3.2018 | RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ, МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1956 ГОДА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА академик РАН, д. м. н., профессор **Савченко В. Г.**

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА д. м. н. **Галстян Г. М.**

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ к. м. н. **Троицкая В. В.**

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ к. м. н. **Левченко О. К.**

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Афанасьев Б. В.	д. м. н., профессор. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
Буланов А. Ю.	д. м. н. ГКБ №52, Москва
Гапонова Т. В.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Гудков А. В.	д. б. н. Институт рака Розуэлла Парка, Буффало, США
Звонков Е. Е.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Зозуля Н. И.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Клясова Г. А.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Ковригина А. М.	д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Крыжановский О. И.	к. м. н. Медицинский центр Алты Бейтс, Сан-Франциско, США
Купряшов А. А.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, Москва
Масчан А. А.	чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва
Менделеева Л. П.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Никитин Е. А.	д. м. н. ГКБ им. С. П. Боткина, Москва
Паровичникова Е. Н.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Семочкин С. В.	д. м. н. РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва
Судариков А. Б.	д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Трахтман П. Е.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва
Тумян Г. С.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва
Чернов В. М.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алейникова О. В.	чл.-кор. НАН Беларуси, д. м. н., профессор. РНПЦ онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
Аль-Ради Л. С.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Байков В. В.	д. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
Бигильдеев А. В.	д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Бидерман Б. В.	к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Бондаренко С. Н.	к. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
Васильев С. А.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Гаврилина О. А.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Гармаева Т. Ц.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Головкина Л. Л.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Грицаев С. В.	д. м. н. ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург
Дагбашян С. С.	д. м. н., профессор. Гематологический центр им. Р. О. Еоляна, Ереван, Армения
Двирнык В. Н.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Джулакян У. Л.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Дроков М. Ю.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Дубинкин И. В.	к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Ефимов Г. А.	д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Исхаков Э. Д.	к. м. н. НИИ гематологии и переливания крови, Ташкент, Узбекистан
Кохно А. В.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Кузьмина Л. А.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Кулагин А. Д.	д. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
Куликов С. М.	к. ф.-м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Луговская С. А.	д. м. н. , профессор. РМАПО, Москва
Лукина Е. А.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Магомедова А. У.	д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Маккарти Ф.	профессор онкологии и внутренней медицины. Институт рака Розуэлла Парка, Буффало, США
Масчан М. А.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва
Михайлова Е. А.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Моисеева Т. Н.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Нидервизер Д.	профессор. Университетский госпиталь, Лейпциг, Германия
Обухова Т. Н.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Салимов Э. Л.	д. м. н. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
Сметанина Н. С.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва
Туполева Т. А.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Туркина А. Г.	д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Фидарова З. Т.	к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Фоа Р.	Римский университет «La Sapienza», Рим, Италия
Хамаганова Е. Г.	д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
Хелльман Р.	преподаватель клинической медицины. Больница Лоренс Мемориал, Нью-Лондон, США
Хольцер Д.	профессор медицины и гематологии. Франкфуртский университет, Франкфурт-на-Майне, Германия
Цаур Г. А.	д. м. н. Областная детская клиническая больница, Екатеринбург
Шипунова И. Н.	к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал представлен в международной базе данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Гематология и трансфузиология / Russian Journal of Hematology and Transfusiology» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
125167, Москва,
Новый Зыковский проезд, д. 4
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России

Телефон: +7(495) 921-22-04
E-mail: ht@htjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.
Редактор Первухова Н. В.
Выпускающий редактор Анаич С. В.
Корректор Алексеев В. А.
Верстка Косовская Ю. Г.

Дизайн Чулкова И. Г.

Формат 230x297мм
Тираж 1500 экз.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666 от 16 апреля 2018 года

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
Объединенный каталог «Пресса России»: Индекс 41284

Подписка через интернет: www.pressa-rf.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)
Гематология и трансфузиология
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
2018. Т. 63. № 3, 205-320

© ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения редакции

QUARTERLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

THE FOUNDER OF THE JOURNAL «NATIONAL RESEARCH CENTER FOR HEMATOLOGY»
OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

3.2018 | ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ
RUSSIAN JOURNAL OF
HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor **Savchenko V. G.**

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Dr. Sci. (Med.) **Galstyan G. M.**

EXECUTIVE SECRETARY Cand. Sci. (Med.) **Troitskaya V. V.**

MANAGING EDITOR Cand. Sci. (Med.) **Levchenko O. K.**

EDITORIAL BOARD

Afanasyev B. V.	Dr. Sci. (Med.), professor. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Bulanov A. Yu.	Dr. Sci. (Med.) City municipal hospital 52, Moscow
Gaponova T. V.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Gudkov A. V.	Dr. Sci. (Biol.) Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, USA
Zvonkov E. E.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Zozulya N. I.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Klyasova G. A.	Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
Kovrigina A. M.	Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Kryzhanovsky O. I.	Cand. Sci. (Med.) Alta Bates Summit Medical Center, San Francisco, USA
Kupryashov A. A.	Dr. Sci. (Med.) A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow
Maschan A. A.	Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Mendeleeva L. P.	Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
Nikitin E. A.	Dr. Sci. (Med.) S. P. Botkin City Hospital, Moscow
Parovichnikova E. N.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Semochkin S. V.	Dr. Sci. (Med.) Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
Sudarikov A. B.	Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Trakhtman P. E.	Dr. Sci. (Med.) Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Tumyan G. S.	Dr. Sci. (Med.), professor. N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow
Chernov V. M.	Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

EDITORIAL COUNCIL

Aleinikova O. V.	Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, Dr. Sci. (Med.), professor. Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus
Al-Radi L. S.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Baykov V. V.	Dr. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Bigildeev A. V.	Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Biderman B. V.	Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Bondarenko S. N.	Cand. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Vasilyev S. A.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Gavrilina O. A.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Garmaeva T. Ts.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Golovkina L. L.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Gritsaev S. V.	Dr. Sci. (Med.) Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of St Petersburg, Saint Petersburg
Dagbashyan S. S.	Dr. Sci. (Med.), professor. Hematology Center after R. H. Yolyan, Yerevan, Armenia
Dvirnyk V. N.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Julhakyan H. L.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Drokov M. Yu.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Dubinkin I. V.	Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Efimov G. A.	Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Iskhakov E. D.	Cand. Sci. (Med.) Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Kokhno A. V.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Kuzmina L. A.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Kulagin A. D.	Dr. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Kulikov S. M.	Cand. Sci. (Phys.-Math) National Research Center for Hematology, Moscow
Lugovskaya S. A.	Dr. Sci. (Med.), professor. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
Lukina E. A.	Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
Magomedova A. U.	Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
McCarthy Ph.	Professor of Oncology and Internal Medicine. Roswell Park Comprehensive Cancer Center
Maschan M. A.	Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Mikhaylova E. A.	Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
Moiseeva T. N.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Niederwieser D.	Professor of Medicine. University Hospital, Leipzig, Germany
Obukhova T. N.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Salimov E. L.	Dr. Sci. (Med.) I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
Smetanina N. S.	Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Tupoleva T. A.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Turkina A. G.	Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
Fidarova Z. T.	Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
Foa R.	Professor of Hematology. "Sapienza" University of Rome, Italy
Khamaganova E. G.	Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
Hellman R.	MD, Ass. Prof. Lawrence and Memorial Hospital, New London, USA
Hoelzer D.	Professor of Medicine and Hematology, MD, PhD. University of Frankfurt, Frankfurt, Germany
Tsaur G.	Dr. Sci. (Med.) Regional children's clinical hospital, Yekaterinburg
Shipunova I. N.	Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

The journal is presented in the international database of RSCI (Russian science citation index)

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

ADDRESS OF EDITORIAL
125167, Moscow,
Novyy Zykovskiy proezd, 4
«National Research Center for Hematology»
of the Ministry Healthcare of the Russian Federation

Phone: +7(495) 921-22-04
E-mail: ht@htjournal.ru

Science editor Galstyan G. M.
Editor Pervuhova N. V.
Production editor Ananich S. V.
Corrector Alexeev V. A.
Layout of Kosovskaya Yu. G.

Design by Chulkova I. G.

Format 230x297mm
Printed copies 1500

The journal is registered in
Roskomnadzor of the Russian Federation
Registrations certificate PI No. FS77-72666
dated April 16, 2018

Printed in JSC
«Mozhaisk printing plant»
143200, Mozhaisk, ul. Mira, 93
United Catalog «Press of Russia»: Index 41284

Subscription via the Internet:
www.pressa-rf.ru
Subscription to the electronic
version of the journal: elibrary.ru
ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)
Russian Journal of Hematology
and Transfusiology
2018. Vol. 63. No. 3, 205-320

© «National Research Center for Hematology»
of the Ministry Healthcare of the
Russian Federation, Moscow

Reprinting of materials and their use
in any form, including electronic media, is
possible only with the written permission
from the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Оригинальные статьи

Original articles

209-230 Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н., Кохно А. В., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Махиня С. А., Латышкевич О. А., Оленев А. С., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Капорская Т. С., Лапин В. А., Сердюк О. Д., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г. и Российская группа по изучению острых лейкозов
Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009

Troitskaya V. V., Parovichnikova E. N., Sokolov A. N., Kokhno A. V., Galstyan G. M., Gavrilina O. A., Fidarova Z. T., Lukyanova I. A., Makhinya S. A., Latyshkevich O. A., Olenev A. S., Kuzmina L. A., Klyasova G. A., Kaporskaya T. S., Lapin V. A., Serdyuk O. D., Chabaeva Yu. A., Kulikov S. M., Savchenko V. G., and the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group
Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the ALL-2009 protocol

231-238 Медянцева Л. Г., Минаев С. И., Чишиева Е. М., Левина Н. Н.
Распределение антигенов эритроцитов и показатели аллоиммунизации у кардиохирургических пациентов Южного и Северокавказского федеральных округов

Medyanceva L. G., Minaev S. I., Chishieva E. M., Levina N. N.
Distribution of erythrocyte antigens and alloimmunization index of cardiac surgery patients in the South Federal District and the Northern Caucasus Federal District

239-249 Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И., Воевода М. И., Максимов В. Н.
Изменения в некодирующих последовательностях гена *TP53* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Voropaeva E. N., Pospelova T. I., Voevoda M. I., Maksimov V. N.
Changes in non-coding sequences of the *TP53* gene in diffuse large B-cell lymphoma

Обзоры литературы

Review articles

250-257 Колосков А. В., Чернова Е. В.
Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина

Koloskov A. V., Chernova E. V.
Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism

Клинические наблюдения

Case reports

258-265 Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Садыкова Н. В., Галстян Г. М., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Костина И. Э., Кудлай Д. А.
Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А

Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Sadykova N. V., Galstyan G. M., Karpov E. E., Sampiev M. S., Mishin G. V., Golobokov A. V., Kostina I. E., Kudlaj D. A.
Case of surgical treatment of multi-localized pseudotumors in patient with inhibitor haemophilia A

266-274 Салахов Д. Р., Константинова Т. С., Куклин И. А., Кохан М. М., Сафонова Г. Д., Римар О. Г.
Случай развития почечной недостаточности при лечении пациента с грибовидным микозом

Salakhov D. R., Constantinova T. S., Kuklin I. A., Kokhan M. M., Safonova G. D., Rimar O. G.
A medical case of renal insufficiency establishment during treatment of a patient with mycosis fungoides

Рекомендации

Recommendations

275-315 Рабочая группа: Меликян А. Л., Ковригина А. М., Суборцева И. Н., Шуваев В. А.
Эксперты: Афанасьев Б. В., Агеева Т. А., Байков В. В., Виноградова О. Ю., Голенков А. К., Грицаев С. В., Зарицкий А. Ю., Капланов К. Д., Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Морозова Е. В., Поспелова Т. И., Соколова М. А., Судариков А. Б., Туркина А. Г., Шатохин Ю. В., Савченко В. Г.
Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.)

Working group: Melikyan A. L., Kovrigina A. M., Subortseva I. N., Shuvaev V. A.
Experts: Afanasiev B. V., Ageeva T. A., Baikov V. V., Vinogradova O. Y., Golenkov A. K., Gritsaev S. V., Zaritskey A. U., Kaplanov K. D., Lomaia E. G., Martynkevich I. S., Morozova E. V., Pospelova T. I., Sokolova M. A., Sudarikov A. B., Turkina A. G., Shatokhin U. V., Savchenko V. G.
National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018)

| DOI 10.25837/HAT.2019.92.27.001 |

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У БЕРЕМЕННЫХ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2009

Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the ALL-2009 protocol

Троицкая В. В.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Соколов А. Н.[1], Кохно А. В.[1], Галстян Г. М.[1], Гаврилина О. А.[1], Фидарова З. Т.[1], Лукьянова И. А.[1], Махиня С. А.[1], Латышкевич О. А.[1, 2], Оленев А. С.[3], Кузьмина Л. А.[1], Клясова Г. А.[1], Капорская Т. С.[4], Лапин В. А.[5], Сердюк О. Д.[6], Чабаева Ю. А.[1], Куликов С. М.[1], Савченко В. Г.[1] и Российская группа по изучению острых лейкозов

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
[2] ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы
[3] ГБУЗ г. Москвы Филиал № 2 Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы
[4] ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница
[5] ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница»
[6] ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Troitskaya V. V.[1], Parovichnikova E. N.[1], Sokolov A. N.[1], Kokhno A. V.[1], Galstyan G. M.[1], Gavrilina O. A.[1], Fidarova Z. T.[1], Lukyanova I. A.[1], Makhinya S. A.[1], Latyshkevich O. A.[1, 2], Olenev A. S.[3], Kuzmina L. A.[1], Klyasova G. A.[1], Kaporskaya T. S.[4], Lapin V. A.[5], Serdyuk O. D.[6], Chabaeva Yu. A.[1], Kulikov S. M.[1], Savchenko V. G.[1], and the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group

[1] National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation
[2] Center for Family Planning and Reproduction, Moscow, Russian Federation
[3] Affiliate No. 2 of the Moscow Municipal Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation
[4] Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation
[5] Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
[6] Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. Диагностика острого лейкоза (ОЛ) во время беременности — крайне редкое событие, что ограничивает возможность проведения крупных проспективных исследований и сравнительных исследований по лечению этого заболевания у беременных. В 2009 г. Российская кооперированная группа по лечению ОЛ в рамках проспективного многоцентрового клинического исследования ОЛЛ-2009 приняла решение о возможности включения в исследование женщин, которым диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) был установлен на различных сроках беременности. Это позволило оценить прогностическое значение беременности на момент диагностики ОЛЛ и провести сравнительный анализ переносимости и эффективности терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 год в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009 (идентификационный номер ClinicalTrials.gov NCT01193933) было включено 15 беременных в возрасте 18—41 года

ABSTRACT

Introduction. Acute leukemias are very rarely diagnosed during pregnancy, which makes large prospective or comparative studies of treatment of leukemias during pregnancy difficult. In 2009, the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group decided to include women diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during various stages of pregnancy into the ALL-2009 prospective clinical study to determine the predictive role of pregnancy at diagnosis, and to estimate efficacy and tolerance of the ALL-2009 protocol in pregnant women.

Materials and methods. During the period of 2009–2017, 15 pregnant women with Ph-negative ALL aged 18–41 (median 28) years were enrolled in the multicenter clinical trial ALL-2009 (NCT number NCT01193933). Eleven women were treated at the National Research Center for Hematology in Moscow; the other four were treated in Russian regional hospitals.

In cases when ALL was diagnosed during the first trimester of pregnancy (n = 3), the pregnancy was terminated. If ALL was

(медиана 28 лет) с Ph-негативным ОЛЛ. Лечение 11 из 15 больных проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России, остальных 4 больных — в региональных клиниках.

При диагностике ОЛЛ в I триместре беременность прерывали по медицинским показаниям (n = 3). При диагностике ОЛЛ на 34—40-й неделе беременности проводили родоразрешение до начала терапии (n = 3). При диагностике заболевания в II триместре и на более ранних сроках III триместра терапию проводили во время беременности (n = 9).

Был проведен сравнительный анализ выполняемости и токсичности химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных и у молодых (до 30 лет) больных ОЛЛ в целом. Проанализировано влияние беременности на момент диагностики ОЛЛ на результаты терапии, для чего была сформирована группа сравнения из 127 женщин фертильного возраста (16—50 лет, медиана — 28 лет), лечение которых проводилось в рамках этого протокола. Для сравнения и обсуждения полученных результатов был выполнен метаанализ доступных литературных источников. Поиск публикаций в PubMed осуществлялся по ключевым словам «acute lymphoblastic leukemia» и «pregnancy».

Результаты. При сравнительном анализе исходных клинико-лабораторных характеристик беременных и небеременных больных ОЛЛ у беременных статистически достоверно чаще выявлялся Т-клеточный вариант ОЛЛ (53,3 и 26% соответственно), чем В-клеточный (46,7 и 69,3%, p = 0,025). В отношении большинства других параметров и в отношении распределения больных по группам риска различий не было.

Не было выявлено статистически значимых различий в продолжительности периодов нейтропении, в частоте и длительности интервалов (отклонений от протокола) в ходе индукции химиотерапии (ХТ) на фоне беременности в сравнении с общей популяцией больных ОЛЛ в возрасте до 30 лет. Однако у беременных в ходе первой фазы индукции ремиссии была выше потребность в трансфузиях компонентов крови, в частности концентрата тромбоцитов (77,8 и 46,6% случаев соответственно).

При анализе результатов лечения показано, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияло на частоту достижения полной ремиссии (ПР) (86,7 и 85,8% соответственно). Не было выявлено также статистически достоверных отличий в частоте рефрактерных форм ОЛЛ (13,3 и 4,7% соответственно). Ранней смертности среди беременных не отмечено. При анализе долгосрочных результатов терапии также не найдено достоверных различий как в общей выживаемости (у женщин, которым ОЛЛ диагностирован во время беременности, — 58,6%, у небеременных женщин — diagnosed at week 34–40 (n = 3), the baby was delivered before the beginning of therapy. If ALL was diagnosed during the second or early third trimester, the treatment was performed during pregnancy. We compared toxicity and tolerance of chemotherapy according to the ALL-2009 protocol in pregnant patients and in young (30 years and younger) ALL patients. We also compared the results of treatment of pregnant patients with the control group (127 women of fertile age: 16–50 years old, with a median of 28 years old) enrolled in the study. For discussion of the results, we did a meta-analysis of available publications (retrieved via PubMed using the keywords "acute lymphoblastic leukemia" and "pregnancy").

Results. There was a significantly higher frequency of T-cell ALL than of B-cell ALL (53.3% vs 46,7% compared to 26% vs 69,3% in the control group, p = 0.025). Other than that, there were no significant differences in clinical or laboratory data between the groups. No significant differences were found in the duration of neutropenia, or in the duration and frequency of breaks in chemotherapy compared with other patients below 30 enrolled in the study. However, during the first remission induction phase, pregnant patients required blood transfusions, specifically platelets, at a higher rate (77.8% vs 46.6% of cases). Results of the treatment were similar regardless of pregnancy at the time of diagnosis (86.7% of complete remissions, vs 85.8% in the control group). Differences in the frequency of refractory leukemia (13.3% vs 4.7%) were not statistically significant. There were no cases of early mortality. Long-term results were also similar, both in terms of overall survival (58.6% vs 43.3% in the control group) and in terms of disease-free survival (46% vs 51%). Relapse probability was the same (49% vs 40.3%). Overall, the pregnant patients gave birth to 12 children (6 boys and 6 girls) at weeks 34–38 (median 35 weeks) of pregnancy. At the time of writing, all children are healthy and are developing in accordance with their age, which ranges from 2 years 1 month to 8 years 10 months (median 5 years and 2 months).

Conclusion. The results of the study suggest that pregnancy at the time of diagnosis with ALL did not affect either the short-term or the long-term results of therapy according to the ALL-2009 protocol. The acceptable level of toxicity of the low-dose cytostatic therapy for both the mother and the child makes it possible to use the ALL-2009 protocol in treatment of pregnant patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pregnancy, chemotherapy
For citation: Troitskaya V. V., Parovichnikova E. N., Sokolov A. N., Kokhno A. V., Galstyan G. M., Gavrilina O. A., Fidarova Z. T., Lukyanova I. A., Makhinya S. A., Latyshkevich O. A., Olenev A. S., Kuzmina L. A., Klyasova G. A., Kaporskaya T. S., Lapin V. A., Serdyuk O. D., Chabaeva Yu. A., Kulikov S. M., Savchenko V. G. *Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the ALL-2009 protocol.* Russian Journal of Hematology and

43,3%), так и в безрецидивной выживаемости (46 и 51% соответственно). Вероятность развития рецидива также была идентична (49 и 40,3% соответственно).
В общей сложности на сроке беременности 34—38 недель (медиана 35 недель) рождено 12 детей (6 мальчиков и 6 девочек). В настоящее время все они здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана которого составляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев).
Заключение. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не оказало влияния не только на индукционные, но и на долгосрочные результаты терапии по протоколу ОЛЛ-2009. Приемлемая токсичность терапии, основанной на принципе постоянного низкодозного цитостатического воздействия, как для матери, так и для плода, позволяет полноценно реализовывать данный протокол у беременных женщин.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; беременность; химиотерапия
Для цитирования: Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н., Кохно А. В., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Махиня С. А., Латышкевич О. А., Оленев А. С., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Капорская Т. С., Лапин В. А., Сердюк О. Д., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г. *Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009*. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):209—230
doi: 10.25837/HAT.2019.92.27.001
Для корреспонденции: Троицкая Вера Витальевна, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Электронная почта: troitskaya.v@blood.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 05.09.2018
Принята к печати 15.10.2018

Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):209—230 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.92.27.001
For correspondence: Troitskaya Vera Vitalievna, MD, PhD, Head of the Department of High-Dose Intensive Chemotherapy of Leukemia and Depression of hematopoiesis, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: troitskaya.v@blood.ru
Information about authors:
Troitskaya V. V., https://orcid.org/0000-0002-4827-8947
Parovichnikova E. N., https://orcid.org/0000-0001-6177-3566
Sokolov A. N., https://orcid.org/0000-0003-1494-7978
Kokhno A. V., https://orcid.org/0000-0003-0261-5941
Galstyan G. M., https://orcid.org/0000-0001-8818-8949
Gavrilina O. A., https://orcid.org/0000-0002-9969-8482
Fidarova Z. T., https://orcid.org/0000-0003-0934-6094
Latyshkevich I. A., https://orcid.org/0000-0003-0089-5476
Makhinya S. A., https://orcid.org/0000-0001-9923-1711
Latishkevich O. A., https://orcid.org/0000-0002-3467-4236
Olenev A. S., https://orcid.org/0000-0001-9632-6731
Kuzmina L. A., https://orcid.org/0000-0001-6201-6276
Klyasova G. A., https://orcid.org/0000-0001-5973-5763
Kaporskaya T. S., Scopus Author ID: 6504455296
Lapin V. A., Scopus Author ID: 8661766900
Serdyuk O. D., AuthorID: 174902
Chabaeva Yu. A., https://orcid.org/0000-0001-8044-598X
Kulikov S. M., https://orcid.org/0000-0002-6288-7570
Savchenko V. G., https://orcid.org/0000-0001-8188-5557

Financial disclosure. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05 Sep 2018
Accepted 15 Oct 2018

Введение

Относительная редкость развития лейкозов у женщин во время беременности (1 случай на 75 000 беременностей) [1] ограничивает возможность проведения больших проспективных исследований. Поэтому, начиная с первого описания, приведенного Р. Вирховым в 1856 г. [2], в литературе описано всего несколько сот случаев выявления острых лейкозов (ОЛ) у беременных [3], и то лишь в виде небольших ретроспективных сообщений и клинических наблюдений [4]. Среди всех ОЛ, диагностируемых у беременных, острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) составляют около трети случаев (28%) [1].

До появления цитостатических препаратов вопрос о тактике терапии беременных с ОЛ не возникал, т. к. смерть женщины наступала быстро, вне зависимости от медицинского вмешательства. Однако уже с 50-х годов прошлого столетия сопроводительная терапия позволила пролонгировать беременность у больных лейкозами до момента родоразрешения [5]. С 1960-х годов применение 6-меркаптопурина и преднизолона для лечения ОЛЛ, в том числе у беременных, позволило достичь первых ремиссий и, соответственно, большего числа благоприятных исходов самой беременности [6—9]. Однако материнская смертность оставалась

по-прежнему крайне высокой, а перинатальная смертность достигала 34—36% [10].

Группа по лечению острых лейкозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России данной проблемой занимается на протяжении уже нескольких десятилетий. Первые результаты этой работы были опубликованы еще Л. Г. Ковалевой в 1978 г. [9]. В то время диагностика ОЛ во время беременности считалась показанием к ее прерыванию, а результаты лечения больных были хуже, чем в общей популяции.

С 1990-х гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» применяется унифицированный протокол лечения беременных с ОЛ, основным принципом которого является «спасение двух жизней» [11]. В соответствии с данной концепцией, при диагностике ОЛ в I триместре беременности женщине рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям, при диагностике в II и начале III триместра проводится химиотерапия (ХТ) в соответствии с вариантом ОЛ, направленная на максимально раннее достижение ремиссии. На поздних сроках беременности (более 34—35 недель) сначала выполняется родоразрешение, а затем проводится цитостатическая терапия ОЛ в полном объеме. Как можно более раннее достижение ремиссии ОЛ и восстановление показателей гемограммы определяет необходимость соблюдения интервалов между цитостатическим воздействием и родоразрешением, а также своевременным возобновлением ХТ в послеродовом периоде. Соблюдение интервала между последним введением цитостатических препаратов и предполагаемым родоразрешением необходимо как для профилактики транзиторной нейтропении у плода, так и возможных осложнений у женщины в родах и в послеродовом периоде. Возобновление ХТ в раннем послеродовом периоде (до двух недель после родов) нежелательно из-за опасности тяжелых инфекционных осложнений на фоне нейтропении, а также иммунологического дисбаланса, характерного для беременности и раннего послеродового периода [12, 13].

Единых подходов к лечению ОЛЛ у беременных в мире до настоящего времени нет. Не существует единой схемы цитостатической терапии для данной категории больных. При беременности рекомендуется избегать использования метотрексата и L-аспарагиназы. Безопасность остальных препаратов, используемых в большинстве схем терапии ОЛЛ, неоднократно доказана различными авторами, особенно при применении их на поздних сроках беременности [14—18]. Для оценки опыта и имеющейся в международных публикациях информации мы провели метаанализ литературных данных, отражающих подходы к терапии ОЛЛ при беременности.

Начиная с 1990 г. и до апреля 2018 г. Российская кооперированная группа по лечению острых лейкозов провела терапию у 81 женщины с диагнозом ОЛ, поставленным на разных сроках беременности; у 29 (35,8%) из них был диагностирован ОЛЛ (у 27 (33,3%) — Ph-негативный ОЛЛ, у 2 (2,5%) — Ph-позитивный ОЛЛ).

В 2009 г. Российской кооперированной группой по лечению ОЛ было инициировано проведение проспективного многоцентрового клинического исследования ОЛЛ-2009, в рамках которого было принято решение о возможности включения женщин, диагноз ОЛЛ которым был установлен на различных сроках беременности. Принципом данного исследовательского протокола является непрерывность лечения с модификацией доз цитотоксических препаратов в зависимости от степени миелосупрессии и возможностью переноса сроков их введения в зависимости от клинической ситуации. Детали протокола были опубликованы ранее [19—21]. Включение беременных в протокол ОЛЛ-2009 и проведение терапии по единому протоколу на различных сроках беременности выполнялись в рамках многоцентрового исследования, что позволило нам проанализировать и описать характеристики ОЛЛ, диагностированного у беременных, а также сравнить особенности терапии ОЛЛ и эффективность терапии по протоколу у беременных и в общей популяции.

Материалы и методы

С 2009 по 2017 год в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009 [22] (идентификационный номер ClinicalTrials.gov NCT01193933) в 30 гематологических центрах России было включено 330 больных Ph-негативным ОЛЛ, в том числе 15 беременных (группа 1). Медиана возраста больных составила 28 лет (диапазон 18—41 год). Лечение 11 из 15 беременных больных проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии», 2 больных — в гематологических отделениях областной клинической больницы г. Иркутска и по 1 больной — в клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара и в областной клинической больнице г. Ярославля.

Для сравнительной оценки исходных клинико-лабораторных данных больных, а также результатов терапии в электронной базе протокола ОЛЛ-2009 была сформирована группа контроля из 127 женщин фертильного возраста (возраст 16—50 лет, медиана 28 лет), лечение которым проводили по этому протоколу в различных гематологических центрах России (группа 2).

Всем больным выполняли иммунофенотипическое, а большинству также цитогенетическое исследование пунктата костного мозга.

Терапию по протоколу ОЛЛ-2009 беременным выполняли в полном объеме с небольшими отклонениями. При проведении индукции ремиссии не вводили L-аспарагиназу — это делалось после родоразрешения при курсах консолидации ремиссии. Данное решение было обусловлено высоким риском тромбогеморрагических осложнений при терапии L-аспарагиназой, развития отслойки плаценты, что описано в литературе и наблюдалось нами ранее [12, 14, 23]. Однако

больным, у которых на фоне первой фазы индукции ремиссии не была достигнута полная ремиссия (ПР), L-аспарагиназу вводили под контролем параметров гемостаза, исследуемых не реже 1 раза в 2—3 дня, и заместительной терапии свежезамороженной плазмой. Поскольку метотрексат в силу своей липофильности может проникать через гематоплацентарный барьер, причем его тератогенный эффект зависит от дозы и срока беременности, рекомендуется избегать применения этого антиметаболита при беременности [15—17]. В связи с этим беременным плановые интратекальные введения выполняли без метотрексата. Других отклонений от схемы терапии для беременных протоколом предусмотрено не было. После прерывания беременности или родоразрешения терапия по протоколу проводилась полностью, без каких-либо отклонений.

В соответствии с протоколом лечения ОЛ на фоне беременности [11], при диагностике ОЛЛ в I триместре беременность прерывали по медицинским показаниям в течение 7 дней предфазы преднизолоном (60 мг/м^2). При диагностике ОЛЛ на поздних сроках беременности (34—40 недель) родоразрешение проводили до начала терапии, после чего начинали предфазу по протоколу. При диагностике ОЛЛ в II триместре беременности и на более ранних сроках III триместра индукционную терапию проводили во время беременности.

У всех 15 беременных были проанализированы эффективность лечения и его долгосрочные результаты, а также зафиксированы ключевые этапы протокола. Эффективность лечения оценивали по частоте достижения ПР; проценту рефрактерных форм ОЛЛ (недостижение ПР после двух фаз индукции ремиссии), ранней смертности и частоте смертей в ремиссии.

При анализе долгосрочных результатов оценивали общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость для всех больных. При расчете ОВ время жизни рассчитывали от первого дня терапии до дня смерти от любых причин. БРВ оценивали только для больных, у которых достигнута ПР; время жизни рассчитывали от дня достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больной или дату проведения любого лабораторного анализа для больных, находящихся на тот момент под наблюдением в стационаре.

Был проведен сравнительный анализ выполняемости и токсичности ХТ по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных. Для сравнения, кроме вышеописанной группы сравнения (небеременных женщин), были использованы параметры, приведенные в публикациях, посвященных результатам терапии больных ОЛЛ моложе 30 лет, включенных Российской исследовательской группой в протокол ОЛЛ-2009 [19—21].

В метаанализ мировых литературных данных по лечению ОЛЛ на фоне беременности были включены источники, доступные в сети Интернет, опубликованные исследовательскими группами из разных стран мира с 1953 г. до настоящего времени. Поиск публикаций в базе данных PubMed осуществлялся по ключевым словам «acute lymphoblastic leukemia» и «pregnancy». Анализировались соответствующие критериям поиска статьи, а также публикации, цитируемые в них. Всего проанализировано 65 публикаций, в которых приведено описание 115 случаев сочетания ОЛЛ и беременности [1, 5—9, 14, 17, 24—80]. Данные, необходимые для выполнения анализа, имелись для 93 больных (возраст 14—43 года, медиана — 25 лет). В большинстве случаев диагноз ОЛЛ на фоне беременности был установлен *de novo* (n = 77); у 7 больных на различных сроках беременности был констатирован рецидив заболевания, у 9 женщин беременность наступила уже на фоне терапии ОЛЛ.

Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотный и событийный анализ. Пороговый уровень статистической значимости был выбран равным 0,05. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS 9.3. Для анализа таблиц 2 × 2 применялся точный критерий Фишера. Для сравнения кривых выживаемости использовался логранговый анализ.

Результаты

Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛЛ составила 26 недель (диапазон 10—40 недель). У 3 (20%) из 15 женщин ОЛЛ был диагностирован в I триместре беременности на сроке 10—11 недель, у 4 (26,7%) женщин — в II триместре на сроке 15—25 недель (медиана 20 недель) и у 8 (53,3%) — в III триместре на сроке 28—40 недель (медиана 31 неделя).

На основании иммунофенотипического исследования бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител у 7 (46,7%) из 15 беременных женщин был диагностирован В-клеточный вариант ОЛЛ (В-ОЛЛ) (иммунофенотип по классификации EGIL [81] определен как BII в 2 случаях, как BIII — в 5 случаях), у 8 женщин (53,3%) — Т-клеточный вариант ОЛЛ (Т-ОЛЛ) (иммунофенотип T-I/T-II в 5 случаях, T-III — в 2 случаях, T-IV — у 1 больной).

При проведении сравнительного анализа исходных клинико-лабораторных характеристик (табл. 1) различий в отношении большинства параметров, а также в отношении распределения больных по группам риска не было. Однако среди беременных по сравнению с небеременными больными ОЛЛ статистически чаще диагностировали Т-ОЛЛ (53,3 и 25,6% случаев соответственно, p = 0,025).

У 14 (93,3%) из 15 беременных и у 83 (65%) из 127 больных из группы сравнения было выполнено цитогенетическое исследование. Если при стандартном исследовании не было получено митозов, прово-

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные характеристики и распределение больных по иммунологическим вариантам и группам риска ОЛЛ
Table 1. *Clinical and laboratory characteristics and distribution of patients by immunophenotype and ALL risk groups*

Параметр *Parameter*	Беременные (n = 15) *Pregnant women (n = 15)*	Небеременные (n = 127) *Non-pregnant women (n = 127)*
Возраст больных, лет, Me (разброс) *Age, years, Me (range)*	28 (18–41)	28 (16–50)
Лейкоциты ПК, x 10^9/л, Me (разброс) *WBC, x 10^9/l, Me (range)*	38 (0,8–556)	9,6 (0,4–785)
Тромбоциты ПК, x 10^9/л, Me (разброс) *PLT, x 10^9/l, Me (range)*	56 (2–218)	53 (2–568)
Гемоглобин ПК, г/л, Me (разброс) *Hb, g/l, Me (range)*	80 (44–82)	81 (35–77)
Бластные клетки в КМ, %, Me (разброс) *Blast cells in BM, %, Me (range)*	91 (65,6–97,6)	84 (0–100)
Альбумин сыворотки, г/л, Me (разброс) *Albumin, g/l, Me (range)*	33 (27–69)	39,95 (24–565)
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (разброс) *Creatinine, μmol/l, Me (range)*	60 (43–87)	73 (41–160)
ЛДГ сыворотки ед/л, Me (разброс) *LDH ед/l, Me (range)*	664 (332–2686)	837 (35,3–11 326)
Протромбиновый индекс, %, Me (разброс) *Prothrombin index, %, Me (range)*	94 (57–100)	80 (0–96)
Иммунологический вариант ОЛЛ: *Immunophenotype:*		
В-ОЛЛ, n (%) *B-ALL, n (%)*	7 (46,7)*	88 (69,3)*
Ранний пре-В (B-I), n (%) *Pro-B ALL (B-I), n (%)*	0	28 (22)
Общий пре-В (B-II), n (%) *Common ALL (B-II), n (%)*	2 (13,4)	44 (34,6)
Пре-В (B-III), n (%) *Pre-B ALL (B-III), n (%)*	5 (33,3)	16 (12,6)
Т-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	8 (53,3)*	33 (26)*
Ранний Т и пре-Т (T-I/II), n (%) *Pro-T and pre-T ALL(T-I/II), n (%)*	5 (33,3)	16 (12,6)
Кортикальный Т (T-III), n (%) *Cortical T ALL (T-III), n (%)*	2 (13,4)	14 (11)
Зрелый Т (T-IV), n (%) *Mature T ALL (T-IV), n (%)*	1 (6,7)	3 (2,36)
Бифенотипический ОЛ, n (%) *Biphenotype AL, n (%)*	0	3 (2,4)
Неизвестен, n (%) *Unknown, n (%)*	0	3 (2,3)
Цитогенетическое исследование, n (%) *Cytogenetics, n (%)*	14/15 (93)	83/127 (65)
Наличие хромосомных аберраций, n (%) *Aberrations, n (%)*	6/14 (42,8)	29/83 (35)
t(4;11)/вовлечение гена MLL, n (%) *t(4;11)/MLL-involving, n (%)*	3/14 (21,4)	9/83 (10,8)

Таблица 1 (окончание). Исходные клинико-лабораторные характеристики и распределение больных по иммунологическим вариантам и группам риска ОЛЛ
Table 1. *Clinical and laboratory characteristics and distribution of patients by immunophenotype and ALL risk groups*

Параметр *Parameter*	Беременные (n = 15) *Pregnant women (n = 15)*	Небеременные (n = 127) *Non-pregnant women (n = 127)*
Группа риска: *Risk group:*		
Стандартный риск, n (%)** *Standard**, n (%)*	5/15 (33,3)	43/127 (33,85)
Высокий риск, n (%) *High, %*	10/15 (66,6)	86/127 (67,7)
Поражение ЦНС (нейролейкемия), n (%): *CNS involvement , n (%):*	1(6,7)	12 (9,4)
B-ОЛЛ, n (%) *B-ALL, n (%)*	1/7 (14,3)	10/88 (11,36)
T-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	0	1/33 (3)
Бифенотипический ОЛ, n (%) *Biphenotype AL, n (%)*	0	1/3 (33,3)
Увеличение размеров средостения, n (%): *Enlargement of mediastinum, n (%):*	5/15 (33,3)	18/127 (14,1)
B-ОЛЛ, n (%) *B-ALL, n (%)*	0	1/88 (1,14)
T-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	5/8 (62,5)	15/33 (45,45)
Бифенотипический ОЛ, n (%) *Biphenotype AL, n (%)*	0	2/3 (66,7)
Спленомегалия, n (%): *Splenomegaly, n (%):*		
B-ОЛЛ, n (%) *B-ALL, n (%)*	5/7 (71,4)	43/88 (48,9)
T-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	8/8 (100)	13/33 (39,4)
Гепатомегалия, n (%): *Hepatomegaly, n (%):*	9/15 (60)	43/127 (33,8)
B-ОЛЛ, n (%) *B-ALL, n (%)*	5/7 (71,4)	32/88 (36,4)
T-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	4/8 (50)	11/33 (33,3)
Лимфоаденопатия, n (%): *Lymphadenopathy, n (%):*	11/15 (73,3)	29/127 (22,5)
B-ОЛЛ, n (%) *B-ОЛЛ, n (%)*	5/7 (71,4)	19/88 (21,6)
T-ОЛЛ, n (%) *T-ALL, n (%)*	6/8 (75)	10/33 (30,3)

КМ — костный мозг; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; Me — медиана; ПК — периферическая кровь; ЦНС — центральная нервная система.
*** p = 0,025. ** Лейкоцитоз для B-ОЛЛ ≤ 30 × 10⁹/л, для T-ОЛЛ ≤ 100 × 10⁹/л, B-II-III фенотип для B-ОЛЛ, T-II-III фенотип для T-ОЛЛ, активность ЛДГ менее чем в 2 раза превышает норму, отсутствие t(4;11).**
BM — bone marrow; CNS — central nervous system; LDH — lactatedehydrogenase; Me — median value; PLT — platelets; WBC — white blood cells.
** p = 0,025. ** Leukocytosis for B-ALL ≤ 30 × 10⁹/l, for T-ALL ≤ 100 × 10⁹/l, B-II-III immunophenotype for B-ALL, T-II-III immunophenotype for T-ОЛЛ, LDH<2N, not detected t(4;11).*

дили дополнительное FISH-исследование (от англ. fluorescence in situ hybridization) на t(9;22) и t(4;11).

При анализе цитогенетических характеристик заболевания у беременных с ОЛЛ достоверных отличий от небеременных выявлено не было: аномалии кариотипа обнаружены у 42,8 и 35% соответственно; в частности, вовлечение гена *MLL* (mixed lineage leukemia) и/или t(4;11) — у 21,4 и 10,8% соответственно.

На основании исходных клинико-лабораторных параметров 5 (33,3%) беременных были отнесены к группе стандартного риска, 10 (66,6%) — к группе высокого риска. В группе небеременных женщин с ОЛЛ распределение по группам риска было идентичным — 33 и 67% соответственно.

У 3 женщин (20%), которым диагноз ОЛЛ был установлен на ранних сроках беременности (в I триместре), по медицинским показаниям и решению консилиума беременность была прервана в течение первых 5 дней проведения предфазы по протоколу ОЛЛ-2009 преднизолоном (60 мг/м^2). Послеоперационный период у них протекал без осложнений, и индукционная терапия ОЛЛ была начата и проведена без отклонений от протокола.

У 3 женщин (20%), которым диагноз ОЛЛ был установлен на поздних сроках беременности (35—40 недель), было выполнено родоразрешение до начала ХТ. Двум женщинам было проведено кесарево сечение на сроке беременности 35—36 недель, у одной беременной произошли самостоятельные срочные роды на сроке 40 недель в акушерском стационаре по месту жительства. После кесарева сечения у одной из двух больных послеоперационный период протекал без осложнений, а у второй было отмечено развитие воспаления в области послеоперационной раны. На 3—4-й день после родоразрешения всем больным было начато проведение предфазы преднизолоном, а в дальнейшем была проведена индукционная ХТ в полном объеме.

В периоперационном периоде всем больным проводили заместительную терапию компонентами крови, антибактериальную терапию, подавление лактации и утеротоническую терапию в соответствии с протоколом [11].

Химиотерапия ОЛЛ на фоне беременности была начата у 9 (60%) из 15 беременных на сроке беременности 15, 20, 20, 25, 28, 29, 31, 31 и 34 недели (медиана — 28 недель); она проводилась в полном объеме с ограничениями, оговоренными выше.

Трем беременным, у которых в дебюте заболевания был выявлен гиперлейкоцитоз более 100 × 10^9/л и/или большой объем экстрамедуллярного поражения, в соответствии с протоколом ведения больных ОЛ с гиперлейкоцитозом [82] на фоне ХТ были проведены плазмообмен и лейкоцитаферез, что позволило избежать у них развития синдрома распада опухоли.

Для оценки токсичности и выполняемости протокола ХТ был проведен сравнительный анализ частоты отклонений от требований протокола, длительности перерывов в лечении, продолжительности периода нейтропении и потребности в трансфузиях у женщин, которым ХТ проводили на фоне беременности (n = 9). В этом случае группой сравнения служили 105 больных ОЛЛ в возрасте до 30 лет, которые получали лечение по протоколу ОЛЛ-2009 [20] (табл. 2).

Вследствие выявления в костном мозге более 25% бластных клеток после 7 дней предфазы у 13 (86,7%) из 15 женщин, у которых ОЛЛ был диагностирован во время беременности, была выполнена смена преднизолона на дексаметазон. Таким образом, после проведения предфазы преднизолоном 86,7% беременных могут быть отнесены к группе высокого риска.

Предфазу преднизолоном и первую фазу индукции ремиссии на фоне беременности проводили 9 женщинам, вторую фазу индукции ремиссии — 5 женщинам, из них 2 женщинам — с увеличением длительности курса на 2 недели, и 1 больной до момента родоразрешения также было выполнено еще 2 курса консолидации ремиссии.

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте и длительности интервалов (отклонений от протокола) во время проведения предфазы и первой фазы индукции на фоне беременности в сравнении со всеми больными ОЛЛ до 30 лет (табл. 2). Прерывание первой фазы индукции ремиссии (на 22 дня) потребовалось лишь одной больной в связи с развитием тяжелых инфекций в период аплазии. Удлинять перерыв между первой и второй фазами индукционной терапии пришлось с одинаковой частотой в обеих группах (55,5 и 53,3% соответственно). Однако у беременных отмечено увеличение длительности этого интервала (2—62 дня, медиана — 8 дней) по сравнению с контрольной группой (14—38 дней, медиана — 21 день). У 4 из 5 больных это было связано с родоразрешением после достижения ремиссии ОЛЛ, причем у 2 женщин, лечение которым проводили не в НМИЦ гематологии, длительность перерывов между курсами ХТ составила 38 дней. В одном случае перерыв был обусловлен развитием тяжелых септических осложнений на фоне резистентного течения ОЛЛ и пролонгируемой беременности.

При проведении второй фазы индукции ремиссии и после ее окончания прерывание терапии потребовалось 3 (60%) из 5 беременных на срок 18—55 дней (медиана 23 дня) в сравнении с 28,4% на срок 2—62 дня (медиана 6 дней) в общей популяции больных ОЛЛ моложе 30 лет. В одном случае вторую фазу индукции ремиссии пришлось прервать из-за необходимости экстренного родоразрешения у больной с резистентным течением ОЛЛ и тяжелыми инфекционными осложнениями (32 дня без ХТ); в другом случае у больной в ремиссии ОЛЛ, лечение которой проводилось в регио-

Таблица 2. Отклонения от протокола ОЛЛ-2009 и гематологическая токсичность при индукции ремиссии у беременных и у больных ОЛЛ в целом

Table 2. *Deviations from the ALL-2009 protocol and hematologic toxicity during the remission induction in pregnant women and in the general population of ALL patients*

Параметр *Parameter*	Предфаза и I фаза индукции *Pre-phase and 1st induction*		Во время и/или после окончания II фазы индукции *During and after 2nd induction*	
	Беременные (n = 9) *Pregnant women (n = 9)*	Больные ОЛЛ моложе 30 лет* (n = 105) *ALL pts younger than 30 years* (n = 105)*	Беременные (n = 5) *Pregnant women (n = 5)*	Больные ОЛЛ моложе 30 лет* (n = 105) *ALL pts younger than 30 years* (n = 105)*
Число больных, которым потребовались перерывы в ХТ (отклонения от протокола), n (%) *Number of patients, who took breaks in chemotherapy (deviations from the protocol), n (%)*	1 (11)	15 (14,8)	3 (60)	30 (28,4)
Длительность перерыва (дней), Me (разброс) *Interruption duration (days), Me (range)*	22	15 (1–88)	23 (18–55)	6 (2–62)
Число больных, у которых развилась нейтропения, n (%) *Number of patients with neutropenia, n (%)*	5 (55,6)	60 (57,3)	3 (60)	49 (46,6)
Длительность нейтропении (дней), Me (разброс) *Neutropenia duration (days), Me (range)*	22 (7–30)	11 (1–42)	27 (5–30)	5 (1–27)
Число больных, которым потребовались трансфузии концентрата тромбоцитов, n (%) *Number of patients, who took platelet transfusions, n (%)*	7 (77,8)	49 (46,6)	2 (40)	34 (32,9)
Количество доз концентрата тромбоцитов, Me (разброс) *Number of doses of platelet concentrate, Me (range)*	34 (13–90)	26 (2–117)	8, 8	14 (1–48)

Me — медиана.

Me — median value.

*** Больные ОЛЛ моложе 30 лет (n = 105) [20].**

** ALL patients younger than 30 years (n = 105) [20].*

нальном центре, перерыв после второй фазы индукции составил 55 дней, что было обусловлено родоразрешением и тяжелыми послеродовыми осложнениями.

У 2 больных с Т-ОЛЛ, у которых к моменту окончания второй фазы индукции ремиссия не наступила, а срок беременности не позволял выполнить безопасное родоразрешение, продолжили проведение второй фазы индукции ремиссии, начиная с 43-го дня, с введениями L-аспарагиназы, и через 2 недели у них была достигнута ремиссия. У одной больной на этом этапе лечения было проведено экстренное родоразрешение из-за септических осложнений и цитопении; дальнейшая терапия по протоколу была возобновлена через 23 дня. Второй женщине родоразрешение было выполнено в условиях акушерского стационара после проведения еще двух курсов консолидации ремиссии.

При сравнении гематологической токсичности терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных и в общей популяции молодых больных было выявлено, что частота и длительность нейтропении в ходе индукционной терапии у них сходна. Однако у беременных в первой фазе индукции ремиссии была выше потребность в трансфузиях концентрата тромбоцитов (77,8 и 46,6% больных соответственно; различия статистически не значимы), что было обусловлено необходимостью поддержания у беременных более высокого уровня тромбоцитов в периферической крови (50×10^9/л и более) (табл. 3).

Проведение первой фазы индукции ремиссии у всех беременных сопровождалось развитием различных инфекционных осложнений, в том числе септических у 3 из 9 больных, которым во время беременности была начата ХТ. Терапию антибиотиками у беременных проводили с учетом возможного тератогенного действия используемых препаратов [11].

Для оценки эффективности терапии у женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен на разных сроках беременности, было проведено сравнение полученных

данных с аналогичными показателями в контрольной группе (в анализ включено 127 небеременных женщин с ОЛЛ) (табл. 3).

Анализ результатов индукционного лечения показал, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияло на частоту достижения ПР (86,7 и 85,8% у беременных и небеременных соответственно). Также не было выявлено статистически достоверных различий по частоте рефрактерных форм ОЛЛ (13,3 и 4,7% соответственно). Ранней смертности у беременных не выявлено (табл. 3).

При анализе долгосрочных результатов терапии в двух исследуемых группах (табл. 4) не было выявлено достоверных различий как в ОВ (у женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен во время беременности, — 58,6%, у небеременных женщин — 43,3%), так и в БРВ (46 и 51% соответственно) (рис. 1). Вероятность развития рецидива также была идентична (49 и 40,3% соответственно) (рис. 2). Одна больная (7,8%), которой индукционную терапию проводили во время беременности, умерла в ремиссии после родоразрешения от инфекционных осложнений при проведении консолидационной терапии.

Трем больным Т-ОЛЛ в ремиссии (23%) из группы беременных была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и четырем (30,8%) — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в том числе одной из них — во второй ремиссии после предшествующей ауто-ТГСК. Частота выполнения алло-ТГСК у этих больных была значимо выше, чем в группе сравнения (30,8 и 6,2 % соответственно) (p = 0,01) (табл. 4). В настоящее время живы 10 из 15 женщин (66,7%), которым диагноз ОЛЛ был поставлен во время беременности, и 67,2% женщин из группы сравнения.

Таблица 3. Результаты индукционной терапии по протоколу ОЛЛ-2009
Table 3. *Induction — results on protocol ALL-2009*

Параметр *Parameter*	Беременные (n = 15) *Pregnant women (n = 15)*	Небеременные (n = 127) *Non-pregnant women (n = 127)*
Полная ремиссия, n (%): *Complete remission, n (%):*	13 (86,7)	109 (85,8)
После первой фазы индукции, n (%) *After 1st induction, n (%)*	9 (69,4)	90 (82,6)
После второй фазы индукции, n (%) *After 2nd induction, n (%)*	4 (30,8)	19 (17,4)
Резистентность, n (%) *Refractory, n (%)*	2 (13,3)	6 (4,7)
Ранняя смертность, n (%) *Early dead, n (%)*	—	12 (9,5)

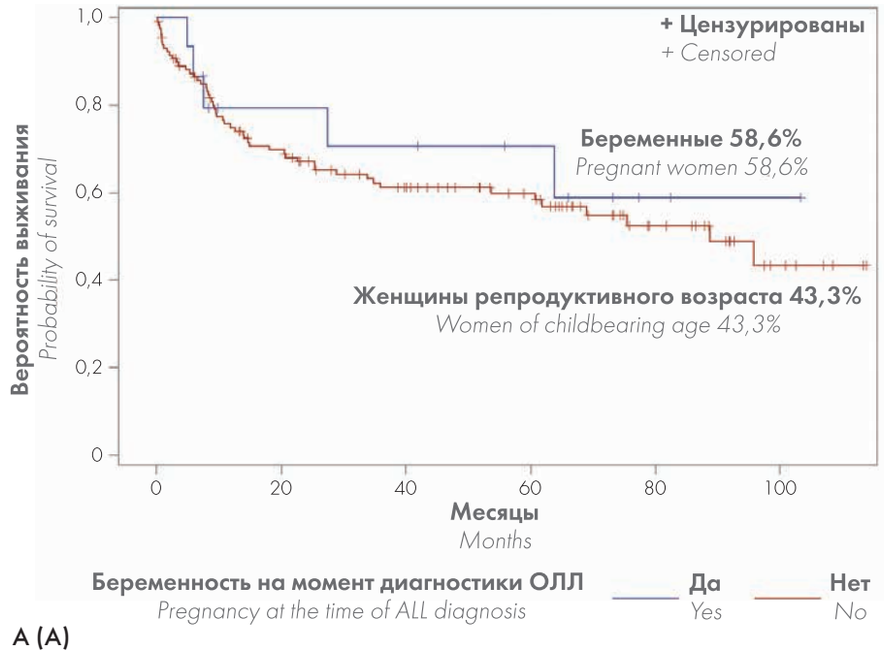
Различия статистически не достоверны.
Differences are not statistically significant.

