

**ТРАЦЕВСКАЯ ЖАННА ВИКТОРОВНА**

**«КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ВАРИАНТОВ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ,  
НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫХ, JAK2-ПОЗИТИВНЫХ»**

14.01.21 – гематология и переливание крови

14.03.02 – патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2021 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор биологических наук Ковригина Алла Михайловна

Доктор медицинских наук Меликян Анаит Леоновна

**Официальные оппоненты:**

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Байков Вадим Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, заведующий лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой.

**Ведущая организация:** Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » 2021 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.135.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (Ph-негативные МПН) представляют собой группу клональных миелоидных неоплазий, характеризующихся избыточной пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза с цитозами в крови, и включают в себя классические формы: истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз, и миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое (МПН-Н). МПН-Н занимает особое место среди Ph-негативных МПН, и характеризуется клиническими, лабораторными и морфологическими признаками, присущими МПН, но не соответствующими критериям какой-либо определенной нозологии данной группы [Gianelli U., 2017, Iurlo A., 2017]. К МПН-Н относят случаи ранних стадий МПН, первичной диагностики МПН на этапе миелофиброза/остеосклероза или бластной трансформации, а также МПН, ассоциированные с опухолевыми или воспалительными заболеваниями. МПН-Н в среднем составляет 10-15% случаев, но имеет широкий диапазон частоты диагностики: от 5% до 15-30% от всех Ph- МПН [Alvarez-Larrán A., 2014, Gisslinger H., 2016, Barbui T., 2016], главным образом, вследствие недостаточно разработанных критериев ранних стадий заболевания, представляющих особую трудность.

При диагностике Ph-негативных МПН в большинстве случаев определяются драйверные мутации *JAK2*, *CALR*, *MPL*, обладающие онкогенным потенциалом, которые происходят на уровне стволовой или коммитированной клетки-предшественницы и определяют клинические проявления МПН [James C., 2005, Titmarsh G., 2014, Liu Y., 2015]. Мутация *JAK2V617F* встречается в 96% случаев истинной полицитемии, в 50-65% случаев эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза. В 4% наблюдений при истинной полицитемии отмечается мутация *JAK2* (exon 12) [Pardanani A., 2007, Cristina S. F., 2018]. Вместе с тем, мутация *JAK2* не является патогномоничной для Ph-негативных МПН, и может встречаться при миелодиспластических синдромах [Ramos F., 2017] и заболеваниях из группы миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование, составляя до 21% позитивных наблюдений [Thiele J., Kwasnicka H., 2008, Jekarl D., 2010, Meggendorfer M., 2018].

Формирование клинического и морфологического фенотипа при истинной полицитемии происходит при возрастании аллельной нагрузки мутантного клона *JAK2* и возникновении гомозиготного клона. Однако клинический фенотип болезни и соответствующие ему нозологические формы формируются не только на основе имеющих онкогенный потенциал драйверных мутаций, их аллельной нагрузки, но и на основе комплекса возрастных, гендерных факторов, дополнительных молекулярных событий- соматических мутаций генов [Lundberg P.,

2014, Tefferi A., 2015]. Таким образом, диагностика каждой нозологической формы базируется на сочетании комплекса клинических, лабораторных, гистологических, молекулярных признаков с выделением больших и малых критериев, в то время как учет исключительно молекулярных характеристик заболевания приводит к «размыванию» нозологических форм.

