

## Первичный миелофиброз

Л.М. Мешерякова<sup>1</sup>, О.В. Пороткова<sup>2</sup>, Л.Г. Ковалева<sup>1</sup>, Л.Ю. Колосова<sup>1</sup>, С.Н. Бычкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва;

<sup>2</sup>БУЗ Воронежская областная клиническая больница № 1

Контакты: Людмила Михайловна Мешерякова ludmilagem@mail.ru

*В статье представлены литературные данные о идиопатическом миелофиброзе. Приведена классификация, диагностические критерии, относящиеся к идиопатическому миелофиброзу, а также клинические, морфологические и молекулярные особенности первичного миелофиброза. Особое внимание уделено тактике лечения различных клинических форм первичного миелофиброза.*

**Ключевые слова:** идиопатический миелофиброз, классификация, диагностические критерии, клинические формы, первичный миелофиброз

### Primary myelofibrosis

L.M. Meshcheryakova<sup>1</sup>, O.V. Porotkova<sup>2</sup>, L.G. Kovaleva<sup>1</sup>, L.Yu. Kolosova<sup>1</sup>, S.N. Bychkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematological Research Center, Moscow;

<sup>2</sup>Regional clinical hospital № 1, Voronezh

*Literature data of idiopathic myelofibrosis are presented: classification, diagnostic criteria, morphological and molecular features. Particular attention is given to therapy of various clinical forms of primary myelofibrosis.*

**Key words:** idiopathic myelofibrosis, classification, diagnostic criteria, clinical forms, primary myelofibrosis

Впервые идиопатический миелофиброз (ИМФ) описал Neuck в 1878 г. Он представил пациента с анемией, лейкоцитозом, массивной спленомегалией и генерализованным остеосклерозом [1]. Эта болезнь появлялась в литературе под множеством названий: миелофиброз, остеомиелофиброз, миелоидная спленомегалия, идиопатическая миелоидная метаплазия и пр. В 1951 г. В. Дамешек ввел термин «хронические миелопролиферативные заболевания», под которыми объединил истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), ИМФ, хронический миелолейкоз (ХМЛ) [1]. В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в классификацию миелоидных новообразований включила хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз / гиперэозинофильный синдром и миелопролиферативные заболевания, неклассифицируемые ранее. В 2008 г. согласно классификации ВОЗ термин «хронические миелопролиферативные заболевания» был изменен на «миелопролиферативные новообразования» [2, 3].

Таким образом, ИМФ относится к группе хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН), связан с трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки, повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, ранним и значительным развитием фиброза костного мозга и появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза [4–6].

При всем разнообразии клинико-гематологических критериев для Ph-негативных ХМПН общими считаются следующие характеристики:

1. Неизвестная этиология, хотя существуют теоретические предположения о том, что причиной ХМПН могут быть воздействующие химические агенты, радиация, вирусы.

2. Существование пролиферации одной или нескольких клеточных линий в костном мозге или в экстрамедуллярных очагах кроветворения. По мере развития болезни происходит генерализация миелоидной пролиферации в селезенке, печени, надпочечниках и развитие миелоидной метаплазии.

3. Начавшаяся миелопролиферация не останавливается и восстановление нормального кроветворения при имеющихся методах лечения невозможно.

4. Гематологическая и клиническая картины ХМПН зависят от преобладания пролиферации одной из клеточных линий и превалирующего вовлечения в патологический процесс органа или органов.

5. ХМПН могут переходить одно в другое или сочетаться между собой, при этом встречаются переходные, интермедиарные или пограничные формы [5].

Специалисты Международной рабочей группы по изучению и лечению миелофиброза (IWG-MRT) в ноябре 2006 г. стандартизировали номенклатуру, относящуюся к хроническому ИМФ:

1. Первичный миелофиброз (ПМФ).
2. Постэритремический миелофиброз (миелофиброз, развившийся вследствие течения ИП).

3. Посттромбоцитомический миелофиброз (миелофиброз, развившийся вследствие течения ЭТ).
4. Бластная трансформация:
  - бластная трансформация ПМФ;
  - бластная трансформация постэритремического миелофиброза;
  - бластная трансформация посттромбоцитомического миелофиброза [7].

По данным иностранных авторов, в год регистрируется от 0,3 до 0,7 случаев заболевания ПМФ на 100 тыс. населения [8]. Мужчины болеют несколько чаще женщин. В 90 % случаев заболевание диагностируется после 40 лет. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 50–70 лет. Известны случаи ПМФ в молодом и детском возрасте [8]. По данным J. Theile, средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет всего 5 лет [9]. Бластный криз встречается примерно у 25–30 % больных [5, 10].

Заболевание протекает в 2 стадиях: миелопролиферативной и костномозговой недостаточности с фиброзом.

Причины ПМФ неизвестны. Вторичный миелофиброз встречается при опухолях, инфекциях, при приеме эстрогенов и миелосупрессивных препаратов, при воздействии радиации, органических (бензол, тетрагидрид углерода) и неорганических соединений (мышьяк, фосфор, фторит). Следует учитывать, что увеличение количества тромбоцитов может быть физиологическим – при повышенной физической нагрузке, при беременности; реактивным – после спленэктомии, кровотечений, при опухолевых процессах, инфекционных заболеваниях. И только клиническая картина заболевания, показатели периферической крови, данные цитологического и гистологического исследований костного мозга позволяют уточнить форму ХМПН.

