХММЛ имеют одну или несколько мутаций: *TET2* (50–60 %), *SRSF2* (40–50 %), *ASXL1* (35–40 %) и *RUNX1* (15 %). Некоторые исследователи отмечают, что мутации генов *TET2* и *SRSF2* являются специфичными для ХММЛ. Другие мутации затрагивают гены, регулирующие метилирование (*DNMT3A*, *IDH2*, *IDH1*), сплайсинг РНК (*SF3B1*, *U2AF35*, *ZRSR2*), ремоделирование хроматина (*UTX*, *EZH2*) и сигнальные пути (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *JAK2*, *FLT3*, *CSF3R*), в то время как мутации *TP53* встречаются редко.

Цитогенетические нарушения включают триосомию 8, моносомию 7, *del(7q)* и реаранжировки

с вовлечением 12p. Анализ клональности ХММЛ продемонстрировал приобретение новых мутаций с потерей гетерозиготности.

При ХММЛ трансформация происходит в миелоидных предшественниках с фенотипом CD34+/CD38-. Нарушение гранулоцитарной и моноцитарной дифференцировки приводит к стойкому моноцитозу в крови (моноциты > 10 %, абсолютное число > $1 \times 10^9/л$; необходимо наличие обоих критериев!). К клиническим особенностям заболевания относятся спленомегалия, специфическое поражение кожи и лимфатических узлов, наличие выпота в брюшной или плевральной полости.

Разработка тактики лечения пациентов с ХММЛ представляет определенные трудности, т. к. в некоторых случаях заболевание имеет относительно индолентное течение с медианой ОВ > 10 лет, в то время как у других пациентов наблюдается быстрое прогрессирование с развитием вторичного ОМЛ, резистентного к терапии. АллоТГСК остается единственным методом лечения, обеспечивающим долгосрочную ремиссию заболевания и потенциальное излечение. Если пациент не является кандидатом на аллоТГСК, оптимальных рекомендаций в отношении лечения нет.

Гипометилирующие агенты являются предпочтительным вариантом лечения у пациентов, не являющихся кандидатами на аллоТГСК. Частота получения полного ответа низкая, ответ на терапию — непродолжительный. Терапия должна продолжаться до появления признаков прогрессирования заболевания.

Возможно включение пациента в клинические исследования. В настоящее время проходят клинические исследования по оценке эффективности применения ингибиторов JAK2, MEK, BCL-XL, BCL-2, а также использованию клофарабина и других новых лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт разбора клинических ситуаций показал остроту и актуальность выносимых на обсуждение диагностических и лечебных проблем. Ход обсуждения представленных наблюдений позволил осознать важность междисциплинарного подхода: правильный диагноз и выбор оптимальной тактики лечения возможны только при совместной работе клиницистов, патологов, молекулярных биологов и генетиков.

Конференция предоставила уникальную возможность индивидуальной дискуссии с ведущими специалистами, повышения профессионального уровня, обмена идеями, опытом, установления новых контактов и укрепления сотрудничества, получения самой актуальной информации и результатов новейших исследований, обсуждения конкретных клинических наблюдений из практики в интерактивном формате.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, С.М. Куликов, А.Н. Петрова, А.В. Быкова, А.-П.А. Пошивай, Ю.Ю. Власова, М.М. Чукавина, О.Д. Сердюк, К.В. Намумова, Р.В. Гроздов, А.С. Максимова, О.М. Сендерова, О.В. Каня, Е.А. Белякова, Л.Б. Полушкина, М.Н. Зенина,

Е.В. Ефремова, В.И. Ругаль, Л.П. Папаян, Н.Е. Корсакова, О.Ю. Матвиенко, Е.Б. Сырцева, С.В. Гаппоев, М.В. Барабанщикова, М.О. Иванова, К.Д. Капланов, Е.С. Рогова, К.Б. Тризна, А.С. Жевняк, О.Е. Очирова, А.А. Шахаева, И.П. Михно, Ю.Б. Черных, Т.В. Чуданова, И.Н. Контеевский, Н.Н. Глонина, М.В. Бурундукова — лекторские гонорары от «Новартис Фарма». Н.Т. Сиордия, Н.С. Лазорко, И.С. Мартынкевич, А.С. Лямкина — лек-