В новой редакции 4-го издания классификации ВОЗ Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 года [Thiele J., Kwasnicka H., 2017] исследование трепанобиоптата костного мозга введено в главные критерии диагностики истинной полицитемии с изменением референсных значений для лабораторной диагностики истинной полицитемии: Hb >16.5 г/дл, Ht >49% - для мужчин и Hb >16 г/дл, Ht >48% - для женщин. Помимо классической (развернутой) формы истинной полицитемии в литературе накапливаются данные о необходимости выделения неклассической (пре-полицитемической) истинной полицитемии: ранней (начальной) стадии, маскированной (продромальной, латентной) формы, в том числе, протекающей с висцеральными тромбозами [Barbui T., 2014, Ковригина А. М., Байков В. В., 2016, Меликян А. Л., Суборцева И. Н., 2016, Barbui T., 2018]. Согласно литературным данным, в настоящее время отсутствует четкое разделение на раннюю стадию и маскированную форму истинной полицитемии, нередко эти понятия используются как синонимы. Вместе с тем, ранняя стадия истинной полицитемии морфологически относится к начальным проявлениям Rh-негативных МПН и, возможно, чаще классифицируется как МПН-Н, в то время как маскированная форма истинной полицитемии, в части случаев протекающая с висцеральными тромбозами (вен портальной системы, мезентериальных вен, тромбозом собственных вен печени) спленомегалией, симптомами портальной гипертензии, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода/желудка, является развернутой истинной полицитемией, длительно и латентно протекающей с показателями Hb и Ht, не соответствующими референсным значениям для классической (развернутой) истинной полицитемии [Sozer S., 2009, Barbui T., 2013].

Гистологические признаки неклассической истинной полицитемии на материале трепанобиоптатов костного мозга в настоящее время недостаточно изучены. При несоответствии морфологической картины трепанобиоптата костного мозга и данных гемограммы в патологоанатомической практике используется нозология МПН-Н. В целях уточнения нозологической формы Rh- негативных МПН следует проводить трепанобиопсию костного мозга в дебюте заболевания, в то время как при исследовании трепанобиоптата костного мозга в динамике, в процессе проводимой по показаниям цитостатической терапии, верификация диагноза крайне затруднительна, как и оценка степени фиброза стромы костного мозга. Таким образом, совершенствование критериев диагностики вариантов неклассической истинной полицитемии при исследовании трепанобиоптатов костного мозга необходимо для

своевременного установления диагноза, стратификации пациентов по риску тромботических осложнений, разработки долгосрочной терапевтической тактики с учетом возраста пациента и соматического статуса. Разработка критериев морфологической диагностики неклассических форм истинной полицитемии в рамках ранних стадий МПН позволит снизить частоту диагностики нозологии МПН-Н, что является актуальной задачей.

### **Цель исследования**

Разработка критериев диагностики неклассической истинной полицитемии, Rh-негативных миелопролиферативных новообразований, неклассифицируемых, *JAK2*<sup>+</sup> на основе исследования трепанобиоптатов костного мозга, при сопоставлении с клиническими, лабораторными, инструментальными данными в дебюте заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать и сопоставить клинические, лабораторные, морфологические признаки у пациентов с ранней и маскированной формами неклассической и классической (развернутой) истинной полицитемией, а также вторичным эритроцитозом.
2. Сопоставить характер экспрессии маркеров эритроидного и мегакариоцитарного ростков при ИГХ-исследовании на материале трепанобиоптатов костного мозга пациентов с неклассической, классической истинной полицитемией и вторичным эритроцитозом.
3. Охарактеризовать критерии дифференциальной диагностики МПН-Н с неклассической истинной полицитемией на материале трепанобиоптатов костного мозга, при сопоставлении с клинико-лабораторными, инструментальными данными.
4. Сопоставить данные молекулярного мониторинга аллельной нагрузки *JAK2V617F* у пациентов с неклассической истинной полицитемией, МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup> без/ в процессе циторедуктивной терапии.

### **Научная новизна**

При сопоставлении клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных охарактеризованы ранняя и маскированная формы неклассической истинной полицитемии, выявлены различия по степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга и частоте тромботических осложнений.

Данные сравнительного анализа морфологических, лабораторных и инструментальных параметров свидетельствуют в пользу того, что ранняя стадия истинной полицитемии и МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup>, с учетом выявленных различий по клеточности костного мозга и выраженности

гранулоцитарного роста, являются разными этапами одного заболевания – истинной полицитемии.

### **Практическая значимость**

По клиническим, лабораторным данным и морфологическим признакам охарактеризованы ранняя стадия и маскированная форма неклассической истинной полицитемии, выявлены различия по степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга, частоте возникновения тромбозов вен портальной системы, тромбозов собственных вен печени, что определяет особенности течения заболевания.