Наиболее частыми первоначальными симптомами при ПМФ являются: усталость, бледность, снижение аппетита, потеря веса и ощущение тяжести в левом подреберье. Общее состояние изменяется примерно у 40 % больных. Более редко больные обращаются к врачу по поводу лихорадки (15 %), желтухи (15 %), артралгий (3 %). В некоторых случаях заболевание начинается с повышенной кровоточивости: кожная пурпура, кровотечения из носа, кровоточивость десен, меноррагии. Приблизительно у 5 % больных начальные жалобы отсутствуют, а увеличение селезенки обнаруживается совершенно случайно. Промежуток времени между появлением первых симптомов и постановкой диагноза первичный миелофиброз варьирует от 2 до 48 мес. Большинство случаев заболевания диагностируется в течение 18 мес с момента появления первых симптомов [10]. Доминирующим признаком является спленомегалия. Уже на ранних этапах развития болезни увеличение селезенки отмечается у 95 % больных. Оно происходит медленно и постепенно. В основном продолжительность болезни можно оценивать по спленомегалии. Как было установлено, селезенка увеличивается примерно

на 1 см в год. Более быстрое ее увеличение происходит в результате развития инфаркта или гематом. В период разгара болезни селезенка становится огромной, она может доходить до лобковой кости и переходить за срединную линию живота. На ощупь она твердая, гладкая, безболезненная. Периспленит бывает у 20 % больных, особенно в тех случаях, когда края селезенки переходят за пупочную линию. Случаи малого и умеренного увеличения селезенки считаются редкостью.

Печень увеличивается почти во всех случаях ПМФ в начале или в течение болезни (98 %). При пальпации она плотная, иногда болезненная.

Небольшое увеличение лимфатических узлов возникает примерно у 30 % больных.

Кости в большинстве случаев болезненные спонтанно или при пальпации. Из редких симптомов можно наблюдать отеки, кардиомегалию, функциональные шумы в сердце, асцит и неврологические нарушения (головокружение, нарушение слуха, зрения).

Для больных ПМФ характерна лейкоэритробластическая картина периферической крови (миелофтиз): умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов до  $10\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ ; цифры выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречаются редко и почти никогда не превышают  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) с палочкоядерным сдвигом, с единичными мета- и миелоцитами, редко миелобластами, анемия, наличие нормобластов и эритробластов, каплевидные эритроциты, нормальное или умеренно повышенное количество тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов в виде вариаций – гигантские формы, причудливые формы, фрагменты циркулирующих мегакариоцитов. Базофилия отмечается в более чем 30 % случаев, а эозинофилия – в 10 %. Отмечается увеличение селезенки (размеры селезенки  $> 45 \text{ см}^2$  в зависимости от стадии заболевания при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии).

ПМФ имеет различные варианты течения, которые выделяются в виде клинических форм [4, 5].

В зависимости от преобладающих клинико-лабораторных симптомов выделяют 6 форм ПМФ: классическую, тромбоцитомическую, эритремическую, анемическую без ретикулоцитоза, анемическую с ретикулоцитозом, тромбоцитопеническую.

Классическая форма характеризуется умеренной гиперплазией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови типичная для ПМФ.

Из клинических данных при тромбоцитомической форме ПМФ наиболее демонстративны тромбозы – 48 % и геморрагии – 12 %. Расстройства микроциркуляции проявляются в эритромелалгиях, неврозоподобной симптоматике – головокружении, нарушении слуха, зрения. Тромбоцитомическая форма характеризуется тромбоцитозом, обусловленным повышенным образованием тромбоцитов, а не увеличением продолжительности их жизни, а также увеличением числа мегакариоцитов, их размеров и полиплоидности ядер. Для

тромбоцитемической формы ПМФ характерно повышение количества тромбоцитов более  $400 \times 10^9/\text{л}$ .

При эритремической форме ПМФ нарастают: покраснение кожных покровов, общая слабость, артериальная гипертония, у половины больных появляется мучительный кожный зуд после водных процедур. Иногда первыми проявлениями могут быть эритромелалгии, тромбозы крупных артерий, некрозы пальцев, инфаркт миокарда и легкого, инсульт. Эритремическая клиническая форма ПМФ характеризуется гиперплазией эритроидного и гранулоцитарного ростков с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови при эритремической форме: повышение гемоглобина более 160 г/л, эритроцитов более  $6 \times 10^9/\text{л}$ .

При анемической форме в 50 % случаев у больных бывают усталость, потеря работоспособности, отсутствие аппетита, бледность с иктеричным оттенком, которые прогрессивно усугубляются в зависимости от степени анемии. Анемия у больных ПМФ часто определяет клиническую картину заболевания, особенно на поздних стадиях. В основе анемического синдрома лежит сужение плацдарма кроветворения и недостаточность костного мозга, депонирование и секвестрация эритроцитов в увеличенной селезенке, реже — гемолиз эритроцитов, в основе которого лежит либо аутоиммунный компонент, либо — дефект мембраны эритроцитов. Картина периферической крови при анемической форме ПМФ: снижение гемоглобина ниже 100 г/л, ретикулоцитоз при гемолизе более 18 промилле. По мере прогрессирования болезни анемия нарастает, отмечается полихромазия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, появляются клетки каплевидной формы, ядросодержащие эритроциты.