торские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма». А.Г. Туркина — участие в экспертных советах «Фьюжн Фарма», «Бристол-Майерс Сквибб» и «Пфайзер»; лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма». Е.Ю. Челышева — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма» и «Фьюжн Фарма». В.А. Шуваев — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма», «Бристол-Майерс Сквибб» и «Пфайзер». В.В. Байков — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма», «Селджен» и «Амджен». О.Ю. Виноградова — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма», «Бристол-Майерс Сквибб» и «Фьюжн Фарма». Э.И. Мулло — лекторские гонорары от «Новартис Фарма» и «Янсенн». М.С. Фоминых — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма» и «Пфайзер». Д.И. Шихбабаева — лекторские гонорары от «Новартис Фарма» и «Фьюжн Фарма».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

В основе статьи лежат материалы докладов, представленных на II конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения Ph-негативных и Ph-позитивных миелопролиферативных заболеваний», которая состоялась 15–16 марта 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Москва) при спонсорской поддержке ООО «Новартис Фарма».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, И.Н. Суборцева, Е.Ю. Челышева.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Сбор и обработка данных: И.Н. Суборцева, Е.Ю. Челышева.

Анализ и интерпретация данных: И.Н. Суборцева, Е.Ю. Челышева.

Подготовка рукописи: А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, И.Н. Суборцева, Е.Ю. Челышева, А.М. Ковригина, В.А. Шуваев, В.В. Байков, Е.В. Ефремова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rychter A, Jertzmanowski P, Holub A, et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol*. 2017;34(6):104. doi: 10.1007/s12032-017-0958-6.
- Челышева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(2):157–65. [Chelysheva EYu, Galaktionova AV, Turkina AG. The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(2):157–65. (In Russ)]
- Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.

[Turkina AG, Zaritskii AYu, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]

4. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer*. 2007;110(7):1509–19. doi: 10.1002/cncr.22936.

5. Richter J, Soderlund S, Lubking A, et al. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Discontinuation of Imatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome? *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2821–3. doi: 10.1200/jco.2014.55.6910.

6. Туркина А.Г., Немченко И.С., Челышева Е.Ю. и др. Национальные клинические рекомендации: диагностика и лечение миелолипролиферативных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):1–24.

[Turkina AG, Nemchenko IS, Chelysheva EYu, et al. National clinical guidelines: Diagnosis and treatment of myeloproliferative neoplasms with eosinophilia and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(3):1–24. (In Russ)]

7. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, et al. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinol*. 2016;27(6):648–52. doi: 10.1097/MBC.0000000000000446.

8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-06-721662.

9. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;1:25–60.

[Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (2016 edition). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;1:25–60. (In Russ)]

10. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. doi: 10.1200/jco.2005.07.062.

11. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.

12. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435.

13. Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood*. 2014;124(15):2465–6. doi: 10.1182/blood-2014-07-588426.

14. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014;28(7):1494–500. doi: 10.1038/leu.2014.57.

15. Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А. и др. Молекулярно-генетические и цитогенетические особенности первичного миелофиброза. *Гены и клетки*. 2016;11(3):113–22.

[Polushkina LB, Martynkevich IS, Shuvaev VA, et al. Molecular genetic and cytogenetic characteristics of primary myelofibrosis. *Geny i kletki*. 2016;11(3):113–22. (In Russ)]

16. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv*. 2016;1(2):105–11. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000208.

17. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):156. doi: 10.1186/s13045-017-0527-7.

18. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood*. 2014;124(21):405. doi: 10.1182/blood.v124.21.405.405.

19. Wei JJ, Kallenbach LR, Kreider M, et al. Resolution of cutaneous sarcoidosis after Janus kinase inhibitor therapy for concomitant polycythemia vera. *JAAD Case Rep*. 2019;5(4):360–1. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.006.

20. Garcia-Pagan JC, Buscarini E, Janssen HLA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.

21. Шмаков П.Г., Полушкина Е.С. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. *Современная онкология*. 2008;10(3):68–9.

[Shmakov PG, Polushkina ES. Reproductive function characteristics in women with oncohematological diseases. *Sovremennaya onkologiya*. 2008;10(3):68–9. (In Russ)]

22. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):697–706. doi: 10.1080/17474086.2018.1506325.

23. Schwartz LC, Mascarenhas J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2019;33:74–81. doi: 10.1016/j.blre.2018.07.004.