Использование результатов проведенной работы позволит на ранних этапах миелопролиферативного новообразования установить диагноз неклассической истинной полицитемии, своевременно оценить риск тромботических осложнений, разработать долгосрочные терапевтические подходы.

Установленные критерии дифференциальной клинико-морфологической диагностики МПН-Н, *JAK2*+ позволят уточнять диагноз в дебюте заболевания и сузить использование данной нозологии в практической работе врача-гематолога и врача-патологоанатома. Использование полученных данных о морфологии диагностически важных форм мегакариоцитарного роста (ЭТ-подобных форм, клеток с «кольцевидными» ядрами) при сопоставлении неклассической, классической истинной полицитемии, МПН-Н, *JAK2*+ позволят усовершенствовать патоморфологическую дифференциальную диагностику.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Ранняя и маскированная формы неклассической истинной полицитемии характеризуются сходными патоморфологическими признаками с классической (развернутой) истинной полицитемией, но отличаются по лабораторным характеристикам - нормальным показателям Нв и Нт, изолированному тромбоцитозу, по частоте возникновения висцеральных венозных тромбозов (19% против 5%). При маскированной форме истинной полицитемии, по сравнению с ранней стадией истинной полицитемии, чаще возникают тромбозы вен портальной системы (43% против 3,85%), у 14% пациентов диагностирован тромбоз собственных вен печени.

2. Иммуногистохимическое исследование, проведенное на парафиновом материале трепанобиоптатов костного мозга, при неклассической и классической истинной полицитемии позволило выявить признаки клазматоза клеток мегакариоцитарного роста, что является дополнительным признаком при дифференциальной диагностике с реактивными изменениями миелопоэза (вторичным эритроцитозом).

3. На основе сопоставления морфологических, лабораторных и инструментальных параметров, с учетом критериев ВОЗ 2017, получены данные, позволяющие отнести раннюю стадию неклассической истинной полицитемии и МПН-Н, *JAК2+* к разным стадиям одного заболевания – истинной полицитемии.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения, отделения стандартизации методов лечения, консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Выделение неклассической истинной полицитемии влияет на структуру нозологических форм внутри группы МПН, прогностическую модель истинной полицитемии, стратификацию рисков тромботических осложнений.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации обсуждены на совместном заседании патологоанатомического отделения и отделения трансплантации костного мозг (протокол №13 от «10» июня 2020 г.), результаты представлены в материалах IV Конгресса гематологов России (Москва, 2018), Европейского Конгресса патологов (ESP 2018, Бильбао, Испания, постерный доклад).