В основе геморрагического синдрома у больных ПМФ чаще всего лежит тромбоцитопения, обусловленная уменьшением продукции тромбоцитов, усилением их депонирования и деструкцией в увеличенной селезенке, реже — повышенным потреблением в результате ДВС-синдрома. Геморрагический синдром проявляется, как правило, на поздних стадиях заболевания. Картина периферической крови при тромбоцитопенической форме ПМФ: количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

У больных ПМФ установлены нарушения в свертывающей системе крови. Так, выявленная у 30–37 % больных гиперкоагуляция сопровождалась клинически тромбозами, кровоточивостью. При лабораторном обследовании отмечено ускорение времени свертывания цельной крови и плазмы, снижение активированного частичного тромбопластинового времени, положительный этаноловый тест, торможение фибринолиза, повышение скорости и степени агрегации тромбоцитов к аденозиндифосфату, ристомицину, в меньшей степени к адреналину. Эти нарушения наблюдались в 2–2,5 раза чаще у больных с тромбоцитозами. Развитие гиперкоагуляции отмечалось также у 20 % больных с тромбоцитопениями. Гемореологические нарушения, про-

явившиеся в повышенной вязкости крови и плазмы, в повышении индекса ригидности эритроцитов и коэффициента агрегации эритроцитов, отмечены у 70 % больных с тромбоцитозом. Эти нарушения наблюдались в 3 раза реже у больных с тромбоцитопениями и нормальным числом тромбоцитов [5, 11].

Повышение сывороточной щелочной фосфатазы находится в соответствии со степенью миелопролиферативной инфильтрации в печени.

Сывороточные трансаминазы оказываются повышенными в менее чем 10 % случаев [5].

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдается весьма часто (у 40 % больных) в виде урикемии и урикозурии, что приводит к развитию пиелонефрита, нефросклероза, артериальной, почечно-паренхиматозной гипертензии. Патологии почек способствует их смещение увеличенной селезенкой или печени [10].

Гиперкальциемия была обнаружена у больных с остеолитическими костными поражениями. Рентгенологические костные изменения были отмечены в более чем 50 % случаев: остеосклероз появился у 65 % больных, остеопороз — у 15 % больных и очаговые разрежения — у 20 % больных [5].

ПМФ может осложняться портальной гипертензией, частота которой составляет 10–20 %. Ее причинами служат циррозы печени, вторичные по отношению к миелоидной метаплазии с сопутствующим образованием фиброзной ткани, обструкция тока крови очагами миелопоэза в печени и тромбозы в системе воротной вены [1].

В костном мозге при ПМФ наблюдается фиброз, постепенно переходящий в остеомиелосклероз. В начале заболевания костный мозг представляется гиперклеточным с повышенным количеством эритробластов, гранулоцитов, мегакариоцитов и фибробластов (клеточная фаза миелофиброза, рис. 1). По мере прогрессирования заболевания гиперклеточный мозг в 90 % случаев становится гипопластичным (рис. 2). В этой фазе костная пункция производится обычно с трудом из-за утолщения кортикального слоя кости. Во всех случаях, подозрительных на ПМФ, необходима трепанобиопсия, которая дает возможность выявить характерную фибробластическую картину. Количество фиброзной ткани значительно варьирует в зависимости от стадии болезни. Рост костной ткани, остеомиелосклероз встречаются гораздо реже (рис. 3). Между полосами склероза могут находиться островки активного кроветворения костного мозга. Нередко на срезах и отпечатках можно наблюдать атипические мегакариоциты, которые отличаются большими размерами и уродливостью строения. В стадии образования неполноценной остеоидной кости резко увеличивается число трабекул, имеющих причудливый вид, суживаются костномозговые пространства, заполненные тяжами соединительной ткани и редуцированным кроветворным костным мозгом. В отдельных полях зрения видна жировая ткань, прежде отсутство-

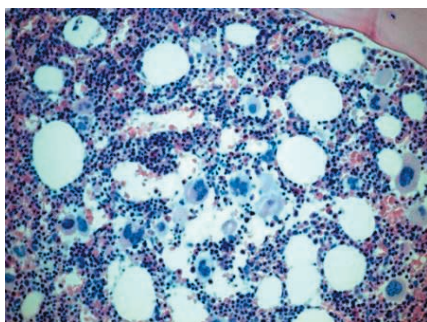


Рис. 1. ПМФ в клеточной стадии

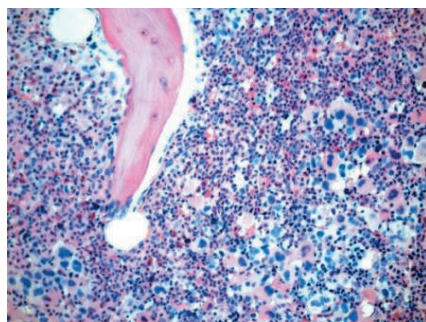


Рис. 2. ПМФ в стадии миелофиброза

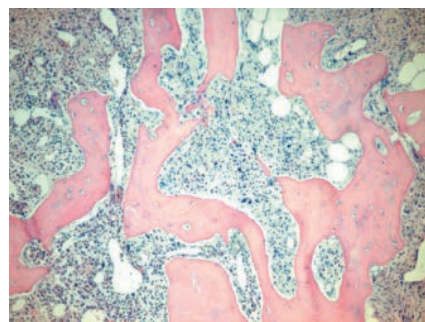


Рис. 3. ПМФ в стадии остеомиелосклероза

вавшая. Наблюдаются случаи ассоциации миелофиброза и остеосклероза с полным жировым перерождением костного мозга, чаще в одном и том же препарате имеются участки локальной гиперплазии кроветворных клеток, рядом — участки жира, грубоволокнистого миелофиброза и остеосклероза.