Таблица 4. Постремиссионные события при проведении лечения по протоколу ОЛЛ-2009
Table 4. *Outcome results on protocol ALL-2009*

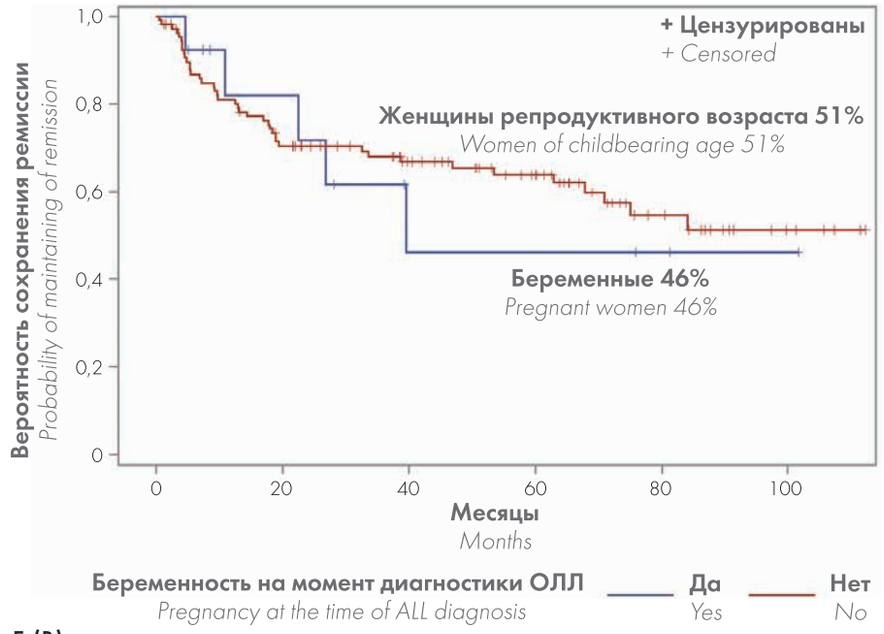
Параметр *Parameter*	Беременные (n = 15) *Pregnant women (n = 15)*	Небеременные (n = 127) *Non-pregnant women (n = 127)*
Смерть в ремиссии, n (%) *Dead in CR, n (%)*	1 (7,7)	11 (8,7)
Рецидив, n (%) *Relapse, n (%)*	4 (30,8)	30 (23,6)
Ауто-ТГСК, n (%) *Auto-SCT, n (%)*	3 (23)	16 (14,6)
Алло-ТГСК, n (%) *Allo-SCT, n (%)*	4 (30,8)	8 (7,3)*

*** p = 0,01. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.**
SCT — steam cell transplantation.

Рисунок 1. Общая (**А**) и безрецидивная (**Б**) выживаемость больных ОЛЛ в группе беременных (n = 15) и в группе сравнения (n = 127).
Figure 1. *Probability of overall survival (**A**) and disease-free survival (**B**) of ALL patients: pregnant women (n = 15) and comparison group (n = 127).*



А (A)



Б (B)

На сроках беременности 34—38 недель (медиана 35 недель) рождено в общей сложности 12 детей (6 мальчиков и 6 девочек). Из 9 больных, которым родоразрешение проводилось после проведения ХТ, у 2 женщин произошли самостоятельные роды в условиях акушерского стационара, а 7 женщинам проведено оперативное родоразрешение. К моменту родоразрешения 7 из 9 женщин были в ремиссии ОЛЛ. Медиана времени от окончания ХТ до родоразрешения составила 5 дней (диапазон 1—20 дней), а от родов до возобновления ХТ — 15 дней (диапазон 10—34 дня). Все 9 детей, матерям которых во время беременности проводилась ХТ, родились живыми. У 4 детей не было врожденной патологии, отмечалась лишь низкая масса тела при рождении, обусловленная недоношенностью. У остальных 5 детей были выявлены те или иные врожденные патологические состояния. В большинстве случаев отмечались задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и недоношенность, в 2 случаях зарегистрировано незаращение овального окна, и у одного ребенка — странгуляционная кишечная непроходимость, заворот тонкой кишки, потребовавшие оперативного лечения. Однако все вышеописанные изменения в раннем младенческом возрасте были купированы.

В настоящее время все 12 детей здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана возраста со-

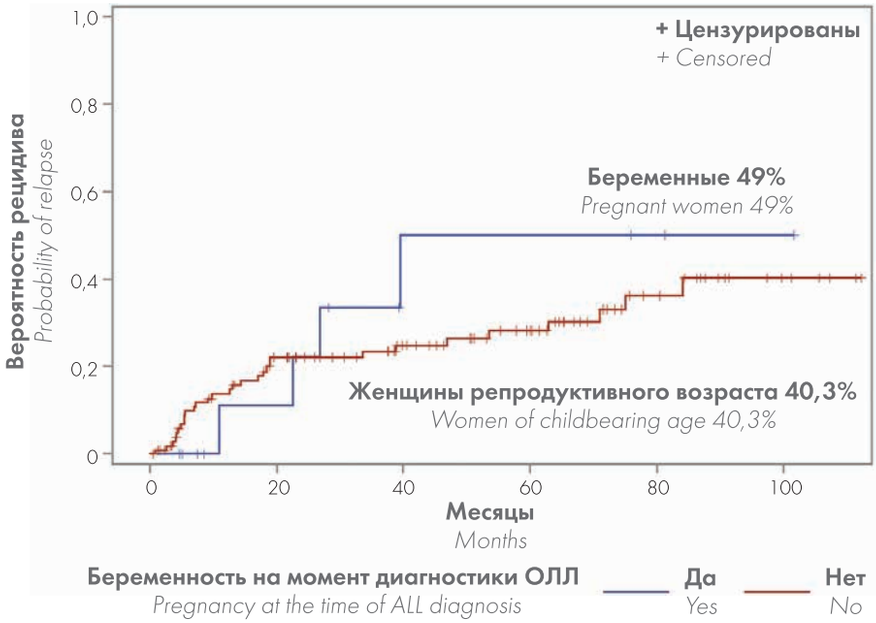


Рисунок 2. Вероятность рецидива у больных ОЛЛ в группе беременных (n = 15) и в группе сравнения (n = 127).
Figure 2. *Relapse probability in ALL patients: pregnant women (n = 15) and comparison group (n = 127).*

ставляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев). Подробные данные по исходам у женщин, которым во время беременности был поставлен диагноз ОЛЛ, и у их детей, приведены в табл. 5.

Обсуждение

Нами впервые выполнено проспективное многоцентровое исследование терапии ОЛЛ у беременных, что позволило проанализировать биологические особенности течения ОЛЛ на фоне беременности, а также сравнить выполняемость и эффективность терапии по одному протоколу у беременных и в общей популяции больных. Ввиду отсутствия как единого подхода к тактике терапии ОЛЛ во время беременности, так и сравнительных исследований результатов лечения у беременных и небеременных женщин, мы попытались собрать имеющиеся в доступных литературных источниках данные по этому вопросу и провести метаанализ. Полученные данные послужили материалом для сравнения и обсуждения полученных нами результатов.

В проанализированных литературных источниках представлена информация о 93 случаях сочетания ОЛЛ и беременности. Медиана возраста женщин на момент диагностики ОЛЛ составила 25 лет (14—43 года); в нашей группе больных этот показатель составил 28 лет (18—41 год). Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛЛ по данным метаанализа составляла 24 недели (1—38 недель): в I триместре было диагностировано 30% случаев ОЛЛ, в II триместре — 38% и в III триместре — 32% случаев. В нашей группе больных при сходной медиане срока беременности на момент диагностики ОЛЛ (медиана 26 недель, диапазон 10—40 недель) можно отметить более поздние сроки диагностики ОЛЛ — более чем у половины женщин (53,3%) диагноз ОЛЛ установлен в III триместре беременности.

Литературных данных, отражающих распределение по вариантам ОЛЛ среди беременных, в проанализированных источниках не было. В 52 описанных случаях приведены данные о линейной направленности бластной популяции: у 11 больных (21%) был диагностирован Т-ОЛЛ, у 36 (69%) — В-ОЛЛ, в 5 случаях (10%) — Ph-позитивный ОЛЛ. Это в целом соответствует распределению больных ОЛЛ данной возрастной категории, но несколько отличается от анализируемой нами группы больных. В нашем проспективном исследовании у беременных статистически чаще по сравнению с небеременными диагностировали Т-ОЛЛ — 53,3 и 25,6% соответственно (p = 0,025), чем В-ОЛЛ (46,7 и 68,2% соответственно). Мы полагаем, что информация, полученная в ходе проспективного исследования, является более достоверной, чем результаты метаанализа, в котором приведены только отобранные, а не все случаи диагностики ОЛЛ у беременных, и даже те, что описаны, не всегда полноценно представлены.

Поэтому оценить распределение больных по группам риска на основании литературных данных, использованных для метаанализа, а также частоту выявления различных факторов прогноза не представляется возможным. В литературе, в частности в работе Aljurf et al. [24], описано увеличение частоты MLL-лейкозов именно среди беременных — у 3 из 5 (60%). Аргументом в пользу этого предположения являются результаты исследования, в котором на экспериментальной модели продемонстрировано влияние высоких концентраций эстрогенов на процесс лейкемогенеза с появлением аберрации гена *MLL* [83], что возможно на фоне приема оральных контрацептивов, а также во время беременности. В пользу гипотезы о

Таблица 5. Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5. *Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009*

№ #	ФИО *Initials*	Возраст (лет) *Age (years)*	Вариант ОЛЛ *ALL immunophenotype*	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (недель) *Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)*	Объем ХТ на фоне беременности *CT during pregnancy*	Эффективность ХТ *Maternal outcome*	ОВ (мес) *Maternal OS (m)*	БРВ (мес) *Maternal DFS (m)*	ТГСК *SCT*	Жизненный статус женщины *Maternal life-status*	Срок беременности (родоразрешение) (недель) *Gestational age (delivery) (weeks)*	Родоразрешение (способ) *Delivery*	Пол ребенка (м/ж) *Child sex (M/F)*	Рост, МТ, баллы по Апгар *Height, weight, Apgar-score*	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) *Child's age and outcome (years and months)*
1	**СКА** *SKA*	30	B III	10	—	**ПР после 1-й фазы индукии** *CR after 1st induction*	63	28	—	**Смерть в резистентном рецидиве** *Death for refractory relapse*	10	**МА** *SA*	—	—	—	—
2	**КДГ** *KDG*	22	T I	10	—	**ПР после 2-й фазы индуции** *CR after 2nd induction*	9	6	**Ал-ло-ТГСК** *Allo-SCT*	**Жива** *Alive*	11	**МА** *SA*	—	—	—	—
3	**КАМ** KAM	29	T II	20	**1-я и 2-я фазы индукции** *1st and 2-nd induction*	**Первичная резистентность** *Refractory*	5	—	—	**Смерть на фоне резистентного течения ОЛЛ** *Death for refractory ALL*	35	**ОР** *CS*	**Ж** *F*	**41 см, 2060 г, 7/7 б** *41 cm, 2060 g, 7/7 b*	**Задержка внутриутробного развития I ст по гипотрофическому типу** *Intrauterine growth retardation for hypotrophy type, I stage*	**8 лет 10 мес, здоров** *8 y and 10 mon, normal child*
4	**ТЮВ** *TYV*	29	B III	29	**1-я и 2-я фазы индукции** *1st and 2-nd induction*	**ПР после 1-й фазы индуции, молекулярный рецидив** *CR after 1st induction, mol. relapse*	75	23	**Ал-ло-ТГСК** *Allo-SCT*	**Жива** *Alive*	36	**ОР** *CS*	**Ж** *F*	**47 см, 2360 г, 7/8 б** *47 cm, 2360 g, 7/8 b*	**ЦИ II ст., открытое овальное окно, задержка внутриутробного развития I ст по гипотрофическому типу** *CI II stage, open oval window, intrauterine growth retardation for hypotrophytype, I st.*	**6 лет и 1 мес, здоров** *6 y and 1 mon, normal child*

| DOI 10.25837/HAT.2019.92.27.001 |

Таблица 5 (продолжение). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (continuation). *Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009*

№ *#*	ФИО *Initials*	Возраст (лет) *Age (years)*	Вариант ОЛЛ *ALL immuno-phenotype*	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (недель) *Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)*	Объем ХТ на фоне беременности *CT during pregnancy*	Эффективность ХТ *Maternal outcome*	ОВ (мес) *Maternal OS (m)*	БРВ (мес) *Maternal DFS (m)*	ТГСК *SCT*	Жизненный статус женщины *Maternal life-status*	Срок беременности (родоразрешение) (недель) *Gestational age (delivery) (weeks)*	Родоразрешение (способ) *Delivery*	Пол ребенка (м/ж) *Child sex (M/F)*	Рост, МТ, баллы по Апгар *Height, weight, Apgar-score*	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) *Child's age and outcome (years and months)*
5	**КВА** *KVA*	24	B II	40	—	**ПР после 1-й фазы индукции** *CR after 1st induction*	79	78	**Ал-ло-ТГСК** *Allo-SCT*	**Жива** *Alive*	40	**СР** *SL*	**М** *M*	**53 см, 3270 г, 7/8 б** *53 cm, 3270 g, 7/8 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**6 лет и 7 мес, здоров** *6 y and 7 mon, normal child*
6	**ТРР** *TRR*	28	T IV	10	—	**ПР после 2-й фазы индукции** *CR after 2nd induction*	74	72	**Ал-ло-ТГСК** *Allo-SCT*	**Жива** *Alive*	10	**МА** *SA*	—	—	—	—
7	**БМА** *BMA*	23	T II	35	—	**ПР после 1-й фазы индукции, рецидив** *CR after 1st induction, relapse*	27	11		**Смерть в резистентном рецидиве** *Death for refractory relapse*	35	**ОР** *CS*	**М** *M*	**50 см, 3090 г, 4/6 б** *50 cm, 3090 g, 4/6 b*	**Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, ЦИ II-III ст.** *CNS-ischemic-hemorrhagic lesion, CI II-III st.*	**5 лет и 9 мес, здоров** *5 y and 9 mon, normal child*
8	**НАМ** *NAM*	32	T I	25	**1-я и 2-я фазы индукции** *1st and 2-nd induction*	**ПР после продленной 2-й фазы индукции, молекулярный рецидив** *CR after extended 2nd inducion, mol. relapse*	54	39	**Ауто-ТГСК и алло-ТГСК** *Allo-SCT and Auto-SCT*	**Жива** *Alive*	34	**ОР** *CS*	**Ж** *F*	**46 см, 3070 г, 6/7 б** *46 cm, 3070 g, 6/7 b*	**ЦИ I-II ст., РПН открытое овальное окно** *CI I-II ст., RPP, open oval window*	**4 года 4 мес, здоров** *4 y and 4 mon, normal child*

Таблица 5 (продолжение). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (continuation). *Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009*

№ *#*	ФИО *Initials*	Возраст (лет) *Age (years)*	Вариант ОЛЛ *ALL immunophenotype*	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (недель) *Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)*	Объем ХТ на фоне беременности *CT during pregnancy*	Эффективность ХТ *Maternal outcome*	ОВ (мес) *Maternal OS (m)*	БРВ (мес) *Maternal DFS (m)*	ТГСК *SCT*	Жизненный статус женщины *Maternal life-status*	Срок беременности (родоразрешение) (недель) *Gestational age (delivery) (weeks)*	Родоразрешение (способ) *Delivery*	Пол ребенка (м/ж) *Child sex (M/F)*	Рост, МТ, баллы по Апгар *Height, weight, Apgar-score*	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) *Child's age and outcome (years and months)*
9	**АЛП** *ALP*	26	B II	28	**1-я фаза индукции** *1st induction*	**ПР после 1-й фазы индукции** *CR after 1st induction*	*7*	6	—	**Смерть в ПР** *Death in CR for septic shock*	34	**ОР** *CS*	**Ж** *F*	**45 см, 2000 г, 5/7 б** *45 cm, 2000 g, 5/7 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**3 года и 11 мес, здоров** *3 y and 11mon, normal child*
10	**ЮНС** *UNS*	18	B III	36	—	**Первичная резистентность** *Refractory*	8	—	—	**Смерть на фоне рези-стентного течения ОЛЛ** *Death for refractory ALL*	36	**ОР** *CS*	**М** *M*	**50 см, 3000 г, 6/7 б** *50 cm, 3000 g, 6/7 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**5 лет и 9 мес, здоров** *5 y and 9 mon, normal child*
11	**РОВ** *ROV*	29	T III	31	**1-я фаза индукции** *1st induction*	**ПР после 1-й фазы индукции** *CR after 1st induction*	63	62	—	**Жива** *Alive*	36	**СР** *SL*	**М** *M*	**49 см, 3070 г, 8/8 б** *49 cm, 3070 g, 8/8 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**5 лет и 2 мес, здоров** *5 y and 2 mon, normal child*
12	**ЛОВ** *LOV*	21	B III	26	**1-я фаза индукции** *1st induction*	**ПР после 1-й фазы индукции** *CR after 1st induction*	108	107	—	**Жива** *Alive*	36	**СР** *SL*	**Ж** *F*	**48 см, 2700 г, 8/9 б** *48 cm, 2700 g, 8/9 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**8 лет и 10 мес, здоров** *8 y and 10 mon, normal child*

| DOI 10.25837/HAT.2019.92.27.001 |

Таблица 5 (окончание). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (ending). *Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009*

№ #	ФИО *Initials*	Возраст (лет) *Age (years)*	Вариант ОЛЛ *ALL immunophenotype*	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (недель) *Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)*	Объем ХТ на фоне беременности *CT during pregnancy*	Эффективность ХТ *Maternal outcome*	ОВ (мес) *Maternal OS (m)*	БРВ (мес) *Maternal DFS (m)*	ТГСК *SCT*	Жизненный статус женщины *Maternal life-status*	Срок беременности (родоразрешение) (недель) *Gestational age (delivery) (weeks)*	Родоразрешение (способ) *Delivery*	Пол ребенка (м/ж) *Child sex (M/F)*	Рост, МТ, баллы по Апгар *Height, weight, Apgar-score*	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) *Child's age and outcome (years and months)*
13	**ИАА** *IAA*	25	T II	15	**1-я и 2-я фазы индукции, 1-й и 2-й курсы консолидации** *1st and 2-nd induction, 1st and 2nd consolidation*	**ПР после 2-й фазы индукции** *CR after 2nd induction*	39	37	**Ауто-ТГСК** *Auto-SCT*	**Жива** *Alive*	35	**ОР** *CS*	**М** *M*	**42 см, 2050 г, 7/7 б** *42 cm, 2050 g, 7/7 b*	**Странгуляционная кишечная непроходимость, заворот тонкой кишки, церебральная гипоксия, голопрозэнцефалия (лобарная форма)** Strangulated intestinal obstruction, inversion of the small intestine, cerebral hypoxia, sencephaly (holoprosencephaly) (lobar form)	**2 года и 11 мес, здоров** *2 y and 11 mon, normal child*
14	**ЩНМ** *CNM*	41	T III	31	**1-я фаза индукции** *1st induction*	**ПР после 1-й фазы индукции** *CR after 1st induction*	27	26	—	**Жива** *Alive*	38	**ОР** *CS*	**Ж** *F*	**51 см, 3330 г, 8/9 б** *51 cm, 3330 g, 8/9 b*	**Перинатальная энцефалопатия** *Perinatal encephalopathy*	**2 года и 1 мес, здоров** *2 y and 1 mon, normal child*
15	**БЕР** *BER*	35	B III	20	**1-я и 2-я фазы индукции** *1st and 2-nd induction*	**ПР после предфазы** *CR after pred-phase*	28	28	—	**Жива** *Alive*	35	**ОР** *CS*	**М** *M*	**46 см, 2400 г, 8/9 б** *46 cm, 2400 g, 8/9 b*	**Без патологии** *Without pathology*	**2 года и 1 мес, здоров** *2 y and 1 mon, normal child*

МА — медицинский аборт; МТ — масса тела; ОР — оперативное родоразрешение; ПР — полная ремиссия; РПН — ретинопатия недоношенных; СР — самостоятельные роды; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ — химиотерапия; ЦИ — церебральная ишемия; ЦНС — центральная нервная система.
CI — cerebral ischemia; CNS — central nervous system; CR — complete remission; CS — cesarean section; CT — chemotherapy; m — months; RPP — retinopathy of prematurity; SA — surgical abortion; SCT — steam cell transplantation; SL — spontaneous labor; y — years.

ранних событиях лейкемогенеза с участием гена *MLL*, обусловленных эстрогенами, говорит и высокая частота диагностики у новорожденных MLL-лейкозов, развивающихся во внутриутробном периоде, особенно у детей, рожденных от матерей, которые до беременности принимали оральные контрацептивы [84]. В большинстве случаев эта форма лейкоза характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом [85].

Описано также возрастание у беременных с ОЛЛ частоты других факторов неблагоприятного прогноза [61], в частности Ph-позитивного варианта заболевания. Однако в нашем исследовании различий в распределении больных по группам риска и в частоте выявления хромосомных поломок, в том числе с вовлечением гена *MLL* и/или с t(4;11), между беременными и небеременными женщинами не было.

Первые попытки ХТ ОЛЛ 6-меркаптопурином у беременных описаны в литературе в 1950—1960-х гг. [6—8]. До этого времени при беременности проводилась только терапия глюкокортикоидными гормонами и компонентами крови. Однако уже в середине прошлого столетия эта тактика позволяла пролонгировать беременность до родоразрешения [5]. Начиная с 1970-х гг. появились описания успешного пролонгирования беременности на фоне ХТ ОЛЛ [27—29], причем результаты лечения были лучше при его немедленном начале, а не после отсрочки для родоразрешения [64, 67].

В проанализированных публикациях авторы в 82 случаях указали момент начала терапии и препараты, использованные для лечения ОЛЛ на различных сроках беременности (анализировались только публикации, в которых имелась информация о сроках беременности и применявшихся препаратах): 2 больным (2,4%) цитостатическое лечение вообще не проводилось, в 20 случаях (24%) специфическая терапия была начата после родоразрешения или прерывания беременности. Лечение ОЛЛ на фоне беременности проводили у 60 из 82 женщин (73%): у 6 из них беременность наступила на фоне уже проводимой терапии ранее диагностированного ОЛЛ; в остальных 54 случаях ХТ была начата в I триместре у 14 больных (26%), в II триместре — у 30 больных (55,5%) и в III триместре — у 10 больных (18,5%). Терапия ОЛЛ проводилась с использованием различных схем и дозировок глюкокортикоидных гормонов и цитостатических препаратов (преднизолон, дексаметазон, даунорубицин, доксорубицин, винкристин, циклофосфамид, цитарабин, 6-меркаптопурин и L-аспарагиназа). В 92% случаев применялись схемы лечения ОЛЛ с использованием двух и более препаратов, в 3 случаях ограничивались только монотерапией глюкокортикоидными гормонами [9, 26, 41]; в трех случаях препараты и схемы терапии в публикациях не приводились [40, 58, 76].

Большинство авторов [12, 27, 64, 67, 73] указывают на необходимость полноценной ХТ при ОЛ у беременных, однако ни в одном из исследований не анализируются особенности проведения ХТ во время беременности и не проводится сравнение ее результатов с результатами у аналогичной популяции больных вне беременности при лечении по одному протоколу. Поэтому сравнительная оценка токсичности и выполняемости ХТ с анализом частоты и длительности отклонений от требований протокола (перерывов в лечении), продолжительности периода нейтропении и потребности в трансфузиях у женщин, которым ХТ проводили во время беременности, и у больных без беременности является оригинальным исследованием. Реализация этого проекта стала возможной благодаря принятию решения о включении беременных женщин в многоцентровое исследование по протоколу терапии ОЛЛ ОЛЛ-2009.

При анализе была продемонстрирована приемлемая переносимость лечения по данному протоколу у беременных — не было выявлено статистически значимых отклонений от протокола в ходе предфазы и индукционного лечения. При анализе гематологической токсичности отмечено, что частота и длительность нейтропении в ходе индукционной терапии на фоне беременности сходна с показателями для общей популяции молодых больных. Однако повышенная потребность в трансфузионной заместительной терапии концентратами тромбоцитов и высокая частота различных инфекционных осложнений, в том числе септических (30%), у беременных являются косвенными признаками тяжести состояния больных и необходимости соблюдения всех правил при их лечении. Аналогичная закономерность была отмечена и другими исследователями [70]. Вместе с тем наиболее тяжелые инфекционные осложнения развились у больных вне ПР ОЛЛ. Ранней смертности среди беременных не было, и частота достижения ПР такая же, как и в группе сравнения (86,7 и 85,5% соответственно). При анализе отдельно больных с Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ отличий не получено. Поэтому можно говорить, что факт беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияет на результаты индукционной терапии по протоколу.

При анализе долгосрочных результатов терапии также не получено статистически значимых различий в показателях как ОВ и БРВ, так и вероятности развития рецидива. Немаловажную роль в эти результаты, бесспорно, внесло более частое проведение у этих больных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — как ауто-ТГСК (23% случаев по сравнению с 14,6% в общей популяции), так и алло-ТГСК (30,8%, что статистически значимо выше, чем в общей популяции больных — 7,3%). Возможно, это связано с субъективным фактором: более пристальным вниманием врачей к этим пациенткам. Аллогенную трансплантацию выполняли в случаях позднего достижения ПР после индукционной терапии, а также при выявлении вовлечения гена *MLL*.

Проанализировать эффективность лечения ОЛЛ у беременных женщин удалось для 67 использованных в метаанализе случаев; частота достижения ПР составила 79%, ранняя смертность — 7,5%, резистентное течение заболевания было констатировано у 13,5% больных, что не отличается от полученных нами результатов.

Исходы беременности по результатам метаанализа можно оценить в 85 случаях (табл. 6). Медиана срока беременности на момент родоразрешения составила 32 недели (диапазон 6—40 недель). Живыми родились 55 детей (68% случаев) на сроке 27—40 недель (медиана 32 недели), их них 23 мальчика (59%) и 16 девочек (41%); в 16 случаях пол не был указан. У 12,3% женщин на сроке 6—18 недель (медиана 9 недель) беременность была прервана по медицинским показаниям, в большинстве случаев при диагностике ОЛЛ в I триместре (9 и 10 больных). Спонтанные аборты и выкидыши на сроке 3—30 недель (медиана 14 недель) произошли у 13 больных (16%), в большинстве случаев (12 из 13) в I и II триместрах беременности. В 3 случаях (3,7%) отмечена антенатальная гибель плода в II триместре.

При диагностике ОЛЛ в II и III триместрах беременности в большинстве случаев (соответственно 71 и 96%) удалось благополучно выполнить родоразрешение. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных примерно равное, как и в нашем исследовании. При диагностике ОЛЛ в I триместре пролонгировать беременность удалось лишь у трети больных; в большинстве случаев беременность либо прерывали по медицинским показаниям (37,5% случаев), либо происходило ее спонтанное прерывание (29,1% случаев).

Данные по осложнениям беременности на момент родоразрешения представлены о 34 женщинах. В большинстве случаев — 29 женщин (85%) — родоразрешение проходило без осложнений. У 5 (15%) больных были отмечены следующие осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и инфекционные осложнения (5 случаев), геморрагический синдром (2 случая), преэклампсия (1 случай), преждевременное излитие околоплодных вод (1 случай). Данные по состоянию здоровья представлены о 53 новорожденных: у 41 (77,3%) ребенка патологии не было выявлено, у 12 (22,6%) детей были диагностированы различные патологические состояния, которые в двух случаях (3,7%) привели к их гибели.

В нашем исследовании все 12 детей, матерям которых диагноз ОЛЛ был установлен в II и III триместрах беременности, в настоящее время здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана которого составляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев). Все изменения, которые наблюдались в раннем младенческом возрасте, были купированы и не повлияли на дальнейший рост и развитие детей.

Заключение

Острый лейкоз во время беременности — это большая медицинская, этическая и социальная проблема. Лечение ОЛ у беременных и небеременных не должно отличаться, за некоторыми незначительными исключения-

Таблица 6. Анализ исходов беременности в зависимости от ее срока на момент диагностики ОЛЛ по данным метаанализа
Table 6. *Pregnancy outcome, depending on gestation age at the moment of diagnosis of ALL (meta-analysis of published data)*

Исход беременности (n = 85) *Pregnancy outcome (n = 85)*	n (%)	Срок беременности на момент ее окончания (недели), Me (разброс) *Delivery (weeks), Me (range)*	Срок беременности на момент диагностики ОЛЛ *Gestation age at diagnosis of ALL*		
			I триместр, % *Ist trimester, %*	II триместр, % *IInd trimester, %*	III триместр, % *IIIrd trimester, %*
Родоразрешение живым ребенком *Delivery (alive fetus)*	59 (69,5%) **М — 60%** **Ж — 40%** M — 60% F — 40%	32 (27—40)	33,4%	71%	96%
Медицинский аборт *Surgical abortion*	10 (11,7%)	9 (6—18)	37,5%	3,3%	—
Спонтанный аборт/выкидыш *Spontaneous abortion*	13 (15,3%)	14 (3—30)	29,1%	16%	4%
Антенатальная гибель плода *Fetal death*	3 (3,5%)	22 (19—35)	—	9,7%	—

Me — медиана.
Me — median value.

ми. Включение беременных женщин в проспективное многоцентровое исследование ОЛЛ-2009 позволило доказать, что выполняемость и эффективность ХТ по протоколу ОЛЛ-2009 на фоне беременности и в общей популяции больных ОЛЛ не различаются.

Того же нельзя сказать про острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Согласно ранее опубликованным нами данным, при ОМЛ беременность является фактором неблагоприятного прогноза, оказывая достоверное негативное влияние на 5-летнюю ОВ [86]. Аналогичная закономерность выявлена нами и для беременных с ОПЛ, однако не за счет биологических негативных факторов прогноза заболевания, а из-за высокой частоты рецидивов вследствие отказа от лечения больных, находящихся в ПР в послеродовом периоде [86, 87]. Строгое соблюдение врачебных назначений при лечении ОЛЛ в силу малой интенсивности химиотерапевтического воздействия на данном протоколе и возможность его проведения в условиях региональных гематологических стационаров, по-видимому, также является немаловажным фактором, влияющим на результаты терапии.

Таким образом, по результатам данного исследования можно сказать, что беременность на момент диагностики ОЛЛ не оказала влияния не только на индукционные, но и на долгосрочные результаты терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Немаловажно, что все рожденные дети, матерям которых в II и III триместрах беременности проводили ХТ, несмотря на выявленные у них перинатальные осложнения, живы без каких-либо отклонений в развитии в дальнейшем. Это позволяет нам говорить о возможности ХТ ОЛЛ у беременных женщин по протоколу ОЛЛ-2009 и ее относительной безопасности как для матери, так и для плода.

Информация об авторах

Троицкая Вера Витальевна (Troitskaya V. V.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, troitskaya.v@blood.ru

Паровичникова Елена Николаевна (Parovichnikova E. N.), доктор медицинских наук, заведующая отделом высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, elenap@blood.ru

Соколов Андрей Николаевич (Sokolov A. N.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, cat@blood.ru

Кохно Алина Владимировна (Kokhno A. V.), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, anilaco@rambler.ru

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan G. M.), доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, gengalst@gmail.com

Гаврилина Ольга Александровна (Gavrilina O. A.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, dr.gavrilina@gmail.com

Фидарова Залина Таймуразовна (Fidarova Z. T), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и транс-плантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, zalinafidarova@gmail.com

Лукьянова Ирина Анатольевна (Lukyanova I. A.), врач отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, lukyanova.i@blood.ru

Махиня Сергей Александрович (Makhinya S. A.), кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, makhinya.s@blood.ru

Латышкевич Олег Александрович (Latyshkevich O. A.), кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, latishkevich@mail.ru

Оленев Антон Сергеевич (Olenev A. S.), кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий филиалом «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы, olenevAS@zdrav.mos.ru

Кузьмина Лариса Анатольевна (Kuzmina L. A.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и транс-плантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kuzlara@rambler.ru

Клясова Галина Александровна (Klyasova G. A.), доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Klyasova.g@blood.ru

Капорская Татьяна Семеновна (Kaporskaya T. S.), кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ Ир-

кутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, tsk2704@mail.ru

Лапин Валерий Альбертович (Lapin V. A.), главный внештатный специалист-гематолог ДЗиФ Ярославской области, врач ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», valapin0409@mail.ru

Сердюк Ольга Дмитриевна (Serdyuk O. D.), главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 7-18@mail.ru

Чабаева Юлия Александровна (Chabaeva Yu. A.), старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, uchabaeva@gmail.com

Куликов Сергей Михайлович (Kulikov S. M.), кандидат физико-технических наук, заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kulikov@blood.ru

Савченко Валерий Григорьевич (Savchenko V. G.), академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

Литература

9. Ковалева ЛГ, Исаев ВГ, Соболева СС, Федорова ТБ. К вопросу о лечебной тактике при сочетании острого лейкоза и беременности. Акушерство и гинекология. 1978;5:24–6.

11. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Троицкая ВВ, Махиня СА, Галстян ГМ, Латышкевич ОА. Протокол лечения острых лейкозов на фоне беременности. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией В. Г. Савченко. Практика. Москва; 2018. Стр. 753–92.

12. Савченко ВГ. Острые лейкозы и беременность — некоторые постулаты. Терапевтический архив. 2009;7:5–7.

18. Галстян ГМ, Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Баженов АВ, Спирин МВ, Махиня СА и др. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами. Анестезиология и реаниматология. 2017;62:268–74.

19. Паровичникова ЕН, Клясова ГА, Исаев ВГ, Соколов АН, Кохно АВ, Троицкая ВВ и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. Терапевтический архив. 2011;83:11–7.

20. Паровичникова ЕН, Троицкая ВВ, Соколов АН, Ахмерзаева ЗХ, Кузьмина ЛА, Менделеева ЛП и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению ОЛЛ (RALL)). Онкогематология. 2014;3:6–15.

21. Паровичникова ЕН, Соколов АН, Троицкая ВВ, Клясова ГА, Русинов МА, Ахмерзаева ЗХ и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола. Терапевтический архив. 2016;88:15–24.

22. Паровичникова ЕН, Давидян ЮР, Савченко ВГ. Протокол лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-2009». Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. Практика. Москва; 2012. Стр. 287–342.

23. Галстян ГМ, Полеводова ОА, Баженов АВ, Троицкая ВВ, Гаврилина ОА, Гительзон ДГ и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология. 2018;11:89–99.

82. Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ, Савченко ВГ. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. Практика. Москва; 2018. Стр. 731–51.

87. Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Соколов АН, Кохно АВ, Махиня СА, Галстян ГМ и др. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных. Терапевтический архив. 2013;85:56–63.

Остальные источники см. в References.

References

1. Terek MC, Ozkinay E, Zekioglu O, Erhan Y, Cagirgan S, Pehlivan M et al. Acute leukemia in pregnancy with ovarian metastasis: a case report and review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2003;13:904–8.

2. Virchow R. Die Leukam. In: Virchow R, editor. Wissenschaftlichen Med. G.Grote'sc. Hamm: Muller, C; 1862. p. 190–211.

3. Yang D, Pharm D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. Pharmacotherapy. 2009;29:709–24.

4. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. Clin La Haematol. 2002;24:307–11.

5. Gillim DL. Leukemia and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1955;70:1047–56.

6. Mersky C, Rigal W. Pregnancy in acute leukaemia treated with 6-mercaptopurine. Lancet. 1956;2:1268.

7. Stewart J. Leukemia in pregnancy. A case report of acute lymphatic leukemia. 1964;56:87–9.

8. Hoover BA, Schumacher HR. Acute leukemia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1966;96:316–20.

9. Kovaleva LG, Isaev VG, Soboleva SS, Fedorova TB. At question about treatment-approach of pregnancy during acute leukemia. Obsterics and gynecology. 1978;5:24–6 (in Russian).

10. McLain CR. Leukemia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1974;17:185–94.

11. Savchenko VG, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Makhinya SA, Galstyan GM, Latyshkevich OA. Protocol of treatment acute leukemias during pregnancy. Algorithms of diagnosis and treatment protocols for haematologycal diseases. Edited by Savchenko VG. Practica. Moscow; 2018. Pp. 753–92 (in Russian).

12. Savchenko VG. Acute leukemia and pregnancy — some postulates. Ter Arkh. 2009;81:5–7 (in Russian).

13. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastasakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. Fetal Diagn Ther. 2008;23:164–7.

14. Zaidi A, Johnson LM, Church CL, Gomez-Garcia WC, Popescu MI, Margolin JF et al. Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic malignancy in teenaged patients: two illustrative cases and review of the literature. J Adolesc Young Adult Oncol. 2014;3:160–75.

15. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol. 2004;5:283–91.

16. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Blood Rev. 2008;22:247–59.
17. Mainor CB, Duffy AP, Atkins KL, Kimball AS, Baer MR. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. J Oncol Pharm Pract. 2015;22:1–4.
18. Galstyan GM, Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Bazhenov AV, Spirin MV, Makhinya SA et al. Intensive care of life-threatening complication in pregnant women with acute leukemia. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2017;62:268–74 (in Russian).
19. Parovichnikova EN, Klyasova GA, Isaev VG, Sokolov AN, Kokhno AV, Troitskaya VV et al. First results of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia therapy of adults according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. Ter Arkh. 2011;83:11–7 (in Russian).
20. Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Akhmerzaeva ZH, Kuzmina LA, Mendeleeva LP et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL). Oncohaematology. 2014;3:6–15 (in Russian).
21. Parovichnikova EN, Sokolov AN, Troitskaya VV, Klyasova GA, Rusinov MA, Akhmerzaeva ZK et al. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. Ter Arkh. 2016;88:15–24. doi: 10.17116/terarkh201688715-24 (in Russian).
22. Parovichnikova EN, Davidyan JR, Savchenko VG. The protocol of therapy Ph-negative acute lymphoblastic leukemia of adults «ALL-2009». Edited by Savchenko VG. Practica. Moscow. 2012. Pp. 287–342 (in Russian).
23. Galstyan G M, Polevodova OA, Bazenov AV, Troitskaya VV, Gavrilina OA, Gitelzon DG et al. Thrombohemorrhagic complications in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia by L-aspaginase. Clin Oncohaematology. 2018;11:89–99 (in Russian).
24. Aljurf M, Nassar A, Saleh AJ, Almhareb F, Alzahrani H, Walter C et al. Maternal acute limphocytic leukemia with rearrangement of the mixed lineage leukemia gene occurring during pregnancy. Hematol Oncol Stem Cell Ther. King Faisal Specialist Hospital. 2009;2:399–402.
25. Alvarez-Goris MP, Sanchez-Zamora R, Torres-Aguilar AA, Briones Garduno JC. Tumor lysis syndrome in a pregnancy complicated with acute lymphoblastic leukemia. Ginecol Obstet Mex. 2016;84:252–6.
26. Harris LJ. Leukaemia and pregnancy. Can Med Assoc J. 1953;68:234–6.
27. Krueger JA, Davis RB, Field C. Multiple-drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy. Obstet Gynecol. 1976;48:324–7.
28. Newcomb M, Balducci L, Thigpen JT, Morrison FS. Acute leukemia in pregnancy. JAMA. 1978;239:32–8.
29. Okun DB, Groncy PK, Sieger L, Tanaka KR. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol. 1979;7:315–9.
30. O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. Acta Haematol. 1979;61:298–300.
31. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer Treat Rep. 1980;64:679–83.
32. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, Young RC, Poplack DG. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. Am J Med. 1980;69:828–32.
33. Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. Cancer. 1981;47:845–6.
34. Awidi AS, Tarawneh MS, Shubair KS, Issa AA, Dajani YF. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with a combination which included a low dose of adriamycin. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:881–4.
35. Fassas A, Kartalis G, Klearchou N, Tsatalas K, Sinacos Z, Mantalenakis S. Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Five case reports. Nouv Rev Fr d'hematologie. 1984;26:19–24.
36. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. J Clin Oncol. 1987;5:1098–106.
37. Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, Van de Lo J. Acute leukaemia during pregnancy. Lancet (London, England). 1987;2:1521–2.
38. Sigler E, Varon D, Lugassy G, Skurnik Y, Borenstein R, Berrebi A. Favorable outcome in T-cell acute lymphoblastic leukemia with mediastinal mass during pregnancy. Am J Med. 1988;85:125–6.
39. Ohba T, Matsuo I, Katabuchi H, Nishimura H, Fujisaki S, Okamura H. Adult T-cell leukemia/lymphoma in pregnancy. Obstet Gynecol. 1988;72:445–7.
40. Brincker H, Christensen BE, Cold S. Two pregnancy-associated late relapses in acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 1989;74:289–91.
41. Hamdoun L, Zeineb NB, Ferchiou M, Zhioua F, Meriah S. Acute lymphoblastic leukemia and pregnancy. Apropos of a case. Bull Cancer. 1992;79:301–3.
42. Selvais PL, Mazy G, Gosseye S, Ferrant A, Van Lierde M. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1619–20.
43. Avasthi R, Agarwal MP. Acute lymphatic leukemia and pregnancy. Indian J Cancer. 1993;30:143–5.
44. Kawamura S, Yoshiike M, Shimoyama T, Suzuki Y, Itoh J, Yamagata K et al. Management of acute leukemia during pregnancy: from the results of a nationwide questionnaire survey and literature survey. Tohoku J Exp Med. 1994;174:167–75.
45. Utsumi T, Tsuda A, Hirano H, Goto K, Tsubaki H, Tanaka T. A case of pregnancy with adult T-cell leukemia. J Obstet Gynaecol Res. 1996;22:599–601.
46. Camera A, Campanile M, Catalano D, Mattace Raso A, Rotoli B. Relapse of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. Eur J Gynaecol Oncol. 1996;17:303–5.
47. Bergstrom SK, Altman AJ. Pregnancy during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: two case reports and a review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 1998;20:154–9.
48. Bohgaki T, Notoya A, Mukai M, Kohno M. Acute lymphoblastic leukemia with breast infiltration during the second trimester of pregnancy and followed by successful delivery. Rinsho Ketsueki. 1999;40:652–7.
49. Tewari K, Cappuccini F, Rosen RB, Rosenthal J, Asrat T, Kohler MF. Relapse of acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: survival following chemoirradiation and autologous transfer of interleukin-2-activated stem cells. Gynecol Oncol. 1999;74:143–6.
50. Tsabouri SE, Tsatsoulis A, Giannoutsos C, Bourantas KL. Acute lymphoblastic leukaemia presenting as an enlarged goitre in a pregnant woman with Graves' disease. Eur J Haematol. 2000;65:84–5.
51. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:511–2.

52. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma. 2001;2:173–7.
53. Hansen WF, Fretz P, Hunter SK, Yankowitz J. Leukemia in pregnancy and fetal response to multiagent chemotherapy. Obstet Gynecol. 2001;97:809–12.
54. Cardonick E, Stepanuk K, Kaufmann M. The effects of chemotherapy in the midtrimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:S178.
55. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma. 2001;41:571–7.
56. Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. Braz J Med Biol Res. 2001;34:1551–9.
57. Safdar A, Johnson N, Gonzalez F, Busowski JD. Adult T-cell leukemia-lymphoma during pregnancy. N Engl J Med. 2002;346:2014–5.
58. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience. Leuk Res. 2003;27:381–5.
59. Patni S, Roberts S, Ashraf M, Wright AM. Acute leukaemia in pregnancy — an unusual presentation. J Obstet Gynaecol. 2004;24:930.
60. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Huguet F, Pigneux A, Witz B et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. Cancer. 2005;104:110–7.
61. Molkenboer JFM, Vos H, Schouten HC, Vos MC. Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy. Neth J Med. 2005;63:361–3.
62. Dilek I, Topcu N, Demir C, Bay A, Uzun K, Gul A et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. Clin Lab Haematol. 2006;28:170–6.
63. Jameel A, Jamil SN. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy. J Pak Med Assoc. 2007;57:449–52.
64. Matsouka C, Marinopoulos S, Barbaroussi D, Antsaklis A. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. Med Oncol. 2008;25:190–3.
65. Al Sabty F, Demeckova E, Mistrik M. Leukemia in pregnancy. Bratislava Med J. 2008;109:364–6.
66. Vladareanu AM, Popov V, Vasilache V, Marinescu C, Bumbea H, Zvanca M et al. Leukemia and pregnancy. No longer a dangerous liaison? Case report and review of literature. Gynaecol Perinatol. 2008;17:94–100.
67. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastasakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. Fetal Diagn Ther. 2008;23:164–7.
68. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksal N, Ozkan H, Ozkocaman V et al. Acute leukemia and pregnancy. Leuk Res. 2009;e26–8.
69. Udink Ten Cate FEA, Ten Hove CH, Nix WMLE, De Vries JIP, Van De Loosdrecht AA, Van Elburg RM. Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy: Case report and review of the literature. Neonatology. 2008;95:80–5.
70. Nomura RMY, Igai AMK, Faciroli NC, Aguiar IN, Zugaib M. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33:174–81.
71. Bottsford-Miller J, Haeri S, Baker AM, Boles J, Brown M. B-cell acute lymphocytic leukemia in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2011;284:303–6.
72. Tissir R, Lamchahab M, Benhassou M, Quachouh M, Rachid M, Benchakroun S et al. Difficulte de la prise en charge de la leucemie aigue au cours de la grossesse au Maroc [Difficulty of the management of acute leukaemia during pregnancy in Morocco]. Pan Afr Med J. 2012;13:4 (in French).
73. Ticku J, Oberoi S, Friend S, Busowski J, Langenstroer M, Baidas S. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: a case report with literature review. Ther Adv Hematol. 2013;4:313–9.
74. Amor MM, Olaso AS, Atienza R, Stueben B, Cohen S, Kossev P et al. Adult T-cell leukemia-lymphoma during pregnancy. Case Rep Oncol Med Hindawi Publishing Corporation. 2013;2013:1–2.
75. Khandaker S, Munshi S. A rare case of acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy — unique maternal-fetal challenges. J Clin Diagn Res. 2014;8:OD10-2.
76. Saleh JM, Alhejazi A, Ahmed SO, Al Mohareb F, AlSharif F, AlZahrani H et al. Leukemia during pregnancy: long-term follow-up of 32 cases from a single institution. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2014;7:63–8.
77. Esin S, Tarim E, Abali H, Kardes O, Kocer EN, Alkan O. Management of precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukaemia of thoracic spine in a pregnancy presenting with acute paraplegia. J Obstet Gynaecol. 2012;32:485–6.
78. Farhadfar N, Cerquozzi S, Hessenauer MR, Litzow MR, Hogan WJ, Le tendre L et al. Acute leukemia in pregnancy: a single institution experience with 23 patients. Leuk Lymphoma. 2017;58:1052–1060.
79. Vlijm-Kievit A, Jorna NGE, Moll E, Pajkrt E, Pals ST, Middeldorp S et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy. Leuk. Lymphoma. 2018;59:1274–6.
80. Goncalves R, Meel R. A rare case of massive hepatosplenomegaly due to acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. South African Med J. 2017;107:402.
81. Gokbuget N, Bassan R, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foa R et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. UNI-MED Ve. Bremen — London — Boston; 2011.
82. Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Galstyan GM, Savchenko VG. The protocol of the induction phase of the treatment of acute leukemia occurring with hyperleukocytosis. Algoritms of diagnosis and treatment-protocols for haematologycal deseases. Edited by Savchenko VG. Practica. Moscow; 2018. Pp. 731–51 (in Russian).
83. Schnyder S, Du TD, Le HB, Singh S, Loredoa GA and ATV. Estrogen treatment induces MLL aberrations in human lymphoblastoid cells. Leuk Res. 2009;33:1400–4.
84. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:2336–41.
85. Winters AC, Bernt KM. MLL-Rearranged Leukemias — An Update on Science and Clinical Approaches. Front Pediatr. 2017;5:11–3.
86. Troitskaya V, Parovichnikova E, Sokolov A, Kokhno A, Fidarova ZT, Sidorova A et al. Prognostic impact of pregnancy on long-term outcome in acute leukemias patients. Blood. 59th ASH Annu Meet Expo. Dec 2017. № 4665.
87. Troitskaia VV, Parovichnikova EN, Sokolov, Kokhno AV, Makhinya SA, Galstyan GM et al. Treatment for acute promyelocytic leukemia during pregnancy. Ter Arkh. 2013;85:56–6 (in Russian).

| DOI 10.25837/HAT.2019.49.58.002 |

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО И СЕВЕРОКАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ

Distribution of erythrocyte antigens and alloimmunization index of cardiac surgery patients in the South Federal District and the Northern Caucasus Federal District

Медянцева Л. Г., Минаев С. И., Чишиева Е. М., Левина Н. Н.

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Medyanceva L. G., Minaev S. I., Chishieva E. M., Levina N. N.

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. Массивные переливания аллогенных эритроцитов существенно повышают риск развития у реципиентов посттрансфузионных реакций и осложнений, в том числе наиболее тяжелых иммунных гемолитических. Обеспечение безопасности гемотрансфузионного сопровождения высокотехнологичных операций на сердце и сосудах является важной задачей. **Цель:** анализ распределения антигенов эритроцитов систем АВ0 и Резус среди пациентов, а также частоты выявления антиэритроцитарных антител. **Материалы и методы.** Исследовано 13 948 образцов сывороток пациентов за 2014—2016 гг. В первом полугодии 2017 г. дополнительно исследовали антитела (вторичный скрининг) на 5—7-й и 12—14-й дни после трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у 51 пациента, получившего массивные трансфузии и/или переливание донорских эритроцитов, содержащих как минимум один антиген (C, c, E, e), отсутствующий у реципиента. Иммунологические исследования и подбор пары «донор—реципиент» проводили высокочувствительными методами в гелевых картах диагностической системы Diagnostic Grifols S. A. (Испания). **Результаты.** Исследование показало, что применение гелевой методики при скрининге антител увеличивает частоту их выявления с 0,15 до 0,75%. Не обнаружено значимых различий в распре-

ABSTRACT

Introduction. Massive transfusions of allogenic erythrocytes boost risk of post-transfusion reactions and complications for recipients, among them most severe are the immune hemolytic complications. Ensuring the safety of blood transfusion maintenance of high-tech operations on the heart and blood vessels is an important task. **Objective:** An analysis of the distribution of erythrocyte antigens of AB0 and RH systems among patients and the incidence of anti-erythrocyte antibodies. **Materials and methods.** 13,948 patients' blood samples were examined in 2014—2016. In the first half of 2017, antibodies (secondary screening) were further examined on days 5—7 and 12—14 after blood transfusion of 51 patients with massive transfusions and/or transfusions of donor RBC containing at least one antigen not found in the recipient's (C, c, E, e). Immunological studies and selection of a donor-recipient pairs were performed by highly sensitive methods in gel cards of the diagnostic system Diagnostic Grifols SA (Spain). **Results.** The study showed that the use of the gel technique in antibodies screening increases their detectability by several times (from 0.15% to 0.75%). There were no significant differences in the distribution of AB0 blood groups between immunized and nonimmunized patients. The greatest number of alloimmunized patients is at the age from 50 to 70 years. Immune alloantibodies are more often detected in women

делении по группам крови системы АВ0 между иммунизированными и неиммунизированными пациентами. Наибольшее число иммунизированных пациентов было в возрасте от 50 до 70 лет. Иммунные антитела чаще встречались у женщин (1,1%), чем у мужчин (0,55%), у резус-отрицательных пациентов (2,54%) по сравнению с резус-положительными (0,45%) пациентами. Выработки аллоантител у пациентов на 5—7-й и 12—14-й день после трансфузий эритроцитсодержащих компонентов не обнаружено, даже при переливании эритроцитов с чужеродными антигенами (C, c, E, e). **Заключение.** Желательно исследовать наличие антиэритроцитарных аллоантител перед проведением каждой трансфузии эритроцитсодержащих компонентов, особенно если трансфузия проводится позже чем через 12—14 суток после предыдущей. Целесообразно сохранять в медицинской документации (выписке из стационара) данные о проведенных переливаниях донорских эритроцитсодержащих компонентов с указанием их фенотипа.