Апробация диссертации состоялась на Заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» 22.06.2020 г. (протокол № 6).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 5 тезисных сообщений.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, описания клинического случая, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, а также 1-го приложения, включающего иллюстрации гистологической структуры костного мозга. Список литературы включает 18 отечественных и 196 зарубежных источников. Иллюстративный материал представлен 54 рисунками и 28 таблицами. Диссертация выполнена в патологоанатомическом отделении (заведующая отделением, д.б.н. Ковригина А.М.), отделении стандартизации методов лечения (заведующая отделением, д.м.н. Меликян А.Л.) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (директор – академик РАН Савченко В.Г.).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для формирования групп пациентов был отобран материал трепанобиоптатов 462 пациентов, обследованных и проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2014 года по июнь 2017 года с обнаруженной мутацией *JAK2V617F* и диагнозом «Миелопролиферативное новообразование», установленным на основании критериев Классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года [Thiele J., Kwasnicka H., 2008]. При сопоставлении клинического течения заболевания, анамнестических данных, лабораторных данных и гистологического исследования, был исключен материал трепанобиоптатов костного мозга пациентов с *JAK2+* первичным миелофиброзом, префиброзной/ранней и фиброзной стадией, *JAK2+* эссенциальной тромбоцитемией, а также с классической (развернутой) истинной полицитемии, с учетом новых пороговых значений Hb и Ht в соответствии с Классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 [Thiele J., Kwasnicka H., 2017]. В результате пересмотра исследуемая когорта пациентов с наличием мутации *JAK2V617F*, пороговыми значениями Hb и Ht не соответствующими нозологии истинной полицитемии, составила 52 пациента. Среди них были выделены группы с двумя формами неклассической полицитемии, включающие в себя раннюю стадию и маскированную форму. К ранней стадии были отнесены случаи с гистологической картиной в костном мозге, характерной для истинной полицитемии, но с клеточностью, не превышающей +20% от возрастной нормы [Kwasnicka H., 2010, 2017]. К маскированной форме отнесены случаи с гиперклеточным костным мозгом, имеющие гистологические признаки истинной полицитемии, но лабораторными данными, не соответствующими по показателям Hb и Ht референсным значениям, установленным в классификации ВОЗ 2017. К группе пациентов с МПН-Н были отнесены случаи с обнаруженной мутацией *JAK2*, морфологической картиной миелопролиферативного новообразования, но без четких признаков, отвечающих критериям какой-либо нозологической формы в рамках Ph-негативного МПН согласно классификации ВОЗ 2017.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. лаб. д.б.н. А.Б. Судариков). Выявление мутации *JAK2V617F* проводилось с использованием метода количественной полимеразной цепной реакции с обратными аллель-специфическими праймерами и единственным *mismatch*-нуклеотидом по разработанной методике Real-time [Абдуллаев А. О., 2012].

Гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследования выполнены на срезах с парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд. д.б.н. А.М. Ковригина), Исследовано «слепым методом» 492 препарата, изготовленных из парафиновых блоков 82-х



трепанобиоптатов костного мозга (при микроскопировании известным был лишь возраст пациента/пациентки, что было необходимо для оценки клеточности костного мозга относительно возрастной нормы). Для проведения гистологического исследования применялась окраска гематоксилином и эозином. Для оценки степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга применялось гистохимическая окраска с использованием импрегнации серебром по Gomori.

При клинико-патоморфологическом сопоставлении были сформированы следующие группы: 1- группа с неклассической истинной полицитемией- ранней стадией истинной полицитемии (28 пациентов);

2- группа с неклассической истинной полицитемией- маскированной формой истинной полицитемии (14 пациентов);

3.-группа с миелопролиферативным новообразованием, неклассифицируемым, *JAK2+* (МПН-Н, *JAK2+*), (10 пациентов).

Для проведения сравнительного анализа в исследование были включены дополнительные 2 группы пациентов:

4.- группа с классической (развернутой) формой истинной полицитемии (20 пациентов);

5.- группа с вторичным (реактивным) эритроцитозом (10 пациентов с отсутствием мутаций *JAK2V617F* и *JAK2* exon 12).

В целях объективизации гистоархитектоники и полуколичественной оценки элементов мегакариоцитарного ростка и эритроидного ростков было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD42b и CD71 с использованием иммуностейнера Leica Bond-Max. Характеристика антител представлена в таблице 1.

Название антитела	Клон	Разведение	Производитель	Визуализация
CD42b	42C01	1:100	Thermo Fisher	Цитоплазма и мембрана мегакариоцитов, мегакариобластов
CD71	10F11	1:20	Thermo Fisher	Мембрана клеток эритроидного ряда, преимущественно незрелого пула

Таблица 1. Характеристика антител, примененных в исследовании.

При ИГХ-исследовании с антителами к CD42b определяются мелкие фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов – явления клазматоза.

### Методы статистической обработки

Статистический анализ проведен при содействии информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отделом к.т.н. Куликов С.М.). В работе использованы классические методы статистического анализа: описательный, частотный,

регрессионный, событийный. Для анализа динамики изменения показателей аллельной нагрузки были построены регрессионные зависимости с учетом повторных измерений. Анализ проводился с использованием статистического пакета SAS 9.4.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов с ранней стадией истинной полицитемии**

Группа пациентов с ранней стадией истинной полицитемии составила 28 пациентов, с медианой возраста 48,5 лет (возрастной диапазон 19- 69 лет) и соотношением М:Ж- 1:2,1. В группу ранней стадии истинной полицитемии были включены пациенты с показателями Hb и Ht ниже пороговых значений согласно классификации ВОЗ 2017 г: мужчины с показателями Hb <165 г/л и Ht <49%, женщины с показателями Hb <160 г/л и Ht <48%.