В селезенке и в печени выявляется трехростковое кроветворение с локализацией в синусах. Фолликулярная структура часто сохраняется, но в далеко зашедших случаях заболевания она нарушается; фолликулы малых размеров, имеются очаги фиброза, отложения гемосидерина, увеличено содержание макрофагов. Преобладают элементы эритропоэза, но часты случаи преимущественно гранулоцитарной или мегакариоцитарной направленности миелоидной метаплазии. Особенностью экстрамедуллярного гемопоэза при ПМФ является его локализация в селезенке и печени, однако изредка патологоанатомически он выявляется и в других органах (легкие, почки), а также в мезентериальных или забрюшинных лимфатических узлах.

В 2005 г. у больных, страдающих ХМПН, была обнаружена точечная мутация 14-го экзона гена киназы JAK2, при которой в псевдокиназном домене JH2 белка JAK2 происходит замена аминокислоты валин на фенилаланин в положении 617 (мутация JAK2V617F). Белок JAK2 принадлежит к семейству Janus-киназ (JAK), которое включает в себя 4 представителя (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2), но для гемопоэза особое значение среди них имеет именно киназа JAK2, которая осуществляет передачу сигнала не только от эритропоэтина, но и от тромбопоэтина и колониестимулирующего фактора гранулоцитов. Ген JAK2 расположен в локусе 9q24. Таким образом, удалось обнаружить и охарактеризовать молекулярный дефект хромосомы 9, лежащий в основе патогенеза ХМПН, который ранее наблюдали только путем анализа сцепления патогенетического признака с косвенными молекулярными маркерами, расположенными в локусе 9q24. С помощью анализа герминальной ДНК было показано, что JAK2V617F является соматической мутацией, возникающей в гемопоэтических клетках-предшественниках. Обнаружение мутации JAK2V617F у больных с Ph-отрицательными ХМПН стало подтверждением высказанного Вильямом Дамешекком предположения о том, что в основе этой группы заболеваний должен быть общий пато-

генетический механизм. Однако, несмотря на то что патогенетическая роль мутации JAK2V617F для манифестации классических ХМПН не вызывает сомнений, остается еще много неясных вопросов, которые относятся к этиологии ХМПН, не связанных с JAK2V617F. Кроме того, не вполне понятно, каким образом один и тот же молекулярный дефект может приводить к развитию заболеваний, далеко не всегда совпадающих по своим клиническим проявлениям, хотя и относящихся к одной группе ХМПН. Обнаружение мутации JAK2V617F позволило разрешить существовавшую до недавнего времени дилемму: когда же при ХМПН происходит злокачественная трансформация — на уровне стволовой гемопоэтической клетки или на уровне более поздних плюрипотентных клеток-предшественниц? При разделении клеток крови с помощью проточной цитофлуориметрии на отдельные фракции было показано, что у JAK2V617F-положительных больных с ХМПН эта мутация обнаруживается не только в миелоидных клетках, но и в В- и Т-лимфоцитах, а также в клетках естественных киллеров. Таким образом, было показано, что эта мутация возникает у общего раннего предшественника миелоидных и лимфоидных клеток, однако только клетки миелоидной линии в связи с этим генетическим дефектом получают пролиферативное преимущество в сравнении с нормой. Мутация JAK2V617F обнаруживается в 40–50 % случаев ПМФ. Мутация JAK2V617F оказалась полезным маркером, с помощью которого можно проводить первичную и дифференциальную диагностику ХМПН, она позволяет верно определять даже незначительное увеличение аллельной нагрузки у пациента, что может быть использовано для молекулярного мониторинга минимальной остаточной болезни. Определение мутации V617F гена JAK2 включено в перечень диагностических критериев ВОЗ для миелопролиферативных новообразований [12–22].

Характерных для ПМФ цитогенетических изменений нет, но у 1/3 пациентов могут быть выявлены клональные нарушения: 20q-, 13q-, трисомия +21, комплексные нарушения [23].

Таким образом, диагностическими критериями для ПМФ, согласно ВОЗ 2008 г., являются следующие.

I. Основные критерии:

— пролиферация гранулоцитов, мегакариоцитарная пролиферация с признаками атипичности мегакариоцитов,

сопровождается ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом, часто с редукцией эритропоэза;

- отсутствие критериев, характерных для ХМЛ, ЭТ, ИП, миелодиспластического синдрома;
- обнаружение мутации V617F гена *JAK2* или другого клонального маркера (например, MPLW515K/L).