Ключевые слова: аллоантитела; аллоиммунизация; антигены эритроцитов; гемотрансфузия; профилактика посттрансфузионных осложнений

Для цитирования: Медянцева Л. Г., Минаев С. И., Чишиева Е. М., Левина Н. Н. *Распределение антигенов эритроцитов и показатели аллоиммунизации у кардиохирургических пациентов Южного и Северокавказского федеральных округов.* Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):231—238
doi: 10.25837/HAT.2019.49.58.002

Для корреспонденции: Медянцева Людмила Геннадиевна, к. м. н., заведующая отделением переливания крови, врач-трансфузиолог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, 414004, г. Астрахань, Россия. Электронная почта: medastra@rambler.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.06.2018
Принята к печати 15.10.2018

(1.10%) and Rh-negative patients than in men (0.55%) and Rh-positive patients (0.45%). The study did not reveal the production of alloantibodies in patients on days 5—7 and 12—14 after blood transfusion , even at transfusion of RBC with nonshared antigens (C, c, E, e). **The conclusion.** It is desirable to investigate the presence of anti-erythrocyte alloantibodies before each blood transfusion, especially if blood transfusion is performed later than 12—14 days after the previous one. It is advisable to keep medical records (an extract from the hospital) with the data on the transfusions of donor erythrocyte-containing medium with the indication of their phenotype.

Keywords: alloantibodies; alloimmunization; erythrocyte antigens; blood transfusion; prevention of posttransfusion complications

For citation: Medyanceva L. G., Minaev D. I., Chishieva E. M., Levina N. N. *Distribution of erythrocyte antigens and alloimmunization index of cardiac surgery patients in the South Federal District and the Northern Caucasus Federal District.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):231—238 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.49.58.002

For correspondence: Medyanceva Lyudmila G., MD, PhD, head of department of blood transfusion, transfusiologist, Astrakhan, 414004, Russian Federation. E-mail: medastra@rambler.ru

Information about authors:
Medyanceva L. G., https://orcid.org/0000-0002-8485-6636; http://elibrary.ru/; SPIN-код: 5010-7870; AuthorID: 868949
Minaev S. I., https://orcid.org/0000-0002-4703-7762; http://elibrary.ru/SPIN-код: 5948-7241, AuthorID: 943351
Chishieva E. M., https://orcid.org/0000-0002-7418-2594, http://elibrary.ru/SPIN-код: 9073-3670, AuthorID: 949050
Levina N. N., http://elibrary.ru/SPIN-код: 9118-0420, AuthorID: 819450

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27 Jun 2018
Accepted 15 Oct 2018

Введение

Проведение высокотехнологичных операций на сердце и сосудах, особенно в условиях экстракорпорального кровообращения, невозможно без адекватного трансфузиологического обеспечения, несмотря на все современные достижения кардиохирургии и перфузиологии. Каждый пациент должен рассматриваться как возможный реципиент, нуждающийся в неоднократных и массивных трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов, что повышает риск посттрансфузионных реакций и осложнений. Наиболее тяжелыми из них являются иммунные гемолитические осложнения, вызванные разрушением эритроцитов донора в результате взаимодействия с антителами реципиента [1].

По данным литературы [2], индекс аллоиммунизации реципиентов трансфузий эритроцитсодержащих компонентов в Российской Федерации составляет 1—1,5%, что ниже, чем в зарубежных странах. Одной из причин этого может являться использование малочувствительных методов исследования: тестов с использованием желатина и полиглюкина. Повышение эффективности иммуногематологических исследований в настоящее время является важной задачей. Оптимальным для проведения скрининга на антиэритро-

цитарные антитела является гелевый тест (непрямой тест Кумбса), предложенный Y. Lapierre в 1989 г. [3]. Метод заключается в помещении эритроцитов донора и сыворотки реципиента в реакционную камеру микропробирки, инкубировании карты при 37 °С и осаждении (седиментации) эритроцитов через гель, находящийся в микропробирке, путем центрифугирования. Если эритроциты проходят через гель и оседают на дне пробирки, это свидетельствует об отрицательном результате пробы, а если на поверхности или в толще геля задерживаются агглютинаты — о положительном результате [4]. Высокая чувствительность теста позволяет значительно повысить процент выявления клинически значимых антител [5].

Кардиохирургическую помощь в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Астрахань (далее — Центр) в основном получают жители Южного и Северокавказского федеральных округов. Таким образом, по национальному, расовому, а соответственно, и антигенному составу эритроцитов пациенты являются крайне разнородными. Для обеспечения Центра эритроцитсодержащими компонентами необходимо знать частоту распределения антигенов эритроцитов по системам АВ0 и Резус, а также индекс аллоиммунизации, что одновременно является непременным условием адекватной профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений гемолитического типа.

Цель работы: изучение распределения групповых факторов крови и частоты выявления антиэритроцитарных антител у пациентов Центра.

Материалы и методы

Материалом исследования была кровь пациентов Центра. При поступлении в стационар каждому пациенту проводили: 1) определение группы крови по системе АВ0 перекрестным методом в гелевых картах (DG Gel AB0/Rh (2D), "Grifols", Испания) со стандартными эритроцитами (Serigrup Diana A_1/B, "Grifols", Испания); 2) фенотипирование эритроцитов по антигенам C, c, E, e, K, k методом гель-фильтрации в картах DG Gel Pheno + Kell ("Grifols", Испания); 3) скрининг на антиэритроцитарные антитела методом непрямой пробы Кумбса в растворе низкой ионной силы (DG Gel Sol) в гелевых картах (DG Gel Coombs) для диагностической системы Diagnostic Grifols S. A. (Испания) с использованием панели четырех образцов клеток (Serascan Diana 4, "Grifols", Испания), типированных по антигенам эритроцитов систем Rh-hr, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, P, MNS, Luth., Colt., Xg [6].

В настоящей работе представлены данные по распределению групповых факторов крови и индекса аллоиммунизации за 2014—2016 гг. и данные скрининга на аллоантитела у пациентов после трансфузий эритроцитсодержащих компонентов в первом полугодии 2017 г. За 2014—2016 гг. было проведено фенотипирование эритроцитов пациентов и выявление антиэритроцитарных антител (первичный скрининг) в 13 948 образцах сывороток. Изучение частоты, с которой встречались антигены К и C^w, не проводили, поскольку в стационаре используются только К(–) и C^w(–) эритроцитсодержащие компоненты.

В случае положительного результата скрининга идентификацию антител не производили, так как не все пациенты становились реципиентами. Однако данные пациенты попадали в группу риска гемолитических посттрансфузионных осложнений, и при необходимости трансфузии эритроцитсодержащие компоненты для них подбирали индивидуально. При этом оценивали вероятную специфичность антител согласно фенотипу эритроцитарных реагентов, использованных при скрининге. Подбор пары «донор—реципиент» для всех пациентов проводили методом непрямого антиглобулинового гелевого теста (DG Gel Coombs, "Grifols", Испания). В случае затруднений с подбором идентификацию аллоантител и индивидуальный подбор донорских эритроцитсодержащих компонентов осуществляли в иммунологической лаборатории ГБУЗ АО «Областной центр крови» (далее — Центр крови).

Из 955 взрослых пациентов, перенесших операции на открытом сердце в первом полугодии 2017 г., транс-фузии донорских эритроцитсодержащих компонентов получили 239 (25%) пациентов. При этом общее количество трансфузий составило 674, или 2,8 трансфузии на 1 пациента. Для контроля качества трансфузионной помощи за этот период у пациентов дополнительно проводили определение антиэритроцитарных антител после трансфузий (вторичный скрининг). В исследование не включили пациентов с положительным результатом первичного скрининга (2 пациента), а также пациентов, получивших менее 5 совместимых по фенотипу трансфузий во время лечения в стационаре (186 пациентов). Исследуемых (51 пациент) разделили на две группы. В первую вошли 26 пациентов, получивших 5 и более трансфузий с учетом иммунологической совместимости фенотипов, во вторую — 25 пациентов, которым была проведена как минимум одна трансфузия эритроцитсодержащих компонентов, содержащих донорские эритроциты с антигеном (C, c, E, e), отсутствовавшим у реципиента. Контрольными точками для вторичного скрининга антиэритроцитарных антител стали 5—7-й и 12—14-й дни после трансфузии.

Для оценки степени риска посттрансфузионных осложнений гемолитического типа рассчитывали индекс аллоиммунизации, характеризующий частоту выявления иммунных антител за конкретный расчетный период (в процентах от числа лиц, впервые обследованных на наличие антител).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Индекс аллоиммунизации пациентов Центра за 2014—2016 гг. составил 0,75% и в 5 раз превышал этот показатель до введения в практику гелевого метода в 2011 г. (0,15%) (рис. 1). При первичном скрининге аллоантитела за изучаемый период были выявлены у 104 пациентов (54 мужчины и 50 женщин).

Изучение распределения антигенов эритроцитов по системе АВ0 у 13 844 неиммунизированных пациентов показало, что 0 (I) группу имели 4654 (33,6%) пациентов, группу А (II) — 5155 (37,2%), группу В (III) — 2924 (21,1%) и группу АВ (IV) — 1111 (8,1%) пациентов. У иммунизированных пациентов распределение по группам крови по системе АВ0 было следующим: группа 0 (I) — 33 (31,7%) пациента, группа А (II) — 38 (36,5%), группа В (III) — 23 (22,1%), группа АВ (IV) — 10 (9,6%) пациентов (рис. 2). Не выявлено статистически значимых различий в распределении по группам крови по системе АВ0 у иммунизированных и неиммунизированных пациентов.

Среди неиммунизированных пациентов распределение по антигену D было следующим: Rh-положительные пациенты — 11 745 (84,84%), Rh-отрицательные — 2099 (15,16%), к последним отнесли и 42 (0,3%) пациентов с антигеном D^u как потенциальных Rh-отрицательных реципиентов. У иммунизированных пациентов распределение по антигену D было следующим: 52 Rh-положительных и 52 Rh-отрицательных пациента (пациентов с антигеном D^u в данной группе не было). Первичный скрининг показал, что у 2151 резус-отрицательного пациента частота, с которой встречались антитела, составляла 2,42%, а у 11 797 резус-положительных пациентов — 0,44%, т. е. аллоантитела статистически значимо чаще определялись у резус-отрицательных пациентов ($p < 0,01$).

Анализ фенотипов по системе резус выявил, что у неиммунизированных пациентов наиболее распространен фенотип CcDee (30,75%), а далее по убывающей следовали фенотипы CCDee (18,87%), CcDEe (16,12%), ccDEe (13,55%), ccdee (13,21%), ccDEE (3,59%), ccDee (1,66%), прочие D-отрицательные фенотипы (1,65%), прочие D-положительные фенотипы (0,3%) и фенотипы с D^u (0,3%).

У иммунизированных пациентов наиболее часто встречался фенотип ccdee (46,15%), а далее по убывающей CCDee (17,31%), CcDee (16,35%), CcDEe (8,65%), ccDEe (5,77%), прочие D-отрицательные фенотипы (3,85%), ccDEE (0,96%) и ccDee (0,96%) (табл. 1).

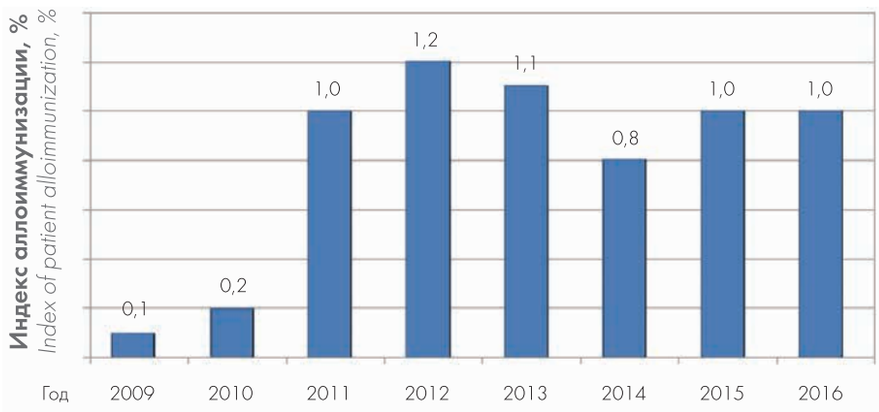


Рисунок 1. Индекс аллоиммунизации пациентов по годам (в %).
Figure 1. *Index of patient alloimmunization by year (in %).*

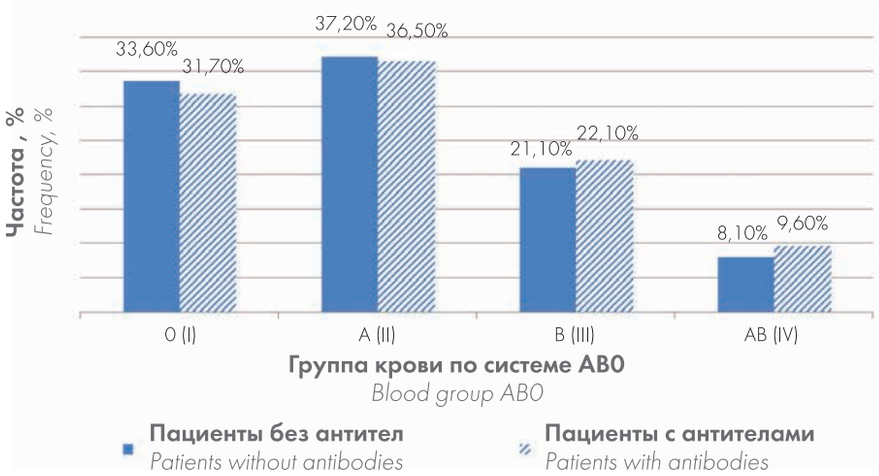


Рисунок 2. Распределение пациентов с/без выявленных положительных антител по группе крови по системе АВ0.
Figure 2. *Distribution of the revealed positive antibodies on blood group on system AB0.*

Таблица 1. Частота встречаемости фенотипов системы Резус
Table 1. *Frequency of occurrence of RH phenotypes*

Фенотип *Phenotype*	Пациенты без антител *Patients without antibodies*		Пациенты с антителами *Patients with antibodies*	
	N	%	N	%
CcDee	4257	30,75	17	16,35
CCDee	2612	18,87	18	17,31
CcDEe	2232	16,12	9	8,65
ccDEe	1876	13,55	6	5,77
ccDEE	497	3,59	1	0,96
ccDee	230	1,66	1	0,96
Прочие D-положительные *Other D-positive*	41	0,30	–	–
ccddee	1829	13,21	48	46,15
Прочие D-отрицательные *Other D-negative*	228	1,65	4	3,85
Фенотип с Du *Du phenotype*	42	0,30	–	–
Всего *Total*	13844	100	104	100

Таким образом, антитела статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с фенотипом ccdee и реже у пациентов с фенотипами CcDee, CcDEe, ccDEe и ccDEE. У пациентов с другими фенотипами статистически значимых различий не обнаружили.

Среди неиммунизированных пациентов 64,9% были мужчинами, их средний возраст составлял 56 ± 11 лет, женщины составляли 35,1% со средним возрастом 56 ± 15 лет (M ± m). Наибольшее количество пациентов приходилось на возрастную группу от 51 до 60 лет — 5150 (37,2% от всех пациентов). Далее в порядке убывания следовали возрастные группы от 61 до 70 лет — 3724 (26,9%), от 41 до 50 лет — 2007 (14,5%), старше 70 лет — 1440 (10,4%), моложе 30 лет — 789 (5,7%) и от 31 до 40 лет — 734 (5,3%). Среди иммунизированных пациентов число мужчин и женщин было примерно одинаково — 48 и 52% соответственно. Индекс аллоиммунизации среди женщин составил 1,10%, а среди мужчин — 0,55%, что свидетельствует о более частом выявлении антител у женщин ($p < 0,05$). Иммунизированных пациентов чаще выявляли в возрастных группах от 51 до 60 и от 61 до 70 лет — по 33 (31,7%), далее в порядке убывания следовали группы старше 70 лет — 24 (23,2%) пациента, от 41 до 50 лет — 7 (6,7%), от 31 до 40 лет — 5 (4,8%), моложе 30 лет — 2 (1,9%) пациента. В возрастной группе старше 70 лет иммунизированных пациентов было статистически значимо больше, чем неиммунизированных, а в возрастных группах моложе 30 лет и от 41 до 50 лет — статистически значимо меньше (рис. 3).

Иммунизированные пациенты подвергались оперативному вмешательству на открытом сердце в 51 (49%) случае, из них 23 (45%) получили трансфузии эритроцитной взвеси. Однократные трансфузии проводили 8 пациентам; 15 пациентов получили в среднем по 5 доз эритроцитной взвеси. Подбор донорских эритроцитсодержащих компонентов осуществляли на основании совместимости фенотипов эритроцитов донора и реципиента и вероятной специфичности антител. В 2 случаях при подборе донорских эритроцитов перед операцией возникли затруднения из-за несовместимости компонентов, имевшихся в отделении. Исследования по идентификации антиэритроцитарных антител и индивидуальный подбор совместимого трансфузионного компонента для данных пациентов осуществляли в иммунологической лаборатории Центра крови.

За первые 6 месяцев 2017 г. исследование на наличие аллоантител после трансфузий пациентам с отрицательным результатом первичного скрининга было проведено 56 раз. Все результаты вторичного скрининга были отрицательными. В первой группе скрининг на антиэритроцитарные антитела на 5—7-й дни проводили 23 раза у 19 пациентов, а на 12—14-й дни — 12 раз у 11 пациентов. Во второй группе скрининг на антитела проводили 22 раза у 20 пациентов на 5—7-й дни и 6 раз у 6 пациентов на 12—14-й дни (рис. 4).

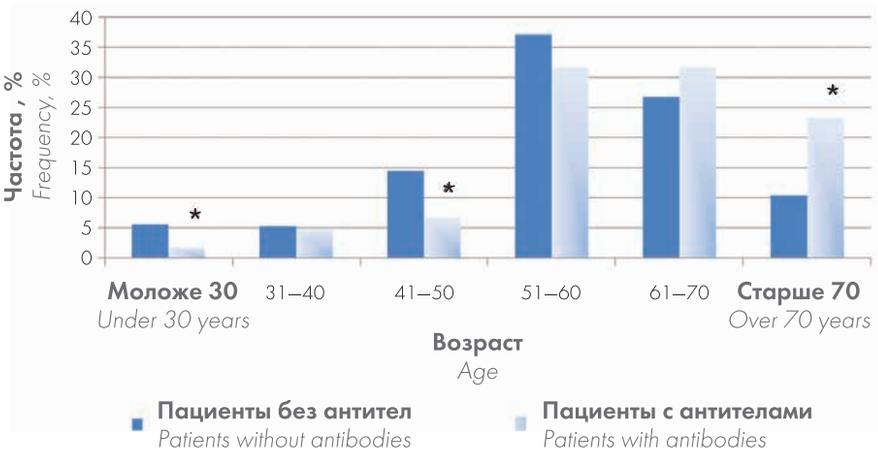


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту (%). Примечание: * $p < 0,05$ — различия между группами пациентов статистически значимы.

Figure 3. *Age distribution of the patients (%). Note: * $p < 0.05$ — differences are statistically significant between groups.*

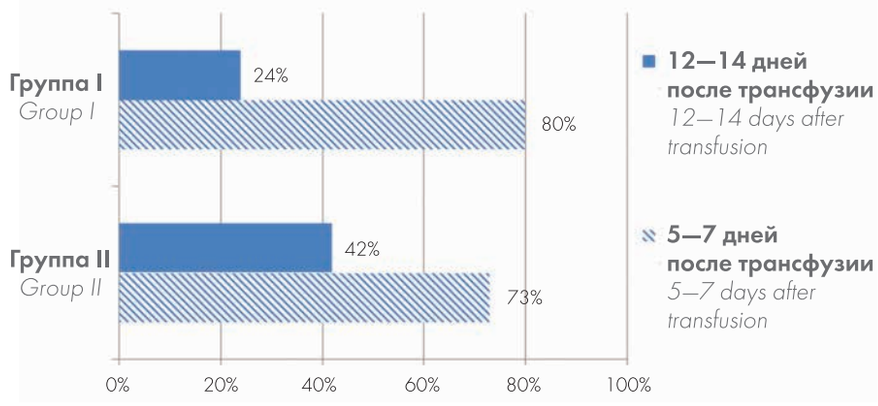


Рисунок 4. Охват пациентов вторичным скринингом.

Figure 4. *The percent of patients with secondary screening.*

У ряда пациентов, длительно находившихся на лечении в стационаре, трансфузии были растянуты во времени. В этом случае один и тот же анализ на выявление антител мог выпадать на разные контрольные точки (5—7-й и 12—14-й дни после гемотрансфузий). Пациентов второй группы, получивших единичные трансфузии, большей частью выписывали из стационара до срока первой контрольной точки. Часть пациентов получила массивные трансфузии в связи с возникшими послеоперационными осложнениями, некоторые из которых закончились смертью.

В общей сложности пациенты первой группы получили 207 трансфузий аллогенной крови (в среднем 8 на 1 пациента), пациенты второй группы — 150 трансфузий (в среднем 6 на 1 пациента).

Обсуждение

В Центре ежегодно выполняется около 2500 операций на открытом сердце; проведение большинства из них невозможно без адекватного трансфузиологического сопровождения. Основным поставщиком эритроцитсодержащих компонентов является Центр крови, выдающий в лечебные учреждения K(–) и C^w(–) эритроциты [7]. В Центре крови имеется резерв кадровых доноров Астраханской области, и в экспедиции постоянно поддерживается необходимый запас эритроцитсодержащих компонентов разных групп и фенотипов. В связи с разнородностью доноров и пациентов мы не проводили их сравнение, как другие исследователи [8].

Распределение пациентов по группам крови по системе AB0 было следующим: A (II) > 0 (I) > B (III) > AB (IV), что соотносится с данными других авторов [2, 9]. Изучение фенотипа эритроцитов по системе резус дало следующие результаты: CcDee > CCDee > CcDEe > ccDEe > ccdee > ccDEE > ccDee > прочие D-отрицательные фенотипы > прочие D-положительные фенотипы и фенотипы с D^u. В целом D-положительные пациенты составили 85%, что также соответствует данным других авторов [2, 8, 9].

В исследовании не было выявлено выработки антител после трансфузии донорских эритроцитов, содержащих антигены (C, c, E, e), отсутствующие у реципиента. Возможно, при одномоментном переливании большого количества доз эритроцитов либо при частых трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов с небольшим интервалом между ними аллоиммунизации не происходит, так как иммунная система не успевает распознать все антигены чужеродных эритроцитов [1].

Несмотря на отрицательные результаты, полученные при скрининге на антитела после трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, если реципиенту была проведена хотя бы одна трансфузия (без учета иммунологической совместимости фенотипов), то в дальнейшем он попадает в группу риска. При повторном переливании донорских эритроцитов (попадании того же чужеродного антигена) возможен быстрый иммунный ответ с развитием внутрисосудистого гемолиза. Желательно проводить исследование на наличие антиэритроцитарных аллоантител перед каждой трансфузией эритроцитсодержащих компонентов и перед выпиской пациента из стационара (через 15—30 дней после переливания аллогенных эритроцитов), если пациенту проводилась как минимум одна трансфузия эритроцитсодержащих сред, содержавших эритроциты с антигеном (C, c, E, e), отсутствовавшим у реципиента, для выявления аллоиммунизации антигенами эритроцитов и дачи соответствующих рекомендаций [4].

Выводы

1. Применение для выявления антиэритроцитарных антител высокочувствительных методик позволяет повысить точность результатов.
2. Индекс аллоиммунизации за изучаемый период составил 0,75%, однако при анализе по разным годам он колебался от 0,8 до 1,2%.
3. Иммунные аллоантитела достоверно чаще встречаются у женщин и резус-отрицательных пациентов.
4. Индивидуальный подбор иммунологически совместимых пар «донор—реципиент» посредством непрямой пробы Кумбса в гелевых картах позволяет проводить профилактику аллоиммунизации по основным «опасным» антигенам эритроцитов и минимизировать риск гемолитических посттрансфузионных осложнений.
5. Целесообразно сохранять в медицинской документации (выписке из стационара) данные о проведенных гемотрансфузиях с указанием фенотипа перелитых эритроцитсодержащих компонентов.

Информация об авторах

Медянцева Людмила Геннадиевна (Medyanceva L. G.), врач-трансфузиолог, кандидат медицинских наук, заведующая отделением переливания крови ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань, medastra@rambler.ru

Минаев Сергей Иванович (Minaev S. I.), врач-трансфузиолог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань, minaev.07-30rus@mail.ru

Чишиева Елизавета Михайловна (Chishieva E. M.), кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань, Liza230156@yandex.ru

Левина Наталья Николаевна (Levina N. N.), врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань, levinaband@gmail.com

Литература

1. Минеева НВ, Пашкова ИА, Кробинец ИИ, Гавровская СВ, Сысоева ЕА, Бодрова НН. Оптимизация побора совместимых пар «донор—реципиент»: роль скрининга антител и фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов при гемотрансфузиях. Трансфузиология. 2015;16:52—9.
2. Минеева НВ. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. ГУ РосНИИ трансфузиологии и гематологии. СПб. 2004.
3. Жибурт ЕБ. Трансфузиология: учебник. Питер. СПб. 2002.
4. Жибурт ЕБ, Попова ВИ, Иванова ИВ, Рейзман ПВ. Скрининг антиэритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. Трансфузиология. 2004;54:72—9.
5. Медянцева ЛГ, Чишиева ЕМ, Левина НН, Тарасов ДГ, Шашин СА. Фенотипирование и скрининг аллоиммунных антител как залог иммунологической безопасности гемотрансфузий. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. Тема выпуска: Двадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. 2014;15:242.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.04.2013 №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». https://rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html
7. Донсков СИ, Гапонова ТВ. Риск и профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов. Вестник службы крови России. 2013;4: 1—4.
8. Фанаскова ЕВ, Груздева ОВ, Галковская ЛА, Галковская НА, Колмагорова ЕА, Гончаренко МВ и др. Особенности распределения трансфузионно опасных антигенов эритроцитов и степень аллоиммунизации среди кардиохирургических больных и доноров в Кемеровской области. Гематология и трансфузиология. 2015;60:20—5.
9. Донсков СИ, Каландаров РС, Дубинкин ИВ. Распределение трансфузионно опасных антигенов эритроцитов на территории Российской Федерации и сопредельных стран. Вестник службы крови России. 2010;4:33—7.

References

1. Mineeva NV, Pashkova IA, Krobinets II, Gavrovskaya SV, Sysoeva EA, Bodrova NN. Optimizing selection of compatible «donor—recipient» pairs: the role of antibody screening and erythrocyte antigens phenotyping in the blood transfusion recipients. Transfusiology (Transfuziologiya). 2015;16:52—9 (in Russian).
2. Mineeva NV. Human blood groups. Fundamentals of immunohematology. Russian Institute of Transfusiology and Hematology. St.Peterburg. 2004 (in Russian).
3. Zhiburt EB. Transfusiology: a textbook. Piter. St. Peterburg. 2002 (in Russian)
4. Zhiburt EB, Popova VI, Ivanova IV, Reyzman PV. Screening of antierythrocyte antibodies and other practical questions of immunoserology. Transfusiology (Transfuziologiya). 2004;5:72—9 (in Russian).
5. Medyanceva LG, Chishieva EM, Levina NN, Tarasov DG, Shashin SA. Phenotyping and screening of alloimmune antibodies as a pledge of

immunological safety of blood transfusions. The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases (Bulleten Nauchnogo tsentra serdechno-sosudistoi hirurgii im. Bakuleva). 2014;15:242 (in Russian).
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 02.04.2013 № 183n «On approval the rules of the clinical use of blood and (or) its components». https://rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html (in Russian).
7. Donskov SI, Gaponova TV. The risk and the prevention of posttransfusion complications caused by group antigen red blood cells. Bulletin of the Russian Blood Service (Vestnik sluzhby krovi Rossii). 2013;4:1—4 (in Russian).
8. Fanaskova EV, Gruzdeva OV, Galkovskaya LA, Galkovskaya NA, Kolmagorova EA, Goncharenko MV et al. Distribution of transfusion-hazardous erythrocyte antigens and alloimmunization of cardiac patients and donors in the Kemerovo region. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2015;60:20—5 (in Russian).
9. Donskov SI, Kalandarov RS, Dubinkin IV. Distribution of dangerous antigens transfusion of red blood cells in the Russian Federation and neighboring countries. Bulletin of the Russian Blood Service (Vestnik sluzhby krovi Rossii). 2010;4:33—7 (in Russian).

| DOI 10.25837/HAT.2019.35.62.003 |

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

ИЗМЕНЕНИЯ В НЕКОДИРУЮЩИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯХ ГЕНА *TP53* ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Changes in non-coding sequences of the *TP53* gene in diffuse large B-cell lymphoma

Воропаева Е. Н.[1, 2], **Поспелова Т. И.**[1], **Воевода М. И.**[1, 2], **Максимов В. Н.**[1, 2]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Voropaeva E. N.[1, 2], **Pospelova T. I.**[2], **Voevoda M. I.**[1, 2], **Maksimov V. N.**[1, 2]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время углубленный анализ результатов секвенирования вне кодирующих последовательностей гена *TP53* отсутствует, количество и функциональные эффекты выявляемых в них аберраций недооценены. **Целью** данного исследования было выявить изменения в некодирующих участках *TP53* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) и провести прогнозирование возможных последствий этих изменений. **Материал и методы.** Геномную ДНК выделяли из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения 92 больных с ДВККЛ. Методом прямого капиллярного секвенирования по Сенгеру определена нуклеотидная последовательность кодирующей области *TP53* (экзоны 5—10) и примыкающих участков интронов, а также фрагмента 3′-нетранслируемой последовательности (НТП) гена, содержащего сигнал полиаденилирования. Теоретическое прогнозирование возможных последствий обнаруженных интронных мутаций проводилось с помощью программы NetGene2. **Результаты.** В опухолевом материале от 74 больных ДВККЛ выявлены 12 типов мутаций в интронных участках: g.7675266A>G, g.7675010C>A, g.7674988A>G, g.7674326C>G, g.7674153C>G, g.7673691G>T, g.7673681T>C, g.7673664T>C и g.7673523A>G. Му-

ABSTRACT

Background. Currently, in-depth analysis of the results of sequencing outside the coding sequences of the *TP53* gene is absent, the number and functional effects of aberrations detected in them are underestimated. **The purpose** of this study was to identify changes in non-coding regions of *TP53* in tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and to predict the possible consequences of these changes. **Material and methods.** Genomic DNA was isolated from paraffin blocks of biopsies of tumor lymph nodes and extranodal lesions of 92 patients with DLBCL. The nucleotide sequence of the coding region of *TP53* (exons 5—10) and adjacent introns, as well as the fragment of the 3′-UTR gene sequence containing the polyadenylation signal, was determined by direct capillary sequencing by Sanger method. Theoretical prediction of possible consequences of detected intron mutations was carried out using the program NetGene2. **Results.** In tumor material from 74 patients with DLBCL, 12 types of mutations in intron sites were identified: g.7675266A>G, g.7675010C>A, g.7674988A>G, g.7674326C>G, g.7674153C>G, g.7673691G>T, g.7673681T>C, g.7673664T>C and g.7673523A>G. The mutation I g.7674326C>G, which has proven biological significance from in vivo experiments, according to The Human Cancer Mutation Database refers to changes that affect splicing. According to

тация g.7674326C>G, имеющая доказанную биологическую значимость по данным экспериментов *in vitro*, согласно информации из базы данных «The Human Cancer Mutation Database» относится к изменениям, влияющим на сплайсинг. Согласно прогнозу программы NetGene2, из выявленных нами в группе больных ДВККЛ интронных замен замена g.7675010C>A приводит к образованию дополнительного акцепторного сайта сплайсинга, что может приводить к включению в последовательность мРНК части интрона 5. В 5 из 9 случаев выявления rs78378222 в образцах опухолевой ткани ДВККЛ определен гомозиготный минорный генотип C/C, свидетельствующий о потере гетерозиготности в данном локусе, что способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток. **Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о функциональной селекции на этапах опухолевой прогрессии ДВККЛ изменений не только в экзонах, но и в интронах и в 3′-НТП гена *TP53*.

Ключевые слова: ген *TP53*, секвенирование; rs78378222; сигнал полиаденилирования; интронные мутации; диффузная В-крупноклеточная лимфома; потеря гетерозиготности

Для цитирования: Воропаева Е. Н., Поспелова Т.И., Воевода М. И., Максимов В.Н. *Изменения в некодирующих последовательностях гена TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме*. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):239—249
doi: 10.25837/HAT.2019.35.62.003

Для корреспонденции: Воропаева Елена Николаевна, д. м. н., ст. н. с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦИГ СО РАН. Электронная почта: vena.81@mail.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 13.06.2018
Принята к печати 15.10.2018

the prognosis of NetGene2, from intron replacements revealed by us in the group of patients, g.7675010C>A leads to the formation of an additional acceptor site for splicing, which may result in the incorporation of a part of the intron 5 into the mRNA sequence. In 5/9 cases of detection of rs78378222 in samples of tumor tissue of DLBCL, a homozygous minor genotype C/C was determined, which indicated the loss of heterozygosity in this locus, which contributes to a significant increase in malignant cell potential. **Conclusions.** Thus, the data obtained by us testify to the functional selection at the stages of the tumor progression of DLBCL changes not only in the coding but also introns and 3′-UTR *TP53* gene.

Key words: *TP53* gene; sequencing; rs78378222; polyadenylation signal; intron mutations; diffuse B-large cell lymphoma; loss of heterozygosity

For citation: Voropaeva E. N., Pospelova T. I., Voevoda M. I., Maksimov V. N. *Changes in non-coding sequences of the TP53 gene in diffuse large B-cell lymphoma*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):239—249 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.35.62.003

For correspondence: Voropaeva Elena N., PhD, Senior Researcher, Laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630086, Novosibirsk, 630089, Novosibirsk, Russia. E-mail: vena.81@mail.ru
Information about authors:
Voropaeva E. N., http://orcid.org/0000-0001-7542-7285
Pospelova T. I., http://orcid.org/0000-0002-1261-5470
Voevoda M. I., http://orcid.org/0000-0001-9425-413X
Maximov V. N., https://orcid.org/0000-0002-7165-4496

Financial disclosure. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 Jun 2018
Accepted 15 Oct 2018

Введение

Известно, что кодирующая часть человеческого генома составляет менее 2%. Оставшиеся 98% последовательности ДНК не несут информации о структуре белков [1]. По этой причине до последнего времени большинство исследователей пренебрегали данными, скрытыми в этой «темной материи» генома. В Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) перечислены только аберрации в кодирующих последовательностях генов [2].

Существенный прогресс в понимании генетических событий, связанных с возникновением онкологических заболеваний, показал, что изменения генома опухоли намного сложнее, чем предполагалось ранее. Этот прогресс в значительной степени стал возможен благодаря внедрению высокопроизводительных методов NGS («next generation sequencing» — секвенирования нового поколения), которые позволяют быстро получать данные о последовательности целых геномов опухолевых и нормальных клеток [3]. Анализ и структурирование получаемой в ходе данных работ информации координируется крупными международными консорциумами, такими как Cancer Genome Atlas (TCGA), нацеленным на анализ молекулярных профилей различных видов злокачественных опухолей [4],

и International Cancer Genome Consortium (ICGC), координирующим широкомасштабные исследования биологии злокачественных опухолей на геномном, эпигеномном и транскриптомном уровнях [5]. Было показано, что изменения, приводящие к появлению злокачественных новообразований, могут возникать за пределами кодирующей области, а именно в энхансерах, сайленсерах, промоторах, а также в 5′- и 3′-НТП.

Несмотря на то что молекулярные механизмы многих из этих изменений неизвестны, их патологические или физиологические эффекты до конца не ясны, появляющиеся в последние годы данные подтверждают их важное значение в развитии опухолей. Новые биомаркеры, расположенные в некодирующей части генома, наряду с возможной терапевтической ценностью могут быть использованы для диагностики, прогнозирования исхода и предсказания ответа опухолей на лечение [6]. Необходимы большие усилия для всестороннего выяснения роли этих изменений в онкогенезе.

Ген *TP53* (OMIM No. 191117), расположенный на хромосоме 17 (локус 7p13.1), является одним из наиболее изученных генов-супрессоров опухолевого роста. Он играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, репарации ДНК, запуска апоптоза, механизмов старения и аутофагии [7].

Мутации *TP53* выявляются примерно в половине всех случаев злокачественных новообразований [8]. Подавляющее большинство работ, изучающих изменения в нуклеотидной последовательности гена *TP53*, было сосредоточено на анализе экзонов гена 5—8, кодирующих ДНК-связывающий домен белка p53 [9]. Некодирующие последовательности, которые могут влиять не только на сплайсинг мРНК, но и на экспрессию гена, нарушая ауторегуляцию процессинга, нормальное прохождение посттранскрипционных модификаций мРНК и посттрансляционных изменений белка, оставались за пределами внимания исследователей [9, 10].

База данных «IARC *TP53* mutation database», которая до настоящего времени является самой авторитетной базой соматических мутаций и мутаций зародышевой линии *TP53*, также не содержит информации об изменениях вне кодирующей последовательности гена [11, 12].

В литературе описано наличие в гене *TP53* функционально значимых интронных мутаций, что было показано в экспериментах *in vitro* и у больных неходжкинскими лимфомами [13—15]. Известны интронные мутации, которые приводят к появлению в результате альтернативного сплайсинга изоформ белка p53, отсутствующих в норме. Для данных изоформ характерны не только утрата транскрипционной активности и канонических функций опухолевого супрессора, но и появление способности придавать несущим их клеткам высокий метастатический потенциал [16, 17].

Описано патогенетическое значение при онкологических заболеваниях нарушения регуляции 3′-НТП гена *TP53* белками и микро-РНК в результате одонуклеотидных замен [18, 19], которые могут оказывать прямое биологическое действие на созревание В-лимфоцитов и активизировать лимфомогенез [9, 20].

Одна из однонуклеотидных замен в 3′-НТП гена *TP53* зарегистрирована в базе dbSNP под номером rs78378222 [21]. Данный маркер приводит к изменению последовательности AATAAA, которая является сигналом к полиаденилированию гена *TP53*, на AATACA, что ведет к нарушению процессинга 3′-конца мРНК.

В экспериментах показано, что редкий аллель C rs78378222 в сравнении с аллелем A обеспечивает значительно меньший уровень экспрессии *TP53*, что приводит к снижению уровня индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов [20, 21]. В работе Li et al. rs78378222 впервые был описан в опухолевой ткани больных ДВККЛ [20].

Требуются дальнейшие исследования для определения количества, полного спектра изменений в некодирующих последовательностях гена *TP53* и определения их функциональных эффектов при ДВККЛ.

Целью данного исследования было выявить изменения в некодирующих участках *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ и провести прогнозирование возможных последствий этих изменений.

Материал и методы

Обследованная группа больных

В группу ДВККЛ вошли 92 человека (45 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 21 до 78 лет (средний возраст 51,8 ± 14,6 года), госпитализированных в Городской гематологический центр г. Новосибирска за период 2012—2015 гг. У большинства обследованных (83%) были диагностированы поздние (III и IV) стадии заболевания, у двух третей больных прогноз был неблагоприятным по Международному прогностическому индексу.

Проведение исследования одобрено местным этическим комитетом. Все больные подписали информированное согласие на включение в исследование.

Секвенирование последовательности гена TP53

Геномную ДНК выделяли из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. Использовали срезы ткани, содержащие не менее 80—90% опухолевых клеток.

Методом прямого капиллярного секвенирования по Сенгеру определяли нуклеотидную последовательность кодирующей области гена *TP53* (экзоны 5—10) и

примыкающих участков интронов по протоколу IARC (обновление 2010 г.) [22].

Анализ результатов секвенирования и выравнивание фрагментов осуществляли с помощью программ Chromas, SeqScape v.2.7, Sequence Scanner. В качестве референсной использовалась последовательность гена *TP53* NG_017013.

Теоретическое прогнозирование возможных последствий обнаруженных интронных мутаций проводилось с помощью программы NetGene2, которая, согласно заявленным характеристикам, по точности анализа достоверно выше, чем подходы, ранее описанные в литературе [23].

Анализ сигнала полиаденилирования гена TP53

Генотипирование rs78378222 в 3'-НТП гена *TP53* проводили по методике, описанной ранее [24]. Для подтверждения наличия редкого аллеля C выполняли прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3'-НТП гена *TP53*, содержащего rs78378222, с применением тех же праймеров, что и для генотипирования маркера.

Результаты исследования

Анализ интронных мутаций гена TP53

По методологическим причинам (сильная фрагментация и деградация ДНК под действием формалина) секвенирование кодирующей последовательности экзонов 5—10 и примыкающих участков интронов гена *TP53* было выполнено в 74 из 92 образцов.

В опухолевом материале от 74 больных ДВККЛ выявлены 33 мутации гена *TP53*: 21 в кодирующей области и 12 — в интронных участках. К нарушению сплайсинга мРНК и к сдвигу рамки считывания приводили по одной мутации (3%), 11 (33%) были интронными мутациями, 12 (37%) — миссенс-мутациями, шесть (18%) — синонимичными мутациями, две (6%) — нонсенс-мутациями. У четырех больных (6,8%) обнаружены множественные мутации.

Подробная характеристика мутаций, выявленных в кодирующей последовательности гена *TP53*, была приведена в наших предыдущих публикациях [25, 26]. В настоящей работе анализируются интронные изменения (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика интронных мутаций, выявленных в гене *TP53*
Table 1. *Characteristic of intron TP53 gene mutations*

Позиция в геноме по NC_000017.11 *Position in genome, NC_000017.11*	Позиция в интроне *Position in intron*	ID мутации в базах данных *Mutation ID*	MAF	Эффект мутации *Mutation effect*	Сведения о мутациях по данным литературы *Literature data*	Ссылки *Ref.*
g.7675266A>G	IVS4-30T>C	—	—	—	—	—
g.7675010C>A	IVS5+43G>T	—	—	—	—	—
g.7674988A>G	IVS5-17T>C	—	—	—	—	—
g.7674326C>G	IVS6-36G>C	**CS004882 в The Human Cancer Mutation Database; rs17880604 в dbSNP** *CS004882 in the Human Cancer Mutation Database; rs17880604 in the dbSNP*	0,005	**Влияние на сплайсинг** *Splicing*	**Мутация описана при семейных формах рака молочной железы, показана связь с риском рака предстательной железы и предрасположенностью к раку щитовидной железы** *The mutation is described in familial breast cancer cases. An association with the risk of developing prostate cancer and a predisposition to thyroid cancer is shown*	[15, 21, 27, 33]
g.7674153C>G	IVS7+31G>C	—	—	—	—	—
g.7673691G>T	IVS8+10C>A	—	—	—	—	—
g.7673681T>C	IVS8+20A>G	—	—	—	—	—
g.7673664T>C	IVS8+37A>G	—	—	—	—	—
g.7673523A>G	IVS9+12T>C	**rs1800899 в dbSNP** *rs1800899 in the dbSNP*	0,016	**Нет данных** *No data*	**Ассоциация с предрасположенностью к опухолям не доказана** *Association with predisposition to tumors not proven*	[21]

MAF — частота редкого аллеля.
MAF — minor allele frequency.

Интронные мутации (рис. 1), выявленные в обследованной выборке больных ДВККЛ, были представлены как гомозиготными (g.7675266A>G, g.7675010C>A), так и гетерозиготными заменами (g.7674988A>G, g.7674326C>G, g.7674153C>G, g.7673691G>T, g.7673681T>C, g.7673664T>C и g.7673523A>G). Большинство их — 7 из 9 (77,8%) — представляло собой однонуклеотидные замены, отсутствующие в базах данных dbSNP и The Human Cancer Mutation Database. Исключение составили g.7674326C>G и g.7673523A>G. Кроме того, в базе данных dbSNP в позиции g.7675010 описана другая однонуклеотидная замена G>C (rs765032410, NC_000017.11:g.7675010C>G), однако ни популяционная частота редкого аллеля (minor allele frequency, MAF), ни клиническое значение rs765032410 не известны.

Частота редкого аллеля — однонуклеотидной замены g.7673523A>G (rs1800899 по базе данных dbSNP) в *TP53* составляет 0,016, поэтому она может быть отнесена к конституциональным полиморфизмам гена.

Единственная выявленная в обследованной выборке больных ДВККЛ интронная мутация, имеющая доказанную биологическую значимость по данным литературы, — это g.7674326C>G. Замена расположена в интроне 6 гена *TP53*. Согласно данным The Human Cancer Mutation Database, она относится к изменениям, влияющим на сплайсинг [27].

Для прогноза возможных последствий остальных интронных замен, выявленных в обследованной группе, потребовалось привлечение биоинформационного анализа. Использованный подход основан на распознавании трех участков будущей пре-мРНК: 5' сайта сплайсинга (AGGURAGU донорный сайт), сайта ветвления (CTRAYY) и 3' сайта сплайсинга (YYYYYYYNCAGG акцепторный сайт).

Использованная в данном исследовании программа NetGene2 методом нейронных сетей осуществляет поиск переходных областей между интронами и экзонами для предсказания местоположения сайтов сплайсинга в пре-мРНК человека [23].

Согласно прогнозу NetGene2, из выявленных в группе больных ДВККЛ интронных замен g.7675010C>A приводит к образованию дополнительного акцепторного сайта сплайсинга, который отсутствует в норме, что может приводить к включению в последовательность м-РНК части интрона 5. Транскрипция и трансляция в норме и при мутации g.7675010C>A в гене *TP53* схематически показана на рис. 2.

Анализ rs78378222 3′-НТП гена TP53

При генотипировании 92 образцов ДНК, выделенной из опухолевой ткани больных ДВККЛ, частота выявления rs78378222 составила 9 из 92 (9,8%).

У ряда больных обнаружили минорный аллель C в гомозиготном состоянии (рис. 3). Частый гомозиготный генотип A/A был выявлен у 83 обследованных (90,2%), гетерозиготный генотип A/C — у 4 (4,3%) и гомозиготный минорный генотип C/C — у 5 (5,5%) обследованных.

Чтобы подтвердить наличие редкого аллеля маркера, было выполнено прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3′-НТП гена *TP53*, содержащего rs78378222, для 9 образцов ДНК из опухолевой ткани ДВККЛ. Результаты секвенирования приведены в табл. 2.

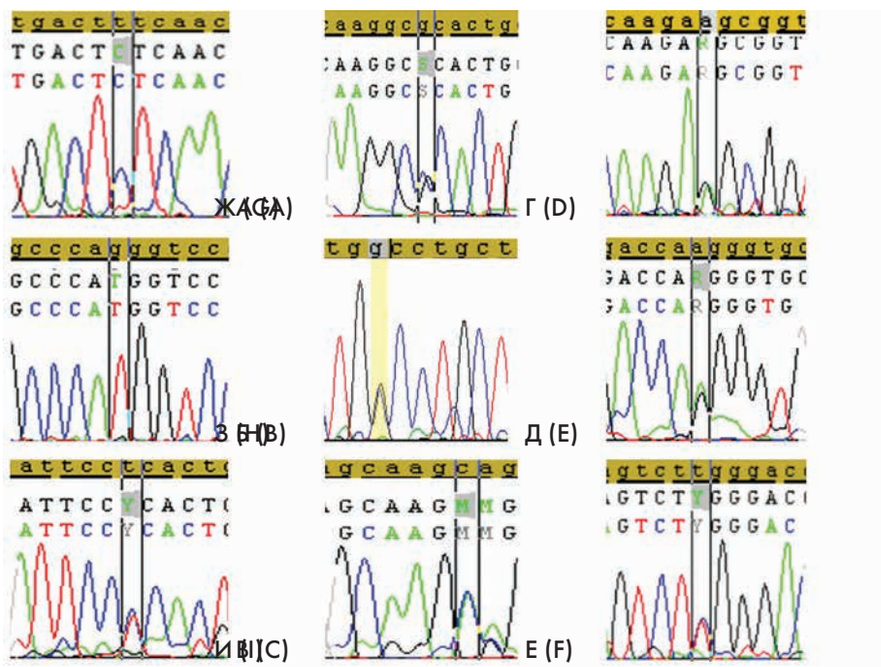


Рисунок 1. Результаты секвенирования:
А — g.7675266A>G, Б — g.7675010C>A,
В — g.7674988A>G, Г — g.7674326C>G,
Д — g.7674153C>G, Е — g.7673691G>T,
Ж — g.7673681T>C, З — g.7673664T>C,
И — g.7673523A>G.

Figure 1. *Sequencing results: A — g.7675266A>G, B — g.7675010C>A, C — g.7674988A>G, D — g.7674326C>G, E — g.7674153C>G, F — g.7673691G>T, G — g.7673681T>C, H — g.7673664T>C, I — g.7673523A>G.*

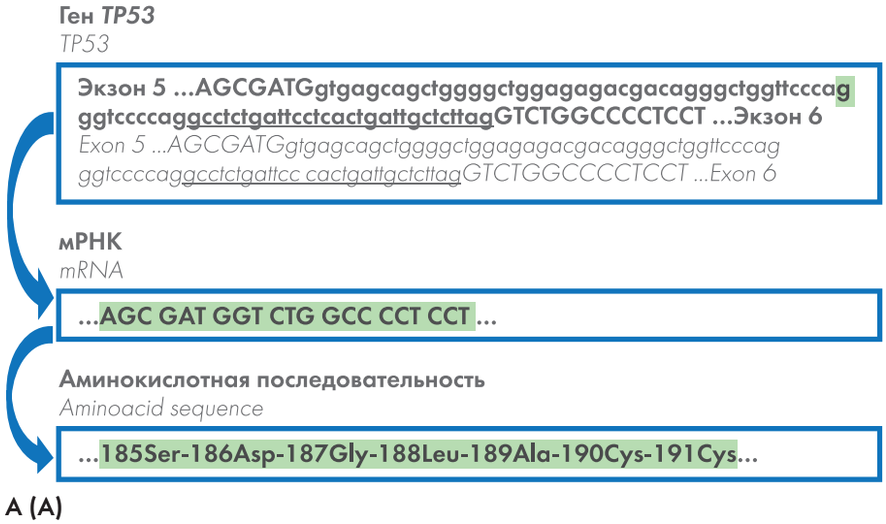


Рисунок 2. Транскрипция и трансляция в норме (**А**) и при мутации g.7675010C>A в гене TP53 (**Б**). В последовательности гена заглавные буквы — кодирующие участки, строчные — интрон 5, подчеркиванием отмечена часть интрона 5, включаемая в мРНК.