В гемограмме наблюдались следующие изменения (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал): Hb- 146,2 (143-155) г/л, Ht- 44,2(42-47)%, количество эритроцитов- 5,4 (4,93-5,4) $\times 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов- 8,0 (7,0-8,4) $\times 10^9$ /л, количество тромбоцитов- 658,1 (567-730) $\times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал) показатель ЛДГ составлял 436,6 (320-522) Е/л, сывороточного ЭПО- 3,23 (1,1-8,0) МЕ/мл. Показатель аллельной нагрузки JAK2V617F (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал) составил 20,51(9,0-25)%, медиана- 12%.

По данным УЗ-исследования увеличение селезенки свыше 120 мм наблюдалось у 18/28 (64,3%) (максимально до 182 мм), доплерометрия была проведена у 26/28 (93%). Тромбозы вен нижних конечностей обнаружены у 1/26 (3,85%), тромбозы вен портальной системы обнаружены у 1/26 (3,85%) пациента без признаков тромбоза собственных вен печени.

В трепанобиоптатах костного мозга повышение клеточности костного мозга составляло не более 20% от возрастной нормы, присутствовали морфологические признаки истинной полицитемии (рисунок 1).

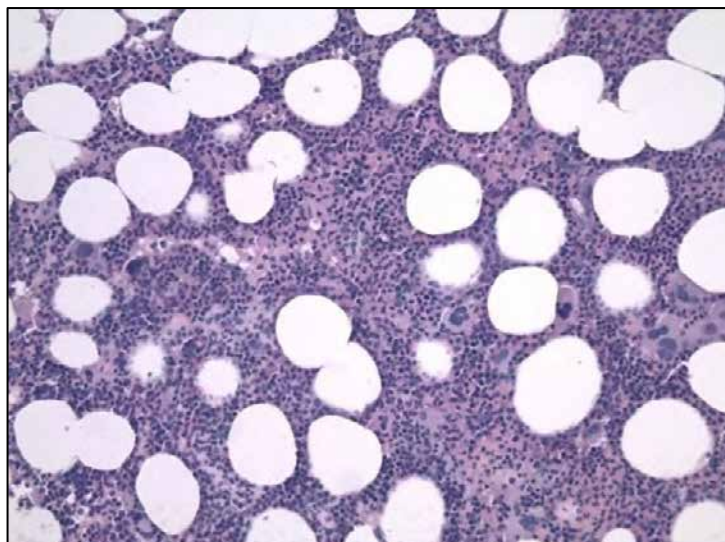


Рисунок 1. Трепанобиоптат костного мозга пациента 30 лет с ранней стадией истинной полицитемии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

При оценке гистологических препаратов кластеры мегакариоцитов определялись в 6/28 (21%), все из них - рыхлые. При ИГХ-исследовании у 8/28 (29%) пациентов определялись только рыхлые кластеры мегакариоцитов.

В трепанобиоптатах костного мозга у пациентов с ранней стадией истинной полицитемии, при сопоставлении данных оценки гистоархитектоники эритроидного и мегакариоцитарного ростков с использованием только гистологического исследования, и с применением дополнительного иммуногистохимического исследования, были выявлены следующие отличия. Обобщенные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика миелопоэза у пациентов с ранней стадией истинной полицитемии. Сопоставление данных при гистологическом и ИГХ-исследовании.