#### II. Второстепенные критерии:

- лейкоэритробластическая картина периферической крови;
- повышение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы;
- анемия;
- пальпируемое увеличение селезенки.

#### III. Диагностические комбинации:

- все основные критерии + 2 второстепенных критерия [2].

Дифференциальный диагноз ПМФ проводится в первую очередь с ХМЛ и ИП (см. табл.) [5].

Другой важной задачей является дифференциальная диагностика ПМФ с вторичным миелофиброзом.

Международной рабочей группой по исследованию и лечению миелофиброза (IWG-MRT) предложены диагностические критерии для постэритромиического и посттромбоцитемического миелофиброза.

Критериями для постэритромиического миелофиброза служат следующие.

#### I. Основные критерии:

- документальное подтверждение предшествующего диагноза ИП по критериям ВОЗ;
- костномозговой фиброз II–III степени (в соответствии с европейской классификацией) и III–IV степени (в соответствии со стандартной классификацией).

II. Дополнительные критерии (требуется 2 критерия):

- анемия (снижение гемоглобина у мужчин ниже 140 г/л, у женщин 120 г/л) или длительное отсутствие потребности в флеботомии (при отсутствии циторедуктивной терапии) или циторедуктивной терапии по поводу эритроцитоза;
- лейкоэритробластическая картина периферической крови;
- увеличение размеров селезенки > 5 см;
- появление 1 и более из 3 сопутствующих симптомов: снижение массы тела более 10 % за 6 мес, ночная потливость, повышение температуры тела > 37,5 °С.

Критериями для посттромбоцитемического миелофиброза служат следующие.

#### I. Основные критерии:

- документальное подтверждение предшествующего диагноза эссенциальная тромбоцитемия по критериям ВОЗ;
- костномозговой фиброз II–III степени (в соответствии с европейской классификацией) и III–IV степени (в соответствии со стандартной классификацией).

II. Дополнительные критерии (требуется 2 критерия):

- анемия (снижение гемоглобина на 20 г/л ниже исходного значения);
- лейкоэритробластическая картина периферической крови;
- увеличение размеров селезенки > 5 см;
- увеличение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы;
- появление 1 и более из 3 сопутствующих симпто-

Клинико-гематологические показатели некоторых форм миелопролиферативного синдрома

Диагноз	ХМЛ	ПМФ	ИП
Селезенка	увеличена	значительно увеличена	немного, умеренно увеличена
Число лейкоцитов	$50 \times 10^9/\text{л}$ и выше	$20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$	$10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	норма, повышенное	норма, повышенное или пониженное	норма, повышенное, редко – пониженное
Ph-хромосома	обнаруживается	не обнаруживается	не обнаруживается
Мутация гена <i>JAK2V617F</i>	не обнаруживается	обнаруживается в 40–50 % случаев	обнаруживается в 90–95 % случаев
Содержание щелочной фосфатазы в лейкоцитах	низкое, в отдельных случаях норма или повышенное	повышенное, в редких случаях норма или повышенное	повышенное
Содержание витамина В <sub>12</sub> в сыворотке крови	высокое	нормальное или несколько сниженное	нормальное или повышенное
Миелограмма	костный мозг богат клеточными элементами, преобладание незрелых форм гранулопоэза, сужение красного ростка	бедность клеточными элементами, преобладание зрелых форм гранулопоэза	расширение всех 3 ростков гемопоэза
Трепанобиопсия	миелоидная гиперплазия с преобладанием незрелых гранулоцитов	– полиморфный состав костного мозга кроветворения, мегакарицитоз; – очаговый фиброз, клеточный костный мозг, мегакарицитоз; – диффузный миелофиброз, вытеснение деятельного костного мозга; – сочетание миелофиброза с остеосклерозом	расширение всех 3 ростков гемопоэза

мов: снижение массы тела более 10 % за 6 мес, ночная потливость, повышение температуры тела  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  [2].

По европейской классификации II–III степени костномозгового фиброза представляют собой диффузную, часто грубую волокнистую сеть без признаков коллагенизации (отрицательный результат окрашивания на трихром) или грубую волокнистую сеть с участками коллагенизации (положительное окрашивание на трихром).

По стандартной классификации III–IV степени костномозгового фиброза представляют собой диффузное или плотное увеличение количества ретикулина с множественными пересечениями; иногда только очаговые пучки коллагена и/или очаги остеосклероза, или диффузное и плотное увеличение ретикулина, характеризующееся множественными пересечениями, с грубыми пучками коллагена, часто сопровождающееся значительным остеосклерозом [2].

При костномозговом туберкулезе селезенка увеличивается незначительно, и на первый план выступают симптомы интоксикации. В анализе крови, как правило, бывает моноцитоз. Выявление в костном мозге гранулематозных очагов и микобактерий туберкулеза служит основным критерием для постановки диагноза.

Среди опухолей, поражающих костный мозг и вызывающих фиброз, наиболее частой является лимфогранулематоз.

Остеопетроз легко отличить от ПМФ, так как он начинается в детстве и редко имеет лейкоэритробластическую картину.

Острый лейкоз, лимфомы, протекающие со спленомегалией, легко отличить благодаря четким дифференциальным признакам.