Figure 2. *Transcription and translation are normal (**A**) and with the mutation g.7675010C> A in the TP53 gene (**B**). In the gene sequence, capital letters are the coding regions, lowercase letters are intron 5, underscore is marked included in mRNA part of intron 5.*

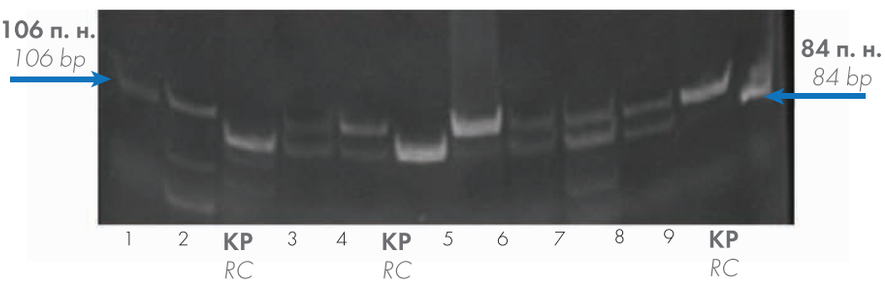


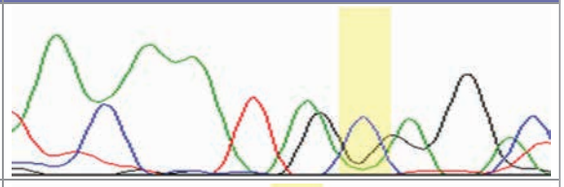
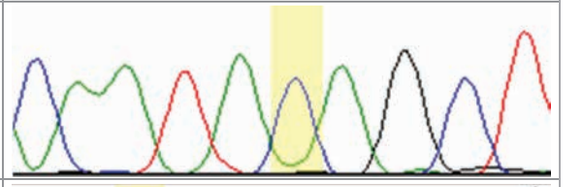
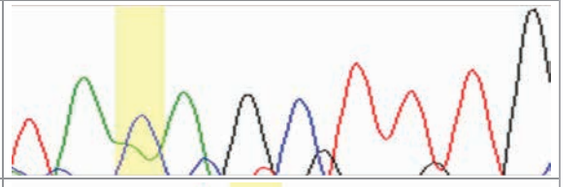
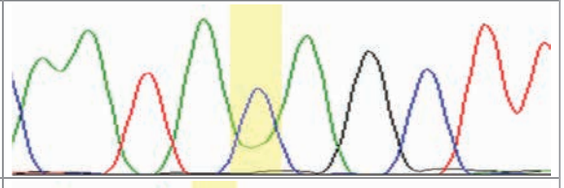
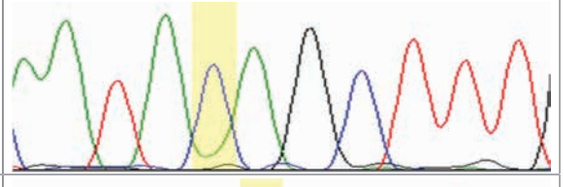
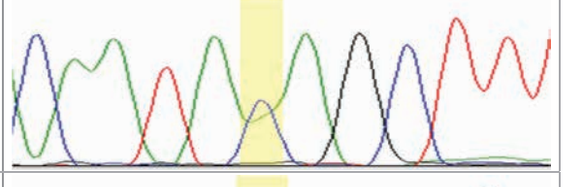
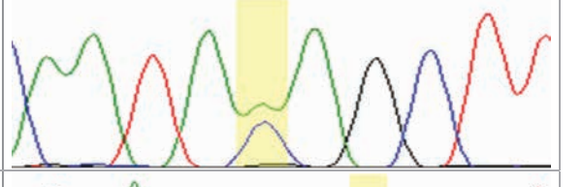
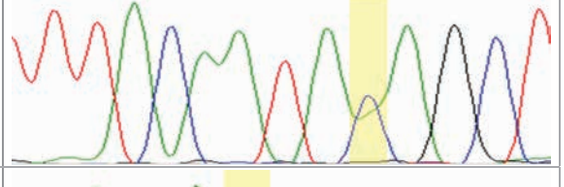
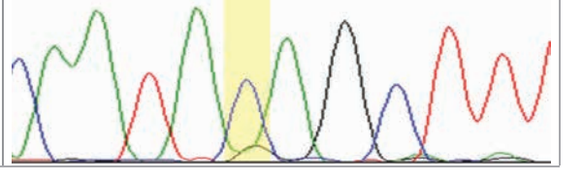
Рисунок 3. Результаты генотипирования rs78378222 методом ПЦР с анализом ПДРФ образцов опухолевой ткани больных ДВККЛ, имеющих редкий аллель С: 1—9 — номера случаев; КР — контроль рестрикции; 106 + 84 п. н. (генотип A/C); 84 п. н. (генотип A/A); 106 п. н. (генотип C/C).

Figure 3. *The results of rs78378222 genotyping by PCR with the analysis of RFLP of tumor tissue samples of patients with DLBCL with rare allele C: 1—9 are the numbers of cases; RC — restriction control; 106 + 84 bp (genotype A/C); 84 bp (genotype A/A); 106 bp (genotype C/C).*

На рис. 4 приведена полученная при секвенировании последовательность rs78378222 фрагмента 3'-НТП гена *TP53*, где указана нормальная сигнальная последовательность, необходимая для полиаденилирования гена *TP53*. Поскольку для секвенирования данного фрагмента не разрабатывались отдельные праймеры, а были использованы праймеры с дизайном для анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), все наработанные в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) ампликоны содержали замену c.*1175A>G, искусственно введенную в дизайн обратного праймера для создания сайта рестрикции эндонуклеазы Hind III.

При анализе электрофореграмм обращали на себя внимание разные «дозы» аллелей маркера rs78378222 в геле, нашедшие свое отражение в результатах секвенирования данных проб (рис. 3 и табл. 2).

Таблица 2. Результаты секвенирования фрагмента 3′-НТП гена *TP53*, содержащей rs78378222
Table 2. *Sequencing results of the 3′-untranslated sequence of the TP53 gene containing rs78378222*

Проба *Case*	Генотип *Genotype*		Фрагмент последовательности гена *TP53* *Sequence of the TP53 gene*
	По данным ПЦР с анализом ПДРФ *PCR-RFLP method*	По данным секвенирования по Сенгеру *Sanger sequencing*	
C1	C/C	C/C	
C2	C/C	C/C	
C3	A/C	A/C	
C4	**A/C с преобладанием аллеля C** *A/C predominance of allele C*	**A/C с преобладанием аллеля C** *A/C predominance of allele C*	
C5	**A/C с преобладанием аллеля C** *A/C predominance of allele C*	C/C	
C6	A/C	A/C	
C7	A/C	A/C	
C8	A/C	A/C	
C9	**A/C с преобладанием аллеля C** *A/C predominance of allele C*	C/C	

C1—C9 — случаи выявления редкого аллеля rs78378222.
C1—C9 — cases of the rare allele rs78378222. RFLP — Restriction fragment length polymorphism.

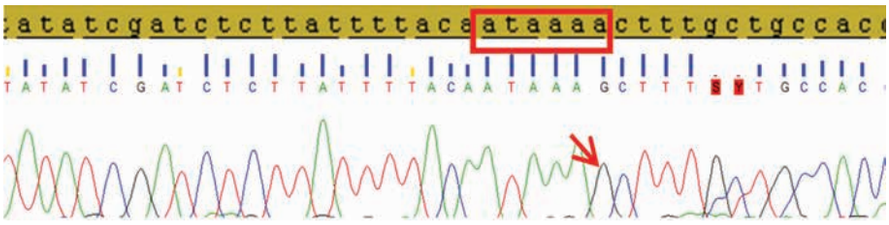


Рисунок 4. Секвенированный фрагмент 3′-НТП гена *TP53*, содержащей rs78378222: красным прямоугольником отмечена нормальная сигнальная последовательность сигнала полиаденилирования; стрелкой указана однонуклеотидная замена c.*1175A>G, являющаяся результатом введения сайта рестрикции в обратный праймер для ПДРФ-анализа.

Figure 4. *A fragment of the 3′-untranslated sequence of the TP53 gene containing rs78378222: the red rectangle indicates the normal signal sequence of the polyadenylation signal; the arrow indicates a single nucleotide substitution c.*1175A>G, which is the result of introducing a restriction site into the reverse primer for RFLP analysis.*

Поскольку случаев обнаружения редкого гомозиготного генотипа C/C rs78378222 в крови больных ДВККЛ не было, а выделение ДНК из парафинизированных блоков проводилось из срезов с содержанием опухолевой ткани не менее 70—80%, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в данном локусе в опухолевой ткани ДВККЛ у больных 2, 4, 5 и 9. В перечисленных случаях имело место значимое преобладание редкого аллеля C на электрофореграммах, а пик, соответствующий ему на хроматограмме результатов секвенирования, по высоте не отличался от окружающих пиков. Аллель A в данных образцах обнаруживался в очень небольших количествах, и его источником могли быть клетки неопухолевого происхождения, находящиеся в срезе. По данным литературы, чувствительность обнаружения доли наименее представленного аллеля при секвенировании по Сенгеру составляет около 10% [28]. В лабораторной практике ввиду различного качества секвенирования нижняя граница обнаружения для наименее представленного аллеля методом секвенирования по Сенгеру может находиться в диапазоне 10—30% копий [29].

Обсуждение

На сегодняшний день описано около 20 000 типов миссенс-мутаций гена *TP53*, которые обеспечивают ту или иную степень подавления его функции и поэтому подвергаются селекции в клетках опухолей [30]. Поскольку некоторые мутации, возникающие в данном гене, связаны с развитием и прогрессированием ДВККЛ и могут быть обозначены как «драйверные», а некоторые не оказывают влияния на возникновение и рост опухоли, т. е. являются «мутациями-пассажирами» [9, 31], требовался анализ функциональной значимости каждой из выявленных в группе обследования аберраций.

В настоящее время углубленный анализ результатов секвенирования вне кодирующих последовательностей гена *TP53* отсутствует, количество и функциональные эффекты выявляемых в них аберраций недооценены [1]. Для успешного решения данной задачи требуется разработка улучшенных методов анализа *in silico*.

Большинство потенциально значимых интронных замен расположены в непосредственной близости к границам экзон—интрон, где в норме находятся сайты сплайсинга, представляющие собой консервативные последовательности c/aAG|GURAGU у 5′-конца интрона и последовательность Py11NYAG у 3′-конца интрона. Эффективное распознавание сайтов сплайсинга сплайсосомой зависит от сохранности его консервативной последовательности и последовательностей, которые его окружают, и является критически важным для правильного и упорядоченного удаления экзонов из пре-мРНК [32].

Описаны два типа мутаций в интронных последовательностях, влияющих на сплайсинг. Первый — это мутации в 5′- и 3′-сайтах сплайсинга, которые приводят к нарушению синтеза зрелой мРНК. Второй тип — мутации в интронах, приводящие к образованию нового криптического сайта сплайсинга и синтезу неканонической мРНК [9]. Известны механизмы влияния на процессинг молекулы пре-мРНК изменений, расположенных в глубине интронных регионов. В частности, мутации в интронах способны создавать новые сайты сплайсинга, которые, конкурируя с исходными сайтами, нарушают процесс сплайсинга мРНК [9].

Анализ интронных мутаций и прогнозирование донорных и акцепторных сайтов в генах человека с помощью анализа *in silico* длительное время были затруднены [32]. В настоящее время разработаны усовершенствованные методы, которые позволяют надежно предсказать патогенные интронные мутации, влияющие на сплайсинг [9].

Согласно прогнозу программы NetGene2, из выявленных в настоящей работе у группы больных ДВККЛ интронных мутаций гена *TP53*, g.7675010C>A приводит к образованию дополнительного акцепторного сайта сплайсинга, который отсутствует в норме. Это в свою очередь ведет к включению в последовательность

мРНК части интрона 5, преждевременному образованию стоп-кодона в положении 189 и синтезу укороченного варианта белка p53, лишенного функциональной активности (рис. 2).

При анализе программой NetGene2 других интронных замен в гене *TP53*, выявленных в опухолевой ткани больных ДВККЛ, данных о патогенности получено не было.

В отношении еще одной выявленной в опухолевой ткани ДВККЛ мутации — g.7674326C>G — в эксперименте *in vitro* показано, что в отсутствие изменений в кодирующей последовательности гена она приводит к выживанию клеток в условиях химиотерапии и длительно ингибирует апоптоз [15].

Хотя замена g.7674326C>G расположена далеко от границы экзон—интрон, где в норме находится сайт сплайсинга, описаны другие механизмы влияния изменений нуклеотидной последовательности в некодирующих регионах на процессинг молекулы пре-мРНК. В частности, мутации в интронах способны создавать новые сайты сплайсинга, которые, конкурируя с исходными сайтами, нарушают сплайсинг канонической мРНК [9].

Согласно данным литературы [15, 27, 33], замена g.7674326C>G связана с семейными формами рака молочной железы, риском рака предстательной железы и предрасположенностью к раку щитовидной железы у детей.

Отдельно также следует отметить замену g.7675266A>G, поскольку в интроне 4 гена *TP53* расположен альтернативный промотор гена, участвующий в синтезе изоформы delta133 [34], которая в норме экспрессируется в лимфоидной ткани [35]. Однако на данный момент оценить ее влияние на транскрипцию гена не представляется возможным.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что интронные последовательности гена *TP53* при ДВККЛ также подвержены мутациям, способствующим опухолевому росту.

В работе Li et al. [20] на примере ДНК больных ДВККЛ впервые было показано, что мутации в 3′-НТП данного гена — распространенное явление в опухоли. По данным авторов, мутации в 3′-НТП гена *TP53* имели большинство больных ДВККЛ, почти все выявленные замены были расположены в подтвержденных ранее или предполагаемых по данным анализа *in silico* сайтах связывания микро-РНК.

В настоящей работе был исследован rs78378222 — маркер 3′-НТП гена *TP53*, приводящий к нарушению нормальной сигнальной последовательности для полиаденилирования гена.

Значимость данного маркера подтверждается строгим эволюционным закреплением сигнала полиаденилирования гена *TP53*, что показано при исследовании генома 63 видов млекопитающих, а также древней ДНК. Поскольку ни один из исследованных образцов ДНК не имел изменений в локусе rs78378222, было доказано, что данный маркер находится под действием отрицательного естественного отбора [36]. Частота аллеля C rs78378222 гена *TP53* в европейской популяции составляет около 1% [37].

Многие годы в исследованиях «случай — контроль», целью которых являлось обнаружение полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием опухолей, изучались маркеры с частотой редкого аллеля 5% и более. Это было вызвано небольшими размерами анализируемых выборок и невозможностью достичь достаточной статистической мощности исследования при изучении менее распространенных вариантов.

Gorlov et al. проанализировали данные International HapMap Project, ENCODE и SeattleSNPs project, где накапливается информация о вариабельности генома человека, и пришли к заключению, что не частые, а именно редкие полиморфизмы генов являются основными факторами, способствующими восприимчивости к распространенным заболеваниям, в том числе злокачественным новообразованиям [38]. Поскольку гены-онкосупрессоры и проонкогены играют важную роль в контроле клеточного цикла, апоптоза, ангионеогенеза, дифференцировки клеток, функционально значимые изменения в них находятся под давлением «очищающего» отбора. Следовательно, ожидается, что полиморфизмы, способствующие опухолевому росту, будут встречаться в популяции с низкой частотой [38].

По данным полногеномного исследования ассоциаций (genome-wide association study), редкий аллель rs78378222 ассоциирован с различными видами опухолей: рак предстательной железы, глиома, рак пищевода и прямой кишки [20, 21, 39, 40]. Из миллионов полиморфизмов в геноме человека у rs78378222 наиболее сильная ассоциация с базальноклеточным раком [41].

Wang et al. провели первый метаанализ ассоциации редкого аллеля данного маркера с риском развития опухолей. В исследование были включены 34 работы с общей численностью 36 599 больных различными типами злокачественных опухолей и 91 272 относительно здоровых лиц контрольной выборки. Результаты показали, что аллель C rs78378222 является мощным фактором риска опухолей у человека [42].

В литературе имеются сообщения о колебаниях частоты выявления rs78378222 в различных исследованиях: от отсутствия данного маркера в общей популяции до обнаружения его с частотой 3—6% среди онкологических больных [24, 43].

Вместе с тем ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований редкий аллель C rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии [21].

В исследованной в настоящей работе выборке больных ДВККЛ 5 из 9 образцов опухолевой ткани имели

гомозиготный минорный генотип C/C rs78378222, что свидетельствовало о потере гетерозиготности в данном локусе. Только в двух из этих случаев были выявлены дополнительные мутации гена, имеющие доказанный онкогенный потенциал (p.R196Q и g.7674326C>G). В трех случаях потеря гетерозиготности была единственной аберрацией в последовательности *TP53*.

Биологическая целесообразность потери гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ у лиц с редким аллелем C rs78378222 может заключаться в следующем. Замена rs78378222 представляет собой уникальный аллельный вариант *TP53*, приводящий к снижению функции p53 [20, 21], а утрата функции гена в случае потери нормального аллеля A способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток.

В клетках, несущих rs78378222, анализом посредством нозерн-блоттинга было подтверждено снижение уровня мРНК в сравнении с клетками без данного полиморфизма и наличием другого, рядом расположенного маркера rs114831472. В случае обнаружения редкого аллеля C данного маркера уровень клеточного апоптоза также был ниже в сравнении с клетками, несущими ген *TP53* дикого типа. Эти данные показывают, что полиморфизм rs78378222 в гене *TP53* нарушает экспрессию p53 и угнетает апоптоз [20].

Предполагается также, что rs78378222 может нарушать связывание mir-545 с 3'-НТП *TP53* [34]. Поскольку сайты связывания микро-РНК расположены преимущественно на 3'-НТП генов, наследуемые варианты 3'-НТП гена *TP53* могут значительно влиять на экспрессию гена путем отмены, ослабления или создания нового сайта связывания.

Wang et al. провели интегративный анализ данных Атласа генома рака (Cancer Genome Atlas, TCGA) для двух видов опухолей: глиобластомы и аденокарциномы легкого [44]. Используя данные секвенирования мРНК гена *TP53*, авторы установили, что транскрипты гена, несущие редкий аллель C rs78378222, приблизительно на 3 кб длиннее, чем транскрипты с аллелем A, что препятствовало синтезу полноценного белка p53.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о необходимости анализа всех выявленных в ходе секвенирования изменений, поскольку на этапах опухолевой прогрессии ДВККЛ может происходить функциональная селекция изменений не только в экзонах 5—8, но и в интронах и 3'-НТП гена *TP53*.

Информация об авторах

Воропаева Елена Николаевна (Voropaeva E. N.), доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН г. Новосибирск, vena.81@mail.ru

Поспелова Татьяна Ивановна (Pospelova T. I.), доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета, post_gem@mail.ru

Воевода Михаил Иванович (Voevoda M. I.), член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН г. Новосибирск, office@iimed.ru

Максимов Владимир Николаевич (Maximov V. N.), доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН г. Новосибирск, medik11@mail.ru

Литература

25. Воропаева ЕН, Поспелова ТИ, Воевода МИ, Максимов ВН. Сравнительный анализ мутаций в гене TP53 у больных ДВККЛ г. Новосибирска с данными, представленными в IARC TP53 mutation database. Медицинская генетика. 2016;15:17—20.

Остальные источники см. в References.

Reference

1. Weinhold N, Jacobsen A, Schultz N, Sander C, Lee W. Genome-wide analysis of noncoding regulatory mutations in cancer. Nat Genet. 2014;46:1160—165.

2. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, Dawson E, Kok C, Clements J et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Curr Prot Human Genet. 2008; Chapter 10, Unit 10.11.

3. Leiserson MD, Vandin F, Wu HT, Dobson JR, Eldridge JV, Thomas JL et al. Pan-cancer network analysis identifies combinations of rare somatic mutations across pathways and protein complexes. Nat Genet. 2015;47:106—14.

4. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KM, Ozenberger BA, Ellrott K et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. Nat Genet. 2016;45:1113—20.

5. International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. Nature. 2010;464:993—8.

6. Alexander RP, Fang G, Rozowsky J, Snyder M, Gerstein MB. Annotating non-coding regions of the genome. Nat Rev Genet. 2010;11:559—71.

7. Xu-Monette ZY, Medeiros LJ, Li Y, Orlowski RZ, Andreeff M, Bueso-Ramos CE et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. Blood. 2012;119:3668—3.

8. Leroy B, Fournier JL, Ishioka C, Monti P, Inga A, Fronza G et al. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. Nucl Acids Res. 2013;41:D962—D969.

9. Diederichs S, Bartsch L, Berkmann JC, Frose K, Heitmann J, Hoppe C et al. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. EMBO Mol Med. 2016;8:442—57.

10. Enomoto Y, Kitaura J, Hatakeyama K, Watanuki J, Akasaka T, Kato N et al. Emu/miR-125b transgenic mice develop lethal B-cell malignancies. Leukemia. 2011;25:1849—56.

11. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and

tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. Hum Mutat. 2007;28:622—9.
12. Edlund K, Larsson O, Ameur A, Bunikis I, Gyllensten U, Leroy B et al. Data-driven unbiased curation of the TP53 tumor suppressor gene mutation database and validation by ultradeep sequencing of human tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:9551—6.
13. Voropaeva EN, Pospelova TI, Voevoda MI, Maksimov VN. Intronous polymorphisms of antionkogene TP53 in patients of the aged group with indolendent variants of non-Hodgkin malignant lymphomas. Advances in Gerontology. 2013;2:61—5.
14. Voropaeva EN, Voevoda MI, Maksimov VN, Pospelova TI. Linkage disequilibrium and haplotypes of the rs1042522, rs1625895, and rs1787862 markers of TP53 in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2014;48:664—70.
15. Lehman TA, Haffty BG, Carbone CJ, Bishop LR, Gumbs AA, Krishnan S et al. Elevated frequency and functional activity of a specific germ-line p53 intron mutation in familial breast cancer. Cancer Research. 2000;60:1062—9.
16. Charbonneau B, Maurer MJ, Fredericksen ZS, Zent CS, Link BK, Novak AJ et al. Germline variation in complement genes and event-free survival in Follicular and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Am J Hematol. 2012;87:880—5.
17. Senturk S, Yao Z, Camiolo M, Stiles B, Rathod T, Walsh AM et al. P53 is a transcriptionally inactive p53 isoform able to reprogram cells toward a metastatic-like state. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:E3287—96.
18. Mayr C, Bartel DP. Widespread shortening of 3'UTRs by alternative cleavage and polyadenylation activates oncogenes in cancer cells. Cell. 2009;138:673—84.
19. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat Rev Genet. 2009;10:704—14.
20. Li Y, Gordon MW, Xu-Monette ZY, Visco C, Tzankov A, Zou D et al. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse largeB-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood. 2013;121:4529—40.
21. Stacey SN, Sulem P, Jonasdottir A, Masson G, Gudmundsson J, Gudbjartsson DF et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. Nature Genetics. 2011;43:1098—103.
22. http://p53.iarc.fr/ProtocolsAndTools.aspx
23. Brunak S, Engelbrecht J, Knudsen S. Prediction of human mRNA donor and acceptor sites from the DNA sequence. JMB. 1991;220:49—65.
24. Zhou L, Yuan Q, Yang M. A functional germline variant in the P53 polyadenylation signal and risk of esophageal squamous cell carcinoma. Gene. 2012;506:295—7.
25. Voropaeva EN, Pospelova TI, Voevoda MI, Maksimov VN. Comparative analysis of TP53 gene mutations in patients with DLBCL in Novosibirsk and the data represented in IARC TP53 mutation database. Mesical genetics (Medicinskaya genetika). 2016;15:17—20 (in Russian).
26. Voropaeva EN, Pospelova TI, Voevoda MI, Maksimov VN. Frequency, spectrum, and functional significance of TP53 mutations in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2017;51:53—60.
27. http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/
28. Klutsch CF, Seppala EH, Uhlen M, Lohi H, Savolainen P. Segregation of point mutation heteroplasmy in the control region of dog mtDNA studied systematically in deep generation pedigrees. Int J Legal Med. 2011;125:527—35.
29. McCormick E, Place E, Falk M. Molecular genetic testing for mitochondrial disease: from one generation to the next. Neurotherapeutics. 2013;10:251—61.
30. Caminsky N, Mucaki EJ, Rogan PK. Interpretation of mRNA splicing mutations in genetic disease: review of the literature and guidelines for information-theoretical analysis. F1000Res. 2014;3:282.
31. Adjiri A. DNA mutations may not be the cause of cancer. Oncol Ther. 2017;5:85—101.
32. Yabas M, Elliott H, Hoyne GF. The role of alternative splicing in the control of immune homeostasis and cellular differentiation. Int J Mol Sci. 2015;17:pii:E3.
33. Hillebrandt S, Streffer C, Demidchik EP, Biko J, Reiners C. Polymorphisms in the p53 gene in thyroid tumors and blood samples of children from areas in Belarus. Mutat Res. 1997;381:201—7.
34. Marcel V, Dichtel-Danjoy ML, Sagne C, Hafsi H, Ma D, Ortiz-Cuaran S et al. Biological functions of p53 isoforms through evolution: lessons from animal and cellular models. Cell Death Differ. 2011;18:1815—24.
35. Chumakov PM. Versatile functions of p53 protein in multicellular organisms. Biochemistry (Mosc). 2007;72:1399—421.
36. Macedo GS, Araujo Vieira I, Brandalize AP, Giacomazzi J, Inez Ramiro E, Volc S et al. Rare germline variant (rs78378222) in the TP53 3'UTR: Evidence for a new mechanism of cancer predisposition in Li-Fraumeni syndrome. Cancer Genetics. 2016;209:97—106.
37. Enciso-Mora V, Hosking FJ, Di Stefano AL, Zelenika D, Shete S, Broderick P et al. Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222. Br J Cancer. 2013;108:2178—85.
38. Gorlov IP, Gorlova OY, Sunyaev SR, Spitz MR, Amos CI. Shifting paradigm of association studies: value of rare single-nucleotide polymorphisms. Am J Hum Genet. 2008;82:100—12.
39. Egan KM, Nabors LB, Olson JJ, Monteiro AN, Browning JE, Madden MH et al. Rare TP53 genetic variant associated with glioma risk and outcome. J Med Genet. 2012;49:420—1.
40. Zhou L, Yuan Q, Yang M. A functional germline variant in the P53 polyadenylation signal and risk of esophageal squamous cell carcinoma. Gene. 2012;506:295—7.
41. Diskin SJ, Capasso M, Diamond M, Oldridge DA, Conkrite K, Bosse KR et al. Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju047.
42. Wang Y, Wu XS, He J, Ma T, Lei W, Shen ZY. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancer susceptibility: Evidence from a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7:32854—65.
43. Rao AK, Vinothkumar V, Revathidevi S, Arunkumar G, Manikandan M, Arun K et al. Absence of TP53 Poly-A signal sequence variant rs78378222 in oral, cervical and breast cancers of South India. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:9555—6.
44. Wang Z, Rajaraman P, Melin BS, Chung CC, Zhang W, McKean-Cowdin R et al. Confirmation of germline glioma risk variant rs78378222 in TP53 and its implication in tumor tissues via integrative analysis of TCGA data. Hum Mutat. 2015;36:684—8.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФАКТОРА V И ПРОТРОМБИНА

Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism

Колосков А. В., Чернова Е. В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Koloskov A. V., Chernova E. V.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В 1990-х гг. в качестве генетического субстрата для развития тромбофилии были предложены точечные мутации гена фактора V (FV_{Leiden}) и гена протромбина (FII G20210A). Полиморфизм FV_{Leiden} связывают с развитием резистентности к антикоагулянтному действию протеина С, а полиморфизм FII G20210A с высоким уровнем протромбина в плазме. Частота мутации FV_{Leiden} у здоровых людей европеоидной расы составляет от 2 до 10%, а у пациентов с впервые возникшими тромбозами — 20%. Частота мутации FII G20210A в европеоидной популяции составляет от 1 до 5%, а у пациентов с венозными тромбоэмболиями — от 4 до 18 %. Эти показатели в значительной степени зависят от подбора включаемых в анализ пациентов. Обсуждается связь между генетическим полиморфизмом и развитием тромбозов у женщин во время беременности. Самый высокий риск тромбоза был описан для женщин с гомозиготной мутацией FV_{Leiden}. Изучение взаимодействия активированного протеина С (АПС) и фактора V дало ценную информацию о том, как нарушение этого взаимодействия приводит к тромбозу. Очевидно, что АПС оказывает антикоагулянтное действие за счет инактивации активного фактора V путем расщепления его в точках протеолиза R306 и R506 и преобразования его, таким образом, в неактивную форму. Мутация FV_{Leiden} блокирует этот эффект. У женщин с гетерозиготной мутацией FV_{Leiden} или гетерозиготной мутацией FII G20210A риски тромботических событий существенно ниже. Независимо от генетического полиморфизма, положительный семейный анамнез венозных тромбозов увеличивает риск тромбоэмболических событий во время беременности. Об-

ABSTRACT

In the 1990s, two gene polymorphisms — factor V Leiden (FV_{Leiden}) and prothrombin G20210A (FII G20210A) were recognized as a genetic substrate for the development of thrombophilia. Polymorphism FV_{Leiden} is associated with the development of resistance to anticoagulant action of protein C, and polymorphism FII G20210A with a high level of prothrombin in plasma. In healthy individuals of Caucasian origin, the prevalence of FV_{Leiden} is between 2 and 10%. In patients with venous thromboembolism, the prevalence FV_{Leiden} is about 20%. FII G20210A is found in 1—5% of the general Caucasian population and in 4—18% of patients with venous thromboembolism. These indicators depend on the selection of patients included in the analysis. The relationship between gene polymorphisms and the development of venous thromboembolism in women during pregnancy is discussed. The high risks of venous thromboembolism have been described for women with a homozygous FV_{Leiden} mutation. The study of the activated protein C (APC) and factor V interaction has yielded valuable insights into how perturbations in this association lead to venous thromboembolism. It is now clear that APC exerts anticoagulant effects beyond inactivating factor V by cleaving at R306 and R506, generating inactive FV. Mutation in FV_{Leiden} abrogates this effect. In women with a heterozygous FV_{Leiden} or heterozygous FII G20210A, the risks of venous thromboembolism are significantly low. Regardless of genetic polymorphism, a positive family history of venous thrombosis increases the risk of developing venous thromboembolism during pregnancy. The relationship between genetic polymorphism and non-thrombotic complications developing during pregnancy

суждается связь между генетическим полиморфизмом и нетромботическими осложнениями, развивающимися во время беременности. Имеющаяся на сегодняшний день информация свидетельствует о том, что мутации FV_{Leiden} и FII G20210A могут быть связаны с рисками спонтанного аборта и повторных потерь плода.

Ключевые слова: тромбофилия; мутация гена фактора V; мутация гена протромбина G20210A

Для цитирования: Колосков А. В., Чернова Е. В. *Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина.* Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):250–257
doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004

Для корреспонденции: Колосков Андрей Викторович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.06.2018
Принята к печати 15.10.2018

is discussed. Mutations of FV_{Leiden} and FII G20210A may be associated with the risks of spontaneous abortion and repeated fetal loss.

Keywords: thrombophilia; factor V Leiden; prothrombin G20210A

For citation: Koloskov A. V., Chernova E. V. *Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):250–257 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004

For correspondence: Andrei V. Koloskov, MD, PhD, DSc, Docent, head of the department of transfusiology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Information about authors:
Koloskov A. V., https://orcid.org/0000-0002-5249-4255
Chernova E. V., https://orcid.org/0000-0002-3791-4506

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22 Jun 2018
Accepted 15 Oct 2018

В 1856 г. Рудольф Вирхов для объяснения природы тромбоза предложил патогенетическую триаду: повреждение стенки сосуда, застой крови и повышенная свертываемость крови в сосуде [1]. В настоящее время принято считать, что сочетание стаза и повышенной свертываемости крови имеют первоочередное значение для возникновения венозных тромбов, состоящих главным образом из фибрина и эритроцитов. Напротив, повреждение эндотелия и активация тромбоцитов играют решающую роль в развитии артериальных тромбов [2].

Под термином «тромбофилия» ряд авторов понимают тенденцию к развитию венозных тромбоэмболий на основе гиперкоагуляционного состояния вследствие унаследованных (или приобретенных) нарушений свертывающей системы крови или фибринолиза [3, 4]. Отечественная гематологическая школа также дает определение тромбофилии как заболевания, проявляющегося рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами различной локализации, эмболиями в бассейне легочной артерии и других сосудов, инфарктов органов (легких, миокарда, мозга, почек и др.), развивающихся в сравнительно молодом возрасте [5].

В 1937 г. при описании 5 пациентов с патологией сосудов был впервые предложен термин «эссенциальная тромбофилия» [6]. В 1956 г. было высказано предположение о наличии семейного (наследуемого) характера тромбоэмболических событий, а позже установлена связь между тромбозами и врожденным дефицитом антитромбина III, протеина С и протеина S [3]. Дефицит этих физиологических антикоагулянтов нарушает естественную регуляцию свертывающей системы крови: процессы ингибирования сериновых протеаз антитромбином и взаимодействия факторов свертывания VIIIa и Va с активированным протеином С (АПС) и его кофактором — протеином S [7, 8]. Нехватка протеина С может нарушать механизм физиологического фибринолиза [9]. В 1990-х гг. в качестве генетического субстрата для развития тромбофилии были предложены точечные мутации гена фактора V G1691A и гена протромбина (фактор II) G20210A (FII G20210A). Полиморфизм гена фактора V G1691A связывают с развитием резистентности к антикоагулянтному действию протеина С, а полиморфизм FII G20210A — с более высоким уровнем протромбина в плазме. Эти два генетических полиморфизма были признаны более распространенными причинами тромбофилии, чем дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S [10–12].

Резистентность к протеину С, обусловленную точечной мутацией гена фактора V G1691A, приводящей к аминокислотной замене Arg506Gln в факторе V (FV_{Leiden}), считают первопричиной развития тромбофилии у 20% пациентов из общей популяции лиц с впервые развившимся тромбозом, у 50% лиц с семейным анамнезом тромбозов, а также у 60% пациентов с тромбозами, у которых отмечаются нормальные уровни протеина С, протеина S, антитромбина III и антифосфолипидных антител [13–16].

Фактор свертывания V является одним из основных белков свертывающей системы крови и обладает как прокоагулянтными, так и антикоагулянтными свойствами. В своей активированной форме (FVa) он выступает в качестве кофактора активной формы фактора X (FXa) в протромбиновом комплексе, участвуя, таким образом, в превращении протромбина в тромбин. В неактивной форме фактор V выступает в качестве кофактора АПС при регуляции активности активированного фактора VIII (FVIIIa). Таким образом, мутации гена фактора V, которые влияют на активность или уровень экспрессии фактора V, могут приводить к проявлению либо тромботического, либо геморрагического события [17—19]. Ген, кодирующий фактор V, расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q23), имеет размер около 80 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 25 экзонов и 24 интронов [20, 21]. Транскрипция гена приводит к появлению зрелой матричной РНК (мРНК) размером 6,8 тысячи оснований, а соответствующий белок состоит из 2224 аминокислотных остатков, включая сигнальный пептид длиной 28 аминокислот, который удаляется после перемещения белка в эндоплазматический ретикулум. Полученная молекула фактора V представляет собой одноцепочечный гликопротеин молекулярной массой 330 кДа, который циркулирует в периферической крови в концентрации приблизительно 21 нМ. Кроме того, около 20—25% от общего количества фактора V находится в α-гранулах тромбоцитов, где он хранится в частично протеолизированной форме в сочетании с мультимером [22]. Циркулирующий фактор V синтезируется в печени, в то время как тромбоцитарная фракция этого белка синтезируется мегакариоцитами и частично абсорбируется из плазмы путем эндоцитоза [23]. В начальной фазе реализации гемостатического потенциала крови тромбоцитарный фактор V высвобождается из активированных тромбоцитов, повышая таким образом концентрацию фактора V в месте повреждения сосуда [19].

Фактор V практически не имеет прокоагулянтной активности до момента его активации посредством ограниченного протеолиза тромбином или FXa в точках Arg709, Arg1018 и Arg1545. В отличие от неактивного фактора V, FVa увеличивает скорость активации протромбиназного комплекса, индуцированной FXa, на несколько порядков. Механизм, с помощью которого FVa реализует свою кофакторную активность в протромбиназном комплексе, до конца не ясен. Высказано предположение, что FVa может выступать в качестве рецептора FXa, а также увеличивать его каталитическую активность [19].

АПС расщепляет FVa и FVIIIa в точках специфического протеолиза, представленных аминокислотой аргинином (R) и, таким образом, участвует в механизме регуляции процесса свертывания крови. Для FVa обсуждаются три основных точки специфического протеолиза — R306, R506 и R679, при этом последняя точка считается наименее значимой, а основное внимание сосредоточено на точке R506. В результате замены аргинина на глутамин инактивация FVa под воздействием АПС замедляется, иными словами, FVa приобретает некую резистентность к физиологическому регуляторному воздействию АПС [11, 16, 24, 25]. Резистентность к АПС, как феномен *in vitro*, впервые описана Dahlback et al. [10], которые обнаружили, что в плазме пациентов с семейным анамнезом венозного тромбоза выявлялось снижение антикоагулянтного ответа на добавление АПС. Позже сразу несколько исследовательских групп обнаружили, что за развитие этого феномена отвечает точечная мутация гена фактора V, приводящая к замене аргинина в позиции 506 на глутамин [19]. Резистентность к АПС является независимым фактором риска развития тромбоза, даже в отсутствие мутации FV_{Leiden} [26].

Мутация FV_{Leiden} возникла примерно 21 000 лет назад [27]. У здоровых людей европеоидной расы ее распространенность составляет от 2 до 10% [28]. Самая высокая распространенность мутации отмечается в Европе, особенно на Кипре, в южной Швеции и Германии. Мутация также широко распространена в Саудовской Аравии, у арабского и еврейского населения Израиля [29]. Мутация FV_{Leiden} не встречается в некоторых этнических группах, например у лиц африканского, китайского или японского происхождения [19]. В нашем исследовании 261 здорового донора крови (жители Санкт-Петербурга) мутация FV_{Leiden} в гетерозиготе была выявлена у 10 человек (8 мужчин и 2 женщины), что составляет 3,8% от исследованной группы [30]. В некоторых публикациях сообщается о частоте мутации FV_{Leiden} у клинически здоровых лиц, достигающей 15% [31] и 19% [32]. Частота мутации FV_{Leiden} у пациентов с впервые возникшими тромбозами составляет около 20% [31]. В целом данный показатель в значительной степени зависит от включаемых в анализ пациентов и наличия или отсутствия у них ряда дополнительных генетических или эпигенетических факторов.

Гомозиготная мутация FV_{Leiden} встречается с частотой 0,02% [16]. Описан так называемый «парадокс FV_{Leiden}», заключающийся в том, что у таких людей риск тромбоза глубоких вен выше, чем риск тромбоэмболии легочной артерии [33].

Исследования механизмов взаимодействия АПС и фактора V позволили сформулировать текущую патогенетическую концепцию тромботического события. Согласно этой концепции, АПС оказывает антикоагулянтное действие путем расщепления FVa в наиболее значимых точках специфического протеолиза — R306, R506, переводя его в неактивную форму FVai. Кроме того, расщепление полноразмерной молекулы фактора V в точке протеолиза R506 приводит к появлению антикоагулянтной молекулы FVac, выступающей в

свою очередь в качестве кофактора АПС С для инактивации FVIIIa [16, 19, 34]. Мутация FV_{Leiden} нарушает оба описанных механизма, но приоритетное значение имеет уменьшение образования антикоагулянтной молекулы FVac [19]. В качестве подтверждения данной концепции приводятся данные о пациентах с сочетанием двух генетических особенностей — гетерозиготной мутации гена фактора V, приводящей к снижению синтеза фактора, и гетерозиготной мутации FV_{Leiden}. Несмотря на гетерозиготную форму мутации FV_{Leiden}, тромботический риск у данных пациентов такой же, как и у пациентов с мутацией FV_{Leiden} в гомозиготе, что согласуется с представлением о том, что преобладающий тромбофилический эффект FV_{Leiden} связан с невозможностью выработки достаточного количества антикоагулянтных молекул FVac [19].

По результатам нашего исследования, небольшое снижение уровня фактора V достаточно часто встречается у клинически здоровых, в том числе без признаков геморрагического и/или тромботического диатеза, доноров крови в Санкт-Петербурге. При обследовании 100 здоровых доноров крови у 20 человек (20%) активность фактора V составляла 50—60% (при референсном интервале для данного показателя 62—139%) [35].

На чувствительность к АПС могут влиять и несколько более редких точечных мутаций гена фактора V. Гаплотип FVR2, характеризующийся точечной мутацией H1299R и еще рядом тесно связанных полиморфизмов, повышает устойчивость к АПС из-за снижения активности кофактора этого белка и повышает вероятность реализации тромботических рисков у носителей гетрозиготной мутации FV_{Leiden} [19, 36]. Замена изолейцина на треонин в позиции 359 ($FV_{Liverpool}$) является бессимптомной, но в сочетании с мутацией в другом аллеле гена фактора V (в области преждевременного стоп-кодона) может приводить к снижению уровня фактора V, развитию резистентности к АПС и повышению тромботического риска [37]. Замены аргинина на треонин в позиции 306 ($FV_{Cambridge}$) и аргинина на глицин в этой же позиции ($FV_{HongKong}$) представляют собой редкие мутации, проявляющие себя умеренной устойчивостью к действию АПС в рекомбинантной системе *in vitro*. Не выявлено связи этих мутаций с повышенным риском тромбозов *in vivo* [38, 39].

Концентрация протромбина в периферической крови составляет 0,1 мг/мл, а его период полувыведения — около 60 часов. Протромбин, витамин К зависимый профермент, является предшественником сериновой протеазы тромбина, значимого фермента, участвующего в процессе свертывания крови и демонстрирующего прокоагулянтную, антикоагулянтную, а также антифибринолитическую активность. Протромбин принимает участие в заключительном этапе свертывающего каскада, превращаясь под действием FXa в тромбин. В этом превращении принимают участие FVa, ионы кальция и фосфолипидные поверхности тромбоцитов. Синергичное взаимодействие FXa и FVa на поверхности фосфолипидных мембран в присутствии ионов кальция определяется как «протромбиназный комплекс» [40].

Протромбин состоит из нескольких доменов: домен гамма-карбоксиглутамина (Gla) (аминокислотные остатки 1—46), кringл-1 (аминокислотные остатки 65—143), кringл-2 (аминокислотные остатки 170—248) и протеазный домен цепи А (аминокислотные остатки 285—320), а также каталитическая цепь В (аминокислотные остатки 321—579) [41]. Протромбиназный комплекс превращает протромбин в тромбин путем расщепления в специфических точках R271 и R320, образуя промежуточные соединения — претромбин-2 и мезотромбин соответственно. В физиологических условиях, то есть на поверхности мембран тромбоцитов, протромбиназный комплекс реализует превращение протромбина в претромбин-2 [42]. В условиях дефицита тромбоцитов или в присутствии синтетических фосфолипидов протромбин под действием протромбиназного комплекса трансформируется в мезотромбин. Мезотромбин, в отличие от тромбина, имеет незначительную прокоагулянтную активность и более выраженную антикоагулянтную активность [43]. В целом механизмы, опосредующие расщепление протромбина в точке R271 или R320 под воздействием протромбинового комплекса, остаются недостаточно ясными [41].

Благодаря линкерам протромбин является достаточно пластичным белком, что оказывает непосредственное влияние как на скорость, так и на путь его активации. Домен Gla соединен линкером с доменом кringл-1 (Lnk1, аминокислотные остатки 47—64), второй линкер (Lnk2, аминокислотные остатки 144—169) соединяет домены кringл-1 и кringл-2, и третий линкер (Lnk3, аминокислотные остатки 249—284) соединяет кringл-2 с доменом цепи А [44]. Удаление Lnk1 нарушает связывание ионов Ca^{2+} с доменом Gla, что приводит к переключению пути активации тромбина с мезотромбина на претромбин-2 [45, 46]. Делеция Lnk2 уменьшает превращение протромбина в мезотромбин, и этот процесс зависит также от уровня FVa.

Физиологическая генерация тромбина обеспечивается определенной конфигурацией протромбина, создающей условия для оптимального прикрепления FXa к домену Gla. Пластичность линкера Lnk2 позволяет протромбину принимать множественные пространственные конформации, что в ряде случаев может служить энтропийным барьером для оптимального взаимодействия с FXa, который сам подвержен пространственным метаморфозам. Соединение протромбина с FVa позволяет стабилизировать пространственную структуру протромбина для оптимального взаимодействия с FXa [46]. Наличие линкеров и пространственная гибкость протромбина напрямую вли-

яют на механизм его активации и требуют должного внимания в будущих исследованиях [41].

Ген протромбина расположен на хромосоме 11 (11p11—q12), состоит из 14 экзонов и 13 интронов. Размер экзонов варьирует от 25 до 315 пар нуклеотидов, размер интронов — от 84 до 9447 пар нуклеотидов. Замена гуанина на аденин в позиции 20210 в нетранслируемой 3'-UT-области промотора гена протромбина увеличивает стабильность мРНК, повышая уровень протромбина в плазме на 30% (гиперпротромбинемия) и приводит к увеличению риска венозного или артериального тромбоза [47]. Мутация возникла примерно 24 000 лет назад [27] и впервые была описана в 1996 г. Лейденской группой [12].

Данную точечную мутацию считают второй по распространенности мутацией, связанной с наследственной тромбофилией [47]. Частота мутации FII G20210A в европеоидной популяции составляет от 1 до 5% [31, 48, 49], а у пациентов с венозными тромбоэмболиями — от 4 до 18% [31, 47]. Как и мутации FV_{Leiden}, мутация FII G20210A крайне редко встречается у людей неевропеоидного происхождения [47]. Полагают, что у гетерозиготных носителей мутации риск первого эпизода венозного тромбоза в 2—5 раз выше, чем у людей без этой мутации. У тех, кто одновременно является носителем мутаций FV_{Leiden} и FII G20210A в гетерозиготе, риск тромбоза выше в 20 раз [49].

Большое количество исследований посвящено изучению связи между генетическим полиморфизмом и развитием венозных тромбоэмболических событий у женщин во время беременности. Самые высокие риски были описаны для женщин с гомозиготной мутацией FV_{Leiden} (отношение шансов [ОШ] = 34,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 9,9—120,1) и гомозиготной мутацией FII G20210A (ОШ = 26,4; 95% ДИ 1,2—559,3). У женщин—носительниц более широко распространенных полиморфизмов — мутации FV_{Leiden} в гетерозиготе и мутации FII G20210A в гетерозиготе — риски тромботических событий существенно ниже (ОШ = 8,3; 95% ДИ 5,4—12,7 и ОШ = 6,8; 95% ДИ 2,5—18,8 соответственно). Учитывая фоновую частоту венозных тромбоэмболий, развивающихся на фоне беременности, составляющую примерно 1 случай на 1000 родов, абсолютный риск тромбозов у беременных, являющихся носителями обсуждаемых мутаций, но без предшествующего личного или семейного анамнеза, остается низким (5—12 случаев на 1000 родов). Исключение составляют носительницы гомозиготных мутаций FV_{Leiden} или мутации FII G20210A, у которых, согласно результатам исследований «случай — контроль», исходный риск венозных тромбоэмболий во время беременности составляет около 4% [50]. Независимо от генетического полиморфизма, положительный семейный анамнез венозных тромбозов увеличивает риск тромбоэмболических событий у женщины во время беременности в 2—4 раза [51].

Многочисленные исследования посвящены поиску связи между осложнениями, развивающимися во время беременности, и генетическим полиморфизмом, ассоциируемым с тромбофилическим статусом. Неблагоприятные исходы беременности — не редкость в общей популяции. Выкидышами заканчиваются 15% клинически верифицированных беременностей, а общие репродуктивные потери могут достигать 50% [52]. У 5% женщин отмечают 2 потери беременности подряд, у 1—2% женщин отмечают 3 и более потери беременности подряд. Также в обсуждаемом контексте рассматриваются такие плацентарно-опосредованные осложнения беременности, как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [50].

Беременность является серьезным испытанием для свертывающей системы крови даже у здоровых женщин. Успешная беременность представляет собой сложный баланс рисков гиперкоагуляции и кровоизлияния с момента имплантации эмбриона до момента родов. С одной стороны, во время беременности можно наблюдать все классические тромботические предпосылки триады Вирхова. В процессе имплантации эмбриона имеет место повреждение эндотелия сосудов, в процессе родов происходит массивное повреждение сосудов. Гормональные изменения при беременности приводят к затруднению венозного возврата и развитию венозного застоя в ногах, что усугубляется растущей маткой. В процессе беременности отмечается нарастание концентрации прокоагулянтных факторов — II, VII, VIII, X, фактора Виллебранда и снижение активности естественных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и антитромбина III [53].

С другой стороны, в момент имплантации эмбриона наряду с тромботическим риском существует также геморрагический риск, поскольку клетки цитотрофобласта вторгаются в материнские децидуальные сосуды, чтобы перестроить архитектуру спиральных артерий матки. Децидуальный слой матки играет решающую роль в предотвращении кровоизлияния во время имплантации эмбриона, плацентации и третьего периода родов. Как и особый характер свертывания крови во время беременности, децидуальный тканевой фактор может также способствовать развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с сочетанием тромботических и геморрагических событий, наблюдаемых при отслойке плаценты и эмболии амниотической жидкостью. Венозная тромбоэмболия и связанные с ней осложнения являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности, на которую пришлось 9,3% случаев материнской смертности в США с 2006 по 2010 год. В то же время нарастающий во время беременности потенциал свертывающей системы крови позволяет обеспечить надежный гемостаз в момент

родоразрешения и избежать кровотечения в родах и послеродовом периоде [50, 53].

Таким образом, успешный исход беременности зависит от инвазии трофобласта в маточные сосуды и от развития и поддержания адекватного маточно-плацентарного кровообращения. Недостаточность плаценты и повреждение спиральных артерий с нарушением кровотока, повышенная воспалительная реакция у матери и протромботические изменения могут привести к развитию плацентарно опосредованных осложнений беременности. Исследования на животных демонстрируют, что система гемостаза играет важную роль в плацентации и развитии плода, хотя повышенная свертываемость крови вряд ли будет единственным механизмом, посредством которого тромбофилия увеличивает риск потери беременности. Более вероятно, что на дифференциацию трофобласта и ранний период плацентации могут влиять еще неизвестные механизмы [50]. Нарушение гемостатического баланса во время беременности может препятствовать имплантации эмбриона, инициировать выкидыш, вызывать патологию плаценты, привести к кровотечению или развитию венозной тромбоэмболии у матери [50, 53].

Связь между врожденной тромбофилией и выкидышами впервые была отмечена у женщин из семей с венозными тромбозами в анамнезе и изучалась в многочисленных исследованиях [50, 53, 54]. Единичные потери беременности на поздних сроках и развитие тяжелой преэклампсии исследователи также связывают с наследственной тромбофилией, тогда как наличие взаимосвязи с задержкой роста плода или отслойкой плаценты считается спорным [54, 55].

По результатам метаанализа [56] группа исследователей сообщила о выявленной взаимосвязи (ОШ = 2,01; 95% ДИ 1,13—3,58) между мутацией FV_{Leiden} и повторными потерями плода на сроке 13 недель. По результатам другого исследования [57], наличие мутации FV_{Leiden} оказывало защитное действие в отношении сохранения беременности на сроке до 10 недель (ОШ = 0,23; 95% ДИ 0,07—0,77), но не на сроках 10—14 недель (ОШ = 1,07; 95% ДИ 0,46—2,50). В крупном проспективном исследовании [55] была обнаружена не очень выраженная, но статистически достоверная связь между наличием мутации FV_{Leiden} и потерями плода на всех сроках (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,06—2,19). Однако в целом опубликованные данные свидетельствуют о том, что мутация FV_{Leiden} если и связана с рисками спонтанного аборта и повторных потерь плода, то эти риски незначительны [53].

В ряде исследований были представлены данные о связи мутации FII G20210A с повторными эпизодами потери плода в первом триместре беременности (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,12—4,79) и после 25-й недели беременности (ОШ = 2,56, 95% ДИ 1,04—6,29) [56, 58, 59]. Взаимосвязь обнаружена также при анализе отдельных случаев потери беременности на любом сроке (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,18—3,54) [56]. Наоборот, при системном анализе результатов четырех проспективных исследований, посвященных поиску связи между мутацией FII G20210A и повторными потерями плода, такой связи найдено не было (ОШ = 1,13; 95% ДИ 0,64—2,01) [55]. Обзоры этих данных подчеркивают ограничения исследований и присущие им систематические ошибки. В целом данные, связывающие мутацию FII G20210A и неблагоприятные исходы беременности, противоречивы, и окончательных выводов на основе имеющейся на сегодняшний день информации сделать нельзя [53].

В заключение хочется обратить внимание на опубликованное сообщение о выявлении лиц, сочетающих носительство гетерозиготной мутации FV_{Leiden} или гетерозиготной мутации FII G20210A со снижением активности фактора Виллебранда и фактора VIII, что в сочетании с геморрагическим фенотипом соответствует определению болезни Виллебранда 1 типа [60]. Таким образом, дальнейшие исследования должны дать новую информацию и расширить наше представление о роли и месте обсуждаемых генетических феноменов в клинической практике.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович (Koloskov A. V.), доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Чернова Екатерина Владимировна (Chernova E. V.), ассистент кафедры трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, katerynachernova@mail.ru

Литература

4. Гематология: национальное руководство. Под ред. Руковицина ОА. ГЭОТАР-Медиа. Москва; 2015.

5. Руководство по гематологии. 2-е изд. Под ред. Воробьева АИ. Медицина. Москва; 1985. Т. 2.

30. Колосков АВ, Филиппова ОИ, Лыщев АА, Батурина ОА, Васильева МЮ, Гуляихина ДЕ и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), (G20210A) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. Российский биомедицинский журнал. 2015;16:682—9.

31. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015;9:2—52.

35. Колосков АВ, Филиппова ОИ. Активность фактора V у женщин в Санкт-Петербурге. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 3:207—8.

60. Колосков АВ, Батурина ОА, Лыщев АА, Филиппова ОИ, Столица АА, Целикова ЕВ и др. Тромботические и геморрагические риски у беременных женщин. Российский биомедицинский журнал. 2013;14:880—90.

Остальные источники см. в References.