Параметры	Гистологическое исследование (N 28)	ИГХ-исследование: CD71, CD42b (N 28)
Расширение эритроидного ростка	28 (100%)	CD 71: 23 (82%)
Рыхлые скопления эритрокариоцитов	11 (39%)	CD 71: 10 (36%)
«Рассыпающиеся» скопления эритрокариоцитов	12 (43%)	CD 71: 8 (29%)
Рыхлые и «рассыпающиеся» скопления эритрокариоцитов	5 (18%)	CD 71: 9 (32%)
Плотные скопления эритрокариоцитов	0	CD 71: 1 (4%)
Увеличение количества мегакариоцитов	27 (96%)	CD 42b: 27 (96%)
Межтрабекулярное расположение мегакариоцитов	27 (96%)	CD 42b: 27 (96%)
Мегакариоциты с тенденцией к паратрабекулярному расположению	1 (4%)	CD 42b: 1 (4%)
Кластеры (рыхлые) мегакариоцитов	6 (21%)	CD 42b: 8 (29%)
Клазматоз	-	CD 42b: 21 (75%)

Таким образом, при ранней стадии истинной полицитемии данные ИГХ-исследования позволили выявить значительное расширение незрелого пула эритроидного ростка, в 79% наблюдений были обнаружены иммуногистохимические признаки клазматоза мегакариоцитов.

### **Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов с маскированной истинной полицитемией**

Группа пациентов с маскированной истинной полицитемией включала в себя 14 пациентов (медиана возраста 38 лет (возрастной диапазон 22- 68 лет); соотношение М:Ж- 1:13). Группу маскированной формы истинной полицитемии составили пациенты с показателями Hb и Ht ниже пороговых значений, установленных в классификации ВОЗ 2017 г.: мужчины с показателями Hb <165 г/л и Ht <49%, женщины с показателями Hb <160 г/л и Ht <48%. Разница показателей Hb (среднее) мужчин и женщин составила 1 г/л, что не позволило провести анализ данного показателя в зависимости от пола. Разницы показателей Ht у мужчин и женщин обнаружено не было.

В общем анализе крови наблюдались следующие изменения (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал): Hb в составил 131,5 (122-142) г/л, Ht- 40,7 (42-47)%, количество эритроцитов составило  $5,11 (4,63-5,55) \times 10^{12}/л$ , количество лейкоцитов-  $8,1 (5,2-10,4) \times 10^9/л$ , количество тромбоцитов-  $632 (502-813) \times 10^9/л$ . В биохимическом анализе крови (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал) показатель ЛДГ составил 416,8 (264-619) Е/л, показатель сывороточного ЭПО- 7,17 (2,3-16,6) МЕ/мл. Показатель аллельной нагрузки *JAK2V617F* (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал) в среднем составил 20,19 (9,95-25)%, медиана-11,25%.

По данным УЗ-исследования увеличение селезенки свыше 120 мм наблюдалось у 9/14 (64,3%) (максимально до 270 мм), тромбозы вен портальной системы обнаружены у 4/14 (29%) пациентов, у 2/14 (14%) пациентов наряду с тромбозами портальной системы были выявлены признаки тромбоза собственных вен печени.

Гистологические критерии отнесения к данной группе включали в себя: повышение клеточности костного мозга более чем на +30% от возрастной нормы, морфологические признаки истинной полицитемии (рисунок 2).

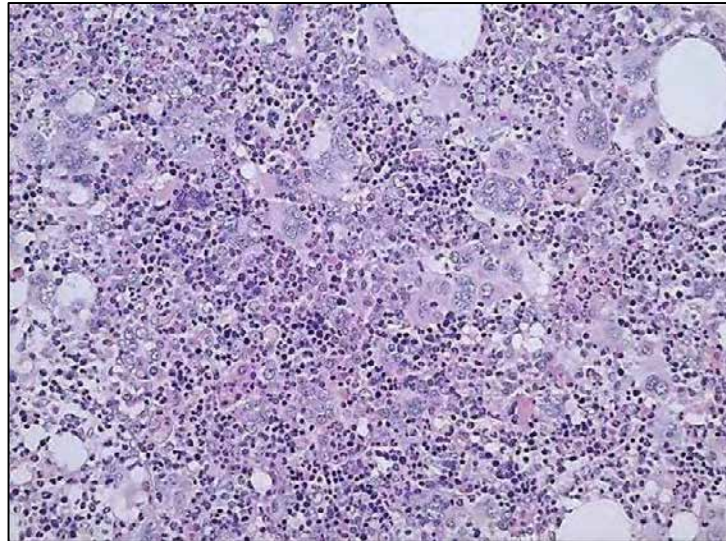


Рисунок 2. Трепанобиоптат костного мозга пациентки 67 лет с маскированной формой истинной полицитемии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