При дифференциальной диагностике ПМФ от неопластического остеосклероза необходимо учитывать: наличие в анамнезе опухолевых заболеваний, наличие признаков метастазирования в кости (оссалгии), в другие органы, определение характерных клеток неоплазий, обнаружение очагов деструкции и диффузного остеосклероза [5].

Часто правильное разграничение клинической и гематологической картины бывает затруднительным. Иногда точно диагностированная болезнь впоследствии меняет свою клиническую и цитологическую картину, вызывая споры из-за правильности нозологической формы [5].

Терапия ПМФ разнообразна и зависит от формы, стадии заболевания и включает в себя применение цитостатических препаратов (гидреа, милеран, циклофосфан, 6-меркаптопурин, цитозар), глюкокортикостероидов (преднизолон, дексаметазон), интерферонов (реаферон, роферон, интрон-А), андрогенов (ретаболил, оксиметазон), лучевой терапии на область селезенки, гемозксфузий, дезагрегантов и как этап терапии применяется оперативное удаление селезенки [5, 24–28].

В стадии миелопролиферации и прогрессивном увеличении селезенки показано цитостатическое ле-

чение. Наиболее часто применяют препарат гидреа. Лечебная суточная доза 20–30 мг/кг веса в сутки. Затем больной получает поддерживающую дозу 500 мг в сутки или через день, а также чередование доз препарата: 1-й день – 1000 мг, другой день – 500 мг. Существует программа приема гидреа в дозе 20–30 мг/кг в сутки 2–3 раза в неделю. Лечение продолжается до количества тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и лейкоцитов  $3 \times 10^9/\text{л}$ , далее перерыв, возобновление очередного курса при повышении тромбоцитов до  $200 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов более  $5 \times 10^9/\text{л}$ .

Следует отметить, что лечебный эффект гидреа проявляется только при приеме препарата, отмена же его приводит к возобновлению первоначальной симптоматики. В связи с этим при лечении гидреа необходима постоянная поддерживающая терапия. Возможны побочные действия препарата: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, мегалобластоз, аллопеция, дерматит.

Милеран (миелосан) может быть эффективным в стадии миелопролиферации. Лечебная суточная доза 2–6 мг. Курсовая доза 300 мг. Препарат назначается при количестве лейкоцитов не ниже  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов не ниже  $150\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ . Если количество тромбоцитов до  $200 \times 10^9/\text{л}$ , а лейкоцитов  $15\text{--}17 \times 10^9/\text{л}$ , милеран можно назначать в сочетании с преднизолоном (средние дозы), а при количестве лейкоцитов ниже  $10 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов на уровне  $100\text{--}130 \times 10^9/\text{л}$  назначают преднизолон за 1–2 недели до начала терапии милераном, в тех случаях, когда процесс сопровождается аутоиммунным гемолизом. Изредка встречаются побочные действия милерана: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, аменорея, гиперпигментация, аддисоноподобный синдром, редко фиброз легких.

Милеран хорошо переносится больными. Резистентность к препарату развивается постепенно. После первого курса лечения милераном ремиссия в среднем продолжается 12–15 мес, повторные ремиссии короче на 7–10 мес. Поддерживающее лечение милераном способствует удлинению ремиссии.

При лечении ПМФ применяются препараты альфа-интерферона, которые наиболее эффективны в отношении повышенного количества тромбоцитов и эритроцитов, и меньше – в отношении повышенного количества лейкоцитов. Установлено, что в ряде случаев препараты альфа-интерферона приостанавливают течение заболевания, а в 1 % происходит обратное развитие миелофиброза в костном мозге. Как правило, доза интерферона составляет 3–5 млн МЕ 6 раз в неделю в период индукции ремиссии, далее при уменьшении селезенки на 3/4 и нормализации показателей тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов (что занимает 4–6 мес) больного переводят на поддерживающую терапию – 3 млн МЕ 2–3 раза в неделю, которую применяют не менее года, а при хорошей переносимости 2–3 года. Степень токсичности препаратов альфа-интерферона оценивается по шкале токсичности и служит основанием для снижения дозы или отмены препарата [5, 29].

В терапии анемической формы ПМФ с ретикулоцитозом, синдромом аутоиммунной гемолитической анемии, подтвержденным положительной пробой Кумбса, полибренновым тестом, используется преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела. Применение кортикостероидов при ПМФ связано с участием иммунных процессов и активацией системы комплемента. Возможно назначение преднизолона в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, чем достигается больший эффект.

Лечение анемической формы без ретикулоцитоза представляет определенные трудности, так как преднизолон в этом случае неэффективен. Имеется определенный опыт лечения этой формы анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина (эритростим, эпокрин, рекормон, эпрекс). При применении эритростима в дозе 2000 ЕД 3 раза в неделю подкожно уровень гемоглобина повышается на 20–30 г/л в течение 3 месяцев более чем у половины больных, увеличение первоначальной дозы в 2 раза приводит к повышению гемоглобина на 40–50 г/л.

Обнадёживающие результаты получены при лечении анемической формы без ретикулоцитоза от применения циклоспорина в дозе 300 мг/сутки, в течение 4–8 месяцев. При этом стойкую ремиссию удается получить более чем у половины больных.