References

1. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem; Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Staatsdruckerei. Frankfurt. 1856.
2. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2011;8:502–12. doi: 10.1038/nrcardio.2011.91
3. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2014;11:140–56. doi: 10.1038/nrcardio.2013.211
4. Hematology: national handbook. [Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo]. Rukovicin OA, ed. GEOTAR-Media. Moscow. 2015 (in Russian).
5. Handbook of Hematology. [Rukovodstvo po gematologii]. 2nd ed. Vorobev AI, ed. Meditsina. Moscow. 1985. V.2 (in Russian).
6. Nygaard KK, Brown GE. Essential thrombophilia: report of five cases. Arch Intern Med. 1937; 59:82–106.
7. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13:657–70.
8. Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. FEBS Lett. 2005;79:3310–6.
9. Nesheim M, Wang W, Boffa M, Nagashima J, Bajzar L. Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis. Thromb Haemost. 1997;78:386–91.
10. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:1004–8.
11. Bertina R, Koeleman B, Koster T, Rosendaal FR, Driven RJ, de Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369:64–7.
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88:3698–703.
13. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. Blood. 1993;82:1989–93.
14. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet. 1993;342:1503–6.
15. Svensson P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med. 1994;330:517–22.
16. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. Am J Hematol. 2016;91:46–9. doi: 10.1002/ajh.24222
17. Vos HL. Inherited defects of coagulation factor V: the thrombotic side. J Thromb Haemost. 2006;4:35–40.
18. Asselta R, Tenchini ML, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. J Thromb Haemost. 2006;4:26–34.
19. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. Thromb Haemost. 2007;98:530–42.
20. Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. Biochemistry 1992;31:3777–85.
21. Jenny RJ, Pittman DD, Toole JJ, Kriz RW, Aldape RA, Hewick RM et al. Complete cDNA and derived amino acid sequence of human factor V. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:4846–50.
22. Tracy PB, Eide LL, Bowie EJ, Mann KG et al. Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. Blood. 1982;60:59–63.
23. Suehiro Y, Veljkovic DK, Fuller N, Motomura Y, Masse JM, Cramer EM et al. Endocytosis and storage of plasma factor V by human megakaryocytes. Thromb Haemost. 2005;94:585–92.
24. Greengard J, Sun X., Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. Lancet. 1994;343:1361–2.
25. Zoller B., Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Lancet. 1994;343:1536–8.
26. De Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. Blood. 1999; 93:1271–6.
27. Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, Kornbrot N, Conard J, Peyvandi F et al. Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. Blood. 2006;107:4666–8.
28. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet. 1995;346:1133–4.
29. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). Br J Haematol. 1996;95:579–86.
30. Koloskov AV, Philippova OI, Lyshchev AA, Baturina OA, Vasileva MYu, Gulyaikhina DE et al. Frequencies of factor V (A506G), prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T and A1298S) polymorphisms in healthy blood donors in Saint-Petersburg. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2015;16:682–9 (in Russian).
31. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. Flebologiya. 2015;9:2–52 (in Russian).
32. Ekim M, Ekim H, Yılmaz YK. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. Hippokratia. 2015;19:309–13.
33. Emmerich J, Rosendaal F, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism — Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2001;86:809–16.
34. Khor B, Van Cott EM. Laboratory evaluation of hypercoagulability. Clin Lab Med 2009;29:339–66. doi: 10.1016/j.cll.2009.03.002
35. Koloskov AV, Philippova OI. Factor V activity in women in Saint-Petersburg. Tromboz gemostaz i reologiya. 2016;3:207–8 (in Russian).
36. Castoldi E, Brugge J, Nicolaes G, Girelli D, Tans G, Rosing J. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. Blood. 2004;103:4173–9.
37. Steen M, Norstrom E, Tholander A, Bolton-Maggs PH, Mumford A, McVey JH et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: A novel mutation associated with thrombosis. Blood. 2004;103:3381–7.
38. Franco R., Elion J, Tavella M, Santos SE, Zago MA. The prevalence of factor V Arg306–>Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306–>Gly mutations in different human populations. Thromb Haemost. 1999;81:312–3.

39. Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. Blood. 2002;100:524–30.
40. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. «Normal» thrombin generation. Blood. 1999;94:2169–78.
41. Pozzi N, Di Cera E. Prothrombin structure: unanticipated features and opportunities. Expert Rev Proteomics. 2014;11:653–5. doi: 10.1586/14789450.2014.971763
42. Haynes LM, Bouchard BA, Tracy PB, Mann KG. Prothrombin activation by platelet-associated prothrombinase proceeds through the prethrombin-2 pathway via a concerted mechanism. JBC. 2012;287:38647–55. doi: 10.1074/jbc.M112.407791
43. Tans G, Janssen-Claessen T, Hemker HC, Zwaal RF, Rosing J. Meizothrombin formation during factor Xa-catalyzed prothrombin activation. Formation in a purified system and in plasma. JBC. 1991;266:21864–73.
44. Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. Biochemistry. 1987;26:6165–77.
45. Pozzi N, Chen Z, Gohara DW, Niu W, Heyduk T, Di Cera E. Crystal structure of prothrombin reveals conformational flexibility and mechanism of activation. JBC. 2013;288:22734–44. doi: 10.1074/jbc.M113.466946
46. Pozzi N, Chen Z, Pelc LA, Shropshire DB, Di Cera E. The linker connecting the two kringles plays a key role in prothrombin activation. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:7630–5. doi: 10.1073/pnas.1403779111
47. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias. Mini Rev. Med Chem. 2012;12:997–1006.
48. Buchanan GS, Rodgersm GM, Branch DW. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:397–411.
49. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and Prothrombin G20210A. Circulation. 2010;121:1706–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347
50. Bates S, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
51. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009;169:610–5. doi: 10.1001/archinternmed.2008.589
52. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet. 2006;368:601–11. doi: 10.1016/S0140-6726(06)69204-0
53. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. Clin Obstet Gynecol. 2016;59:487–97. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
54. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2005;132:171–96. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
55. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindgvist PG, Dizon-Townson D, Said J et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS Med. 2010;7:e1000292. doi: 10.1371/journal.pmed.1000292
56. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003;361:901–8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7
57. Roquer H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. Thromb Haemost. 2004;91:290–5. doi: 10.1160/TH-09-0596
58. Pickering W, Marriott K, Regan L. G20210A prothrombin gene mutation: prevalence in a recurrent miscarriage population. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7:25–8.
59. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rorenhofen N, Hasbargen U et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. Am J Reprod Immunol. 2001;46:124–31.
60. Koloskov AV, Baturina OA, Lyshchev AA, Philippova OI, Stolitsa AA, Tselikova EV et al. Thrombotic and hemorrhagic risks for pregnant women. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2013;14:880–90 (in Russian).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКИХ ПСЕВДООПУХОЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТА С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

Case of surgical treatment of multi-localized pseudotumors in patient with inhibitor haemophilia A

Зоренко В. Ю.[1], Полянская Т. Ю.[1], Садыкова Н. В.[1], Галстян Г. М.[1], Карпов Е. Е.[1], Сампиев М. С.[1], Мишин Г. В.[1], Голобоков А. В.[1], Костина И. Э.[1], Кудлай Д. А.[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия
[2] ФГБОУ ДЛО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

Zorenko V. Yu.[1], Polyanskaya T. Yu.[1], Sadykova N. V.[1], Galstyan G. M.[1], Karpov E. E.[1], Sampiev M. S.[1], Mishin G. V.[1], Golobokov A. V.[1], Kostina I. E.[1], Kudlaj D. A.[2]

[1] National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation
[2] Institute for Advanced Studies of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Псевдоопухоли — редкое осложнение при гемофилии, встречающееся в 1—2% случаев. Пусковым механизмом развития псевдоопухоли является гематома, которая при отсутствии или недостаточной гемостатической терапии может трансформироваться в псевдоопухоль. Псевдоопухоли постепенно увеличиваются в размерах, вызывая разрушение прилежащих органов и тканей, сдавливая сосудисто-нервные пучки. Наиболее тяжелыми осложнениями псевдоопухоли являются патологический перелом прилежащих костей, ее инфицирование, самопроизвольное вскрытие и кровотечение. Часто псевдоопухоли путают со злокачественными новообразованиями, что приводит к ошибкам в алгоритмах обследования и лечения больных с гемофилией и псевдоопухолями. Поэтому представляется интересным клинический случай лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у больного с ингибиторной формой гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия; псевдоопухоль; ингибитор
Для цитирования: Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Садыкова Н. В., Галстян Г. М., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Костина И. Э., Кудлай Д. А. *Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А*. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):258—265
doi: 10.25837/HAT.2019.15.30.005

ABSTRACT

Pseudotumors are rare complication in hemophilia patients, occurring in 1—2% of cases. The triggering mechanism of pseudotumor development is hematoma, which can transform into pseudotumor when the treatment is differed or not full. The most severe complication of pseudotumor are destruction of underlying tissues, infection and spontaneous dissection of the pseudotumor and the development of uncontrolled bleeding. Often pseudotumors are confused with malignant neoplasms, which leads to errors in the algorithms of examination and treatment of patients with hemophilia and pseudotumors. Therefore, the clinical case of treatment of giant pseudotumors of multiple localization at patient with an inhibitory form of hemophilia seems to be of interest.

Keywords: hemophilia; inhibitor; pseudotumor
For citation: Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Sadykova N. V., Galstyan G. M., Karpov E. E., Sampiev M. S., Mishin G. V., Golobokov A. V., Kostina I. E., Kudlaj D. A. *Case of surgical treatment of multi-localized pseudotumors in patient with inhibitor haemophilia A*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):258—265 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.15.30.005

For correspondence: Tatyana Yu. Polyanskaya, MD, PhD, senior researcher, thrauma ortrhopedist, orthopedic department for patients with hemophilia, National Research Center for Hematology. E-mail: polyantat@rambler.ru

Для корреспонденции: Полянская Татьяна Юрьевна, к. м. н., ст. н. с., врач травматолог-ортопед ортопедо-травматологического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. Электронная почта: polyantat@rambler.ru

Финансирование. Препарат Коагил-VII для лечения данного пациента был безвозмездно предоставлен ЗАО «Генериум», Россия.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 16.05.2018
Принята к печати 25.06.2018

Information about authors:
Zorenko V. Yu., http://orcid.org/0000-0002-2049-850X
Polyanskaya T. Yu., http://orcid.org/0000-0002-4143-3094
Sadykova N. V., http://orcid.org/0000-0001-7140-2152
Galstyan G. M., https://orcid.org/0000-0001-8818-8949
Karpov E. E., http://orcid.org/0000-0003-1464-8652
Sampiev M. S., http://orcid.org/0000-0001-9285-5206
Mishin G. V., http://orcid.org/0000-0001-5111-0881
Golobokov I. E., http://orcid.org/0000-0002-2962-1455
Financial disclosure. COAGIL-VII for treatment of this patient was donated by Generium, Russia.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018
Accepted 25 Jun 2018

Введение

Первое описание псевдоопухоли у больного гемофилией было сделано в 1918 г. [1]. В настоящее время в литературе насчитывается около 200 описаний случаев гемофилических псевдоопухолей. В последние годы, благодаря возможностям гемостатической терапии, псевдоопухоли встречаются у больных гемофилией всего в 1—2% случаев [2—6]. Пусковым механизмом развития псевдоопухоли является гематома, возникающая либо спонтанно, либо в результате травмы. В случаях, когда гемостатическая терапия не проводится либо она неадекватна, гематома может трансформироваться в псевдоопухоль [2, 7]. Псевдоопухоли постепенно увеличиваются в размерах, вызывая разрушение прилежащих органов и тканей, сдавливая сосудисто-нервные пучки [2, 3, 7]. Наиболее тяжелыми осложнениями псевдоопухоли являются патологический перелом прилежащих костей, ее инфицирование, самопроизвольное вскрытие, что может сопровождаться неконтролируемым кровотечением, особенно у больных с ингибиторной формой гемофилии [2, 8—11].

Локализация псевдоопухолей может быть разнообразной. В детском возрасте у больных гемофилией возникают псевдоопухоли так называемого детского типа, для которого характерны внутрикостная локализация псевдоопухоли в богато васкуляризированных и подверженных постоянной травматизации зонах роста мыщелков бедра, надколеннике, пяточной кости, фалангах пальцев, локтевом отростке. Для постпубертатного периода характерно развитие псевдоопухолей в области подвздошно-поясничной мышцы, в забрюшинном пространстве, в области четырехглавой мышцы и приводящих мышц бедра, икроножной мышцы и двуглавой мышцы плеча [7, 8]. Внутрикостные псевдоопухоли аневризматического типа и субпериостального типа часто путают со злокачественными новообразованиями.

Представляем клиническое наблюдение, посвященное лечению гигантских псевдоопухолей множественной локализации у больного с ингибиторной формой гемофилии.

Клиническое наблюдение

Больной А., 17 лет, постоянно проживает в Киргизии. Первые проявления гемофилии отмечены в младенчестве, когда появились множественные гематомы мягких тканей лица, в дальнейшем больного беспокоили частые кровоизлияния в коленные, голеностопные, локтевые суставы, десневые и носовые кровотечения. В детском возрасте была диагностирована гемофилия А. Профилактическую гемостатическую терапию больной не получал. Гемостатическую терапию проводили только по факту кровотечения в недостаточном количестве, ввиду дефицита препаратов факторов свертывания по месту постоянного проживания больного.

Около 5 лет назад у больного появились опухолевидные образования в области правого локтевого сустава и по наружной поверхности правой стопы, которые постепенно увеличивались в объеме. Ухудшение состояния он отметил с января 2015 г., когда образования стали резко увеличиваться в объеме, особенно в области правого локтевого сустава. С диагностической целью по месту жительства на фоне гемостатической терапии концентратом фактора VIII (FVIII) была выполнена пункция образования в области локтевого сустава. После пункции образование стало катастрофически увеличиваться в размере.

Резкое ухудшение состояния произошло в июне 2015 г., когда в области правого локтевого сустава образовались свищи, сопровождавшиеся массивным кровотечением. Проводилась терапия концентратом FVIII в недостаточных дозах, гемостатический эффект достигнут не был. По месту жительства больному по жизненным показаниям планировали вы-

полнить ампутацию правой верхней конечности и ампутацию правой стопы.

В августе 2015 г. он был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в отделение реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией. При поступлении больной был резко истощен (индекс массы тела 15,5), имелась глубокая анемия (концентрация гемоглобина 60 г/л). В области правого локтевого сустава была гигантская напряженная псевдоопухоль, с переходом на плечо и предплечье, с множественными обширными некрозами и продолжавшимся кровотечением (рис. 1). Чувствительность и движения кисти в лучезапястном суставе были сохранены. При компьютерной томографии (КТ) выявлена псевдоопухоль, исходящая из проксимального отдела правой локтевой кости, массивное разрушение проксимального отдела локтевой кости на протяжении 10 см, с повреждением лучевой и плечевой костей (рис. 2). Больной не мог самостоятельно передвигаться из-за псевдоопухоли на тыльной поверхности правой стопы с переходом на подошвенную поверхность (рис. 3). При КТ выявлена псевдоопухоль правой стопы с повреждением таранной, кубовидной и 5-й плюсневой костей (рис. 4).

При обследовании впервые был выявлен ингибитор к FVIII в высоком титре (50 БЕ). При бактериологическом исследовании отделяемого из раны псевдоопухоли правой руки выявлен рост *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*.

Рисунок 1. Больной А., 17 лет, ингибиторная форма гемофилии А. Гигантская инфицированная псевдоопухоль в области правого локтевого сустава с продолжающимся кровотечением на момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Множественные некрозы кожных покровов в области псевдоопухоли, продолжающееся кровотечение из кожных дефектов.

Figure 1. *A 17-year-old patient with inhibitor hemophilia A and massive pseudotumors in the area of the right elbow joint with continued bleeding during the hospitalization at the National Research Center for Hematology. Multiple necrosis of the skin in the area of pseudotumor, continued bleeding from skin defects.*

Перед операцией больному проводили антибактериальную терапию, коррекцию анемии и электролитных нарушений. Был назначен эртапенем (1000 мг/сут) в течение 13 дней. Учитывая высокий титр ингибитора к FVIII, была прекращена гемостатическая терапия концентратом FVIII и начата гемостатическая терапия

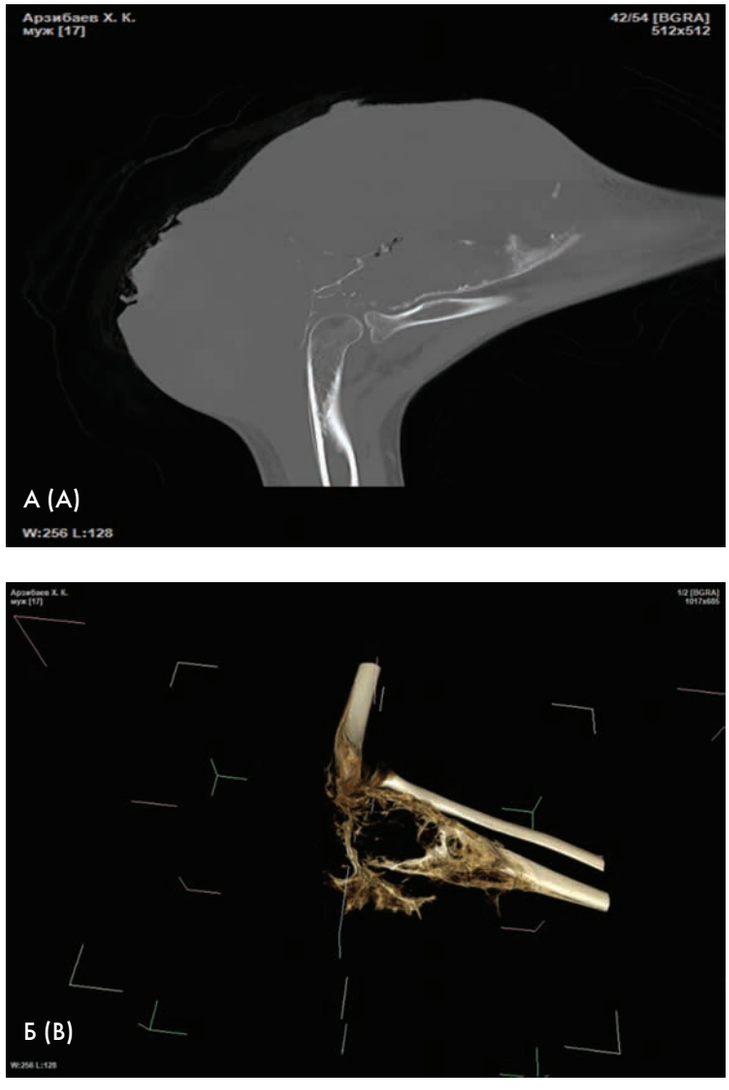


Рисунок 2. Больной А., компьютерная томограмма (**А**) и 3D-реконструкция (**Б**) псевдоопухоли правой руки. Повреждение проксимального отдела локтевой кости на протяжении 10 см. Локтевая кость и локтевой отросток деформированы, вздуты, костные структуры замещены массивным мягкотканным образованием негомогенной структуры, различной мягкотканной плотности. Элементы костной плотности определяются в толще опухолевых узловых образований. От относительно неизмененного диафиза локтевой кости отходят бесформенные костные структуры по типу экзостозов. КТ-картина массивной псевдоопухоли, исходящей из проксимального отдела правой локтевой кости.

Figure 2. *CT image and 3D reconstruction of the pseudotumor in the right upper arm. Destruction of the proximal ulna is over 10 cm. The ulna and ulnar process are deformed, swollen, the bone structures are replaced by massive soft-tissue formation of an inhomogeneous structure, of different soft tissue density. Elements of bone density are determined in the tumor. CT image of massive pseudotumor starting from proximal ulnar bone.*

препаратом, обладающим шунтирующим механизмом действия в отношении гемостаза, рекомбинантным активированным FVII, — эптаког альфа активированный (Коагил-VII, ЗАО «Генериум», Россия). Однако, несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшалось. За несколько дней пребывания в стационаре псевдоопухоль стала более напряженной, значительно увеличились зоны кожного некроза (рис. 5).

Было выполнено оперативное вмешательство — экстирпация псевдоопухолей правой руки и правой стопы. Чтобы предотвратить возможную генерализацию инфекционного процесса, на первом этапе была выполнена экстирпация псевдоопухоли правой стопы и только после этого — экстирпация инфицированной псевдоопухоли в области правого локтевого сустава. Выделены и удалены плотные (от 2 до 5 мм толщиной) капсулы псевдоопухолей. Полость псевдоопухолей была заполнена некротизированными массами, сгустками разной плотности, фрагментами разрушенной костной ткани. Локтевая кость была субтотально разрушена на протяжении

Рисунок 3. Больной А. Псевдоопухоль тыльной поверхности правой стопы с переходом на подошвенную поверхность на момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ гематологии».
Figure 3. *A 17 year old patient, with inhibitor hemophilia A and pseudotumor of the right foot during the hospitalization at the National Research Center for Hematology.*

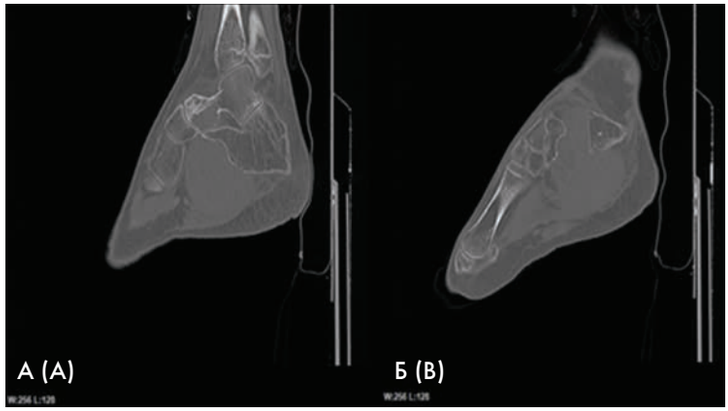
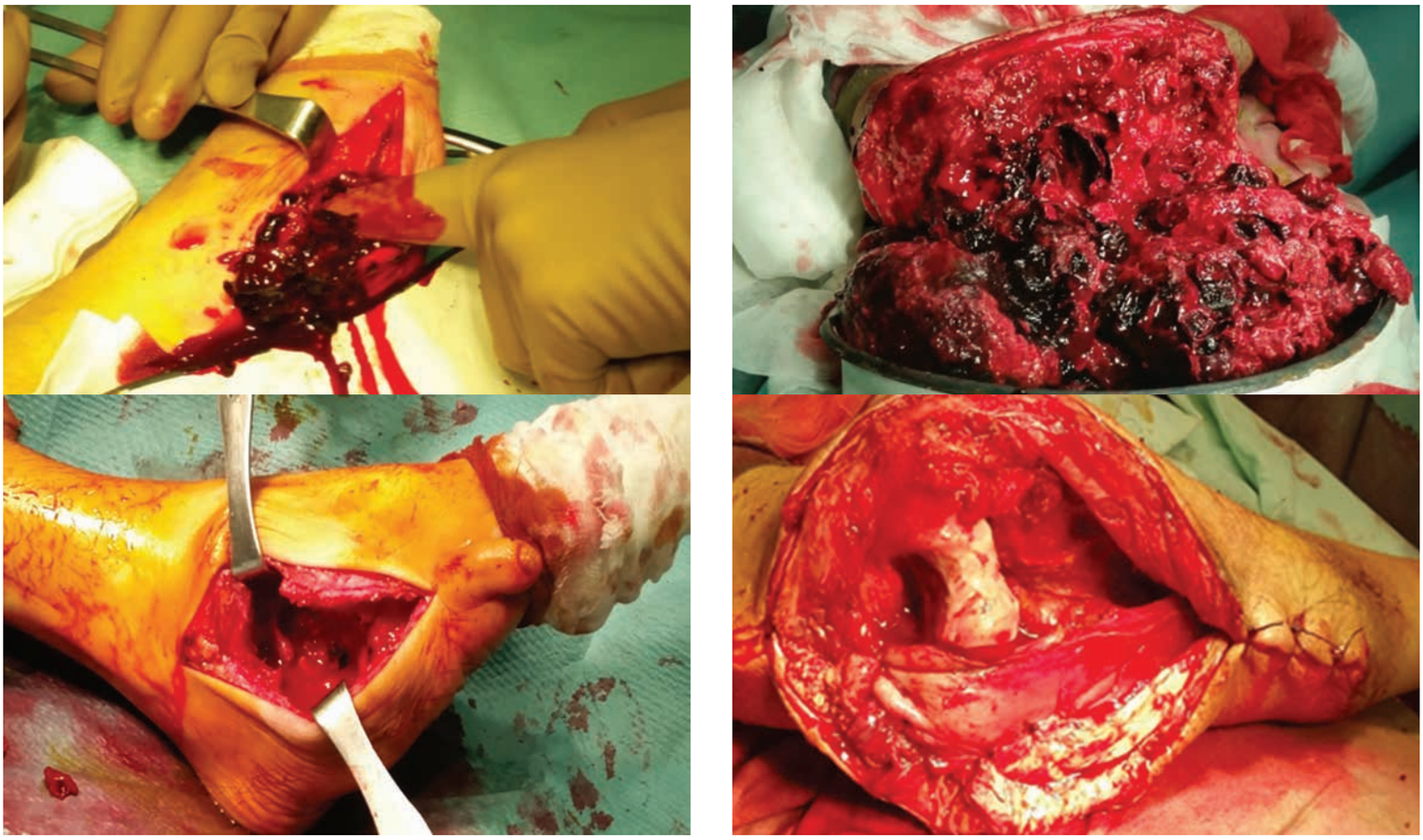


Рисунок 4. Больной А., компьютерная томограмма псевдоопухоли правой стопы. Повреждение таранной, кубовидной и 5-й плюсневой костей. Кубовидная кость резко вздута, ее костная структура не прослеживается, замещена мягкотканным образованием негомогенной плотности; по его периферии визуализируются элементы кортикала. Мышцы подошвенной части правой стопы резко атрофированы.
Figure 4. *CT image of pseudotumor of the right foot. Destruction of the ankle, cuboid and the 5th metatarsal bones. The cuboid bone is dramatically swollen, its bone structure is not visible, it is replaced by soft tissue of inhomogeneous density; elements of the cortical are visualized along its periphery. The muscles of the plantar part are atrophied.*

Рисунок 5. Больной А. Псевдоопухоль правой руки через несколько дней после госпитализации, непосредственно перед операцией. Выраженная отрицательная прогрессия в виде увеличения псевдоопухоли правой руки в размерах, увеличения зон некрозов кожных покровов над псевдоопухолью.
Figure 5. *A 17-year-old patient, with inhibitor hemophilia A. Pseudotumor of the right upper arm several days after the hospitalization, immediately before surgery revealing an evident negative trend in the form of pseudotumor expansion with extension of the necrotic zones.*



А (A) Б (B)

Рисунок 6. Этапы экстирпации псевдоопухолей. **А.** Экстирпация псевдоопухоли правой стопы. Удалена плотная капсула псевдоопухоли. Полость псевдоопухоли заполнена детритом, сгустками крови разной плотности. **Б.** Экстирпация псевдоопухоли в области правого локтевого сустава. Псевдоопухоль представлена некротическими массами, детритом, с множественными сгустками крови разной плотности, отделенными от подлежащих тканей плотной фиброзной капсулой, которая плотно сращена с тканями.

Figure 6. *Stages of pseudotumors' extirpation.* ***A.*** *Extirpation of the pseudotumor of the right foot. The pseudotumor cavity was filled with a sorrel ointment-like detritus and organized blood clots, which were separated from the underlying tissues by solid pseudotumor capsule.* ***B.*** *Extirpation of the pseudotumor of the right elbow joint. The pseudotumor cavity was filled with the necrotic masses with blood clots of different density, which were separated from the underlying tissues by solid pseudotumor capsule that fuses tightly to the underlying tissues.*

10 см. В области псевдоопухоли стопы были тотально разрушены 5-я плюсневая и кубовидная кости, частично — таранная кость. По окончании операции раны были тампонированы салфетками с повидон-йодом и установлена вакуумно-дренажная система (рис. 6).

Оперативное вмешательство длилось 3 ч, суммарная кровопотеря во время операции составила 1500 мл. Гемостаз во время операции и в послеоперационном периоде осуществляли препаратом эптаког альфа активированным из расчета 100—120 мкг/кг каждые 2 ч. Рецидивов кровотечения в послеоперационном периоде не было. Не отмечено также реактивации инфекции в области удаленных псевдоопухолей. Удалось полностью сохранить иннервацию и кровоснабжение пораженных конечностей. При контрольных микробиологических исследованиях после проведенной антибактериальной терапии посев микроорганизмов из раны дал отрицательные результаты. Раны зажили вторичным натяжением. На момент выписки из стационара, на 36-е сутки после операции, движения в правом локтевом суставе были в пределах 40°. Больной самостоятельно передвигался, полностью опираясь на оперированную правую стопу (рис. 7).

Спустя 2,5 года после операции восстановлена функциональность в правом локтевом суставе и правой стопе. Больной жалоб не предъявляет. Ходит без дополнительной опоры. Движения в правом локтевом суставе безболезненные, в пределах 70°. Рецидивов псевдоопухолей нет.

Из-за отсутствия в стране проживания необходимого количества препаратов факторов свертывания больной в настоящее время получает терапию по факту кровотечения препаратом эптаког альфа активированным в небольших дозах. Лабораторного контроля уровня фактора и титра ингибитора по месту жительства не проводилось (рис. 8).

А (A)

Б (B)

Рисунок 7. Больной А. через 1 месяц после экстирпации псевдоопухолей правой руки и правой стопы. **А.** После экстирпации псевдоопухоли правой руки. Рана заэпителизировалась, сохраняется небольшой кожный диастаз в месте выхода дренажа, отделяемого из раны нет. На рентгенограммах отмечается уплотнение костной ткани в месте удаленной псевдоопухоли. Движения в локтевом суставе сохранены. **Б.** После экстирпации псевдоопухоли правой стопы. Послеоперационная рана заэпителизировалась, сохраняется кожный дефект в месте выхода дренажа. Отделяемого из раны нет. Рентгенография после экстирпации псевдоопухоли.

Figure 7. *A 17-year-old patient, with inhibitor hemophilia A after 1 month after extirpation of the pseudotumors of the right upper arm and the right foot.* ***A.*** *After extirpation of the pseudotumor of the right upper arm. The wound was epithelialized, a small skin diastasis was preserved in the place of the drainage exit. There is a consolidation of bone tissue at the site of the removed pseudotumor on XR. Movement in the elbow joint is saved.* ***B.*** *After extirpation of the pseudotumor of the right foot. The postoperative wound was epithelialized, a skin defect remains at the site of the drainage exit. XR after extirpation of pseudotumor.*

Обсуждение

Благодаря современным возможностям гемостатической терапии псевдоопухоли, особенно гигантского размера, сегодня встречаются крайне редко [2—6]. Однако их появление возможно в случаях, когда гемостатическая терапия у больных гемофилией проводится в неадекватных дозах либо невозможна. Единственным эффективным методом лечения сформировавшихся псевдоопухолей является хирургическое вмешательство. Операция по экстирпации массивных псевдоопухолей, как правило, технически сложна, может сопровождаться кровотечением и должна проводиться только в специализированных центрах, имеющих опыт лечения таких больных [2, 3, 7].

Несвоевременное оперативное лечение псевдоопухолей приводит к необратимому разрушению прилежащих мягких тканей и кости, что может повлечь за собой ампутацию пораженной конечности. Недопустимо проводить пункцию псевдоопухоли — это неизбежно ведет к ее инфицированию и кровотечению, что может приобрести неконтролируемый характер. Наиболее информативными предоперационными исследованиями являются магнитно-резонансная томография и КТ, которые позволяют провести предоперационное планирование [2, 12—14].

При оперативных вмешательствах необходимо радикальное удаление капсулы псевдоопухоли. В противном случае риск кровотечения в послеоперационном периоде и рецидива псевдоопухоли значительно увеличиваются. Экстирпация псевдоопухоли относится к оперативным вмешательствам высокой степени риска, поэтому во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде уровень дефицитного фактора в крови больного должен составлять не менее 100%. Больным с ингибиторной формой гемофилии гемостаз должен осуществляться препаратами с шунтирующими механизмами действия [9—11]. При экстирпации псевдоопухолей для предотвращения рецидива и кровотечений в послеоперационном периоде раны ведутся полуоткрытым способом с тампонированием их полости салфетками с антисептиками и применением вакуум-системы.

Таким образом, псевдоопухоли являются редким, но одним из самых тяжелых осложнений гемофилии. Оперативные вмешательства по поводу псевдоопухолей должны проводиться в центрах, имеющих опыт лечения данной патологии. Чем раньше проведено оперативное лечение псевдоопухоли, тем меньше риск возникновения кровотечения и инфицирования псевдоопухоли.

Рисунок 8. Больной А. Через 2,5 года после экстирпации псевдоопухолей правой руки и правой стопы. Раны полностью заэпителизировались. Боли в области правой стопы не беспокоят. Движения в правом локтевом суставе безболезненные. Рецидива псевдоопухолей нет.
Figure 8. *Patient, with inhibitor hemophilia A after 2,5 years after extirpation of the pseudotumors of the right upper arm and the right foot. Wounds were epithelialized. There was no pain in the right foot. The movements in the right elbow joint were painless. There were no recurrence of pseudotumors.*

Информация об авторах

Зоренко Владимир Юрьевич (Zorenko V. Yu.), доктор медицинских наук, врач травматолог-ортопед, заведующий травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, zorenko.vladimir@mail.ru

Полянская Татьяна Юрьевна (Polyanskaya T. Yu.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, polyantat@rambler.ru

Садыкова Надежда Викторовна (Sadykova N. V.), врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, v.nadenka12@mail.ru

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan G. M.), доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, gengalst@gmail.com

Карпов Евгений Евгеньевич (Karpov E. E.), врач травматолог-ортопед научно-клинического травматолого-ортопедического ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, karpov.evg@mail.ru

Мишин Георгий Владимирович (Mishin G. V.), врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, georgiy-mishin@yandex.ru

Сампиев Магомет Султанович (Sampiev M. S.), врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, DoctorSampiev@mail.ru

Голобоков Александр Викторович (Golobokov A. V.), врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, golobokov_aleks@mail.ru

Костина Ирина Эдуардовна (Kostina I. E.), кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгенологии и компьютерной томографии травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Kostina.I@blood.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич (Kudlaj D. A.), доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДЛО Институт повышения квалификации ФМБА России, d62@lenta.ru

Литература

2. Андреев ЮН. Многоликая гемофилия. Ньюдиамед. Москва; 2006.
Остальные источники см. в References.

References

1. Starker L. Knochenusur durch ein hemophiles, subperiostales hamatom. Mitt Med Chir. 1918;31:381—415.
2. Andreev YuN. The many faces of hemophilia. NewDiamed. Moscow; 2006.
3. Ahlberg AK. On the natural history of hemophilic pseudotumor. J Bone Joint Surg Am. 1975;57:1133—6.
4. Magallon M, Monteagudo J, Altisent C, Ibanez A, Rodriguez-Pesez A, Riba J et al. Hemophilic pseudotumor: Multicenter experience over a 25-year period. Am J Hematol. 1994;45:103—8.
5. Tezanos Pinto M, Nieto R, Perez Bianco R. Hemophilic pseudotumor: A report of 25 cases. In: Lascherand JM, Kessiler CM, eds. Hemophilia and von Willebrand's disease in the 1990s. Elsevier Science Publishers; 1991:165—78.
6. Valentino LA, Martinowitz U, Doolas A, Murali P. Surgical excision of a giant pelvic pseudotumour in a patient with haemophilia A. Haemophilia. 2006;12:541—4.
7. Heim M, Martinowitz U. Pseudotumors in patients with hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing. Malden; 2005:174—6.
8. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic cysts (pseudotumours). Haemophilia. 2002;8:393—401.
9. Teitel J, Berntrop E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia. 2007;13:256—63.
10. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. Haemophilia. 2009;15:227—39.
11. Takedani S, Mikami N, Kawasaki Y, Abe M, Arai H, Naka A et al. Excision of pseudotumour in a patient with haemophilia A and inhibitor managed with recombinant factor VIIa. Haemophilia. 2004;10:179—82.
12. Hermann G, Yeh HC, Gilbert MS. Computed tomography and ultrasonography of the hemophilic pseudotumor and their use in surgical planning. Skeletal Radiol. 1986;15:123—8.
13. Jaovisidha S, Ryu KN, Hodler J, Schweitzer ME, Sartoris DJ, Resnick D. Hemophilic pseudotumor: spectrum of MR findings. Skeletal Radiol. 1997;26:468—74.
14. Pettersson H, Ahlberg A. Computed tomography in hemophilic pseudotumor. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1982;23:453—7.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

A medical case of renal insufficiency establishment during treatment of a patient with mycosis fungoides

Салахов Д. Р.[1], Константинова Т. С.[1], Куклин И. А.[2], Кохан М. М.[2], Сафонова Г. Д.[2], Римар О. Г.[2]

[1] ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия
[2] ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, Россия

Salakhov D. R.[1], Constantinova T. S.[1], Kuklin I. A.[2], Kokhan M. M.[2], Safonova G. D.[2], Rimar O. G.[2]

[1] Sverdlovsk Region's Clinical Hospital # 1, Yekaterinburg, Russian Federation
[2] Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Представлено описание клинического случая длительного применения вориностата у больного грибовидным микозом, описаны наблюдавшиеся побочные эффекты и опыт комбинации препарата с другими противоопухолевыми средствами.

Ключевые слова: грибовидный микоз; вориностат; тубулоинтерстициальный нефрит; комбинированная химиотерапия
Для цитирования: Салахов Д. Р., Константинова Т. С., Куклин И. А., Кохан М. М., Сафонова Г. Д., Римар О. Г. *Случай развития почечной недостаточности при лечении пациента с грибовидным микозом.* Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):266–274
doi: 10.25837/HAT.2019.86.73.006
Для корреспонденции: Салахов Денис Ринатович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия. Электронная почта: drsalahov@mis66.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 03.09.2018
Принята к печати 15.10.2018

ABSTRACT

Here is a description of a medical case of continuous use of vorinostat when treating a patient with mycosis fungoides, depiction of observed side effects and practice of combining the drug with other antineoplastic agents.

Key words: mycosis fungoides; vorinostat; tubulointerstitial nephritis; combination chemotherapy
For citation: Salakhov D. R., Constantinova T. S., Kuklin I. A., Kokhan M. M., Safonova G. D., Rimar O. G. *A medical case of renal insufficiency establishment during treatment of a patient with mycosis fungoides.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):266–274 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.86.73.006
For correspondence: Denis R. Salakhov, hematologist, the department of hematology of Sverdlovsk Region's Clinical Hospital # 1, 620102. E-mail: drsalahov@mis66.ru
Information about authors:
Salakhov D. R., https://orcid.org/0000-0003-2674-3964
Constantinova T. S., https://orcid.org://0000-0003-4687-0784
Kuklin I. A., https://orcid.org://0000-0002-2340-1945
Kokhan M. M., https://orcid.org://0000-0001-6353-6644
Safonova G. D., https://orcid.org://0000-0003-2762-9282
Rimar O. G., https://orcid.org://0000-0001-8597-9630
Financial disclosure. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 03 Sep 2018
Accepted 15 Oct 2018

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — это первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами, с поэтапным появлением клинических симптомов в виде пятен, бляшек и опухолей. Болезнь чаще встречается в старшей возрастной группе, средний возраст больных составляет 55—60 лет [1].

Несмотря на современные достижения в лабораторной диагностике и иммунохимиотерапии гемобластозов, ГМ остается актуальной проблемой для врачей различного профиля. В дебюте заболевания нередки затруднения при клинической и морфологической диагностике, а на поздних стадиях требуется активный мониторинг и индивидуальный подбор оптимального режима лечения. Свойственные людям старшей возрастной группы сопутствующие заболевания осложняют проведение терапии.

В Свердловской области в среднем ежегодно выявляется 9—11 новых случаев ГМ [2]. Больные на ранних стадиях заболевания (IA—IIA по классификации ISCL-EORTC [3—6]) не нуждаются в проведении системной химиотерапии, поэтому, в соответствии с установленной маршрутизацией [7], получают лечение в учреждениях дерматовенерологического профиля высокого квалификационного уровня (ГБУ СО «УрНИИДВиИ»). Больным на поздних стадиях (IIB—IVB) специализированная медицинская помощь осуществляется в учреждениях гематологического (онкологического) профиля. За 2015—2017 гг. под диспансерным наблюдением областной гематологической службы находились 10 больных на поздних стадиях заболевания.

У одного из больных с ГМ IIIA стадии системная химиотерапия не позволила контролировать течение заболевания, вследствие чего ему был назначен препарат вориностат. Вориностат ингибирует гистондеацетилазы HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (класс I), а также HDAC6 (класс II). Предполагается, что подобное эпигенетическое действие приводит к усилению экспрессии антионкогенов, за счет чего и реализуется противоопухолевый эффект. Вориностат применяется для лечения кожных Т-клеточных лимфом после двух линий системной терапии. У больных, ранее получавших цитостатическую терапию, вориностат позволяет достичь полной и частичной ремиссии в 30% случаев, клинического улучшения — в 46%, уменьшения кожного зуда — в 30%, полного исчезновения зуда — в 11% случаев [8]. Наиболее частые побочные эффекты препарата — диарея (49%), слабость (46%), тошнота (43%), ухудшение аппетита (26%), преимущественно I—II степени, в то время как побочные эффекты III—V степени наблюдаются у 1,2—5,8% больных [8, 9].

Ниже приводится описание клинического случая мониторирования эффективности и безопасности терапии вориностатом у больного ГМ.

Клиническое наблюдение

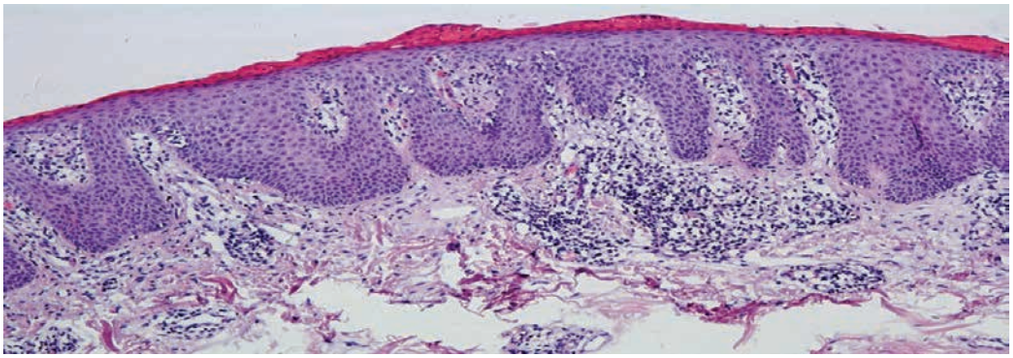
Больной Б., 77 лет, мужского пола. Считает себя больным с августа 2013 г., когда впервые возникли зудящие высыпания на коже туловища и конечностей.

Status specialis: на коже туловища и верхних конечностей множественные пятна бледно-красного цвета, с четкими границами, с мелкопластинчатым шелушением на поверхности и единичными геморрагическими экскориациями; бляшки округлой и овальной формы, диаметром от 1,5 до 7 см, бледно-красного цвета, умеренно инфильтрированные, мягко-эластической консистенции, покрытые блестящими серебристо-белыми чешуйками; дермографизм белый; региональные лимфатические узлы интактны.

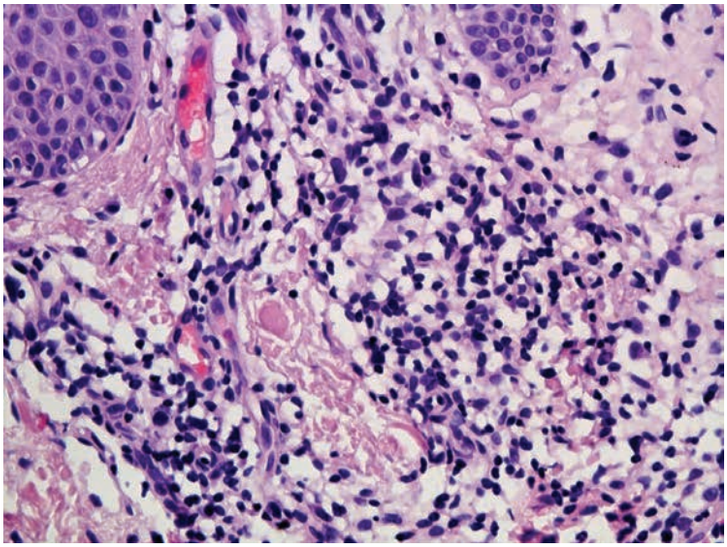
При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи (декабрь 2013 г.) в эпидермисе выявлялись акантоз и паракератоз с фокусами серозного пропитывания, умеренно выраженная вакуольная дистрофия клеток шиповатого слоя. Сосочки дермы были расширены, отечны, инфильтрированы лимфоидными клетками атипичного вида преимущественно среднего размера с вариабельными по форме, в том числе церебриформными, гиперхромными ядрами; встречались крупные клетки, отмечалась эпидермотропность. Несколько глубже определялись периваскулярные инфильтраты, образованные лимфоцитами обычного вида с единичными атипичными клетками. В CD3-позитивном Т-клеточном инфильтрате значительно преобладали клетки с иммунофенотипом $CD4^+$, $CD8^-$. CD4-позитивные клетки были расположены цепочкой в базальном слое эпидермиса. Большое количество клеток экспрессировало CD7, по периферии фокусов инфильтрации в сосочках и в большем количестве периваскулярно определялись CD8-позитивные лимфоциты. Имелись единичные разрозненные В-лимфоциты и активированные CD30-позитивные лимфоциты (рис. 1).

На основании результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи больному был установлен диагноз грибовидного микоза, стадия IB ($T_2N_0M_0B_0$). Назначена первичная терапия блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов и местными глюкокортикостероидами (ГКС) сильного и суперсильного действия (фторцинолон, клобетазол), которая была проведена с удовлетворительным эффектом [10]. Проведение вариантов фотохимиотерапии (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, Ре-ПУВА-терапия) было противопоказано в связи с пожилым возрастом больного.

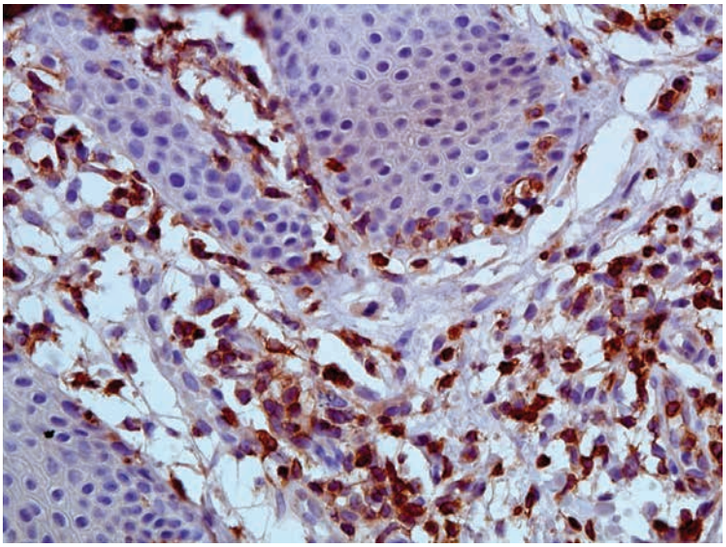
К июлю 2014 г. была отмечена прогрессия заболевания в виде появления новых бляшек, усиления интенсивности кожного зуда и увеличения площади поражения кожи с формированием эритродермии. Клиническая картина соответствовала стадии IIIA ($T_4N_0M_0B_0$), в связи с чем была назначена терапия сначала интерфероном-α в дозе 3 млн ЕД ежедневно в течение 6 месяцев [11], а затем метотрексатом в



А (A)



Б (B)



В (C)

Рисунок 1. Больной Б., диагноз ГМ, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. **А.** Эпидермис с диффузным гипер- и паракератозом, очаговым спонгиозом, выраженным акантозом с удлиненными анастомозирующими акантотическими выростами и папилломатозом сосочков дермы. Наличие в верхних отделах дермы очагового лимфогистиоцитарного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 100 раз. **Б.** Лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью атипичных лимфоидных клеток с гиперхромными ядрами, расположенный в верхних отделах дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 400 раз. **В.** Очаговый эпидермотропизм дермального инфильтрата с наличием экзоцитоза CD3-позитивных лимфоцитов в базальный слой удлиненных акантотических выростов. Иммуногистохимический метод. Увеличение в 400 раз.

Figure 1. *Patient B., diagnosis of mycosis fungoides, pathomorphological and immunohistochemical study of skin biopsy.* ***A****. Epidermis has diffuse hyper- and parakeratosis, focal spongiosis, massive acanthosis with elongated anastomosing acanthotic growths and papillomatosis of papillae. Presence of focal lymphohysteocytic infiltrate in upper layers of dermis. Hematoxylin and eosin staining, 100× magnification.* ***B.*** *Lymphohysteocytic infiltrate mixed with atypical lymphoid cells with hyperchromatic nuclei, located in upper layers of dermis. Hematoxylin and eosin staining, 400× magnification.* ***C.*** *Focal dermal infiltrate epidermotropism with CD3-positive lymphocyte exocytosis in basal layer of elongated acanthotic growths. Immunohistochemical method. 400× magnification.*

дозе 25 мг/нед в течение 7 месяцев [12, 13]. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась умеренная отрицательная динамика кожного процесса. Через год системной терапии было выполнено рестадирование: кожный процесс имел распространенный характер с формированием эритродермии, с умеренной застойной гиперемией и инфильтрацией, с мелкопластинчатым шелушением, гиперкератозом ладоней и подошв, геморрагическими экскориациями в местах расчесов; определялись единичные подмышечные лимфоузлы до 23 мм (без гистологического подтверждения); показатели общего и биохимического анализа крови, цитологии и гистологии костного мозга, общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек оставались в норме. Степень поражения кожи и лимфоузлов соответствовала стадии IIIA ($T_4N_xM_0B_0$).

В связи с прогрессией заболевания в сентябре 2015 г. была начата химиотерапия гемцитабином в монорежиме (1200 мг/м^2 1 раз в неделю, три введения, перерыв между курсами 2 недели), всего проведено 6 курсов [14—16]. Сразу же после первого курса отмечено улучшение: уменьшились зуд, шелушение, выра-

женность гиперемии и инфильтрации на пораженных участках, нормализовался размер периферических лимфоузлов. К шестому курсу проявления заболевания регрессировали полностью.

Ко времени окончания терапии гемцитабином (февраль 2016 г.) клинических и лабораторных признаков поражения почек не было (сывороточные концентрации креатинина 102 мкмоль/л, мочевины — 10,8 ммоль/л, общего белка — 84 г/л; протеинурия 0 г/л, удельный вес мочи 1012), хотя сниженная в соответствии с возрастом (79 лет) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 64,7 мл/мин и соответствовала хронической болезни почек (ХБП) II степени.

На фоне поддерживающей монотерапии местными ГКС сильного действия (мометазон, бетаметазон) через месяц после завершения терапии гемцитабином проявления заболевания возникли вновь в виде нескольких очагов, аналогичных прежним, на волосистой части головы, лице, туловище. Размер очагов постепенно увеличивался, в связи с чем была возобновлена терапия интерфероном-α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю. На фоне терапии высыпания продолжали прогрессировать: на волосистой части головы и лице сформировалась субтотальная эритема; на голове, шее и передней части грудной клетки отмечено увеличение размера бляшек до 8 см и пятен до 20 см; все указанные элементы сопровождались поверхностным шелушением и интенсивным зудом (рис. 2).

К августу 2016 г. стали появляться признаки ухудшения функции почек: сывороточные концентрации креатинина 129 мкмоль/л, мочевины — 17,8 ммоль/л, СКФ 50,3 мл/мин, протеинурия 0,34 г/л, в пробе Зимницкого удельный вес мочи минимальный 1005, максимальный — 1012.

Таким образом, последующая терапия проводилась на фоне сниженной функции почек.

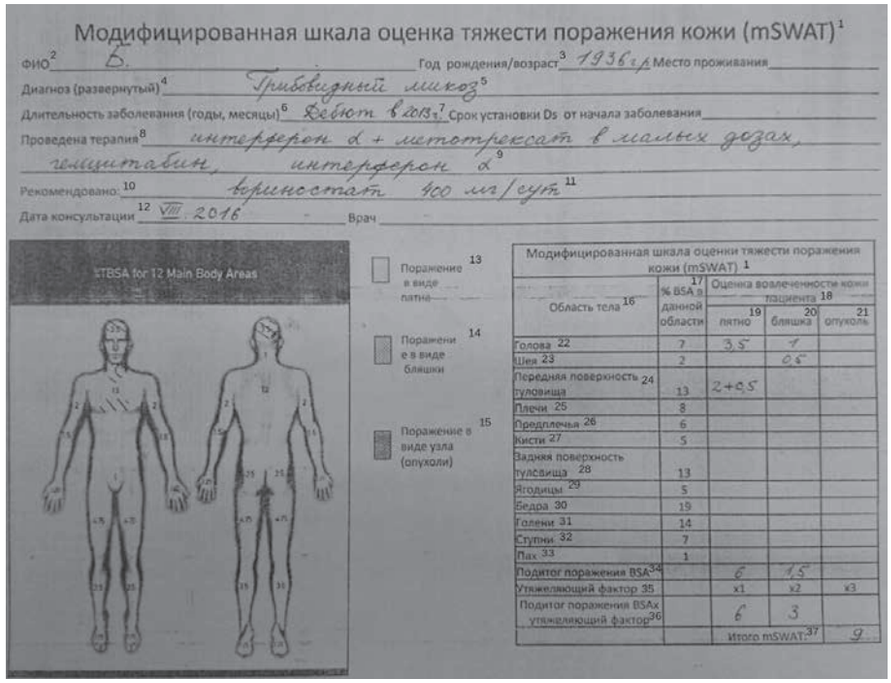
В связи с низкой эффективностью предшествующей терапии в августе 2016 г. была начата терапия вориностатом в дозе 400 мг/сут. Перед этим был определен индекс mSWAT (модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи), который применяется для объективизации динамики клинических проявлений при лечении больных ГМ [17, 18]. До начала терапии вориностатом индекс mSWAT у больного составил 9 баллов (рис. 3).

Лечение переносилось хорошо. Через 4 месяца терапии больной отметил существенное улучшение качества жизни за счет уменьшения интенсивности кожного зуда (по субъективным оценкам больного в 2 раза) и площади поражения кожи (mSWAT 5,25 балла) (рис. 4, 5).

Через 5 месяцев терапии (январь 2017 г.) сывороточная концентрация креатинина увеличилась до 208 мкмоль/л; был диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП III степени: суточный диурез 1050 мл, концентрация креатинина

Рисунок 2. Тот же больной, клинические проявления заболевания перед терапией вориностатом.
Figure 2. *The same patient, disease clinical displays before vorinostat therapy.*

Рисунок 3. Картирование высыпаний с подсчетом тяжести поражения по шкале mSWAT перед терапией вориностатом.
Figure 3. *The same patient, rash mapping with calculations of affect severity according to mSWAT scale before vorinostat therapy.*
1 — Modified Skin Weighted Assessment Tool. 2 — Patient name. 3 — Date of birth/Age. 4 — Diagnosis. 5 — Mycosis fungoides. 6 — Disease duration. 7 — Since 2013. 8 — Treated by. 9 — Interferon-α + methotrexate in low doses, gemcitabine, interferon-α monotherapy. 10 — Prescription. 11 — Vorinostat 400 mg daily. 12 — Date of consultation. 13 — Patch. 14 — Plaque. 15 — Tumour. 16 — Body region. 17 — Proportion of body surface area in this region. 18 — Assessment of involvement in patient's skin. 19 — Patch. 20 — Plaque. 21 — Tumour. 22 — Head. 23 — Neck. 24 — Anterior surface of the torso. 25 — Upper arms. 26 — Forearms. 27 — Hands. 28 — Posterior surface of the torso.29 — Buttocks. 30 — Thighs. 31 — Lower legs. 32 — Feet. 33 — Groin. 34 — Result for involved area. 35 — Severity factor. 36 — Subtotal of [result for involved area × severity factor]. 37 — In total.



Модифицированная шкала оценка тяжести поражения кожи (mSWAT)[1]

ФИО[2] Б. Год рождения/возраст[3] 1936 г.р. Место проживания

Диагноз (развернутый)[4] Грибовидный микоз[5]

Длительность заболевания (годы, месяцы)[6] Дебют в 2013г.[7] Срок установки Ds от начала заболевания

Проведена терапия[8] интерферон α + метотрексат в малых дозах, гемцитабин, интерферон α[9]

Рекомендовано:[10] вориностат 400 мг/сут[11]

Дата консультации[12] VIII 2016 Врач

%TBSA for 12 Main Body Areas

Поражение в виде пятна[13]

Поражение в виде бляшки[14]

Поражение в виде узла (опухоли)[15]

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи (mSWAT)[1]

Область тела[16]	% BSA в данной области[17]	Оценка вовлеченности кожи пациента[18]		
		пятно[19]	бляшка[20]	опухоль[21]
Голова[22]	7	3,5	1	
Шея[23]	2		0,5	
Передняя поверхность туловища[24]	13	2+0,5		
Плечи[25]	8			
Предплечья[26]	6			
Кисти[27]	5			
Задняя поверхность туловища[28]	13			
Ягодицы[29]	5			
Бедра[30]	19			
Голени[31]	14			
Ступни[32]	7			
Пах[33]	1			
Подитог поражения BSA[34]		6	3,5	
Утяжеляющий фактор[35]		x1	x2	x3
Подитог поражения BSAx утяжеляющий фактор[36]		6	3	
		Итого mSWAT:[37]		9

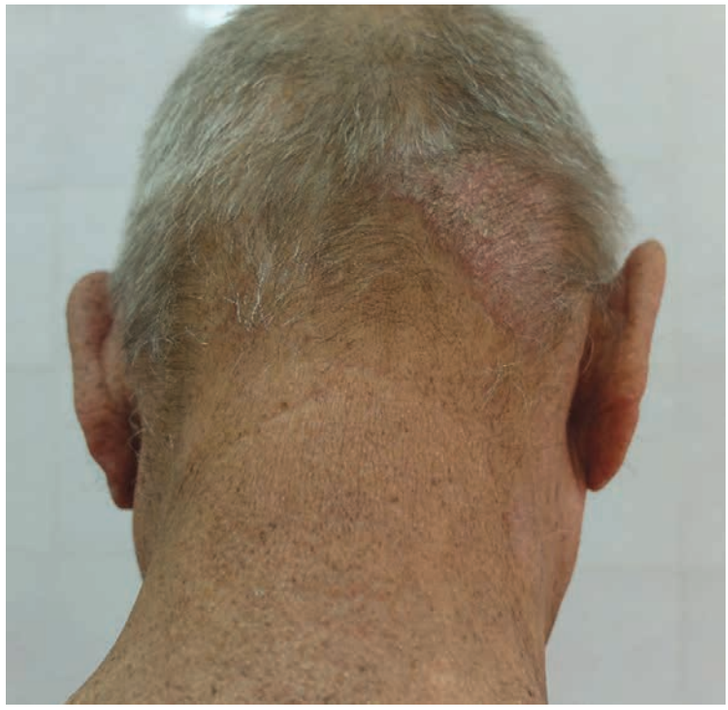
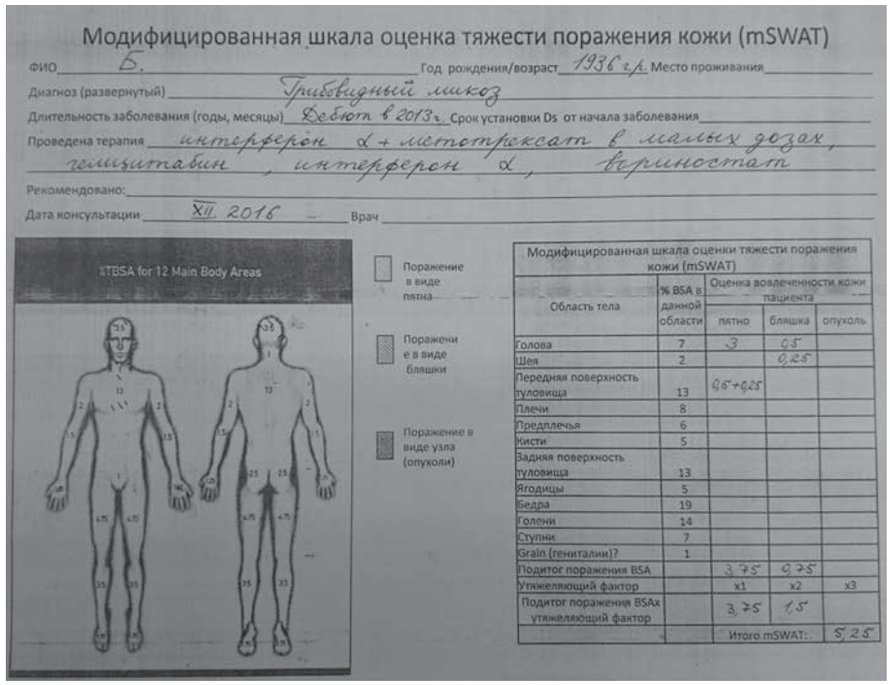


Рисунок 4. Тот же больной, клинические проявления заболевания через 4 месяца терапии вориностатом.
Figure 4. *The same patient, disease clinical displays after 4-months-long vorinostat therapy.*


Модифицированная шкала оценка тяжести поражения кожи (mSWAT)

ФИО Б. Год рождения/возраст 1936 г.р. Место проживания

Диагноз (развернутый) Грибовидный микоз

Длительность заболевания (годы, месяцы) Дебют в 2013 г. Срок установки Ds от начала заболевания

Проведена терапия интерферон α + метотрексат в малых дозах, гемцитабин, интерферон α, вориностат

Рекомендовано:

Дата консультации XII. 2016 Врач

Поражение в виде пятна

Поражение в виде бляшки

Поражение в виде узла (опухоли)

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи (mSWAT)

Область тела	% BSA в данной области	Оценка вовлеченности кожи пациента: пятно	бляшка	опухоль
Голова	7	3	0,5	
Шея	2		0,25	
Передняя поверхность туловища	13	0,5+0,25		
Плечи	8			
Предплечья	6			
Кисти	5			
Задняя поверхность туловища	13			
Ягодицы	5			
Бедра	19			
Голени	14			
Ступни	7			
Grain (гениталии)?	1			
Подитог поражения BSA		3,75	0,75	
Утяжеляющий фактор		x1	x2	x3
Подитог поражения BSAx утяжеляющий фактор		3,75	1,5	
		Итого mSWAT:		5,25

Рисунок 5. Картирование высыпаний с подсчетом тяжести поражения по шкале mSWAT через 4 месяца терапии вориностатом.

Figure 5. *The same patient, rash mapping with calculations of affect severity according to mSWAT scale after 4-months-long vorinostat therapy. 1 — Modified Skin Weighted Assessment Tool. 2 — Patient name. 3 — Date of birth / Age. 4 — Diagnosis. 5 — Mycosis fungoides. 6 — Disease duration. 7 — Since 2013. 8 — Treated by. 9 — Interferon-α + methotrexate in low doses, gemcitabine, interferon-α monotherapy, vorinostat. 10 — Date of consultation. 11 — Patch. 12 — Plaque. 13 — Tumour. 14 — Body region. 15 — Proportion of body surface area in this region. 16 — Assessment of involvement in patient's skin. 17 — Patch. 18 — Plaque. 19 — Tumour. 20 — Head. 21 — Neck. 22 — Anterior surface of the torso. 23 — Upper arms. 24 — Forearms. 25 — Hands. 26 — Posterior surface of the torso. 27 — Buttocks. 28 — Thighs. 29 — Lower legs. 30 — Feet. 31 — Groin. 32 — Result for involved area. 33 — Severity factor. 34 — Subtotal [result for involved area × severity factor]. 35 — In total.*

сыворотки 208 мкмоль/л, мочевины — 12,4 ммоль/л, общего белка — 73 г/л, альбумина — 35,1 г/л, суточная протеинурия 1,66 г/сут, СКФ 31,2 мл/мин; канальцевая реабсорбция 96,3%, удельный вес мочи минимальный 1010, максимальный 1015, эхоплотность паренхимы почек повышена, линейная скорость кровотока снижена (в паренхиме вплоть до 10 см/с).

Была назначена нефропротективная терапия (канефрон, 2 драже 3 раза в сутки курсами по 2 недели ежемесячно, пентоксифиллин, 100 мг 3 раза в сутки в течение месяца, энтеросорбенты по 14 дней в месяц), а вориностат отменен. Перерыв в терапии составил 1 месяц. В это время отмечено снижение концентрации креатинина сыворотки до 173 мкмоль/л. В феврале 2017 г. прием препарата был возобновлен в дозе 300 мг/сут, концентрация креатинина оставался в диапазоне 170—180 мкмоль/л. При попытке увеличить дозу до 400 мг/сут сывороточная концентрация креатинина выросла до 202 мкмоль/л, поэтому последующая терапия проводилась в сниженной дозе (300 мг/сут).

В результате терапии вориностатом в сниженной дозе высыпания стали быстро прогрессировать, увеличилась интенсивность кожного зуда (рис. 6).

К схеме терапии были добавлены вначале дакарбазин в дозе 375 мг/м^2 каждые 2 недели (апрель—май 2017 г.) — без эффекта, а затем, с июля 2017 г. по март 2018 г. — дексаметазон в дозе 8 мг/сут по 4 дня подряд каждые 2 недели, что дало хороший эффект: уменьшились размеры и инфильтрация бляшек, интенсивность кожного зуда. Увеличения периферических лимфоузлов, печени и селезенки не зафиксировано (рис. 7). Все это время продолжалась терапия вориностатом в дозе 300 мг/сут.

После добавления дексаметазона отмечено уменьшение сывороточной концентрации креатинина со 173 до 147 мкмоль/л, выраженности протеинурии с 1,66 до 1,0 г/сут, вероятно, за счет уменьшения активности воспалительного процесса в канальцевом аппарате и интерстиции почек.

Обсуждение

Применение вориностата в приведенном клиническом наблюдении продолжалось более года — пять месяцев в полной дозе в виде монотерапии и затем в сниженной дозе в комбинации с системными цитостатиками; был достигнут хороший клинический эффект. Больной относился к старшей возрастной группе, лечение проводилось на фоне сниженной функции почек.

Впервые нарастание показателей азотемии у больного отмечено во время повторной терапии интерфероном-α; до этого больной получал также метотрексат в малых дозах и гемцитабин. В литературе имеются указания на то, что токсическое действие на почки могут оказывать как интерферон-α [19], так и метотрексат [20]. Сообщений о повреждающем действии гемцитабина в режиме монотерапии на интерстиций почки и канальцевую часть нефрона нами найдено не было.

Вориностат не противопоказан при почечной недостаточности, однако использование его в данном наблюдении привело к ухудшению выделительной функции почек, был диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит с ХБП III степени. Колебания уровня азотемии коррелировали с изменениями дозы препарата. При комбинировании вориностата с дексаметазоном отмечено снижение сывороточной

Рисунок 6. Тот же больной, клинические проявления заболевания после снижения дозы вориностата.
Figure 6. *The same patient, disease clinical displays after vorinostat dose decline*

Рисунок 7. Тот же больной, клинические проявления заболевания на фоне комбинации вориностата и дексаметазона. Кожа волосистой части головы обработана фукорцином.
Figure 7. *The same patient, disease clinical displays in the setting of combining vorinostat and dexamethasone. Scalp has been treated by Castellani's paint*

концентрации креатинина и протеинурии, вероятно, за счет противовоспалительного действия ГКС. Других нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение

В течение первых 4 месяцев терапии вориностатом в дозе 400 мг/сут наблюдалось существенное улучшение качества жизни больного ГМ, что определяло общую положительную динамику, однако это сопровождалось одновременным прогрессированием хронического тубулоинтерстициального нефрита.

В аннотации к вориностату среди побочных эффектов указана почечная недостаточность, которая ранее регистрировалась только у больных с некожными Т-клеточными лимфомами и со́лидными опухолями. В данном случае выраженность почечной недостаточности коррелировала с суточной дозой вориностата: при уменьшении дозы отмечалось уменьшение выраженности азотемии; это свидетельствовало о возможной связи патологии почек с применением препарата. Снижение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке отмечалось также при добавлении к терапии системных глюкокортикостероидов. Других побочных эффектов при применении вориностата не наблюдалось.

В процессе клинико-лабораторного мониторирования эффективности терапии у больного ГМ со сниженной функцией почек было отмечено, что курсовое применение гемцитабина в режиме монотерапии привело лишь к кратковременному уменьшению клинических проявлений заболевания, тогда как длительное применение вориностата в качестве монотерапии и в комбинации с дексаметазоном позволяло контролировать течение заболевания на протяжении долгого времени.

Информация об авторах

Салахов Денис Ринатович (Salakhov D. R.), врач-гематолог ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбург, drsalahov@mis66.ru

Константинова Татьяна Семеновна (Constantinova T. S.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбург, kthema@yandex.ru

Куклин Игорь Александрович (Kuklin I. A.), кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, kuklin71@mail.ru

Кохан Муза Михайловна (Kokhan M. M.), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, mkokhan@yandex.ru

Сафонова Галина Дмитриевна (Safonova G. D.), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, galdm@mail.ru

Римар Ольга Генриховна (Rimar O. G.), врач-дерматовенеролог, патоморфолог ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, k27082003@me.com

Литература

1. Белоусова ИЭ, Тумян ГС, Поддубная ИВ. Диагностика и лечение первичных лимфом кожи: практическое руководство. МСД Фармасьютикалс. Москва; 2015. 34 с.

2. Куклин ИА, Кохан ММ, Сафонова ГД, Римар ОГ. Клинико-лабораторная диагностика редких форм первичных лимфом кожи. Лечащий врач. 2017;5:42–6.

4. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): атлас. Под общей редакцией Кунгурова НВ. Изд-во Урал. ун-та. Екатеринбург; 2016. 168 с.

7. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 № 1005-п «Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями»: приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 28.08.2014 № 1098-п. // Официальный сайт Министерства здравоохранения Свердловской области. URL: http://minzdrav.midural.ru/uploads/1098-п.pdf (дата обращения: 18.01.2018).

10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Деловой экспресс. Москва; 2016. 768 с.

18. Карта оценки тяжести поражения у больных Т-клеточными лимфомами кожи (MSWAT): пат. 102441 Рос. Федерация: МКПО 19–08; 19–07. Куклин ИА, Кохан ММ, Римар ОГ; заявитель и патентообладатель ГБУ СО «УрНИИДВиИ». № 2016502332; заявлено 15.06.2016; опубликовано 09.03.2017, Бюл. № 3.

19. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. Под редакцией Шилова ЕМ. 2-е изд., испр. и доп. ГЭОТАР-Медиа. Москва; 2008. 696 с.

20. Нефрология: руководство для врачей. Под редакцией Тареевой ИЕ. Медицина. Москва; 2000. 688 с.

Остальные источники см. в References.

References

1. Belousova IE, Tumjan GS, Poddubnaja IV. Diagnosis and treatment of primary cutaneous lymphomas: practical guidelines. MSD Pharmaceuticals. Moscow. 2015. 34 p. (in Russian).

2. Kuklin IA, Kokhan MM, Safonova GD, Rimar OG. Clinical and laboratory diagnosis of rare forms of primary cutaneous lymphomas. Lechashchij vrach. 2017;5:42–6 (in Russian).

3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713–22.

4. Dermato-oncology (malignant skin neoplasms, primary cutaneous lymphomas): atlas. Kungurova NV, editor. USU publishing house. Yekaterinburg. 2016. 168 p. (in Russian).
5. Les lymphomes cutanés: sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés / sous la direction de Martine Bagot. Springer-Verlag France. Paris. 2013. 275 p.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (Eds.): WHO classification of tumours of haemotopoietic and lymphoid tissues. IARC. Lyon. 2008. 586 p.
7. On the amendment of the Order of the Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast No. 1005-n of 6 December 2013 "On organization of providing chemotherapeutic treatment for patients with oncological diseases": Order of the Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast No. 1098-n of 28 August 2014. URL: http://minzdrav.midural.ru/uploads/1098-n.pdf (last assesed: 18.01.2018).
8. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:3109—15.
9. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, Pacheco TR, Parker S, Vonderheid EC et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymph Myel. 2009;9:412—6.
10. Federal clinical recommendations. Dermatovenerology 2015: Cutaneous diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., updated. Delovoj ekspress. Moscow. 2016. 768 p. (in Russian).
11. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther. 2003;16:311—21.
12. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol. 1996;34:626—31.
13. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol. 2003;49:873—8.
14. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer. 2005;104:2437—41.
15. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18:2603—6.
16. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21:860—3.
17. Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32:368–83.
18. Modified Skin Weighted Assessment Tool (mSWAT) for patients with cutaneous T-cell lymphoma: pat. 102441 Russian Federation: Locarno Classification 19-01; 19-07. Kuklin IA, Kokhan MM, Rimar OG; applicant and holder GBU SO "UrNIIDVil". — No. 2016502332; appl. 15 Jun 2016; publ. 09 Mar 2017, bulletin No. 3 (in Russian).
19. Nephrology: training manual for postgraduate education. Shilov JeM, editor, 2nd ed., updated. GEOTAR-Media. Moscow. 2008. 696 p. (in Russian).
20. Nephrology: Guide for physicians. Tareeva IJe, editor, 2nd ed., updated. Meditsina. Moscow. 2000. 688 p. (in Russian).

| DOI 10.25837/HAT.2019.51.88.001 |

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ) (РЕДАКЦИЯ 2018 Г.)

National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018)

Рабочая группа: Меликян А. Л.[1], Ковригина А. М.[1], Суборцева И. Н.[1], Шуваев В. А.[3]

Эксперты: Афанасьев Б. В.[4], Агеева Т. А.[8], Байков В. В.[4], Виноградова О. Ю.[6], Голенков А. К.[5], Грицаев С. В.[3], Зарицкий А. Ю.[2], Капланов К. Д.[7], Ломаиа Е. Г.[2], Мартынкевич И. С.[3], Морозова Е. В.[4], Поспелова Т. И.[8], Соколова М. А.[1], Сударикова А. Б.[1], Туркина А. Г.[1], Шатохин Ю. В.[9], Савченко В. Г.[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва
[2] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
[3] ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург
[4] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
[5] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н. Ф. Владимирского», г. Москва
[6] Московский гематологический центр ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы
[7] ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград
[8] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск
[9] ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов

Working group: Melikyan A. L.[1], Kovrigina A. M.[1], Subortseva I. N.[1], Shuvaev V. A.[3]

Experts: Afanasiev B. V.[4], Ageeva T. A.[8], Baikov V. V.[4], Vinogradova O. Yu.[6], Golenkov A. K.[5], Gritsaev S. V.[3], Zaritskiy A. Yu.[2], Kaplanov K. D.[7], Lomaia E. G.[2], Martynkevich I. S.[3], Morozova E. V.[4], Pospelova T. I.[8], Sokolova M. A.[1], Sudarikov A. B.[1], Turkina A. G.[1], Shatokhin Yu. V.[9], Savchenko V. G.[1]

[1] National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation
[2] Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation
[4] R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantion, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[5] Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI» named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation
[6] Hematologic Moscow City Center of S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
[7] Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russian Federation
[8] Novosibirsk State Medical University of Federal Agency of Public Health and Social Development, Novosibirsk, Russian Federation
[9] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Резюме. Стремительное развитие гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В связи с этим по инициативе российского Национального гематологического общества (председатель — главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, д. м. н., профессор В. Г. Савченко) и исследовательской группы по изучению миелопролиферативных заболеваний разработаны Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний.

Целью рекомендаций является стандартизация диагностических и лечебных подходов в Российской Федерации.

Используемые методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины: Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных классическими Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями (ведущие специалисты 10 гематологических центров России); российский опыт ведения больных; диагностические критерии, утвержденные ВОЗ в 2017 г.; рекомендации Европейской организации по изучению и лечению лейкозов (European Leukemia Net, ELN); Национальной онкологической сети (NCCN) США; Международной рабочей группы по исследованию и терапии миелопролиферативных заболеваний (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment, IWG-MRT).

Проект клинических рекомендаций рассмотрен 11 ноября 2013 г. на заседании Экспертной группы по миелопролиферативным заболеваниям. В обсуждении принимали участие ведущие специалисты 10 гематологических центров России. Проект одобрен на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» 3 марта 2014 г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Ph-негативных МПЗ были утверждены на II конгрессе гематологов 12 апреля 2014 г. Клинические рекомендации являются динамическим документом. Обновление Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний осуществляется один раз в два года. В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации, одобренные на III Конгрессе гематологов России 15 апреля 2016 г. Данная редакция представляет собой обновленный вариант, одобренный на IV Конгрессе гематологов России 13 апреля 2018 г.

ABSTRACT

Abstract. Specialists-hematologists constantly need to update their knowledge in connection with the rapid development of hematology and the introduction of new methods of diagnosis and treatment into practice. Recommendations for the diagnosis and therapy of Rh-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, unclassified myeloproliferative disease, postpolycythemia and postthrombocytemic myelofibrosis) are developed by the research group for studies of myeloproliferative diseases at the initiative of the Russian National Hematological Society (Chairman: Prof. V. G. Savchenko, Chief Extraordinary Expert for Hematology of the Ministry of Health of Russia, Academician, Director General of the National Research Center for Hematology).

The aim of these recommendations is standardization of the diagnostic and therapeutic approaches in Russia. The methodological approaches are based on the recommendations of the Russian expert council (leading specialists of 10 hematological centers of the Russian Federation) for diagnosis and treatment of patients with classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms, Russian experience in management of patients and diagnostic criteria approved by WHO in 1017 and the recommendations of the European Leukemia NET (ELN), National Cancer Control Net (NCCN; USA), International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment (IWG-MRT).

The draft clinical guidelines were reviewed on November 11, 2013 at a meeting of the Expert Group on Myeloproliferative Diseases. The discussion was attended by leading experts of 10 hematology centers in Russia. The project was approved at the meeting of the Profile Commission on the specialty "Hematology" on March 3, 2014. At the II Congress of Hematology on April 12, 2014, clinical guidelines for the diagnosis and treatment of classical Ph-negative inventories were approved.

Clinical guidelines are a dynamic document. National Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of classic Ph-negative myeloproliferative diseases are updated once every two years. In 2017 clinical recommendations approved at the III Congress of Hematology of Russia on April 15, 2016 were published. This edition is an updated version approved at the IV Congress of Hematology of Russia on April 13, 2018.

The recommendations are intended for hematologists, chemotherapists, health administrators, medical students.

Key words: myeloproliferative neoplasms; polycythemia vera; essential thrombocythemia; primary myelofibrosis; *JAK2*V617F; *CALR*; *MPL*; prognosis; hydroxycarbamide; interferon-α; ruxolitinib; anagrelide

Рекомендации предназначены для онкогематологов, химиотерапевтов, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания; истинная полицитемия; эссенциальная тромбоцитемия; первичный миелофиброз; *JAK2V617F*; *CALR*; *MPL*; прогноз; гидроксикарбамид; интерферон α; руксолитиниб; анагрелид

Для корреспонденции: Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия.
Электронная почта: anoblood@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Шуваев В. А.: Компания «Новартис» — гонорар, консультант.
Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 15.08.2018
Принята к печати 24.12.2018

For correspondence: Melikyan Anait, MD, PhD, head of the scientific and clinical department of standardization of treatment methods, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: anoblood@mail.ru
Information about authors:
Melikyan A. L., http://orcid.org/0000-0002-2119-3775
Kovrigina A. M., http://orcid.org/0000-0002-1082-8659
Subortseva I. N., http://orcid.org/0000-0001-9045-8653
Shuvaev V. A., http://orcid.org/0000-0003-3536-0770
Afanasyev B. V., http://orcid.org/ 0000-0002-9607-0446
Ageeva T. A., http://orcid.org/0000-0003-2788-6668
Baikov V. V., http://orcid.org/0000-0002-9191-5091
Vinogradova O. Yu., https://orcid.org/0000-0002-1116-7880
Golenkov A. K., http://orcid.org/0000-0002-6523-9157
Gritsaev S. V., http://orcid.org/0000-0001-7586-4709
Zaritskiy A. Yu., http://orcid.org/0000-0001-7682-440X
Kaplanov K. D., http://orcid.org/0000-0001-6574-0518
Lomaia E. G., http://orcid.org/0000-0003-3290-7961
Martynkevich I. S., http://orcid.org/0000-0001-5958-0490
Morozova E. V., http://orcid.org/0000-0003-0752-0757
Pospelova T. I., http://orcid.org/0000-0002-5121-6018
Sokolova M. A., http://orcid.org/0000-0003-1682-7005
Sudarikov A. B., http://orcid.org/0000-0001-9463-9187
Turkina A. G., http://orcid.org/0000-0001-9947-2371
Shatokhin Yu. V., http://orcid.org/0000-0003-2246-2858
Financial disclosure. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. V. A. Shuvaev: Novartis — honoraria, advisory board.
Another authors declare no conflict of interest.
Received 15 Aug 2018
Accepted 24 Dec 2018

Список сокращений

Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БФ — бластная фаза
ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИФНα — интерферон-альфа
ИП — истинная полицитемия
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МДС — миелодиспластический синдром
МНО — международное нормализованное отношение
МПЗ — миелопролиферативное заболевание
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
ПМФ — первичный миелофиброз
Пост-ИП МФ — постполицитемический миелофиброз
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СЭ — спленэктомия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз
ХФ — хроническая фаза
ЭКГ — электрокардиография
ЭПО — эритропоэтин
ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия
DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) — динамическая международная шкала оценки прогноза
ELN (European Leukemia Net) — Европейская организация по изучению и лечению лейкозов
IPSET-thrombosis (The International Prognostic Score for ET) — международный прогностический индекс рисков тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии
IPSS (International Prognostic Scoring System) — международная шкала оценки прогноза

IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) — Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний

* — препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

Методология разработки клинических рекомендаций

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:
- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:
- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:
- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

1.2. Методология разработки рекомендаций

При отборе публикаций как источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась на предмет ее соответствия принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировали на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

Чтобы исключить влияние субъективных факторов, каждое исследование оценивали независимо как минимум два члена авторского коллектива. Различия в оценке обсуждали на совещаниях рабочей группы авторского коллектива.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл. 2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
- консенсус экспертов;
- оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (см. табл. 2).

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points — GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:
- внутренняя экспертная оценка;
- внешняя экспертная оценка.

Введение

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1, 2].

Истинная полицитемия (ИП) (синонимы: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F в гене *JAK2* или другой функционально сходной мутации.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) — клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным количеством крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (более 450 × 10^9/л), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

Первичный миелофиброз (ПМФ) (синонимы: хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы доказательств
Table 1. *Rating scheme for assessing the strength of evidence*

Уровень доказательств *The level of evidence*	Описание *Description*
1++	**Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематических ошибок** *High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials,or randomized controlled trials with a low risk of systematic errors*
1+	**Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования** *Qualitatively conducted meta-analyses, systematic reviews or randomized controlled trials*
1–	**Метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематических ошибок** *Meta-analyses, systematic reviews or randomized controlled studies with a high risk of systematic errors*
2++	**Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи** *High-quality systematic reviews of case—control or cohort studies with no or very low risk of mixing effects or systematic errors and a high probability of a causal interaction*
2+	**Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи** *Well-conducted case—control or cohort studies with a moderate risk of mixing effects or systematic errors and an average probability of a causal relationship*
2–	**Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи** *Case—control or cohort studies with a high risk of mixing effects or systematic errors and a mean probability of a causal interaction*
3	**Неаналитические исследования (описания случаев, серий случаев)** *Non-analytical studies (case descriptions, case series)*
4	**Мнение экспертов** *Expert opinion*

метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает *де novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкемической прогрессией, невысокой выживаемостью.

Миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое. Согласно рекомендациям ВОЗ (2008 г.) [3], данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Ph-негативных МПЗ. Чаще всего эту категорию используют при ранних стадиях заболевания (манифестация) — при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными, позволяющими верифицировать ту или иную нозологическую форму МПЗ; при бластной фазе (БФ) заболевания, без предшествующего анамнеза и установленного ранее варианта МПЗ; при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы. МПЗ неклассифицируемое не диагностируется: при объеме трепанобиоптата костного мозга, недостаточном для адекватного анализа; при отсутствии предоставленных врачами клинических и лабораторных данных; при наличии предшествующей терапии цитостатическими препаратами или колониестимулирующими факторами; при наличии реаранжировок генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, выявлении химерного гена *BCR-ABL1* [4].

Этиология и патогенез Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения за-

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки рекомендаций
Table 2. *Rating scheme for assessing recommendations*

Уровень доказательств *The level of evidence*	Описание *Description*
A	**Рекомендации основаны:** **по меньшей мере на одном метаанализе, систематическом обзоре или рандомизированном контролируемом исследовании, оцененном как 1++, напрямую применимом к целевой популяции и демонстрирующем устойчивость результатов** ***или*** **на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов** *Recommendations are based on:* *at least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled study, rated as 1++, directly applicable to the target population and demonstrating the sustainability of the results* *or* *a group of evidence including the results of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating the overall sustainability of the results*
B	**Рекомендации основаны:** **на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов** ***или*** **на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 1++ или 1+** *Recommendations are based:* *on a group of evidence, including the results of studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating the overall stability of the results* *or* *extrapolated data from studies rated as 1++ or 1+*
C	**Рекомендации основаны:** **на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов** ***или*** **на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2++** *Recommendations are based:* *on a group of evidence, including the results of studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating the overall sustainability of the results* *or* *extrapolated evidence from studies rated as 2++*
D	**Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4** ***или*** **на экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2+** *Recommendations are based on level 3 or 4 evidence* *or* *extrapolated evidence from studies rated as 2+*

болевания, где предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [5].

Обнаружение мутации V617F в гене *JAK2* в 2005 г. явилось значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных ИП выявляется мутация гена *JAK2*: в 96% случаев мутация *JAK2*V617F (экзон 14), в 2% случаев — мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [6]. При эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) мутация *JAK2*V617F выявляется в 55% случаев и примерно в 45—68% случаев обнаруживается при ПМФ. Мутация в экзоне 12 гена *JAK2* при ЭТ и ПМФ практически не встречается [7, 8].

Помимо мутаций гена *JAK2*, у больных МПЗ выявляют мутации и других генов. Мутации гена *MPL* встречаются в 4% случаев при ЭТ, в 8% случаев при ПМФ и редко — при ИП. При этом чаще всего встречаются мутации *MPL*W515L/K в экзоне 10 [8, 9]. Мутация *MPL*S505N выявляется как при ЭТ, так и при

наследственной тромбоцитемии [10]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [11, 12]. Выявлены более 36 разных видов мутаций этого гена, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутантный ген, обладали способностью цитокиннезависимого роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией белков сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription). У больных без мутаций генов *JAK2* и *MPL* мутации данного гена были выявлены в 67% случаев при ЭТ и в 88% — при ПМФ. Другие авторы также обнаружили очень высокую частоту мутаций гена *CALR* у больных МПЗ (в 70—84% случаев при отсутствии мутации гена *JAK2*). При этом мутации *CALR* были обнаружены в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме (МДС) и в единичных случаях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний не миелоидной природы мутации в данном гене выявлены не были [11, 12].

Мутации генов *JAK2*, *MPL*, *CALR* имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучают значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, пока не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностической значимости аллельной нагрузки *JAK2*V617F при ИП, ЭТ и ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз также требует изучения [13].

При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются также мутации и других генов: *TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *DNMT3A* и др. [5]. Ни одна из них не специфична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется.

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Известно, что моноциты и мегакариоциты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов: трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия (VEGF), ANG1, OPG, BMP4, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов — одна из причин развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [14].

Клональная пролиферация миелоидных клеток при Ph-негативных МПЗ может также сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитие миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены TGF-β, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста эндотелия (VEGF) [15]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может играть роль в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу $CD34^+$ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [16].

Эпидемиология

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость составляет: для ИП 0,4—2,8 случая на 100 000 населения, для ЭТ 0,38—1,7 случая на 100 000 населения; для ПМФ 0,1—1 случая на 100 000 населения [17]. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России отсутствуют. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость составляет: для ИП 0,5—1,15 (среднее — 0,83) случая на 100 000 населения; для ЭТ 0,6—2,1 (среднее — 1,3) случая на 100 000 населения; для ПМФ 0,72—1,56 (среднее — 1,06) случая на 100 000 населения [18].

Кодирование по МКБ-10:
D47.4 — первичный миелофиброз;
D45 — истинная полицитемия;
D47.3 — эссенциальная тромбоцитемия.

Классификация

В соответствии с классификацией ВОЗ (классификация 2008 г. и редакция 2016 г.) [3, 4] группа хронических МПЗ объединяет семь нозологических форм:
1. хронический миелоидный лейкоз BCR-ABL1$^+$;
2. хронический нейтрофильный лейкоз;
3. истинная полицитемия;
4. эссенциальная тромбоцитемия;
5. первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия);
6. хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный;
7. миелопролиферативное заболевание неклассифицированное [4].

В новой редакции классификации ВОЗ 2017 г. мастоцитоз больше не считается подгруппой МПЗ, так как заболевание характеризуется уникальными клиническими, морфологическими, патогенетическими признаками — от индолентного кожного заболевания до агрессивного тучноклеточного лейкоза. Теперь мастоцитоз является отдельной категорией болезней [4].

Истинная полицитемия

Клиническая картина

Плеторический синдром («плетора» — полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшным оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения — тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется кожным зудом, потливостью, слабостью, повышенной температурой тела, болями в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением обмена уратов, что проявляется мочекислым диатезом, образованием камней в почках, подагрой, подагрической полиартралгией. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезенки [1].

План обследования при диагностике истинной полицитемии

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, включая оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания) [1, 2, 20, 21];
- физикальный осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, осмотром состояния кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпацией печени и селезенки, оценкой состояния легких, сердца желудочно-кишечного тракта, почек [1, 2, 20, 21];
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора (гематокрит, количество ретикулоцитов, тромбоцитов, средние значения эритроцитарных индексов: средний объем эритроцита — MCV (Mean Corpuscular Volume), среднее содержание гемоглобина в эритроците — MCH (Mean Cell Hemoglobin), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration), ширина распределения эритроцитов по объему — RDW (Red Cell Distribution Width)); исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов; СОЭ [22];
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон [1, 2, 4];
- определение концентрации эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови [23];
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови посредством качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при отсутствии данной мутации — выявление мутации гена *JAK2* в экзоне 12 [22];
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с определением размеров печени, селезенки; УЗИ почек [1, 2, 20].

Расширенная диагностика при подтвержденной ИП:

- определение полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (при наличии тромбозов);
- коагулограмма: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, активности антитромбина III, протеина С, протеина S, D-димера, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, агрегация тромбоцитов с ристомицином, концентрация гомоцистеина (у больных группы высокого риска тромбогеморрагических осложнений);
- биохимический анализ крови: определяют концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов (у больных группы высокого риска тромботических осложнений, у пожилых больных, при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);
- исследование обмена железа: концентрации ферритина сыворотки, железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом (при содержании гемоглобина ниже референсных значений);
- фиброэзофагогастроскопия с оценкой состояния вен пищевода (чтобы исключить наличие варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- колоноскопия;
- УЗИ с допплерографией или компьютерная томография в сосудистом режиме органов брюшной полости, сосудов портальной системы, артерий почек;
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;

- стернальная пункция с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов;
- исследование функции внешнего дыхания;
- определение парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2);
- допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима—медиа);
- оценка сердечно-легочного статуса: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, (ЭхоКГ);
- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний (молодые больные в случае терапии интерфероном-альфа — ИФНα);
- общий анализ мочи (при заболеваниях мочеполовой системы).

Диагностические критерии истинной полицитемии

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г.) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (*уровень доказательности А*) [4]. Диагноз ИП может быть установлен при концентрации гемоглобина и гематокрите ниже диагностического порога. Это возможно у молодых больных при наличии дефицита железа (нормальная или даже сниженная концентрация гемоглобина при большом количестве эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита). Настороженность в отношении ИП необходима у больных с имеющимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в периферической крови. Существует также особая форма ИП — замаскированная/латентная ИП, при которой обнаруживают мутации гена *JAK2* и снижение концентрации ЭПО, но увеличение концентрации гемоглобина не наблюдается [24, 25]. В 2016 г. ВОЗ были предложены пересмотренные и дополненные критерии диагностики МПЗ, где морфологическое и гистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга является большим диагностическим критерием (табл. 3) [4, 26].

Прогноз

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбогеморрагических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП МФ) или прогрессии в острый миелоидный лекоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза составляет менее 10% [34, 4, 19]. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значимо увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в ОМЛ [19].

Таблица 3. Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2017 г.)
Table 3. *Diagnostic criteria for polycythemia vera (WHO 2017)*

Диагностические критерии *Diagnostic criteria*	Описание *Description*
Большие критерии *Major criteria*	**1. Концентрация гемоглобина > 165 г/л у мужчин, > 160 г/л у женщин или гематокрит > 49% у мужчин, > 48% у женщин.** **2. При биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.** **3. Мутация гена *JAK2* V617F или в экзоне 12** *1. Hemoglobin concentration > 165 g/L in men* *Hemoglobin concentration > 160 g/L in women* *or,* *Hematocrit > 49% in men* *Hematocrit > 48% in women* *or,* *increased red cell mass (RCM).* *2. Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size).* *3. Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation*
Малый критерий *Minor criterion*	**Концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений** *Subnormal serum erythropoietin level*
Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или первых двух больших и малого критерия *Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion*	

Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при истинной полицитемии

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, вносящих наибольший вклад в смертность и частоту инвалидизации, связанные с заболеванием. По результатам когортных исследований, наиболее устойчивыми факторами риска тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [27, 28]. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (табл. 4) (*уровень доказательности B*).

Таким образом, возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) являются основными критериями для стратификации больных ИП на 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 сердечно-сосудистых факторов риска) [27, 28].

Гипертромбоцитоз (более 1000 × 10^9/л) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [29].

Для оценки общей выживаемости больных ИП в 2013 г. была предложена прогностическая система, где неблагоприятные прогностические факторы оценивали в баллах:
- возраст старше 67 лет (5 баллов);
- возраст от 57 до 66 лет (2 балла);
- количество лейкоцитов не менее 15 × 10^9/л (1 балл);
- венозные тромбозы (1 балл).

Таблица 4. Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при ИП
Table 4. *Stratification of the risk of thrombohemorrhagic complications with PV*

Категория риска *Risk category*	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе *Age over 60 years and/or anamnesis of thromboses*	Сердечно-сосудистые факторы риска *Cardiovascular risk factors*
Низкий *Low risk*	—	—
Промежуточный *Intermediate risk*	—	+
Высокий *High risk*	+	+/—

По сумме баллов всех больных делят на 3 группы: низкий риск (0 баллов), промежуточный риск (1 или 2 балла), высокий риск (3 балла и более). Между группами выявлены различия в выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 27,8 года для больных из группы низкого риска, 18,9 года — из группы промежуточного и 10,7 года для больных из группы высокого риска [30, 31].

Лечение истинной полицитемии

Определение тактики терапии при истинной полицитемии

Цели терапии ИП *(уровень доказательности D)*:
- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);
- сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и пост-ИП МФ;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 2, 19, 32].

Методы терапевтического воздействия при ИП [1, 2, 19, 32].
- Профилактика тромботических осложнений:
  - антиагреганты: ацетилсалициловая кислота* (40—325 мг/сут), клопидогрел* (75 мг/сут), тикагрелор (90 мг/сут).
- Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов:
  - гемоэксфузии (кровопускания);
  - эритроцитаферез (ручной или аппаратный).
- Циторедуктивная терапия:
  - гидроксикарбамид*, 10—30 мг/кг/сут;
  - ИФНα*, 1,5—5 млн МЕ 3 раза в неделю;
  - пегилированный ИФНα (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b*), 45—160 мкг 1 раз в неделю;
  - руксолитиниб*;
  - бусульфан*.
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).
- Профилактика (контроль факторов риска) и лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммированные рекомендации по лечению истинной полицитемии (уровень доказательности C)

1. Для всех больных.
- Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40—45%.
- Препараты ацетилсалициловой кислоты* (40—325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел* (75 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор (90 мг/сут).

- Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация артериального давления, нормализации концентраций холестерина и глюкозы, нормализация массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
- При гиперурикемии (в том числе при отсутствии симптомов) применяют аллопуринол* в дозе 100—300 мг/сут; препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в сыворотке крови.
- Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты*. В качестве симптоматического лечения применяют H_1- или H_2-антагонисты гистамина, противоэпилептические препараты (прегабалин*), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид*, препараты ИФНα*, пегилированного ИФНα (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b*) или руксолитиниб*).
- Плановые хирургические вмешательства, в том числе стоматологические, должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов; при необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

2. Для больных группы низкого риска тромбогеморрагических осложнений.

Циторедуктивная терапия показана в случаях:
- плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
- при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоэксфузий чаще чем 1 раз в 3 месяца);
- симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари);
- признаках прогрессирования заболевания (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

3. Для больных из группы промежуточного и высокого риска тромбогеморрагических осложнений.

Циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного (табл. 5).

Переход на последующую линию терапии показан в случае неэффективности проводимой терапии или ее непереносимости. В 2009 г. Европейской организацией по изучению и лечению лейкозов — *European Leukemia Net* (ELN) были предложены критерии непереносимости гидроксикарбамида* и резистентности к препарату [33]. Данные критерии рекомендованы для использования в рамках клинических исследований, но представляется целесообразным их применение и в клинической практике.

Критерии резистентности/непереносимости гидроксикарбамида* у больных ИП [32]:
- необходимость кровопусканий для поддержания гематокрита до 45% после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут

ИЛИ

- неконтролируемая миелопролиферация (количество тромбоцитов более 400 × 10^9/л)

И

- количество лейкоцитов крови более 10 × 10^9/л после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут

ИЛИ

- невозможность редуцировать массивную спленомегалию (край селезенки более чем на 10 см ниже реберной дуги при пальпации)

ИЛИ

- невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией, после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут

ИЛИ

- абсолютное количество нейтрофилов менее 1,0 × 10^9/л, или количество тромбоцитов менее 100 × 10^9/л,

Таблица 5. Выбор циторедуктивной терапии с учетом возраста больного
Table 5. *The choice of cytoreductive therapy, taking into account the age of the patient*

Возраст больного *Age of the patient*	Первая линия *First line*	Вторая линия *Second line*	Третья линия *Third line*
< 50 лет *< 50 years*	**ИФНα или гидроксикарбамид*** *Interferon or hydroxycarbamide**	**Гидроксикарбамид*** *Hydroxycarbamide**	**Руксолитиниб*** *Ruxolitinib**
50—70 лет *50—70 years*	**Гидроксикарбамид*** *Hydroxycarbamide**	**Руксолитиниб* или интерферон** *Ruxolitinib* or interferon*	**Интерферон или руксолитиниб*** *Interferon or ruxolitinib**
≥ 70 лет *≥ 70 years*	**Гидроксикарбамид*, бусульфан*** *Hydroxycarbamide*, busulfan**	**Бусульфан*, гидроксикарбамид*** *Busulfan*, hydroxycarbamide**	**Руксолитиниб*** *Ruxolitinib**

или концентрация гемоглобина менее 100 г/л при минимальной дозе гидроксикарбамида*, необходимой для достижения полного или частичного ответа

ИЛИ

- язвенное поражение кожи голеней или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом* (изменения кожи и слизистых, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пневмонит, лихорадка) при любой дозе препарата.

В настоящее время нет четких критериев эффективности (целевые показатели ответа и сроки их достижения) ИФНα*, бусульфана* и руксолитиниба*. Разработаны критерии гематологического, молекулярно-генетического и морфологического ответов, но их использование рекомендовано в рамках клинических исследований для унифицирования интерпретации полученных результатов. Критерии резистентности к ИФНα, пегилированному ИФНα (цепэгинтерферон α-2b*) и руксолитинибу*: отсутствие полного гематологического ответа при максимально переносимой дозе препарата через 6 месяцев лечения (уровень доказательности D) [1, 2].

Кровопускания

Кровопускание можно проводить методом венепункции или венесекции, т. е. путем разреза вены. Его проводят в стерильных условиях, обычно в процедурном кабинете. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением артериального давления, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов, особенно у пожилых людей. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250—500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида либо с предварительной в/в капельной инфузией объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания. Для уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии можно также в/в вводить 5000 ЕД гепарина натрия*. Кровопускания проводятся через день, пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией — дважды в неделю (либо уменьшают объем крови, удаляемой во время процедуры). Основной целью лечения является поддержание гематокрита в пределах 40—45%. При принятии решения о сеансах кровопусканий концентрацию гемоглобина не учитывают [27].

Альтернативой кровопусканиям является проведение аппаратного электроцитафереза.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты* составляет 40—325 мг/сут.

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты* являются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, «аспириновая триада», наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Рейе, детский возраст (до 15 лет — риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией вследствие вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим салицилатам. Относительное противопоказание — тромбоцитоз более 1500 × 10^9/л по причине повышенного риска кровотечений.

В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [34]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты*, установленное по результатам лабораторных тестов.

В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность больных к приему препарата, лекарственные взаимодействия, слишком низкие дозы препарата, снижение его биодоступности, нарушение регуляции альтернативных (не тромбоцитарных) путей продукции тромбоксана, ускоренное обновление тромбоцитов. Истинная устойчивость к ацетилсалициловой кислоте может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеинов GPIIb/IIIa, GPIba, GPVI, рецепторов P2Y1, P2Y12 к аденозиндифосфату.

Одной из причин ложной резистентности к ацетилсалициловой кислоте является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм. При использовании низких (75—150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда больных.

При непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к приему препаратов ацетилсалициловой кислоты* назначают клопидогрел* (75 мг/сут), а в случае неэффективности клопидогрела — тикагрелор [34].

Гидроксикарбамид*

Гидроксикарбамид* может быть рекомендован в качестве терапии 1-й линии у больных ИП любого воз-

раста. Однако из-за наличия данных о возможном лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых больных, а также у беременных применение гидроксикарбамида* в 1-й линии терапии ограничено [1, 2, 19, 21].

Интерферон α*

Препараты ИФНα* являются эффективным средством терапии ИП, у части больных может быть получен молекулярный ответ. Однако широкое применение ИФНα* ограничено его плохой переносимостью [35, 36].

Пегилированный интерферон α

В литературе есть много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного интерферона α (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b) [37—39].

Лечение рекомбинантным интерфероном имеет ряд преимуществ в сравнении с химиотерапией. Одно из главных преимуществ состоит в том, что данный подход позволяет воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, о чем свидетельствует снижение аллельной нагрузки *JAK2* [37—39].

В ходе проводимого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и «ФГБУ НМИЦ им. Алмазова» клинического исследования показано, что терапия цепэгинтерфероном α-2b позволяет получить полный клинико-гематологический ответ у 55% больных (6 больных). Во всех случаях проводимая терапия привела к отсутствию необходимости в кровопусканиях. Снижение аллельной нагрузки *JAK2*V617F было зарегистрировано при терапии как цепэгинтерфероном α-2b, так и гидроксикарбамидом* и препаратами рекомбинантного ИФНα.

Определена и обоснована терапевтическая доза цепэгинтерферона α-2b у больных МПЗ. Цепэгинтерферон α-2b в качестве пегилирующей основы имеет полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа. Благодаря меньшему размеру молекулы цепэгинтерферон α-2b лучше проникает в организм и потому обладает большим объемом распределения. Целесообразен индивидуальный подбор дозы препарата в зависимости от массы тела [40, 41].

Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости. По безопасности, переносимости, эффективности он сопоставим с традиционными режимами терапии. Полученные нами данные позволяют рекомендовать цепэгинтерферон α-2b в качестве терапии первой линии у больных ИП и ЭТ моложе 65 лет при отсутствии противопоказаний. Наиболее значимые из них включают в себя депрессии, аутоиммунные заболевания и периферическую нейропатию в анамнезе [40, 41].

Однако препараты пегилированного ИФНα не зарегистрированы для лечения МПЗ.

Руксолитиниб*

Руксолитиниб* показан для лечения больных ИП, резистентных к терапии гидроксикарбамидом* или при ее непереносимости. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в сутки. При снижении концентрации гемоглобина ниже 120 г/л следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. При снижении концентрации гемоглобина ниже 100 г/л рекомендовано уменьшение дозы. Если концентрация гемоглобина ниже 80 г/л, лечение руксолитинибом* должно быть приостановлено. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется его терапевтический эффект [19, 32].

Бусульфан*

Бусульфан* является цитостатическим препаратом алкилирующего действия и позволяет эффективно контролировать заболевание. Однако его длительный прием повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный ОМЛ [1, 19, 20]. Бусульфан* следует назначать больным старше 70 лет, которые не переносят гидроксикарбамид*, ИФНα*. Препарат назначают по 2—4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг (уровень доказательности D).

Возмещение дефицита железа

В случае дефицита железа, вызванного кровопусканием/электроцитаферезом или анемией, развившейся вследствие кровотечений, в исключительных случаях можно рассматривать необходимость терапии препаратами железа. Данную терапию следует проводить при постоянном мониторинге показателей гемограммы [1, 2].