При анемической форме, обусловленной неэффективным эритропоэзом, определенный эффект оказывают андрогены: ретаболил 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю, 20 инъекций с 2-месячным перерывом; тестостерона энантат по 600 мг внутримышечно 1 раз в неделю, 20 инъекций; оксиметазон 200 мг в сутки. Если после 1 проведенного курса не отмечается осложнений со стороны печени в виде увеличения трансаминаз, щелочной фосфатазы, то лечение можно продолжить до 4–6 недель. У женщин возможны нарушения менструального цикла, огрубение голоса, усиление роста волос по мужскому типу, повышение либидо. У мужчин возможна гипертрофия предстательной железы. Все вышеуказанные явления быстро проходят после отмены препарата [26, 30].

Лечение тромбоцитопенической формы проводится кортикостероидными гормонами: преднизолон назначают в дозе 15–40 мг, иногда 60 мг/сутки в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы на 2,5 мг каждые 3–5 дней до полной отмены. В период приема кортикостероидов необходимо назначать соли калия.

Рентгенотерапия на область селезенки не потеряла своей актуальности и в настоящее время при выраженной спленомегалии и синдроме сдавления соседних органов, т. е. когда необходимо быстрое уменьшение селезенки. Облучение проводят осторожно малыми дозами (суммарная доза до 10 Гр) на нижнюю треть селезенки и при уменьшении размера органа облучение необходимо прекратить. Ремиссия после лучевой терапии 2–6 мес.

При нарастании темпа увеличения селезенки и/или в сочетании с тромбоцитопенией при субнормальном количестве лейкоцитов возможно применение циклофосфана. Циклофосфан вводится внутривенно в дозе 200, 400, 600 мг через день в зависимости от исходного состояния кроветворения. Суммарная доза колеблется от 1,2 до 10 г. Эффект от лечения циклофосфаном кратковременный, до 2–4 месяцев, лишь в отдельных случаях — до 12 месяцев. Отменяется циклофосфан при снижении количества лейкоцитов до  $3-4 \times 10^9/\text{л}$ . В последующем, примерно через 30 дней, при постепенном повышении числа лейкоцитов до  $8-10 \times 10^9/\text{л}$  целесообразно назначение милерана или гидреа. Препарат переносится больными хорошо, только у отдельных больных вызывает тошноту, рвоту и цистит.

Следует отметить, что вся цитостатическая терапия должна сочетаться с назначением аллопуринола в связи с повышением уровня урикемии и возможностью развития мочекаменного диатеза [5].

Спленэктомия, не являясь основным методом лечения ПМФ, имеет свое место в программе лечения ряда больных по строгим показаниям: спленомегалия с компрессионным синдромом; при невозможности применения средств, сокращающих селезенку, однако без признаков бластной трансформации; гемолитическая анемия, рефрактерная к иммунодепрессивной терапии или со значительной секвестрацией эритроцитов в селезенке, несокращаемой цитостатической терапией; глубокая тромбоцитопения с геморрагическим синдромом или без него, рефрактерная к глюкокортикоидам и препятствующая адекватной цитостатической терапии. К противопоказаниям следует отнести: бластную трансформацию; быстрое прогрессирование процесса на стадии предвестников бластной трансформации, особенно с анемическим синдромом и выраженным фиброзом костного мозга; наличие тяжелых некомпенсируемых сопутствующих заболеваний. Пациенты, оперированные в соответствии с выработанными показаниями, имели значительно лучшую выживаемость, чем те пациенты, которым спленэктомия проводилась без учета специальных показаний и противопоказаний [5, 31, 32].

В настоящее время для лечения ПМФ делаются попытки назначения препаратов, ингибирующих ангиогенез (талидомид, леналидомид как в монорежиме, так и в сочетании с преднизолоном). Талидомид в дозе 300 мг в сутки назначают при хорошей переносимости на длительный период. У 50 % больных достигается уменьшение анемии. Более хорошие результаты с уменьшением или ликвидацией анемического синдрома ПМФ получены при назначении малых доз талидомида (50 мг в сутки в сочетании с преднизолоном) — эффект достигается у 60 % больных. Леналидомид назначают по 10 мг в сутки, а при количестве тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  по 5 мг в сутки на протяжении 3–4 месяцев, при получении эффекта терапию продолжают до 2 лет в дозе, сниженной наполовину. Сообщается о нормализации ко-

личества тромбоцитов у 50 % пациентов и эритроцитов у 25 % больных [33]. В клинических исследованиях продемонстрирована активность ингибитора JAK2-киназы (TG101348) на мышинных моделях. Продолжаются клинические исследования ингибиторов JAK2-киназы (INC018424, XL019, CEP-701 и TG101348) у пациентов

с ПМФ, постэритремическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом, ИП, JAK2V617F-позитивной ЭТ [2]. Открытие новых мутаций при ХМПН способствует разработке новых лекарственных препаратов, дающих надежду на уменьшение клинических проявлений болезни и улучшения качества жизни пациентов.