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии

Для оценки эффективности терапии обязательным является мониторинг клинико-гематологических показателей (динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, оценка размеров селезенки и печени). Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 6. При необходимости (наличие осложнений и пр.) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Ответ на терапию определяется как полный, частичный или отсутствие ответа [42] (табл. 7). У части больных при лечении препаратами ИФНα* или ингибиторами *JAK2* (руксолитиниб*) может быть достигнут и молекулярный ответ (табл. 8). Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (не менее 2 лет) гематологической и молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии.

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании ис-

Таблица 6. Частота обследования больных ИП
Table 6. *The frequency of the dynamic examination of patients with PV*

Исследование *Study*	Периодичность *Monitoring frequency*
Общий анализ крови с определением гематокрита и подсчетом лейкоцитарной формулы *Complete blood count with hematocrit determination, leukocyte count*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от количества тромбоцитов** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months or more often in accordance with the level of platelets*
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота *Biochemical indicators: bilirubin, AST, ALT, LDH, uric acid*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months with cytoreductive therapy*
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген *Coagulogram: PTT, TT, INR, fibrinogen*	**На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1—3 мес** *At the time of diagnosis, in the presence of thromboses and anticoagulant therapy 1 time in 1—3 months*
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока *Ultrasound examination of the abdominal cavity with the determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год** *At the time of diagnosis, then at least 1 time per year*
Стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием *Sternal puncture with myelogram counting and cytogenetic research*	**При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессии заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, появление спленомегалии)** *When a diagnosis is established, then when signs appear that indicate progression of the disease (anemia, development of leukocytosis, a shift to the left in the leukocyte formula, increased serum LDH, splenomegaly)*
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза *Bone marrow trepanobiopsy with histological examination and histological evaluation of the degree of fibrosis*	

следования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводят 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, наличия признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

Эссенциальная тромбоцитемия

Клиническая картина

У больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) могут наблюдаться симптомы общего характера — утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные нарушения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отеком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головные боли, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрени. Тромбоэмболия — наиболее распространенное и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности крупных сосудов брюшной полости (воротной вены и ее ветвей, селезеночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Геморрагические осложнения — кровотечения. Во время беременности отмечается повышенная частота спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода [1, 2, 4, 20].

План обследования при диагностике эссенциальной тромбоцитемии

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза (стойкий тромбоцитоз в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и особенно у лиц молодого возраста) и жалоб (жалобы на жжение, парестезии и боли в пальцах кистей и стоп, нарушение зрения, перемежающуюся хромоту, приапизм, кровотечения при минимальных травмах, экстракции зубов), оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр — оценка окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, пищеварительного тракта, почек;

Таблица 7. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП
Table 7. *Criteria for clinical and hematological response in the treatment of PV*

Критерий *Criteria*	Описание *Definition*
Полная ремиссия *Complete remission*	
A	**Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение конституциональных симптомов, И** *Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement AND*
B	**Длительная* ремиссия показателей периферической крови, определяемая как гематокрит ниже 45% без потребности в кровопусканиях; количество тромбоцитов ≤ 400 × 10^9/л, количество лейкоцитов < 10 × 10^9/л, И** *Durable* peripheral blood count remission, defined as Ht lower than 45% without phlebotomies; platelet count ≤400 × 10^9/L, WBC count <10 × 10^9/L, AND*
C	**Без прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события И** *Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND*
D	**Гистологическая костномозговая ремиссия определяется как наличие нормоклеточного костного мозга и исчезновение панмиелоза, а также отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени** *Bone marrow histological remission defined as the presence of age-adjusted normocellularity and disappearance of trilinear hyperplasia, and absence of > grade 1 reticulin fibrosis*
Частичная ремиссия *Partial remission*	
A	**Длительное* разрешение связанных с заболеванием признаков, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение конституциональных симптомов, И** *Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement AND*
B	**Длительная* гематологическая ремиссия, определяемая как гематокрит ниже 45% без потребности в кровопусканиях; количество тромбоцитов ≤ 400 × 10^9/л, количество лейкоцитов < 10 × 10^9/л, И** *Durable* peripheral blood count remission, defined as Ht lower than 45% without phlebotomies; platelet count ≤400 × 10^9/L, WBC count <10 × 10^9/L, AND*
C	**Без прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события И** *Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND*
D	**Без гистологической ремиссии костного мозга — сохраняется панмиелоз** *Without bone marrow histological remission defined as persistence of trilinear hyperplasia*
Отсутствие ответа *No response*	
	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии *Any response that does not satisfy partial remission*
Прогрессия *Progression*	
	Трансформация заболевания в пост-ИП миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз *Transformation into post-PV myelofibrosis, myelodysplastic syndrome or acute leukemia*

*** Продолжительность ответа не менее 12 недель.**
** Lasting at least 12 weeks.*

- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора и с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом формулы влево, патология размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов) и определением СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии определение мутаций генов *CALR*, *MPL*);
- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Таблица 8. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП
Table 8. *Evaluation of the molecular response in the treatment of PV*

Тип ответа *Type of response*	Определение *Definition*
Полный ответ *Complete response*	**Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (*JAK2V617F* и пр.) до уровня, не поддающегося определению** *Reducing the allelic load of the molecular marker (JAK2V617F, etc.) to a level that cannot be determined*
Частичный ответ — может применяться только для больных с аллельной нагрузкой > 10% при первоначальном исследовании *Partial response. Can only be used for patients with an allelic load level of > 10% during the initial study*	**Снижение ≥ 50% от уровня при первоначальном исследовании у больных с аллельной нагрузкой < 50% при первоначальном исследовании либо снижение ≥ 25% от значений при первоначальном исследовании у больных с аллельной нагрузкой > 50% при первоначальном исследовании** *A decrease of ≥ 50% of the level in the initial study in patients with an allele load level of < 50% during the initial study or a decrease of ≥ 25% of the level in the initial study in patients with an allele load level of > 50% in the initial study*
Отсутствие ответа *No response*	**Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу** *Any answer that does not correspond to a full or partial answer*

Таблица 9. Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии (ВОЗ 2017 г.)
Table 9. *Diagnostic criteria for essential thrombocythemia (WHO 2017)*

Критерий *Criteria*	Описание *Definition*
Большие критерии *Major criteria*	**1. Количество тромбоцитов ≥ 450 × 10^9/л.** **2. Морфологические особенности трепанобиопта костного мозга: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с ростом числа увеличенных, зрелых мегакариоцитов с гиперлобулированными ядрами. Нет значительного увеличения или левого сдвига в гранулопоэзе или эритропоэзе, и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон.** **3. Нет критериев ВОЗ для BCR-ABL1-позитивного ХМЛ, ИП, ПМФ, миелодиспластических синдромов или других миелоидных новообразований.** **4. Наличие мутации *JAK2*, *CALR* или *MPL*** *1. Platelet count ≥ 450 × 10^9/L.* *2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers.* *3. Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1 positive CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms.* *4. Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation*
Малый критерий *Minor criterion*	**Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза** *Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis*

Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев или первых трех основных критериев и малого критерия.
Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion.

Расширенная диагностика при подтвержденной ЭТ:

- определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B_{12}, ЭПО;
- ПЦР-исследование (качественное) на наличие химерного гена *BCR-ABL1* (транскрипты p210, p190);
- стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
- стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов;
- коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена — при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин при на-

личии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий для определения показаний и объема антикоагулянтной терапии;
- консультация сосудистого хирурга;
- допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима—медиа) [43, 44];
- оценка состояния сердечно-сосудистой и легочной систем (ЭКГ, ЭхоКГ) в случае терапии анагрелидом;
- фиброэзофагогастродуоденоскопия с оценкой состояния вен пищевода, колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- серологические тесты для диагностики ревматических заболеваний (у молодых больных в случае терапии препаратами ИФНα*).

Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии

Диагноз ЭТ должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (*уровень доказательности А*) (табл. 9) [4].

Прогноз

Общая выживаемость при ЭТ ниже по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 месяцев. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни, при ЭТ является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5% при продолжительности заболевания 5 лет и 14% при продолжительности 10 лет [1—4]. При анализе выборки больных ЭТ Санкт-Петербурга расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 месяц). В данной группе больных при анализе данных за 10 лет частота развития тромботических осложнений составила 31% [20].

При длительном течении заболевания возможен переход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз — у 3—10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6—30% больных при продолжительности заболевания свыше 10 лет. Прогрессирование заболевания с исходом в БФ наблюдается в 1—2,5% случаев в течение первых 10 лет заболевания и в 5—8% случаев при длительности заболевания более 10 лет [3, 20, 21].

Стратификация риска тромботических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии

Стратификация риска у больных ЭТ, как и у больных ИП, необходима для оценки вероятности тромботических осложнений. На основании данных международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при ЭТ (The International Prognostic Score for ET — IPSET-thrombosis) (*уровень доказательности В*) [45]. Признаки и соответствующая балльная оценка представлены в табл. 10.

Таблица 10. Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ (2012 г.) при ЭТ (IPSET-thrombosis) [42]
Table 10. *WHO International Prognostic Score of Thromboses (2012) for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis)*

Фактор риска *Risk factor*	Отношение рисков *Hazard ratio*	Балл *Score*
Возраст старше 60 лет *Age > 60 years*	1,50	1
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний *Cardiovascular risk factors*	1,56	1
Тромбозы в анамнезе *Previous thromboses*	1,93	2
Мутация JAK2V617F *JAK2V617F*	2,04	2

Суммарное количество баллов: 0 или 1 балл — низкий риск; 2 балла — промежуточный риск; 3 балла и более — высокий риск.
Low risk implies a score = 0—1; intermediate risk, score = 2; and high risk, score ≥ 3.

Лечение эссенциальной тромбоцитемии

Определение тактики терапии при ЭТ

Цели терапии ЭТ *(уровень доказательности D)*:
- предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;
- минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ЭТ МФ или ОМЛ;
- контролировать симптомы интоксикации;
- предупредить осложнения в случае беременности, хирургических манипуляций.

Целевое количество тромбоцитов составляет от 150 до 400 × 10^9/л [1, 2, 19].

Методы терапевтического воздействия при ЭТ.
- Профилактика тромботических осложнений:
  - ацетилсалициловая кислота* (40—325 мг/сут), клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500—750 мг/сут).
- Циторедуктивная терапия:
  - цитостатики: гидроксикарбамид* (10—30 мг/кг/сут);
  - ИФНα* (1,5—5 млн МЕ 3 раза в неделю);
  - пегилированный ИФНα (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b*), 45—160 мкг 1 раз в неделю;
  - анагрелид (2—10 мг/сут).
- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Суммированные рекомендации при ЭТ (уровень доказательности С):

1. Для всех больных:

- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);
- препараты ацетилсалициловой кислоты* (40—325 мг/сут), при резистентности к ним и/или их непереносимости показано назначение других дезагрегантов — клопидогрел* (75 мг/сут), тиклопидин (500—750 мг/сут);
- плановые хирургические вмешательства, в том числе стоматологические, должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.

2. Для больных группы низкого риска — наблюдение.

Циторедуктивная терапия показана в следующих случаях:

- тромбоцитоз более 1500 × 10^9/л;
- перед плановыми хирургическими вмешательствами;
- прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов более чем на 300 × 10^9/л за 3 месяца, появление спленомегалии, появление симптомов общего характера);
- осложнения (тромбоз или кровотечение).

3. Для больных группы промежуточного риска (выбор препарата определяется возрастом больного):

- возраст до 60 лет: 1-я линия терапии — наблюдение, ИФНα* и/или анагрелид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамид* и/или анагрелид;
- возраст более 60 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид*; 2-я линия терапии — анагрелид и/или ИФНα*.

4. Для больных группы высокого риска:

- возраст до 40 лет: 1-я линия терапии — ИФНα* и/или анагрелид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамид*;
- возраст более 40 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид*; 2-я линия терапии — анагрелид и/или ИФНα*.

Комбинированная терапия (гидроксикарбамид* + анагрелид, гидроксикарбамид* + ИФНα*) может стать альтернативой в качестве терапии 2-й линии у больных, если при монотерапии развиваются побочные эффекты, не позволяющие принимать препарат в дозе, достаточной для контроля количества тромбоцитов.

Препараты ацетилсалициловой кислоты*

В ретроспективном исследовании с включением больных ЭТ с сердечно-сосудистыми факторами риска использование препаратов ацетилсалициловой кислоты* явилось эффективным методом профилактики венозных и артериальных тромбозов [46]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты* эффективны как средство профилактики микроциркуляторных нарушений (головная боль, головокружение, преходящие неврологические нарушения, шум в ушах, атипичные боли за грудиной, парестезии, эритромелалгия) [47].

Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты* совместно с анагрелидом требует осторожности из-за повышенного риска кровотечений и не может быть рекомендовано больным с кровотечениями в анамнезе.

Гидроксикарбамид*

Терапевтический эффект гидроксикарбамида* заключается в уменьшении выраженности тромбоцитоза, профилактике тромботических осложнений. В исследовании PT-1 показана более высокая эффективность гидроксикарбамида* в сравнении с анагрелидом при профилактике артериальных тромбозов [48, 49]. Определенные опасения вызывает возможный лейкозогенный эффект при длительном применении, в связи с чем гидроксикарбамид* в 1-й линии терапии молодым больным с ожидаемой высокой продолжительностью жизни следует назначать с осторожностью.

Гидроксикарбамид* рекомендуется как препарат выбора при терапии 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском развития тромбозов старше 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском развития тромбозов старше 40 лет *(уровень доказательности В)*.

Гидроксикарбамид* не следует применять в первом и втором триместрах беременности или в случае планирования беременности.

Критерии резистентности к гидроксикарбамиду*/непереносимости гидроксикарбамида у больных ЭТ определены ELN в 2009 г. [33]:

- Количество тромбоцитов более 600 × 10^9/л после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом* в дозе 2000 мг/сут (2500 мг/сут у больных с массой тела более 80 кг)

ИЛИ

- Количество тромбоцитов более 400 × 10^9/л, количество лейкоцитов менее 2,5 × 10^9/л при любой дозе гидроксикарбамида*

ИЛИ

- Количество тромбоцитов более 400 × 10^9/л, количество гемоглобина менее 100 г/л при любой дозе гидроксикарбамида*

ИЛИ

- Язвы на коже голеней или другая токсичность, опосредованная гидроксикарбамидом*, при любой ее дозе
- Лихорадка, вызванная приемом гидроксикарбамида*.

Препараты ИФНα*

ИФНα* рекомендуется как препарат выбора при терапии 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском тромбозов в возрасте до 60 лет и у больных с высоким риском тромбозов в возрасте до 40 лет. ИФНα* является предпочтительным препаратом 1-й линии у молодых больных. Его можно применять и у больных старше 60 лет при резистентности к гидроксикарбамиду* и/или в качестве терапии 2-й линии (уровень доказательности С).

Пегилированный ИФНα

В литературе имеется много сообщений об эффективности при МПЗ пегилированного ИФНα (пэгинтерферон α-2a, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b) [37—41].

Анагрелид

Анагрелид ингибирует функцию тромбоцитов, подавляя фосфодиэстеразу типа 3 с последующим увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата, реорганизацией цитоскелета, активацией фибриногена. Анагрелид обладает способностью влиять на функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект), но уже при низких дозах вызывает уменьшение количества тромбоцитов [50]. Препарат следует назначать только после кардиологического обследования. У больных ишемической болезнью сердца лечение начинают только после оценки соотношения пользы и возможного риска. Препарат не следует принимать вместе с кофе.

Рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 1 мг или 0,5 мг 2 раза в сутки; ее увеличивают каждые 5—7 дней на 0,5 мг до тех пор, пока количество тромбоцитов не снизится. Средняя суточная доза составляет 2 мг. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества тромбоцитов ниже 600 × 10^9/л, а в идеале — на уровне нормальных показателей.

Большинство побочных эффектов анагрелида являются дозозависимыми, слабо выражены, преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Чаще всего отмечаются головная боль, тахикардия, гиперволемия, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижается при продолжении терапии [50, 19].

Показаниями к назначению анагрелида являются: терапия 1-й линии у больных ЭТ с промежуточным риском тромбозов в возрасте до 60 лет и у больных с высоким риском тромбозов в возрасте до 40 лет; терапия 2-й линии у других категорий больных с проме-

Таблица 11. Частота обследования больных ЭТ
Table 11. *Frequency of dynamic examination of patients with ET*

Исследование *Study*	Периодичность *Monitoring frequency*
Общий анализ крови, развернутый *Complete blood count with hematocrit determination, leukocyte count*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от количества тромбоцитов** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months or more often in accordance with the concentration of platelets*
Биохимические показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота *Biochemical indicators: bilirubin, AST, ALT, LDH, uric acid*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months with cytoreductive therapy*
Коагулограмма: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, фибриноген *Coagulation profile: PTT, TT, INR, fibrinogen*	**На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами 1 раз в 1—3 мес** *At the time of diagnosis, in the presence of thromboses and anticoagulant therapy 1 time in 1—3 months*
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока *Ultrasound examination of the abdominal cavity with the determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год** *At the time of diagnosis, then at least 1 time per year*
Стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием *Sternal puncture with myelogram counting and cytogenetic research*	**При установлении диагноза, далее при появлении признаков, свидетельствующих о прогрессировании заболевания (анемия, развитие лейкоцитоза, сдвига влево в лейкоцитарной формуле, повышение активности сывороточной ЛДГ, появление спленомегалии)** *When a diagnosis is established, then when signs appear that indicate the progression of the disease (anemia, development of leukocytosis, a shift to the left in the leukocyte formula, increased serum LDH, splenomegaly)*
Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и гистологической оценкой степени фиброза *Bone marrow trepanobiopsy with histological examination and histological evaluation of the degree of fibrosis*	

Таблица 12. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ЭТ
Table 12. *Criteria for clinical and hematological response in the treatment of ET*

Критерий *Criteria*	Описание *Definition*
Полная ремиссия *Complete remission*	
A	**Длительное* разрешение связанных с болезнью симптомов, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, значительное улучшение симптомов, И** *Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement, AND*
B	**Длительная* нормализация показателей периферической крови, определяемая как: количество тромбоцитов ≤ 400 × 10^9/л, количество лейкоцитов < 10 × 10^9/л, отсутствие лейкоэритробластоза, И** *Durable* peripheral blood count remission, defined as: platelet count ≤ 400 × 10^9/L, WBC count < 10 × 10^9/L, absence of leukoerythroblastosis, AND*
C	**Без признаков прогрессии заболевания и отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических событий И** *Without signs of progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic events, AND*
D	**Гистологическая ремиссия костного мозга, определяемая как исчезновение гиперплазии мегакариоцитов и отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени** *Bone marrow histological remission defined as disappearance of megakaryocyte hyperplasia and absence of > grade 1 reticulin fibrosis*
Частичная ремиссия *Partial remission*	
A	**Длительное* разрешение связанных с болезнью симптомов, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, значительное улучшение симптомов, И** *Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, and large symptoms improvement, AND*
B	**Длительная* нормализация показателей периферической крови, определяемая как: количество тромбоцитов ≤ 400 × 10^9/л, количество лейкоцитов < 10 × 10^9/л, отсутствие лейкоэритробластоза, И** *Durable* peripheral blood count remission, defined as: platelet count ≤ 400 × 10^9/L, WBC count <10 × 10^9/L, absence of leukoerythroblastosis, AND*
C	**Без признаков прогрессии заболевания и отсутствие каких-либо геморрагических или тромботических событий И** *Without signs of progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic events, AND*
D	**Без гистологической ремиссии костного мозга, определяемой как сохранение гиперплазии мегакариоцитов** *Without bone marrow histological remission, defined as the persistence of megakaryocyte hyperplasia*
Отсутствие ответа *No response*	
	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии *Any response that does not satisfy partial remission*
Прогрессия *Progression*	
	Трансформация заболевания в пост-ИП миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый лейкоз *Transformation into PV, post-ET myelofibrosis, myelodysplastic syndrome or acute leukemia*

*** Продолжительность ответа не менее 12 недель.**
** Lasting at least 12 weeks.*

жуточным и высоким риском тромбозов (*уровень доказательности B*) [1, 2, 19, 20].

Мониторинг ответа при лечении больных эссенциальной тромбоцитемией

Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах разных методов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 11. При необходимости (наличие осложнений и другие факторы) клинический и лабораторный контроль может быть более частым [1, 2].

Тактика ведения больных в настоящее время зависит только от клинико-гематологического ответа на те-

рапию (табл. 12). У части больных при лечении препаратами ИФНα* может быть достигнут и молекулярный ответ. Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (вероятно, не менее 2 лет) гематологической и молекулярной ремиссии можно попробовать снизить дозу или отменить циторедуктивную терапию. В настоящее время нет однозначных рекомендаций по контролю эффективности лечения на основании исследования костномозгового кроветворения. В рамках клинических исследований гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга проводится 1 раз в год для оценки изменения степени фиброза, выявления признаков патоморфоза/дисплазии различных ростков миелопоэза [1, 2].

Трансформация истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз

Клинически трансформация в миелофиброз проявляется снижением количества клеточных элементов крови (часто наблюдается анемия), появлением «левого сдвига» гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением размеров селезенки, что обусловлено появлением экстрамедуллярного миелопоэза.

Морфологически имеется сходство между пост-ИП МФ и ПМФ. К отличительным признакам пост-ИП МФ следует отнести редкость формирования плотных кластеров мегакариоцитов, отсутствие уродливых гиперхромных/атипичных форм и гиперсегментацию ядер преимущественно разрозненно расположенных мегакариоцитов среди ретикулиновой и коллагеновой стромы. Клетки с нарушениями ядерно-цитоплазматического соотношения с крупными гиперхромными гиполобулярными ядрами (с незрелой морфологией) немногочисленны.

При наличии в гемограмме или миелограмме более 20% клеток с бластной морфологией диагностируется БФ. При наличии в гемограмме более 10%, но менее 20% бластных клеток — фаза акселерации [3, 4].

К прогрессии/трансформации ИП следует относить появление МДС-подобных морфологических признаков (возможна трансформация в МДС), появление нейтрофилеза (по типу хронического нейтрофильного лейкоза), выраженного моноцитоза и МДС/МПЗ-подобных признаков (по типу хронического миеломоноцитарного лейкоза) [4].

Международной рабочей группой по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний (The International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment — IWG-MRT) разработаны критерии для установления диагноза пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ [3, 4].

Обязательные критерии:

1. Первично диагностированная согласно критериям ВОЗ ЭТ или ИП.
2. Фиброз костного мозга MF 2—3 по Европейской системе градации.

Дополнительные критерии:

1. Анемия или снижение концентрации гемоглобина не менее чем на 20 г/л от исходной.
2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови.
3. Увеличение размеров селезенки (пальпируемая селезенка более чем на 5 см выступает за край реберной дуги).
4. Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови.
5. Появление конституциональных симптомов.

Для установления диагноза пост-ИП МФ или пост-ЭТ МФ необходимо наличие двух обязательных и как минимум двух дополнительных критериев.

При выявлении трансформации в пост-ИП, пост-ЭТ МФ тактика ведения больного такая же, как при ПМФ.

Первичный миелофиброз

Фазы первичного миелофиброза

В клиническом течении ПМФ выделяют две фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ) и терминальную фазу бластной трансформации, или БФ.

ХФ является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (более 90%) впервые выявленных больных. Наиболее характерными признаками являются изменения в общем анализе крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты).

БФ является терминальной стадией патологического процесса при ПМФ. Диагностическим критерием БФ ПМФ является наличие в периферической крови или в костном мозге не менее 20% бластных клеток.

Стадии первичного миелофиброза

В редакции классификации ВОЗ 2016 г. выделяют префиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, лабораторных характеристик и клинических данных.

Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации) [18]. Префиброзная/ранняя стадия ПМФ отвечает основным критериям классификации

ВОЗ, но лейкоэритробластоз, спленомегалия и анемия чаще всего отсутствуют. В клинической практике появление анемии, повышенное количество лейкоцитов или повышение концентрации ЛДГ в сыворотке должны насторожить врача и заставить пересмотреть диагноз.

Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоэза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

Клиническая характеристика

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни в большинстве случаев на протяжении ряда лет может протекать бессимптомно. Нередко заболевание обнаруживают неожиданно при исследовании общего анализа крови во время профилактического осмотра или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не являются патогномоничными и складываются из нескольких синдромов [1, 2, 20]:

- синдромы опухолевой интоксикации — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдромы опухолевой пролиферации — боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное с увеличением размеров селезенки, гепатомегалия, при длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обусловливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- анемический синдром — общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения — тромбозы и тромбоэмболии сосудов разных органов и тканей, тромбофлебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, которые при бессимптомном течении ПМФ служат поводом к обследованию;
- синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических инфекций или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые кровоизлияния, причинами кровоточивости могут являться тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит фактора Виллебранда, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии;
- клинические проявления, обусловленные компрессией органов, за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии;
- портальная гипертензия (выделяют следующие причины печеночных блоков: пресинусоидальный тромботический блок; синусоидальная обструкция; постсинусоидальный блок по типу синдрома Бадда—Киари).

План обследования при диагностике первичного миелофиброза

Обязательные исследования:

- сбор анамнеза и жалоб, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальный осмотр (оценка окраски кожи, видимых слизистых оболочек, осмотр кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки, оценка состояния легких, сердца, ЖКТ, почек);
- общий анализ крови с дифференциальным подсчетом клеток крови с помощью автоматического анализатора, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определение СОЭ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (качественная ПЦР на наличие мутации V617F гена *JAK2*, а при ее отсутствии — выявление мутаций генов *CALR*, *MPL*);
- УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Расширенная диагностика при подтвержденном ПМФ:

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2*V617F и гена *JAK2* дикого типа посредством ПЦР в режиме реального времени;
- определение концентраций сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B_{12}, ЭПО;
- качественное ПЦР-исследование на наличие гена *BCR-ABL* (транскрипты p210, p190);

стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;

- стернальная пункция костного мозга с подсчетом миелограммы, определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов;

Таблица 13. Диагностические критерии ПМФ (ВОЗ 2017 г.)
Table 13. *Diagnostic criteria for PMF (WHO 2017)*

Критерий *Criteria*	Описание *Definition*
Большие критерии *Major criteria*	**1. Пролиферация и атипия мегакариоцитов, без ретикулинового фиброза 1-й степени, сопровождающаяся повышением клеточности костного мозга относительно возрастной нормы, пролиферация гранулоцитарного ростка и часто — сужение эритроидного ростка** **ИЛИ** **Пролиферация и атипия мегакариоцитов, сопровождаемая ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом 2-й или 3-й степени.** **2. Отсутствие критериев ИП, BCR/ABL1 + ХМЛ, МДС или других МПЗ.** **3. Наличие мутации *JAK2, CALR* или *MPL* или, при отсутствии этих мутаций, наличие другого клонального маркера** *1. Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis grade 1, accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis* *OR* *Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3.* *2. Not meeting the WHO criteria for BCR-ABL1 positive CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms.* *3. Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker, or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis*
Малые критерии *Minor criteria*	**1. Анемия, не вызванная сопутствующим заболеванием.** **2. Лейкоцитоз ≥ 11 × 10⁹/л.** **3. Пальпируемая селезенка (спленомегалия).** **4. Повышение сывороточной активности ЛДГ** *1. Anemia not attributed to a comorbid condition.* *2. Leukocytosis ≥ 11 × 10⁹/L.* *3. Palpable splenomegaly.* *4. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range*

Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 основных критериев и по крайней мере 1 малого критерия.
Diagnosis PMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion.

- биохимический анализ крови (сывороточные концентрации общего билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы);
- коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрация фибриногена) при риске тромботических или геморрагических осложнений;
- молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин;
- консультация сосудистого хирурга при наличии предшествующих тромбозов и тромбоэмболий;
- допплерография церебральных артерий (сонных и позвоночных артерий с целью обнаружения бляшек и измерения толщины комплекса интима—медиа);
- анализ на маркеры гепатита В (HBsAg), IgG-антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ типов 1, 2, реакция Вассермана;
- УЗИ (допплерография) органов брюшной полости, сосудов портальной системы;
- магнитнорезонансная томография (МРТ) брюшной полости с определением объема селезенки: при остром болевом синдроме в левом подреберье, при подозрении на инфаркт селезенки, при тромбозе в системе портальных вен;

Таблица 14. Подсчет риска по системе стратификации IPSS
Table 14. *Risk score: IPSS*

Признак *Criteria*	Количество баллов по системе стратификации риска *Points*
Возраст старше 65 лет *Age over 65 years*	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л *Hemoglobin concentration less than 100 g/L*	1
Лейкоцитоз более 25 × 10⁹/л *White blood cells more than 25 × 10⁹/L*	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более *Periferal blood blasts 1% or more*	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации *Constitutionals symptoms (B-symptoms)*	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный риск 1; 2 балла — промежуточный риск 2; 3 балла или более — высокий риск.
Sum of points: 0 points — low risk; 1 point — intermediate risk 1; 2 points — intermediate risk 2; 3 points or more — high risk.

Таблица 15. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS
Table 15. *Risk score: DIPSS*

Признак *Criteria*	Количество баллов по системе стратификации риска *Points*
Возраст старше 65 лет *Age over 65 years*	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л *Hemoglobin concentration less than 100 g/L*	2
Лейкоцитоз более 25 × 10^9/л *White blood cells more than 25 × 10^9/L*	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более *Periferal blood blasts 1% or more*	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации *Constitutionals symptoms (B-symptoms)*	1
Тромбоцитопения менее 100 × 10^9/л *Thrombocytopenia less than 100 × 10^9/L*	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1—2 балла — промежуточный риск 1; 3—4 балла — промежуточный риск 2; 5—6 баллов или более — высокий риск.
Sum of points: 0 points — low risk; 1—2 points — intermediate risk 1; 3—4 points — intermediate risk 2; 5—6 points or more — high risk.

Таблица 16. Подсчет риска по системе стратификации DIPSS+
Table 16. *Risk score: DIPSS+*

Признак *Criteria*	Количество баллов по системе стратификации риска *Points*
Возраст старше 65 лет *Age over 65 years*	1
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л *Hemoglobin concentration less than 100 g/L*	2
Лейкоцитоз более 25 × 10^9/л *White blood cells more than 25 × 10^9/L*	1
Бластные клетки в периферической крови в количестве 1% или более *Periferal blood blasts 1% or more*	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации *Constitutionals symptoms (B-symptoms)*	1
Тромбоцитопения менее 100 × 10^9/л *Thrombocytopenia less than 100 × 10^9/L*	1
Потребность в трансфузии эритроцитсодержащих сред *Red blood cell transfusion requirement*	1
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 *Adverse karyotype: +8,-7/7q-, (17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, displacements 11q23*	1

Суммарное количество баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — промежуточный риск 1; 2—3 балла — промежуточный риск 2; 4 балла или более — высокий риск.
Sum of points: 0 points — low risk; 1 point — intermediate risk 1; 2—3 points — intermediate risk 2; 4 points or more — high risk.

- фиброэзофагогастрдуоденоскопия с оценкой вен пищевода; колоноскопия (для исключения наличия варикозного расширения вен как проявления портальной гипертензии);
- общий анализ мочи (обратить внимание на наличие уратов, лейкоцитурию, бактериурию).

Диагностические критерии первичного миелофиброза

Согласно классификации ВОЗ (2008 г., 2016 г.), диагноз ПМФ основывается на сочетании клинических, морфологических, молекулярных характеристик (табл. 13) [4].

Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в целом по населению у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые больные могут жить дольше [51—53]. При анализе выборки из 315 больных ПМФ медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза составила 7,6 года [20].

Для определения тактики терапии необходимо точно оценить индивидуальный прогноз больного. В 2009 г. Cervantes et al. [51] предложили Международную шкалу оценки прогноза (International Prognostic Scoring System — IPSS). Она служит для определения прогноза на момент установления диагноза. Были выявлены следующие факторы, влияющие на выживаемость больных: возраст, концентрация гемоглобина, процент бластных клеток в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. В данной прогностической системе используют балльную оценку, где каждому из признаков присваивают по одному баллу (табл. 14). Разделенные по количеству прогностических баллов группы больных статистически значимо различаются по общей выживаемости.

В 2010 г. Passamonti et al. [52] модифицировали систему IPSS, присвоив концентрации гемоглобина менее 100 г/л 2 балла вместо 1 балла и оценив как 1 балл количество тромбоцитов менее 100 × 10^9/л. Также была изменена классификация по группам риска в зависимости от количества баллов (табл. 15). Новая система Динамической международной шкалы оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System — DIPSS) способна предсказывать

Таблица 17. Генетическая прогностическая система GPSS
Table 17. *Genetics-Based Prognostic Scoring System: GPSS*

Критерии (баллы) *Criteria (points)*	Группы риска (сумма баллов) *Risk groups (score)*	Общая выживаемость, лет *Overall survival, years*
- Возраст более 60 лет (2) *- Age over 60 years (2)*	**Низкий (0)** *Low-risk (0)*	17,9
- Кариотип «очень высокого риска» (моносомный, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q или 12p перестройки) (3) *- Very high-risk cytogenetics (monosomal karyotype, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q or 12p abnormalities) (3)*	**Промежуточный-1 (1—2)** *Intermediate-1 (1—2)*	9,0
	Промежуточный-2 (3—4) *Intermediate-2 (3—4)*	5,0
- Кариотип «высокого риска» (комплексный немоносомный, 2 перестройки не из группы «очень высокого риска»), -5q, +8, другие трисомии (кроме +9), одиночные аберрации (кроме 13q-, 20q-, +1q)) (1) *- High-risk cytogenetics (complex non-monosomal, 2 abnormalities not included in very high-risk category), -5q, +8, other autosomal trisomies (except+9), single aberration (except 13q-, 20q-, +1q)) (1)* **- Отсутствие мутаций генов *JAK2, CALR, MPL* (2)** *- No gene mutations JAK2, CALR, MPL (2)* **- Мутации генов *JAK2/MPL/CALR* (тип 2) (2)** *- JAK2/MPL/CALR (type 2) (2)* **- *ASXL1+* (1) или *SRSF2+* (1)** *- ASXL1+ (1) or SRSF2+ (1)*	**Высокий (≥ 5)** *High risk (≥ 5)*	2,2

риск трансформации в любой момент, а не только при установлении диагноза.

Последующий анализ данных многоцентровых исследований показал, что самостоятельными прогностическими факторами являются зависимость от гемотрансфузий и цитогенетические аномалии (изолированные нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23). С учетом этих данных Gangat et al. [53] дополнили систему стратификации характеристикой кариотипа и трансфузионным статусом и опробовали на 793 больных (табл. 16). Новая система стратификации, получившая наименование DIPSS+, позволила прогнозировать не только общую выживаемость, но и время до фазы бластной трансформации.

На прогноз при ПМФ оказывает влияние ряд молекулярных маркеров *(JAK2, MPL, CALR, EZH2, ASXL1, IDH1/2, SRSF2)*. Это послужило поводом для их включения в прогностическую шкалу MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System). Каждому из неблагоприятных прогностических факторов присвоен балл: возраст старше 60 лет — 1,5 балла, наличие общих симптомов — 0,5 балла, уровень гемоглобина менее 100 г/л — 0,5 балла, количество тромбоцитов менее 100 × 10^9/л — 1,0 балл, «тройное негативное» МПЗ (отсутствие мутаций генов *JAK2, CALR* и *MPL*) — 1,5 балла, наличие мутации генов *JAK2* или *MPL* — 0,5 балла, мутация гена ASXL1 — 0,5 балла, мутация гена *SRSF2* — 0,5 балла. В зависимости от суммы баллов выделены группы риска: низкая (0—0,5 балла), промежуточная-1 (1—1,5 балла), промежуточная-2 (2—3,5 балла), высокая (4 балла и более). Данная система позволяет прогнозировать не только общую выживаемость, но и выживаемость без трансформации во вторичный ОМЛ *(уровень доказательности B)* [31].

Комплексная оценка клинических показателей, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик для прогнозирования течения ПМФ получила развитие в «Генетической прогностической системе» — Genetics-Based Prognostic Scoring System (GPSS), предложенной Tefferi et al. (табл. 17) [54].

Прогностические системы IPSS, DIPSS, DIPSS+ используют как при ПМФ, так и при пост-ЭТ и пост-ИП МФ. Шкала MIPSS не является обязательной для определения прогноза.

Определение тактики терапии при первичном миелофиброзе

Цели терапии больных ПМФ *(уровень доказательности D)*:
- контроль заболевания: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации);
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций [1, 2, 19, 21].

После подтверждения диагноза и определения прогностической группы ПМФ должна быть определена

тактика специальной терапии. Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются следующие:
- группа риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+);
- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Характеристика и принципы выбора метода лечения (уровень доказательности С)

Низкий риск и промежуточный риск 1 (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Как правило, это больные с нормальной или незначительно сниженной концентрацией гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, умеренным фиброзом костного мозга. У больных этой группы вероятна длительная (7—15 лет) выживаемость и низок риск трансформации заболевания. Применение агрессивных методов лечения у таких больных сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение [1, 19, 20, 21, 55].

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1—2 лет от дебюта заболевания следует обсудить возможность проведения алло-ТГСК.

Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (дарбопоэтин-α*, эпоэтин-α*, эпоэтин-β*), андрогенами (даназол); купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами (преднизолон*). Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия (с угрозой разрыва селезенки), наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии.

В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы *JAK2**. У больных низкой группы риска ингибиторы *JAK2** показаны в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида* и/или ИФНα*. У больных группы промежуточного риска 1 ингибиторы *JAK2** рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве 2-й и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, ИФНα*) в течение 3—6 месяцев.

Промежуточный риск 2 и высокий риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

Это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, нередко со специфическими для ПМФ поломками кариотипа. У данной категории больных в ближайшие годы возможна бластная трансформация.

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения алло-ТГСК.

При невозможности проведения алло-ТГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания, как для улучшения качества жизни, так и для увеличения ее продолжительности.

Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в промежуточную-2 и высокую группы риска, является применение ингибиторов *JAK2**.

Назначение ингибиторов *JAK2* показано в рамках 1-й линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни [1, 2, 55].

Методы терапии первичного миелофиброза

Несмотря на многообразие применяющихся в настоящее время для лечения ПМФ методов, все они могут быть разделены на несколько групп:
- алло-ТГСК;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение (спленэктомия (СЭ), коррекция портальной гипертензии);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия.

Ниже представлена более подробная характеристика каждой группы методов.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размера селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижение полной цитогенетической и молекулярной ремиссии.

После введения в клиническую практику прогностических шкал DIPSS и DIPSS+, которые позволяют оценивать риск на любом этапе лечения, появилась возможность более эффективно выявлять больных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни;

так, медиана общей выживаемости больных из промежуточной-2 и высокой групп риска составляет 35 и 16 месяцев соответственно [51—53]. С учетом этого алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у таких больных. Однако принимать решение о выполнении алло-ТГСК следует для каждого больного индивидуально. Помимо ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от группы риска по разным прогностическим шкалам, необходимо учитывать также наличие других неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст, наличие частично совместимого донора, продвинутую стадию заболевания, трансплантационный индекс коморбидности, наличие выраженной спленомегалии.

Результаты алло-ТГСК во многом зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так, 5-летняя общая выживаемость после алло-ТГСК у больных в группе низкого риска по DIPSS составляет 76%, в группе промежуточного риска 1 — 48%, промежуточного риска 2 и высокого риска — 38%, а у больных с трансформацией в ОМЛ 2-летняя общая выживаемость составляет около 40% [56]. Таким образом, решение вопроса о проведении алло-ТГСК необходимо принимать своевременно и не откладывать, особенно у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также при наличии HLA-совместимого родственного донора. Для этого необходимо периодически оценивать риски по динамическим прогностическим шкалам, что позволит своевременно решить вопрос о смене тактики лечения.

Рекомендации *(уровень доказательности D)*:

- Кандидатами для алло-ТГСК являются больные ПМФ с промежуточным риском 2 или высоким риском по шкалам DIPSS и DIPSS+, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0—2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора. С учетом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе больных могут рассматриваться также альтернативные источники донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (гаплоидентичный или частично совместимый донор).
- Больные с низким и промежуточным риском 1 также являются возможными кандидатами для алло-ТГСК, и при первых признаках прогрессии заболевания должен быть решен вопрос о возможности проведения алло-ТГСК.
- Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами для алло-ТГСК после эффективного проведения индукционной терапии по программе лечения острых лейкозов.
- Перед проведением алло-ТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами *JAK2**, а в некоторых случаях также СЭ. Влияние СЭ на исход алло-ТГСК в настоящий момент не вполне ясно и требует дополнительного изучения.
- Больным с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом перед алло-ТГСК рекомендовано проведение хелаторной терапии.

Медикаментозная терапия

В настоящее время медикаментозная терапия является основным средством лечения ПМФ. Данная терапия хотя и не приводит к излечению, но при правильном подходе позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, поддерживать качество жизни больных, а в случае применения руксолитиниба* появляется возможность увеличения продолжительности жизни. Традиционно для лечения ПМФ применяются следующие препараты.

- Цитостатические препараты. Целью их применения является сдерживание пролиферации опухолевого клона и контроль показателей крови для профилактики осложнений. Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Цитостатики, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:
  - гидроксикарбамид*, 10—30 мг/кг/сут;
  - меркаптопурин*, 1—2 мг/кг/сут;
  - цитарабин*, 10—20 мг/м^2/сут курсом 10—14 дней каждый месяц;
  - бусульфан*, 0,5—4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг.
- ИФНα* может быть рекомендован как терапия 1-й линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии. При БФ у больных фиброзной стадией ПМФ с массивной спленомегалией эффективность терапии ИФНα* не доказана. Оптимальная доза ИФНα* не установлена, с учетом частых побочных эффектов и необходимости постоянной терапии лечение проводят в максимально переносимых дозах, обеспечивающих контроль показателей крови. Дозировку и режим введения также выбирают индивидуально с учетом переносимости: 1,5—3 млн МЕ подкожно через день, длительно. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами ИФНα* может повышать эффективность лечения и позволять снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости лечения *(уровень доказательности D)*.
- Препараты, стимулирующие эритропоэз. Применяются для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях. Их применение более эффективно при показателях ЭПО менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии. Начальной дозой является 10 000 ед 3 раза в неделю, дозу повышают до 20 000 ед через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается. При недостаточном ответе доза может быть повышена в 2 раза. При отсутствии ответа лечение следует пре-

кратить через 3—4 месяца. Вместе с тем с учетом патогенеза заболевания общая эффективность введения ЭПО составляет около 56%, а эффект длится в среднем около 1 года [1, 2, 57] *(уровень доказательности D)*.

- Глюкокортикостероиды (преднизолон*, дексаметазон*). Механизм их действия заключается в торможении межклеточной кооперации иммунной системы и снижении секреции цитокинов, они уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основной клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем они обладают значительными побочными эффектами, особенно при длительном применении, и требуют постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время глюкокортикостероиды при ПМФ применяют в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии в разных дозах и по различным схемам [58]. Относительным противопоказанием к терапии глюкокортикостероидами является наличие сахарного диабета и остеопении *(уровень доказательности D)*.

- Андрогены (анаболические стероиды) — препараты синтетических андрогенов с механизмом действия, близким к кортикостероидам. Их основное действие заключается в угнетении катаболизма, уменьшении симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза. Повышение концентрации гемоглобина наблюдается у 30—40% больных, реже — при наличии массивной спленомегалии и цитогенетических аномалий. Лучший ответ наблюдается у больных с умеренной спленомегалией и нормальным кариотипом.

Терапию даназолом следует проводить больным ПМФ с трансфузионно-зависимой анемией при наличии симптомов опухолевой интоксикации. Больным с массой тела менее 80 кг даназол назначают в дозе 600 мг/сут, для больных с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг/сут. Эффективность терапии оценивают через 6 месяцев. При достижении ответа прием даназола продолжают в дозе 400 мг/сут в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг/сут. Всем больным, получающим даназол, следует не реже 1 раза в месяц выполнять биохимический анализ крови, каждые 6—12 месяцев выполнять УЗИ печени, всем мужчинам необходимо измерить уровень простатического специфического антигена перед началом лечения и периодически повторять измерение на протяжении всего времени лечения. Даназол и другие андрогены обычно хорошо переносится. Побочные эффекты препаратов: гиперволемия, повышение либидо, гирсутизм, гепатотоксичность, риск развития опухолей печени. Противопоказаниями к назначению андрогенов являются повышение содержания простатического специфического антигена и/или наличие в анамнезе рака предстательной железы *(уровень доказательности C)* [59].

- Ингибиторы *JAK2*. Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб* (торговое название Джакави, производитель «Новартис фарма АГ», Швейцария), первый препарат таргетного действия, блокирующий активность *JAK2*-киназ, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (*JAK2*V617F), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных ПМФ без мутации *JAK2*V617F. Руксолитиниб* принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 15 мг 2 раза в сутки для больных с количеством тромбоцитов 100—200 × 10^9/л и 20 мг 2 раза в сутки для больных с количеством тромбоцитов более 200 × 10^9/л. Максимальная рекомендуемая начальная доза у больных с количеством тромбоцитов 50—100 × 10^9/л составляет 5 мг 2 раза в сутки с последующим повышением дозы. При коррекции дозы препарата ориентироваться следует не только на количество тромбоцитов, но также на наличие и выраженность геморрагического синдрома. Максимальная доза препарата составляет 25 мг 2 раза в сутки [55, 60].

Назначение руксолитиниба* показано больным, отнесенным в группу низкого и промежуточного риска 1, с резистентностью к гидроксикарбамиду*, другим цитостатическим препаратам или ИФНα*, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска. Руксолитиниб* можно рассматривать также как препарат выбора у больных, которые нуждаются в быстром сокращении размера селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК *(уровень доказательности B)* [1, 2, 60].

В случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации, вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидных гормонов в низких дозах [60].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (СЭ, коррекция проявлений портальной гипертензии) — дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений. Показаниями к проведению СЭ являются: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (неприятные ощущения в брюшной полости, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические

симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода. Тромбоцитопения является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствует о прогрессировании заболевания и высоком риске бластной трансформации [61, 62].

В предоперационном периоде необходима оценка сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, метаболических и гемостатических рисков. Лапароскопическая СЭ при ПМФ не рекомендуется из-за высокого риска кровотечений. После СЭ у 3% больных развиваются осложнения, послеоперационная смертность составляет 9%. Важно отметить, что примерно у 20% больных наблюдается значительный послеоперационный тромбоцитоз, который ведет к увеличению риска тромбоза. Именно по этой причине необходима нормализация количества тромбоцитов до и после СЭ. В постспленэктомическом периоде необходима циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом*, в случае резистентности к ней — терапия кладрибином. В послеоперационном периоде в течение недели целесообразен тщательный мониторинг показателей тромбоцитов и коагулограммы; кроме того, с целью профилактики в течение 1 месяца назначают гепарин натрий* или непрямые антикоагулянты (варфарин*). Через 1 неделю и 1 месяц после СЭ целесообразно выполнение УЗИ для исключения тромбозов абдоминальных вен.

Отдаленные осложнения, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования заболевания. Бластная трансформация после СЭ наблюдается у 10—15% больных ПМФ. Это связано с отбором больных, а не истинным изменением в биологии заболевания, поскольку нет никаких оснований полагать, что биологические основы заболевания, связанные с патологической пролиферацией клональных стволовых клеток, претерпевают изменения в результате СЭ [61, 62].

Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить оценку портального кровообращения в динамике. Портальная гипертензия, ассоциированная со спленомегалией, после СЭ разрешается, в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования *(уровень доказательности С)* [63].

Лучевая терапия

Лучевую терапию при ПМФ проводят для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, лимфатических узлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже и других органах. Симптомами появления очагов экстрамедуллярного гемопоэза могут быть легочная гипертензия при отсутствии признаков тромбоэмболии или заболеваний сердца, болевой синдром. Как правило, эффективны малые дозы излучения (0,1—0,5 Гр, разделенные на 5—10 сеансов). Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3—6 месяцев) эффект, сопряжена с риском усугубления цитопений и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ *(уровень доказательности С)* [64].

Гемокомпонентная терапия

Трансфузии компонентов крови применяют с целью восполнения цитопении при наличии риска опасных для жизни осложнений. Основным преимуществом трансфузий эритроцитов является быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия.

Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяется степенью недостаточности кровообращения, а не концентрацией гемоглобина. Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л.

Показанием к переливанию тромбоконцентрата является количество тромбоцитов ниже 10×10^9/л или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать количество тромбоцитов выше 20×10^9/л. При наличии признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или кровотечении целевое количество тромбоцитов, поддерживаемое с помощью трансфузий, должно быть более 50×10^9/л.

Наиболее частые побочные эффекты гемокомпонентной терапии: заражение гемотрансмиссивными инфекциями, при длительном применении — появление антител к собственным и/или донорским эритроцитам и тромбоцитам, развитие перегрузки железом — посттрансфузионный гемосидероз *(уровень доказательности С)* [1, 2, 20].

Осложнения при первичном миелофиброзе и тактика их лечения

Наиболее частыми осложнениями ПМФ могут являться: опухолевая интоксикация, спленомегалия, анемия, инфекции, тромбоцитопения и геморрагический синдром, очаги экстрамедуллярного кроветворения, тромбозы, бластная трансформация, мочекислый диатез (вторичная подагра), вторичный гемосидероз. Ниже приведены рекомендации по профилактике и лечению осложнений.

Опухолевая интоксикация

Лихорадка, проливные поты и потеря массы тела часто являются первыми проявлениями заболевания, беспокоящими больных, и становятся поводом для обращения к врачу значительной части больных. Традиционная терапия гидроксикарбамидом*, как правило, несколько снижает выраженность опухолевой интоксикации, но полностью ее не купирует. Более эффективны глюкокортикоиды и иммуномодуляторы, а также их комбинации, которые у значительной части больных приводят к уменьшению нарушений секреции цитокинов и улучшению общего состояния. Наиболее эффективными препаратами, влияющими на уровень провоспалительных цитокинов, в настоящее время являются ингибиторы янускиназ *(уровень доказательности B)* [65].

Спленомегалия

Кроме таких симптомов, как увеличение и вздутие живота, раннее насыщение, боль в животе, спленомегалия часто приводит к развитию инфарктов селезенки, сдавлению органов брюшной полости, портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма вследствие секвестрации значительного количества крови, развития аутоиммунизации приводит к усилению выраженности цитопений.

Уменьшение размеров селезенки может быть достигнуто посредством циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид*, бусульфан*). Наиболее значительный эффект оказывают ингибиторы *JAK2**.

При неэффективности медикаментозной химиотерапии и наличии осложнений (рефрактерный гемолиз, массивные рецидивирующие инфаркты селезенки, симптоматическая портальная гипертензия, тяжелые гиперкатаболические симптомы) может быть проведена СЭ. Показаниями к паллиативной лучевой терапии являются: массивная симптоматическая спленомегалия с количеством тромбоцитов более 50×10^9/л у больных, которым противопоказано хирургическое вмешательство *(уровень доказательности C)* [1, 2, 19, 65].

Анемия

При планировании лечения необходимо помнить, что анемия при ПМФ может носить полиэтиологичный характер и являться как признаком прогрессирования заболевания, так и следствием дефицита витаминов и микроэлементов, а также развиваться вследствие сопутствующей патологии. Поэтому при обследовании, помимо определения концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, необходимо провести подсчет ретикулоцитов, определить показатели обмена железа (концентрации железа, трансферрина, ферритина в сыворотке, общая железосвязывающая способность сыворотки), концентрацию витамина B_{12} и фолиевой кислоты, ЭПО.

При дефиците железа преимущественно назначают препараты железа внутрь в дозе 4—5 мг/кг или не менее 200 мг/сут. Общий анализ крови и контроль показателей обмена железа при лечении целесообразно проводить ежемесячно. Критерием эффективности лечения является повышение концентрации гемоглобина до нормы или более чем на 15—20 г/л от исходных показателей за месяц лечения. После нормализации концентрации гемоглобина для восполнения запасов железа в организме прием его препаратов целесообразно продолжать около 3 месяцев. В дальнейшем 1 раз в 3—6 месяцев необходимо контролировать показатели обмена железа [1, 2, 20, 65].

При дефиците витамина B_{12} показано парентеральное введение цианокобаламина* в дозировке, соответствующей степени тяжести анемии. В течение первого месяца лечения ориентировочные дозировки таковы: 200 мкг/сут при анемии легкой степени, 400 мкг/сут при анемии средней степени, 600 мкг/сут при анемии тяжелой степени. Поддерживающая доза цианкобаламина составляет 200—500 мкг ежемесячно [1, 2, 20].

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту*, ориентировочная доза (учитывая частое наличие сопутствующих заболеваний с нарушением всасывания) составляет 5 мг/сут. После нормализации концентрации гемоглобина проводят поддерживающую терапию в дозе 1 мг/сут [1, 2, 20].

Специфическую стимуляцию эритропоэза можно проводить и с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов. Ответ на терапию наблюдается приблизительно у половины больных и продолжается в среднем 1 год [19].

Для воздействия на иммунологические механизмы развития анемии при ПМФ и нормализации цитокинового баланса могут применяться глюкокортикоиды в низких дозах, андрогены и иммуномодуляторы (в рамках клинических исследований) [1, 2, 19, 20].

При наличии спленомегалии и синдрома гиперспленизма умеренное повышение гемоглобина может наблюдаться после СЭ.

При наличии выраженного анемического синдрома проводят гемотрансфузии *(уровень доказательности C)*.

Инфекционные осложнения

Лейкопения и нейтропения, иногда наблюдающиеся у больных ПМФ, способствуют увеличению частоты инфекционных осложнений. Определенный вклад в развитие иммунодефицита вносит и цитокиновый дисбаланс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза заболевания. Препараты, применяющиеся для лечения ПМФ, также могут усугублять нейтропению. Инфекционные процессы у больных ПМФ часто протекают атипично, так как повышение температуры, в том числе и фебрильное, может являться и симптомом опухолевой интоксикации.

Лечение бактериальной, грибковой, вирусной инфекции следует проводить в соответствии с рекомендациями и стандартами.

При инфекционных осложнениях, возникших на фоне нейтропении, возможно использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим*) в дозе 5 мкг/кг/сут, а также нормального человеческого иммуноглобулина* в дозе 0,2—0,5 г/кг курсом 3—5 дней и проведение плазмафереза с целью дезинтоксикации и повышения чувствительности к лекарственным препаратам *(уровень доказательности C)* [1, 2, 19, 20].

Тромбоцитопения и геморрагический синдром

Клиническим проявлением тромбоцитопении является геморрагический синдром, проявляющийся в виде спонтанной кровоточивости. Определенный вклад в развитие геморрагий вносит и вторичная коагулопатия, связанная с нарушением выработки в печени факторов свертывания вследствие повреждения паренхимы печени очагами экстрамедуллярного гемопоэза и портальной гипертензии.

Причиной развития тромбоцитопении при ПМФ могут быть сниженное образование тромбоцитов и их повышенное разрушение. Снижение образования тромбоцитов часто обусловлено активной пролиферацией патологического клона с подавлением нормального гемопоэза и развитием фиброза костного мозга. Количество тромбоцитов может снижаться из-за их повышенной деструкции в селезенке вследствие гиперспленизма при спленомегалии и образования аутоантител к тромбоцитам и мегакариоцитам.

Терапевтическая тактика при тромбоцитопении должна быть направлена на устранение причины тромбоцитопении и профилактику геморрагического синдрома. Профилактика осложнений заключается в улучшении состояния сосудистой стенки, для чего назначают препараты аскорбиновой кислоты*, этамзилат* и исключают факторы риска — нормализуют венозное давление (уменьшение портальной гипертензии с помощью β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сосудистого шунтирования), проводят профилактику поражения слизистых оболочек (увлажнение слизистой носа, секретолитики для профилактики язвообразования, местная терапия геморроидальных венозных узлов). Переливание тромбоцитного концентрата обладает кратковременным действием и целесообразно только при наличии геморрагического синдрома или при высоком риске кровотечений; к тому же при многократных трансфузиях может развиться резистентность к переливаниям в связи с аутоиммунизацией. Для лечения ДВС и коррекции нарушений плазменного звена гемостаза проводят также переливания свежезамороженной плазмы в адекватных дозах и вводят рекомбинантные факторы свертывания *(уровень доказательности C)* [1, 2, 19, 20, 65].

Очаги экстрамедуллярного кроветворения

Причиной возникновения очагов экстрамедуллярного кроветворения являются грубые нарушения стромального микроокружения, вызванные опухолью, и, как следствие, проникновение в периферический кровоток клеток-предшественников, в том числе ГСК. Наличие местных симптомов, связанных с экстрамедуллярными очагами, является показанием к местной лучевой терапии в низких дозах (разовая доза 1 г, курсовая доза 10 г) [66]. При скоплении жидкости в полостях могут проводиться плевральные пункции и парацентез с выполнением плевродеза *(уровень доказательности D)*.

Мочекислый диатез (вторичная подагра)

Для профилактики данного осложнения следует контролировать концентрацию мочевой кислоты при первичной диагностике и в ходе лечения до нормализации показателей лейкоцитов и размеров селезенки. Предупредить симптомы гиперурикемии может адекватная скорости лизиса опухоли гидратация с назначением гидрокарбонатных минеральных вод для предупреждения выпадения в осадок кристаллов мочевой кислоты в почках и назначение аллопуринола* в дозе 300—600 мг/сут с коррекцией дозы в зависимости от показателей мочевой кислоты в сыворотке крови.

При развитии подагрической атаки назначают НПВС внутрь и местно на область сустава в виде мазей и гелей. При наличии мочекаменной болезни проводят профилактику обострений хронического пиелонефрита уросептиками, при бактериальных обострениях пиелонефрита применяют антибиотики широкого спектра: фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды в сочетании с противомикробными препаратами нитрофуранового ряда и др. Быстрого снижения концентрации мочевой кислоты в крови можно добиться применением афферентных методов — ультрафильтрации крови с криоплазмосорбцией *(уровень доказательности D)* [65].

Вторичный гемосидероз

Длительное использование трансфузий при ПМФ из-за отсутствия в организме активных механизмов выведения железа и ограниченной возможности его депонирования в печени в случае трансфузии 20—25 доз приводит к развитию вторичного гемосидероза, характеризующегося интерстициальным накоплением железа в органах и тканях. Наиболее частые клинические проявления гемосидероза связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза. Возможно проведение МРТ печени в Т2-режиме.

Перегрузку железом можно скорректировать посредством хелаторной терапии [65]. Из хелаторов железа в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только деферазирокс*. Терапию препаратом рекомендуется начинать после трансфу-

Таблица 18. Критерии клинико-гематологического ответа при ПМФ (ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ)
Table 18. *Criteria for clinical and hematological response in the treatment of PMF*

Критерии *Criteria*	Полный ответ *Full response*	Частичный ответ *Partial response*	Прогрессия *Progression*
Симптомы интоксикации *Constitutional symptoms (B-symptoms)*	**Отсутствие симптомов** *No symptoms*	—	**Появление симптомов** *Appearance of symptoms*
Селезенка *Spleen*	**Не пальпируется** *Non-palpable*	**Уменьшение размеров селезенки не менее чем на 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги** ***или*** **уменьшение размеров селезенки на 30% и более при размерах 10 см и более ниже реберной дуги** *Reducing the size of the spleen at least 50% when the size of 10 cm or less below the costal arch* ***or*** *reduction in the size of the spleen 30% or more when the size of 10 cm or more below the costal arch*	**Увеличение размеров селезенки не менее чем на 50% при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги** ***или*** **увеличение размеров селезенки не менее чем на 30% при размерах 10 см и более ниже реберной дуги** *Increasing the size of the spleen at least 50% in sizes of 10 cm or less below the costal arch* ***or*** *an increase in the size of the spleen at least 30% when the size of 10 cm or more below the costal arch*
Гемоглобин *Hemoglobin*	**120 г/л и более; для больных со стабильной концентрацией гемоглобина более 110 г/л, не нуждающихся в гемотрансфузиях** *120g/L and more; for patients with stable hemoglobin more than 110 g/L who do not need blood transfusions*	**Увеличение на 20 г/л и более, но не более 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий** ***или*** **снижение потребности в трансфузиях не менее чем на 50%** *An increase of 20 g/L and more, but not more than 120 g/L in the absence of dependence on transfusions* ***or*** *reducing the need for at least 50% in transfusions*	**Снижение на 20 г/л и более** ***или*** **возникновение зависимости от трансфузий** ***или*** **повышение потребности в трансфузиях не менее чем на 50% для больных, нуждающихся в них** *Decrease by 20 g/L and more* ***or*** *occurrence of transfusion dependence* ***or*** *increasing the need for at least 50% in transfusions for patients in need of blood transfusions*
Лейкоциты *White blood cells*	**4—10 × 10^9/л** *4–10 × 10^9/L*	**Снижение на 50% и более без нормализации при лейкоцитозе более 20 × 10^9/л** ***или*** **повышение более чем на 1 × 10^9/л без нормализации при лейкопении менее 4 × 10^9/л** *Reduction of 50% or more without normalization with leukocytosis more than 20 × 10^9/L* ***or*** *increase by more than 1 × 10^9/L without normalization with leukopenia less than 4 × 10^9/L*	**Рост до показателей выше нормы** ***или*** **снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией** *Higher than normal* ***or*** *decline below normal not related to therapy*
Тромбоциты *Platelets*	**150—450 × 10^9/л** *150–450 × 10^9/L*	**Снижение не менее чем на 50% без нормализации при тромбоцитозе более 800 × 10^9/л** ***или*** **повышение не менее чем до 50 × 10^9/л без нормализации при тромбоцитопении менее 100 × 10^9/л** *Reduction of at least 50% without normalization at thrombocytosis more than 800 × 10^9/L* ***or*** *increase of at least 50 × 10^9/L without normalization with thrombocytopenia less than 100 × 10^9/L*	**Рост до показателей выше нормы** ***или*** **снижение до показателей ниже нормы, не связанное с терапией** *Higher than normal* ***or*** *decline below normal not related to therapy*

зии приблизительно 20 и более доз (около 100 мл/кг) эритроцитсодержащих сред или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л). Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса* составляет 20 мг/кг. У больных, получающих трансфузии эритроцитной массы в количестве более 14 мл/кг в месяц (приблизительно более 4 доз в месяц для взрослых), начальная суточная доза может быть выше — 30 мг/кг. У больных, получающих менее 7 мл/кг в месяц эритроцитной массы (приблизительно менее 2 доз крови в месяц для взрослых), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости корректировать дозу деферазирокса каждые 3—6 месяцев, основываясь на изменениях концентрации ферритина. Дозу следует корректировать «шагами» по 5—10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки остается не менее 2500 мкг/л) дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Дозы более 40 мг/кг не рекомендуются, поскольку опыт применения препарата в этих дозах ограничен. При достижении целевой концентрации ферритина (обычно от 500 до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (также с «шагом» 5—10 мг/кг) снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке в целевом диапазоне. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом *(уровень доказательности С)* [65].

Мониторинг и оценка эффективности лечения первичного миелофиброза

В зависимости от методов оценки и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: клинико-гематологический, цитогенетический и гистологический.

Клинико-гематологический ответ оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови; он может быть полным или частичным, а также свидетельствовать о прогрессировании заболевания [67, 68]. Критерии клинико-гематологического ответа приведены в табл. 18.

Цитогенетический ответ (при возможности проведения цитогенетического исследования) оценивают

Таблица 19. Частота обследования больных ПМФ
Table 19. *Frequency of dynamic examination of patients with PMF*

Исследование *Study*	Периодичность *Monitoring frequency*
Общий анализ крови *Clinical blood test*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес. При проведении циторедуктивной терапии в первый месяц еженедельно, затем 1 раз в мес** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months. When conducting cytoreductive therapy — the first month — weekly, then 1 time per month*
Биохимический анализ крови *Biochemical blood assay*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months*
Показатели обмена железа (сывороточные концентрации железа, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки), концентрации фолиевой кислоты, витамина B_{12} *Iron metabolism (serum iron, TIBC, ferritin, transferrin), folic acid, vitamin B_{12}*	**При развитии анемии** *With the development of anemia*
Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, концентрации фибриногена, D-димера) *Coagulation profile: PTT, TT, INR, fibrinogen, D-dimer*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в мес** *At the time of diagnosis, then at least 1 time in 3 months, in the presence of thromboses and therapy with anticoagulants at least 1 time per month*
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока *Ultrasound examination of the abdominal cavity with determination of the size of the liver, spleen, assessment of portal blood flow*	**На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год** *At the time of diagnosis, then at least 1 time per year*

при цитогенетическом исследовании костного мозга в динамике, при необходимости (неинформативность стандартного цитогенетического исследования, скрытые аберрации) проводят FISH-исследование [67, 68].

Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза по стандартизованной шкале позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения ПМФ [67, 68].

Однако нет однозначных данных о целесообразности цитогенетического и гистологического мониторинга у больных ПМФ.

Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 19. При необходимости (наличие осложнений) клинический и лабораторный контроль может быть более частым.

Лечение бластной фазы при трансформации миелопролиферативного заболевания

БФ МПЗ является терминальной стадией заболевания. Прогноз неблагоприятный — средняя продолжительность жизни составляет 6 месяцев [3, 4]. Выживаемость большинства больных не превышает 1 года, при этом многие умирают в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию.

Срок от момента дебюта заболевания до развития БФ может существенно различаться: от 1—2 до десятков лет. Такая разница в сроках может быть связана с неточно установленным временем начала заболевания. В случае ПМФ определенную помощь в прогнозировании течения заболевания оказывают системы стратификации IPSS, DIPSS, DIPSS+ [51—53].

Тактика терапии при БФ МПЗ определяется возрастом больного и сопутствующей патологией. У больных с сохранным общесоматическим статусом возможно проведение химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, что дает временный эффект у небольшой части больных.

Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Эти меры направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и др.) с целью улучшения качества жизни больного [68]:
- гидроксикарбамид*, 1000—2000 мг/сут внутрь;
- меркаптопурин*, 50—100 мг/сут внутрь;
- цитарабин*, 20 мг 2 раза в сутки подкожно, в 1—14-й дни, через 30—45 дней.

Антрациклины:
- идарубицин*, 10 мг внутривенно, каждые 7 дней;
- бусульфан*, 2—4 мг в неделю внутрь;
- азацитидин, 75 мг/м^2 курсом по 7 дней каждые 28 дней.

Химиотерапия по программе «7+3» или «5+2».

Применение руксолитиниба* при развитии бластной трансформации не рекомендовано *(уровень доказательности С)*.

Лечебные подходы при хирургических вмешательствах

У больных МПЗ высок риск как тромбоза, так и кровотечения во время хирургических операций. Перед плановой операцией целесообразно назначение циторедуктивных препаратов для нормализации показателей периферической крови (количества тромбоцитов и лейкоцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита). Всем больным МПЗ при проведении плановых оперативных вмешательств отменяют антиагреганты и циторедуктивные препараты за 5—7 дней до операции (в зависимости от фармакокинетики препаратов).

В случае развития постспленэктомического тромбоцитоза рекомендовано назначение циторедуктивных препаратов, что сокращает количество послеоперационных осложнений. После операции обязательно проводят профилактику тромбообразования с ежедневным контролем количества тромбоцитов. Всем больным ЭТ в послеоперационном периоде рекомендуется профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Учитывая, что при тромбоцитозе выше риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, прием антиагрегантов и циторедуктивную терапию возобновляют как можно быстрее при условии устойчивого гемостаза и после заживления операционных ран [60].

Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных миелопролиферативным заболеванием

Тромбозы, тромбоэмболии и кровотечения являются наиболее типичными осложнениями МПЗ. Тромботические осложнения включают в себя следующее:
- инсульт/транзиторные ишемические атаки;
- окклюзии артерии или вен сетчатки;
- нарушения проходимости коронарных артерий;
- эмболия легочной артерии;
- тромбоз печеночной или воротной вены;
- тромбоз глубоких вен;
- эритромелалгия.

Факторы риска (связанные с больным):
- возраст старше 60 лет;
- тромбозы в анамнезе;
- количество тромбоцитов 1500 × 10^9/л;
- повышенная масса тела;
- наличие сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия);
- наличие тромбофилических факторов риска (фактор V Лейден, антифосфолипидные антитела).

Наличие сердечно-сосудистых факторов риска увеличивает частоту артериальных тромбозов. Наиболее

значимым фактором, особенно у женщин, оказалось курение [45].

Имеются также факторы риска, более специфичные для МПЗ: биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение количества лейкоцитов и их активация, наличие мутации *JAK2*V617F или другого маркера клональности. Кровотечения наблюдаются при любом количестве тромбоцитов, но особенно часто — при тромбоцитозе свыше 1000 × 10^9/л. Прием НПВС, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты*, повышает риск кровотечений.

Приобретенный синдром Виллебранда — нечастое осложнение МПЗ. Характерны выраженный тромбоцитоз, нормальное или удлиненное время кровотечения, нормальная концентрация фактора VIII и фактора Виллебранда при сниженной ристоцетин-кофакторной активности, снижение способности тромбоцитов к связыванию с коллагеном. Кроме того, в крови уменьшается количество высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда вплоть до их исчезновения, что можно ошибочно принять за II тип болезни Виллебранда. Дефицит высокомолекулярных олигомеров фактора Виллебранда — основная причина кровоточивости, причем чем выше концентрация тромбоцитов, тем меньше в крови высокомолекулярных олигомеров и тем выше риск кровотечений [29].

Предполагается, что терапия и снижение количества тромбоцитов уменьшают риск тромбозов при МПЗ. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты*) показана всем больным МПЗ [19, 22]. Методом снижения риска тромбозов является использование ингибиторов янускиназ, в частности руксолитиниба. В двух проведенных клинических исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II) руксолитиниб значимо снижал количество лейкоцитов и тромбоцитов с одновременным умеренным снижением аллельной нагрузки *JAK2*V617F [53].

Вторичная профилактика (после уже случившегося тромбоза) сводится к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания *(уровень доказательности С)* [69].

Миелопролиферативные заболевания и беременность

В каждом конкретном случае необходимо исключить вторичный характер тромбоцитоза, лейкоцитоза, эритроцитоза.

Беременные с МПЗ должны наблюдаться в гематологических центрах с опытом ведения беременности и в тесном сотрудничестве с акушером-гинекологом. Терапевтические подходы в случае беременности при ИП и ЭТ зависят от состояния больных и акушерского анамнеза. Если присутствует любой из перечисленных ниже факторов, высок риск осложнений у матери и у плода:

- предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери;
- предшествующие кровотечения по причине основного заболевания (МПЗ);
- осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием;
- кровотечения до и после родов;
- тяжелая преэклампсия;
- идиопатическое невынашивание беременности в первом триместре;
- задержка роста плода;
- внутриутробная смерть или мертворождение (при
- отсутствии другой причины);
- отслойка плаценты;
- гипертромбоцитоз более 1000 × 10^9/л.

Алгоритм обследования во время беременности предусматривает:

1. Динамический контроль показателей периферической крови с оценкой количества тромбоцитов, их функциональной активности, состояния плазменного звена гемостаза, а также исследование маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели.
2. Исключение антифосфолипидного синдрома (выявление волчаночного коагулянта, антикардиолипиновых антител), а также поиск мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, оценку показателей гомоцистеина (если данные исследования не были проведены до беременности).
3. УЗИ плода дважды в каждом триместре.
4. Допплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока в средней мозговой артерии плода каждые 4 недели, начиная с 22-й недели.
5. Кардиотокографию плода с 33-й недели (в 33, 36, 38-ю недели).

Лечение больных МПЗ во время беременности должно быть направлено на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В настоящее время применение не проникающих через плаценту и не обладающих тератогенным эффектом лекарственных средств позволило значительно улучшить качество жизни, прогноз и исход данных заболеваний, а также способствовало сохранению беременности и снижению частоты осложнений у больных.

Терапевтические возможности при МПЗ во время беременности включают антитромботическое лечение, антикоагулянтную терапию, кровопускания при ИП, циторедуктивную терапию и витамины группы В (пиридоксин*, цианокобаламин*, фолиевая кислота*).

Рекомендуется поддерживать показатели гематокрита в пределах нормы, соответствующей беременности. Повышенный объем плазмы часто приводит к уменьшению гематокрита и количества тромбоцитов в II триместре, после чего эти показатели вновь повыша-

ются в послеродовом периоде, создавая повышенный риск тромбоза в первые 6 недель после родов. В этот период важен пристальный мониторинг показателей периферической крови. Если больная принимает циторедуктивные препараты, для исключения тератогенных эффектов гидроксикарбамид* или анагрелид следует отменить за 3 месяца до зачатия, то же требуется и для отцов. Если циторедуктивную терапию необходимо продолжать, то для снижения количества тромбоцитов применяют ИФНα*, безопасный во время беременности. ИФНα* назначают по следующим схемам:

- при тромбоцитозе более 600 × 10^9/л ИФНα* вводят в дозе 3 млн МЕ/сут (или ту же дозу через день), позволяющей поддерживать количество тромбоцитов равным 200—300 × 10^9/л;
- при тромбоцитозе более 400 × 10^9/л введение ИФНα* продолжается, если это лечение проводили еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск.

Применение ацетилсалициловой кислоты* в низких дозах безопасно и необходимо при беременности. Согласно разработанному алгоритму, все женщины с МПЗ в течение всей беременности должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50—100 мг/сут. Планируя беременность, следует начать прием ацетилсалициловой кислоты* до зачатия для облегчения полноценной циркуляции крови в плаценте; рекомендуется также прием витаминов группы В.

При риске осложнений у матери или плода в течение всей беременности и в течение 6 недель после родов показано введение НМГ. Дозы НМГ должны составлять: надропарин кальция — 0,6 мл (5700 МЕ) 1 раз в сутки, эноксапарин натрия* — 40 мг (0,4 мл) 1 раз в сутки, далтепарин — 5000 МЕ 2 раза в сутки.

Помимо этого показаниями к антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией) являются: гиперкоагуляция, нехарактерная для определенного срока беременности, признаки активации внутрисосудистого свертывания, а также наличие дополнительных факторов тромбофилии высокого риска.

Перед родоразрешением всем беременным с МПЗ проводят профилактику тромбогеморрагических осложнений, включающую:

- ношение медицинского компрессионного трикотажа во время родоразрешения;
- прекращение приема препаратов ацетилсалициловой кислоты* за 2 недели до родоразрешения;
- проведение регионарной анальгезии (в родах по желанию женщины) или анестезии (во время кесарева сечения) не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ;
- при плановом кесаревом сечении введение НМГ в профилактических дозах прекращают за 24 ч до него и возобновляют через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Тактика ведения в послеродовом периоде:

- в течение 6 недель после родов необходимо носить компрессионный трикотаж;
- все больные МПЗ с нормальным и повышенным количеством тромбоцитов должны получать ацетилсалициловую кислоту* в дозе 50—100 мг/сут;
- введение ИФНα* продолжается, если проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск;
- при наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске в течение 6 недель после родов вводят НМГ в профилактических дозах;
- грудное вскармливание возможно при терапии НМГ, ИФНα*, но противопоказано в случае приема циторедуктивных средств.

Эффективность лечения подтверждается сохранением клинико-гематологической ремиссии заболевания, которая определяется данными объективного обследования, показателями периферической крови, результатами УЗИ органов брюшной полости (размер печени и селезенки), гистологическим исследованием костного мозга.

При адекватно подобранном лечении возможны нормальное течение беременности и родов. Беременность не влияет на течение заболевания. Физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с МПЗ не отличаются от аналогичных показателей по населению в целом [70].

Заключение

Представления о патогенезе, диагностике и методах лечения хронических МПЗ на протяжении длительной истории их изучения неоднократно подвергались пересмотру. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза Ph-негативных МПЗ, в установлении роли JAK-STAT сигнального пути. Это привело к улучшению качества обследования и созданию международной унифицированной системы критериев диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение.

При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с появлением признаков нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения количества форменных элементов крови на протяжении нескольких лет. Заболевание диагностируют при направлении к гематологу по поводу отклонений в анализах крови при профилактическом обследовании или уже после тромбозов и тромбоэмболий.

При ПМФ, как и при пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, типичное течение заболевания связано с прогрессирующим увеличением опухолевой массы, развитием

симптомов опухолевой интоксикации, появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. В дальнейшем изменения в костном мозге (нарастание фиброза и остеосклероза) приводят к сокращению плацдарма кроветворения и развитию анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к появлению дополнительных мутаций и вероятности развития бластного криза.

Диагноз Ph-негативных МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) устанавливают на основании клинической картины и данных лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, а также наличие мутации V617F гена *JAK2* или других признаков клональных изменений гемопоэза); важно исключить также другие заболевания как причины изменений крови.

Целью терапии ИП и ЭТ в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контроле его результатов продолжительность жизни больных ИП и ЭТ не должна отличаться от средней по населению.

Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьезно ухудшающих качество жизни больного.

Лечение больных Ph-негативными МПЗ должно осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

Терапия всех Ph-негативных МПЗ основана на применении риск-адаптированной стратегии. Для этой цели на основании анализа данных наблюдения за большим количеством больных разработаны шкалы прогноза тромбозов при ИП и ЭТ, системы стратификации риска прогрессирования при ПМФ. Важной является оценка возраста и наличия у больного сопутствующих заболеваний.

Основными методами терапии являются: профилактика тромбозов антиагрегантами; циторедуктивная терапия цитостатическими препаратами, интерфероном, анагрелидом; нормализация цитокинового профиля иммуномодуляторами, глюкокортикоидами; коррекция осложнений посредством лучевой терапии, хирургического лечения, трансфузий гемокомпонентов. Единственным радикальным методом лечения Ph-негативных МПЗ остается алло-ТГСК, имеющая ограниченную область применения из-за риска смерти и серьезных осложнений.

В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии таргетными препаратами, обладающими способностью модифицировать течение заболевания. Первый препарат из этого класса — руксолитиниб* — зарегистрирован в России для лечения первичного, постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза и истинной полицитемии, резистентной к терапии гидроксикарбамидом* или при ее непереносимости. Внедрение этих препаратов в клиническую практику позволяет добиваться повышения продолжительности и улучшения качества жизни больных Ph-негативными МПЗ.

Информация об авторах

Рабочая группа:

Меликян Анаит Левоновна (Melikyan A. L.) — д. м. н., заведующая отделением стандартизации методов лечения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, anoblood@mail.ru

Ковригина Алла Михайловна (Kovrigina A. M.) — д. б. н., профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kovrigina.alla@gmail.com

Суборцева Ирина Николаевна (Subortseva I. N.) — к. м. н., ст. н. с. отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, soubortseva@yandex.ru

Шуваев Василий Анатольевич (Shuvaev V. A.) — к. м. н., ст. н. с. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», shuvaev77@mail.ru

Эксперты:

Афанасьев Борис Владимирович (Afanasyev B. V.) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, bmt-director@spmu.rssi.ru

Агеева Татьяна Августовна (Ageeva T. A.) — д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ageta@mail.ru

Байков Вадим Валентинович (Baykov V. V.) — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, baikov02@mail.ru

Виноградова Ольга Юрьевна (Vinogradova O. Yu.) — д. м. н., заведующая Московским гематологическим центром ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, olgavinz@mail.ru

Голенков Анатолий Константинович (Golenkov A. K.) — д. м. н., профессор, заслуженный врач России, руководитель клиники клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н. Ф. Владимирского, moniki@monikiweb.ru

Грицаев Сергей Васильевич (Gritsaev S. V.) — д. м. н., гл. н. с. отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, gritsaevsv@mail.ru

Зарицкий Андрей Юрьевич (Zaritskiy A. Yu.) — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, zaritskey@gmail.com

Капланов Камиль Даниялович (Kaplanov K. D.) — к. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, kamilos@mail.ru

Ломаиа Ельза Галактионовна (Lomaia E. G.) — к. м. н, вед. н. с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, lomelza@gmail.com

Мартынкевич Ирина Степановна (Martynkevich I. S.) — д. б. н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», mis2907@mail.ru

Морозова Елена Владиславовна (Morozova E. V.) — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, dr_morozova@mail.ru

Поспелова Татьяна Ивановна (Pospelova T. I.) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, postatgem@mail.ru

Соколова Манана Александровна (Sokolova M. A.) — к. м. н., ст. н. с. научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, s_manana@mail.ru

Судариков Андрей Борисович (Sudarikov A. B.) — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, dusha@blood.ru

Туркина Анна Григорьевна (Turkina A. G.) — д. м. н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, turkianna@yandex.ru

Шатохин Юрий Васильевич (Shatokhin Yu. V.) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, shatokhin-yv@yandex.ru

Савченко Валерий Григорьевич (Savchenko V. G.) — академик РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

Литература

1. Меликян АЛ, Туркина АГ, Абдулкадыров КМ, Зарицкий АЮ, Афанасьев БВ, Шуваев ВА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59:31—56.
2. Меликян АЛ, Туркина АГ, Ковригина АМ, Суборцева ИН, Судариков АБ, Соколова МА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;1:25—60.
5. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Биология миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2016;9:314—25. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262
8. Треглазова СА, Абдуллаев АО, Макарик ТВ, Суборцева ИН, Меликян АЛ, Судариков АБ. Исследование мутаций *JAK2V617F*, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Гематология и трансфузиология. 2016;61:74.
18. Абдулкадыров КМ, Шуваев ВА, Мартынкевич ИС. Миелопролиферативные новообразования. Литтерра. Москва; 2016. Стр. 2—298.
20. Воробьев АИ. Руководство по гематологии. Ньюдиамед. Москва; 2003. Стр. 9—15.
25. Суборцева ИН, Меликян АЛ, Ковригина АМ, Судариков АБ. Латентная истинная полицитемия. Гематология и трансфузиология. 2016;61:72.
26. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Материалы 56-го конгресса американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:201—32.
28. Суборцева ИН, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК, Ковригина АМ, Плискунова ЮВ и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:397—412.
31. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014;7:598—607.
36. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016; 9:218—28.
40. Суборцева ИН, Гилязитдинова ЕА, Колошейнова ТИ, Калинина МВ, Пустовая ЕИ, Абдуллаев АО и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном альфа-2b. Клиническая онкогематология. 2017;10:582.
41. Меликян АЛ, Суборцева ИН, Гилязитдинова ЕА, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК и др. Цепэгинтерферон альфа-2b в лечении

хронических миелопролиферативных заболеваний. Терапевтический архив. 2018;9:23—29.
43. Кузнецова ПИ, Танашян ММ, Меликян АЛ, Лагода ОВ, Суборцева ИН. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2015;S:44—46.
44. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Лагода ОВ, Шабалина АА, Суборцева ИН, Меликян АЛ. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8:41—45.
61. Меликян АЛ, Колосова ЛЮ, Соколова МА, Ковригина АМ, Силаев МА, Гилязитдинова ЕА и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Терапевтический архив. 2013;85:69—76.
69. Меликян АЛ, Суханова ГА, Суборцева ИН. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией. Вестник последипломного медицинского образования. 2013;3:63.
70. Шмаков РГ, Полушкина ЕС. Особенности репродуктивной функции у женщин с онкогематологическими заболеваниями. Современная онкология. 2008;10:68—69.
Остальные источники см. в References.

References

1. Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, Zarickij AYu, Afanas'ev BV, Shuvaev VA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2014;59:31—56 (in Russian).
2. Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition of 2016). Hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2017;1:25—60 (in Russian).
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937—51.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391—405; doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
5. Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative diseases. Clinical oncohematology (Klinicheskaya onkogematologiya). 2016;9:314—25 (in Russian). doi: 10.1182/blood-2009-03-209262
6. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 1:1960—63. doi:10.1038/sj.leu.2404810
7. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. Lancet. 2005;366:1945—53. doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9
8. Treglazova SA, Abdullaev AO, Makarik TV, Subortseva IN, Melikyan AL, Sudarikov AB. Study of mutations of JAK2V617F, MPL W515L / K and 9 exon of the CALR gene in patients with essential thrombocythemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2016;61:74 (in Russian).
9. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. Blood. 2008;112:141—49. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664
10. Ding J, Komatsu H, Wakita A, Kato-Uranishi M, Ito M, Satoh A et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood. 2004;103:4198—4200. doi: 10.1182/blood-2003-10-3471
11. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369: 2391—405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
12. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369:2379—90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
13. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: The impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. Leukemia. 2010;24:1574—79. doi: 10.1038/leu.2010.148
14. Varricchio L, Mancini A, Migliaccio AR. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. Expert Rev Hematol. 2009;2:315—34. doi: 10.1586/ehm.09.17
15. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005;23:8520—30.
16. Cho SY, Xu M, Roboz J, Lu M, Mascarenhas J, Hoffman R et al. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. Cancer Res. 2010;70:3402—10. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3977
17. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J-J, Kroger N et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:85—99. doi: 10.1093/annonc/mdv203
18. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Myeloproliferative neoplasms. Litterra. Moscow. 2016. Pp. 2—298 (in Russian).
19. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica. 2005;90:1128—32.
20. Vorobiev AI. Guidelines for hematology. Newmediamed. Moscow. 2003. Pp. 9—15 (in Russian).
21. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, Varma N, Mathews V, Bhattacharyya J et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. Indian J Med Paediatr Oncol. 2015;36:3—16. doi: 10.4103/0971-5851.151770
22. Busque L, Porwit A, Day R, Olney HJ, Leber B, Ethier V et al. Laboratory investigation of myeloproliferative neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian MPN Group. Am J Clin Pathol. 2016;146:408—22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131
23. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. Haematologica. 2004;89:1194—98.

24. Subortseva I, Melikyan A, Kovrigina A, Kolosheynova T, Abdullaev A, Sudarikov A et al. Clinical features of latent/masked polycythemia vera (single center experience). Haematologica. 2016;101:812.
25. Subortseva IN, Melikyan AL, Kovrigina AM, Sudarikov AB. Latent polycythemia vera. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2016;61:72 (in Russian).
26. Melikyan AL, Subortseva IN. Materials of the 56th Congress of the American Hematology Society (December 2014, San Francisco). Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2015;8:201–32 (in Russian).
27. Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. Ann Hematol. 2010;89:691–99. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z
28. Subortseva IN, Koloshejnova TI, Pustovaya EI, Egorova EK, Kovrigina AM, Pliskunova YuV et al. Polycythemia vera: a review of literature and our own data. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2015;8:397–412 (in Russian).
29. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HH et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost. 2006;32:589–604.
30. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013;27:1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163
31. Melikyan AL, Subortseva IN. Materials of the 19th Congress of the European Hematology Association (2014, Milan). Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2014;7:598–607 (in Russian).
32. Falchi L., Newberry K. J., Verstovsek S. New therapeutic approaches in polycythemia vera. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15:27–33. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.013
33. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010;148:961–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x
34. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Rev. 2003;2:15–28.
35. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2008;22:1990–98. doi: 10.1038/leu.2008.280
36. Melikyan AL, Subortseva IN. Myeloproliferative neoplasms: new data. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika). 2016;9:218–28 (in Russian).
37. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008; 12:3065–72. doi: 10.1182/blood-2008-03-143537
38. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009;27:5418–24. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6075
39. Them NC, Bagienski K, Berg T, Gisslinger B, Schalling M, Chen D et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. Am J Hematol. 2015;90:288–94. doi: 10.1002/ajh.23928
40. Subortseva IN, Giliazitdinova EA, Kolosheinova TI, Kalinina MV, Pustovaia EI, Abdullaev AO. Preliminary results of a study to evaluate the efficacy and safety of treatment of patients with true polycythemia and essential thrombocythemia with cephagenephrine alpha-2b. Clinical oncohematology (Klinicheskaya onkogematologiya). 2017;10:582 (in Russian).
41. Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Koloshejnova TI, Pustovaya EI, Egorova EK et al. Cepeginterferon alfa-2b in the treatment of chronic myeloproliferative diseases. Therapeutic archive (Terapevticheskij arkhiv). 2018; 9:23–29.
42. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013;121:4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891
43. Kuznecova PI, Tanashyan MM, Melikyan AL, Lagoda OV, Subortseva IN. Cerebrovascular pathology in myeloproliferative diseases. Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe (Nevrologiya i nejrohirurgiya.Vostochnaya Evropa). 2015;S:44–46 (in Russian).
44. Tanashyan MM, Kuznecova PI, Lagoda OV, Shabalina AA, Subortseva IN, Melikyan AL et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. Annals of clinical and experimental neurology (Annaly klinicheskoj i ehksperimentalnoj nevrologii). 2014;8:41–45 (in Russian).
45. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120:5128–33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067
46. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood. 2010; 116:1205–10. doi: 10.1182/blood-2010-01-263319
47. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. Ann Int Med. 1985;102:466–71.
48. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2005;353:33–45.
49. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Vannucchi AM, Barosi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by EuropeanLeukemiaNet criteria. Blood. 2010;116:1051–55. doi: 10.1182/blood-2010-03-272179
50. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood. 2001;97:863–66.
51. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113:2895–901.
52. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M et al. Dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) predicts

progression to acute myeloid leukemia inprimary myelofibrosis. Blood. 2010;116:2857—58. doi: 10.1182/blood-2010-06-293415
53. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S et al. DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011;29:392—397. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446
54. Tefferi A, Guglielmelli P, Finke C, Lasho TL, Gangat N, Ketterling R et al. Integration of mutations and karyotype towards a genetics-based prognostic scoring system (GPSS) for primary myelofibrosis. Blood. 2014;124:406.
55. De Melo Campos P. Primary myelofibrosis: current therapeutic options. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38:257—63. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.003
56. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia. 2015;29:2126—33. doi: 10.1038/leu.2015.233
57. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. 2004;127:399—403.
58. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. J Clin Oncol. 2009;27:4760—4766. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6548
59. Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: The value of chromosomal studies in predicting response and survival. Cancer. 1982;49:308—13.
60. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91:1262—1271. doi: 10.1002/ajh.24592
61. Melikyan AL, Kolosova LYu, Sokolova MA, Kovrigina AM, Silaev MA, Gilyazitdinova EA et al. The role of splenectomy in the treatment of patients with myelofibrosis. Therapeutic arkhiv (Terapevticheskij arhiv). 2013;85:69—76 (in Russian).
62. Melikyan AL, Kovrigina AM, Sokolova MA, Kolosova LU, Silaev MA, Gilyazitdinova EA et al. The role of splenectomy in the treatment of myelofibrosis. Blood. 2013;122:4083.
63. Doki N, Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. Intern Med. 2007;46:187—90.
64. Harrison CN, Kiladjan J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman RJ, Stalbovskaya V et al. Results of a randomized study of the JAK inhibitor INC424 compared with best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). J Clin Oncol. 2011;29: abstr LBA6501.
65. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. Int J Gen Med. 2014;7:89—101. doi: 10.2147/IJGM.S51800
66. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. Am J Hematol. 2010;85:808—10.
67. Mascarenhasa J, Heaneyb ML, Najfelda V. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): Formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. Leukemia Res. 2012;36:1500—04. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.013
68. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013;122:1395—98. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098
69. Melikyan AL, Suhanova GA, Subortseva IN. Thrombohemorrhagic complications and their treatment in patients with essential thrombocythemia. Bulletin of Postgraduate Medical Education (Vestnik posledipломnogo medicinskogo obrazovaniya). 2013;3:63 (in Russian).
70. Shmakov RG, Polushkina ES. Features of reproductive function in women with oncohematological diseases. Modern oncology (Sovremennaya onkologiya). 2008;10:68—69 (in Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ПУБЛИКАЦИЙ В ЖУРНАЛЕ «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ / RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY»

Журнал «Гематология и трансфузиология» публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиология и патофизиология кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояния и заболевания, обусловленные нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденные и приобретенные нарушения коагуляции и фибринолиза, тромбозы, тромбофилии, вопросы терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросы онкогематологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологические исследования при заболеваниях системы крови, интенсивная терапия критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросы производственной трансфузиологии, а именно получение и тестирование компонентов крови, их клиническое применение при различных заболеваниях и другие проблемы.

Журнал адресован гематологам, трансфузиологам, работникам службы крови, врачам-лаборантам, терапевтам, хирургам, педиатрам, анестезиологам, реаниматологам, а также физиологам, патофизиологам, патологам, иммунологам, биологам и профессионалам смежных специальностей.

При начальной проверке статьи, выполняемой после ее поступления в редакцию журнала, редакция оценивает, соответствует ли статья правилам оформления, изложенным в инструкции для авторов, тематике журнала, имеет ли научную ценность и может ли быть направлена на рецензирование. Статьи, не соответствующие правилам оформления и тематике журнала, не имеющие научной ценности, возвращаются авторам без дальнейшего рецензирования.

Не принимаются к публикации работы, ранее опубликованные или направленные в иные издания. Редакция оставляет за собой право проверить статьи на плагиат. Плагиатом признается статья, где сходство с опубликованной работой составляет более 20%. Редакция оставляет за собой право отклонять без рецензии статьи, не соответствующие профилю журнала или оформленные с нарушением правил.

Статьи, прошедшие предварительную оценку редакцией, подвергаются «слепому» рецензированию. Рукопись, получившая отрицательные отзывы двух независимых рецензентов, решением редколлегии отклоняется.

Статья, нуждающаяся в доработке, направляется авторам с замечаниями рецензента и научного редактора. Авторы должны учесть все замечания, сделанные в процессе рецензирования и редактирования статьи, ответить на каждое из замечаний и указать место в рукописи, где сделаны изменения. В случае несогласия с рецензентом или редактором автор должен кратко и четко обосновать свою позицию. Сделанные автором изменения в рукописи необходимо внести в электронный вариант текста, выделив его цветом, и возвратить в редакцию. После доработки статья повторно рецензируется, **и редколлегия принимает решение о возможности или невозможности ее публикации.**

Авторы обязаны удалить из фотографий и рукописей персональную информацию о пациенте, по которой его можно идентифицировать. Если это сделать невозможно, то предоставляемые материалы должны сопровождаться подписанным согласием пациента на публикацию этих материалов.

АВТОРСКИЕ ПРАВА

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее Произведение) к публикации в журнале автор, а также все авторы данного Произведения, если оно создано в соавторстве, согласны с тем, что предоставляют редакции журнала «Гематология и трансфузиология» (Russian Journal of Hematology and Transfusiology) исключительное и бессрочное право на использование Произведения на безвозмездной основе на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объеме:

1. Публикация Произведения в бумажном и/или электронном формате.

2. Производство репринтов Произведения.

3. Размещение Произведения в сети Интернет как в открытом, так и платном доступе.

4. Отправка метаданных Произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитарии.

5. Воспроизведение Произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра Произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в виде звуко- или видеозаписи (запись Произведения на электронном носителе также считается воспроизведением).

6. Распространение Произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров.

7. Публичный показ Произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра Произведения непосредственно либо на экране с помощью технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального Произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, независимо от того, воспринимается Произведение в месте его демонстрации или в другом месте.

8. Импорт или экспорт Произведения или его частей в любых законных целях как на платной, так и на безвозмездной основе в целях распространения.

9. Перевод или другая переработка Произведения.

10. Доведение Произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить к нему доступ из любого места и в любое время по собственному выбору.

11. Размещение Произведения либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений.

12. Предоставление прав, предусмотренных настоящей статьей, в полном объеме или в части третьим физическим и юридическим лицам как на платной, так и на безвозмездной основе.

ПОДАЧА СТАТЬИ В РЕДАКЦИЮ

Статья может быть написана на русском и/или английском языке. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления в редакцию окончательного варианта статьи.

В конце каждой статьи должны стоять подписи всех авторов статьи, которые тем самым подтверждают свое участие и согласие с изложенным в статье материалом. В случае, если статья высылается по электронной почте, должен быть выслан отсканированный вариант, на котором видны подписи всех авторов.

Рукописи статей и сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:

1. По электронной почте по адресу ht@htjournal.ru. Текст статьи подается в формате Word, а сопроводительные документы, включая страницу, подписанную всеми авторами статьи, должны быть отсканированы и прикреплены к письму.

2. По обычной почте, при этом подается распечатанный вариант статьи, оригиналы сопроводительных документов и полный вариант статьи на электронном носителе. Статьи, поданные без электронного носителя, рассматриваться не будут.

Каждая статья должна иметь титульный лист, содержащий следующую информацию:

- название статьи на русском и английском языках;
- фамилия и инициалы авторов на русском и английском языках;
- полное наименование учреждения, в котором работает каждый из авторов, с указанием ведомственной принадлежности учреждения, на русском и английском языках. Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом;
- фамилия, полное имя и отчество каждого из авторов с указанием должности и электронного адреса;
- учетная запись ORCID каждого из авторов.

В ЖУРНАЛЕ ПУБЛИКУЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ВИДЫ РАБОТ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Статьи, освещающие результаты собственных оригинальных исследований. Размер оригинальных статей не должен превышать 5000 слов (только текст статьи, без титульного листа, списка литературы, таблиц и подписей под рисунками) и включать более 5 иллюстраций и 5 таблиц. В оригинальных статьях допускается до 40 литературных ссылок.

Оригинальная статья должна состоять из следующих разделов

Резюме на русском и английском языках. Объем резюме — не более 300 слов. Резюме должно излагать только существенные факты работы, без общих слов. Резюме оригинальной статьи делится на следующие разделы:
- введение, в котором формулируется цель работы;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Ключевые слова на русском и английском языках, отражающие основную тему статьи и облегчающие классификацию работы в поисковых системах. В ключевых словах должны быть отражены: объект, метод и область исследования, специфика работы.

Введение — в введении дается критический обзор литературных данных, определяются нерешенные проблемы, обосновываются актуальность, новизна и значимость проводимого исследования. В конце раздела «Введение» обязательно формулируется цель предстоящего исследования.

Материалы и методы — в этом разделе указываются дизайн исследования (проспективное, ретроспективное, рандомизированное, когортное, сравнительное, пилотное и т. д.), сроки, база проведенного исследования, критерии включения в исследование и исключения из него, использовавшиеся оборудование и методы. Если методы были описаны ранее, приводятся ссылки на источник литературы, где они были описаны. Описывается объект исследования. При необходимости оговаривается получение информированного согласия от участников исследования, одобрение этического комитета. Если нужно, приводится протокол исследования. В экспериментальных работах следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. В конце раздела описываются статистические методы, использовавшиеся при обработке материала, расчет размера выборки на основе статистической мощности, определение нормальности распределения, модели логистического или линейного регрессионного анализа, статистический пакет, версия, в какой форме представлены результаты исследования (средняя, медиана, разброс, межквартильный интервал, стандартное отклонение и т. д.).

Результаты — в этом разделе коротко описываются результаты собственного исследования. Недопустимо приводить в этом разделе данные других исследований или сравнения с ними — для этого существует раздел «Обсуждение». Данные могут быть представлены в виде таблиц, графиков, рисунков. Данные, представленные в таблицах или на рисунках, не должны дублироваться в тексте.

Обсуждение — в этом разделе дается объяснение полученным результатам, сравниваются собственные данные и данные других авторов, объясняются выявленные феномены. В разделе не должны обсуждаться собственные данные, которые не представлены в разделе «Результаты».

Заключение. Статья должна заканчиваться коротким заключением (несколько строк), в котором авторы излагают основные результаты работы.

Литература.

Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, влияющая на автора статьи, которая может привести к искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи, однако сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может явиться причиной отказа в публикации рукописи.

Источник финансирования. Если при исследовании или подготовке статьи была оказана финансовая поддержка, необходимо указать ее источник; если таковой не было, указывается ее отсутствие.

Благодарность. Если при выполнении работы или написании статьи авторам была оказана помощь, при этом те, кто ее оказывал, не входят в состав авторов статьи, в разделе «Благодарность» им может быть выражена благодарность с указанием их вклада в работу.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы должны обозначить статью как обзор литературы. Резюме обзорных статей не должно превышать 200 слов, в нем должна быть сформулирована цель обзора. Размер обзоров литературы не должен превышать 7000 слов и содержать не более 90 литературных ссылок.

ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

Письма редактору представляют собой короткие сообщения, содержащие значимые научные факты (предварительные результаты пилотных исследований, многоцентровых исследований и т. д.). Размер письма редактору не должен превышать 700 слов, допускаются 1 рисунок и 1 таблица.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сообщения о представляющих интерес, а также редких клинических наблюдениях, случаях. Размер клинического наблюдения не должен превышать 5000 слов, допускается до 3 рисунков, 3 таблиц. Резюме клинического наблюдения не должно превышать 200 слов, в нем должна быть сформулирована цель наблюдения.

ФОРМАТИРОВАНИЕ ТЕКСТА ПУБЛИКАЦИИ

Текст статьи подается в формате Word, шрифт Times New Roman, размер 12. Применяется функция автоматической нумерации страниц.

Все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании. Не допускается после введения аббревиатуры использовать полное наименование. Целесообразно вводить аббревиатуры только для часто повторяющихся словосочетаний. Большое количество аббревиатур затрудняет чтение статьи.

Физические величины рекомендуется приводить в международной системе СИ. Не допускается использование даже общепринятых не в системе СИ величин, например, вместо «количество тромбоцитов 200 000 в мкл» должно быть 200 х 10^9/л и т. п.
В десятичных дробях в качестве разделительного знака в русском варианте статьи употребляется запятая, в английском — точка.
Названия микроорганизмов пишутся курсивом.

Названия и символы генов набираются курсивом, а названия их продуктов — с прописной буквы прямым шрифтом. Например: гены *fos, c-myc, ATM*; белки Fos, c-Myc, ATM.

Математические формулы и уравнения набираются в редакторах MS Word или MathType. Уравнения располагаются по центру строки.

Таблицы публикуются на русском и английском языках. Таблицы в тексте статьи размещаются при первом их упоминании. Не следует использовать опцию «обтекание текста». Таблицы снабжаются тематическими заголовками на русском и английском языках и нумеруются арабскими цифрами в порядке их упоминания в тексте. Название таблицы указывается сверху, над таблицей. Цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращение слов в таблицах не допускается. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы в сносках к таблице.

Все графики и рисунки называются рисунками. Названия и подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и указываются в конце текста статьи на ***русском и английском языках.*** Каждый рисунок должен иметь заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат, единицы измерения; пояснения приводятся по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Каждое изображение подается отдельным файлом. Ссылки на рисунки размещаются в тексте статьи, а их местоположение указывается на левом поле текста. Принимаются как черно-белые, так и цветные рисунки в хорошем разрешении (300 dpi) в форматах TIF и JPG.

ОФОРМЛЕНИЕ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ И ПОРЯДОК ЦИТИРОВАНИЯ

Ссылки на источники литературы в тексте указываются только в порядке цитирования и обозначаются цифрами в квадратных скобках. Нельзя ссылаться на диссертации и авторефераты диссертаций, следует ссылаться на статьи, опубликованные по теме диссертационных работ. Не следует ссылаться на неопубликованные данные. Должны быть ограничены (не более 3) ссылки на собственные работы (самоцитирование).

Ссылка должна приводиться на каждый указываемый факт или данные, которые не получены самими авторами в данном исследовании. Если приводится несколько фактов, то после каждого (а не в конце предложения) указывается источник литературы, в котором приведены эти данные. Ссылки на интернет-источники следует давать в виде полного адреса. Если возможно, следует указывать DOI.

Список литературы следует приводить в двух вариантах: на языке оригинала с русскоязычными источниками и тот же список литературы с переводом названий статей, журналов на английский язык, транслитерацией фамилий авторов на английском языке. Если у журнала нет названия на английском языке, приводится транслитерация оригинального названия, при этом в скобках указывается: (in Russian).

Указываются первые 6 авторов (требование РИНЦ) работы, если число авторов более 6, то пишется «и др.» (русскоязычные статьи) или «et al.» (для англоязычных статей).

Применяется стиль цитирования Vancouver:
- после инициалов точки не ставятся;
- между авторами ставится запятая;
- перед названием журнала ставится точка;
- между названием журнала и годом его выпуска ставится точка;
- после URL точку не ставить, за исключением, когда ссылка заканчивается косой чертой;
- после DOI точка не ставится;
- при сокращении названия журнала точка не ставится;
- название журнала дается курсивом.

Примеры:

Статьи на русском языке
Ягудина РИ, Молчанова НБ. Обзор рынка лекарственных препаратов, применяемых при лечении гемофилии в рамках федеральной программы «7 нозологий». *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016;4:109–14.
Yagudina RI, Molchanova NB. Market review of medicines used in the treatment of hemophilia under the federal program "7 nosologies". *Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2016;4:109–14 (in Russian).

Монографии
Андреев ЮН. Многоликая гемофилия. Ньюдиамед. Москва; 2006. 232 с.
Andreev YuN. Many-faced hemophilia. NewDiamed. Moscow. 2006. 232 p. (in Russian).

Статьи на английском языке
Langley AR, Stain AM, Chan A, Mclimont M, Chait S, Wu J, et al. Experience with central venous access devices (CVADs) in the Canadian hemophilia primary prophylaxis study (CHPS). *Haemophilia.* 2015;21:469–76. doi:10.1038/leu.2013.176