## Л и т е р а т у р а

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология. Справочник. СПб.: Издательский дом Питер, 2006. С. 181–186.
2. Vannuchi A., Gudlielmelti P., Tefferi A. et al. Progress in understanding myeloproliferative neoplasms. *Cancer J Clin* 2009;59:171–91.
3. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out chaos. *Blood* 2009 Sep 1;115(17):3842–7.
4. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 290–300.
5. Мещерякова Л.М., Ковалева Л.Г. и соавт. Патфизиологические основы лечения сублейкемического миелоидоза. В кн.: Патфизиология крови. Экстремальные состояния. Под ред. А.И. Воробьева. М., 2004. С. 122–135.
6. Рукавицын О.А., Поп В.П., Серяков А.П. Результаты клинико-гематологического и гистоморфометрического исследований больных хроническими миелолифолиферативными заболеваниями. *Гематол и трансфузиол* 2003;48(1):22–6.
7. Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F. et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk Res* 2007 Jun;31(6):737–40. Epub 2007 Jan 8.
8. Le Bousse-Kerdiles M.C. Second International Congress: Myeloproliferative Diseases and Myelodysplastic Syndromes. New York, 2003; p. 33.
9. Theile J. Second International Congress: Myeloproliferative Diseases and Myelodysplastic Syndromes. New York, 2003; p. 37.
10. Руководство по гематологии. Под ред. акад. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. Т. 2. С. 16–29.
11. Мещерякова Л.М., Балакина Т.А., Маркова М.Л. и соавт. Особенности свертывающей системы крови у больных сублейкемическим миелоидозом. Материалы конференции «Новое в гематологии и клинической трансфузиологии». Москва, 15–16 апреля 2003 г.;2:50.
12. Бердюгина О.В. Опыт определения доли мутантного аллеля JAK2V617F в клинической практике. *Онкогематол* 2011;2:35.
13. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелолифолиферативных заболеваний. *Клин онкогематол* 2009;2(3):211–9.
14. Agrawal M., Gard R.J., Cortes J. et al. Experimental therapeutics for patients with myeloproliferative neoplasias. *Cancer* 2011;117(4):662–76.
15. Baxter E.G., Scot L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365(9464):1054–61.
16. Bench A.J., Nacheva E.P., Champion K.M., Green A.M. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:819–48.
17. Bornhauser M., Mohr B., Oelschlaegel U. et al. Concurrent JAK2V617F mutation and BCR-ABL translocation within committed myeloid progenitors in myelofibrosis. *Leukemia* 2007;21(8):1824–6.
18. Kralovics R., Passmonti F., Busser A.S. et al. Again-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
19. Levine R.L., Wadleigh M., Coombs J., Wlodarska I. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7(4):387–97.
20. Reilly J.T., Snowden J.A., Spearing R.L. et al. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br J Haematol* 1997;98:96–102.
21. Spivak J.L. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. *Semin Haematol* 2004;41(3):1–5.
22. Tefferi A., Mesa R.A., Schroeder G. et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;113:763–71.
23. Моисеев С.И., Зарицкий А.Ю., Салогуб Г.Н. Хронические миелолифолиферативные заболевания. Классификация, диагностика и лечение. Пособие для студентов IV, V, VI курсов, интернов, клинических ординаторов и врачей. СПб., 2005. С. 7.
24. Ковалева Л.Г., Горбунова Н.А., Мещерякова Л.М. и соавт. Хронические миелолифолиферативные заболевания: патогенез основных синдромов и выбор терапевтической тактики. Материалы I Всероссийского съезда гематологов, Москва, 16–18 апреля 2002 г. *Проблемы гематологии и переливания крови* 2002;1:56.
25. Ковалева Л.Г., Мещерякова Л.М., Колосова Л.Ю., Вахрушева М.В. Хронические миелолифолиферативные заболевания: клинико-терапевтические особенности и перспективы. Тезисы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург, 8–10 июня 2004 г. С. 36–37.
26. Мещерякова Л.М., Ковалева Л.Г., Колосова Л.Ю. Сублейкемический миелоидоз — течение и лечение пожилых больных. Тезисы конференции «Заболевания крови у пожилых людей: диагностика, лечение, особенности иммуносупрессии». М., 2004. С. 42–45.
27. Мещерякова Л.М., Колосова Л.Ю., Ковалева Л.Г. Лечение больных сублейкемическим миелоидозом в зависимости от формы заболевания. Тезисы конференции «Проблемы гематологии и переливания крови». М., 2005. С. 44.
28. Micheile J.J., Kutti J., Stark P. et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Neth J Med* 1999;54(2):46–62.
29. Мещерякова Л.М., Колосова Л.Ю., Ковалева Л.Г. Лечение больных сублейкемическим миелоидозом препаратами альфа-интерферона. Материалы конференции «Новое в гематологии и клинической трансфузиологии». Москва, 15–16 апреля 2003 г.;2:45.
30. Колосова Л.Ю., Ковалева Л.Г., Мещерякова Л.М. Лечение анемической формы сублейкемического миелоидоза. Тезисы конференции «Заболевания крови у пожилых людей: диагностика, лечение, особенности иммуносупрессии». М., 2004. С. 45–47.
31. Ковалева Л.Г., Караголян С.Р. и соавт. Спленэктомия при сублейкемическом миелоидозе. *Гематол и трансфузиол* 2004;49(5):14–21.
32. Ковалева Л.Г., Караголян С.Р., Колосова Л.Ю., Мещерякова Л.М. Анализ результатов спленэктомии при сублейкемическом миелоидозе. Тезисы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Санкт-Петербург, 8–10 июня 2004 г. С. 37.
33. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. С. 318–321.