### Сравнительный клиничко-патоморфологический анализ групп пациентов с неклассической истинной полицитемией

Исследуемые группы пациентов с неклассической истинной полицитемией- ранней стадией (28 пациентов) и маскированной формой (14 пациентов) были сопоставлены и проанализированы по всем вышеописанным гистологическим и иммуногистохимическим параметрам, с учетом данных клиничко-лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сопоставление данных инструментальных, клиничко-лабораторных и молекулярных исследований в группах пациентов с ранней стадией и маскированной формой истинной полицитемии.

Показатель	Ранняя стадия истинной полицитемии	Маскированная форма истинной полицитемии	p
Аллельная нагрузка <i>JAK2V617F</i> (%)	20,51 (9,0-25) % медиана- 12%	20,19 (9,95-25) % медиана- 11,25%	0,95
Нв (г/л)	146,2(143-155) г/л	131,5(122-142) г/л	0.0015
Нт (%)	44,2(42-47)%	40,7(42-47)%	0.0094
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	5,4(4,93-5,4) $\times 10^{12}/л$	5,11(4,63-5,55) $\times 10^{12}/л$	0.29
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	8,0(7,-8,4) $\times 10^9/л$	8,1(5,2-10,4) $\times 10^9/л$	0.58
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	658,1(567-730) $\times 10/л^9$	632,0(502-813) $\times 10^9/л$	0.95
ЛДГ (Е/л)	436,6(320-522) Е/л	416,8(264-619) Е/л	0.87
Сывороточный ЭПО (мЕ/мл)	3,23(1,1-8,0) мЕ/мл	7,17(2,3-16,6) мЕ/мл	0.12
<b>Увеличение размеров селезенки</b>	18/28 (64%)	9/14 (64,3%)	1.00
Тромбозы вен нижних конечностей	1/26 (3,85%)	0	1.00
Тромбозы вен портальной системы	1/26 (3,85%)	4/14 (29%)	0.0852
Тромбозы собственных вен печени	0	2/14 (14%)	1.00

Статистически достоверные различия при сравнении ранней стадии и маскированной формы истинной полицитемии были обнаружены только по показателям Hb ( $p=0.0015$ ) и Ht ( $p=0.0094$ ) (146,2 (143-155) г/л и 44,2 (42-47)% при ранней стадии истинной полицитемии против 131,5 (122-142) г/л и 40,7 (42-47)% при маскированной форме истинной полицитемии, соответственно). При сопоставлении гистологических, гистохимических, иммуногистохимических параметров при исследовании трепанобиоптатов костного мозга пациентов с ранней стадией и маскированной формой истинной полицитемии статистически достоверных различий не было обнаружено ( $p > 0.05$ ).

Таким образом, группа неклассической истинной полицитемии включает в себя раннюю стадию и маскированную форму, характеризуется сходными патоморфологическими признаками, но в отличие от ранней стадии истинной полицитемии, при маскированной форме чаще отмечается степень ретикулинового фиброза MF-1 (18% против 43%), тромбозы вен портальной системы (3,5% против 29%) и собственных вен печени (0% против 14%), что обуславливает разницу в Hb и Ht. Так, при ранней стадии истинной полицитемии показатель Hb и Ht выше (146,2 (143-155) г/л и 44,2 (42-47)%, соответственно), чем при маскированной форме (131,5 (122-142) г/л и 40,7 (42-47)%), соответственно).

Медиана возраста в группе маскированной истинной полицитемии на 10,5 лет меньше, чем в группе с ранней стадией истинной полицитемии (38 лет при маскированной форме и 48,5 лет при ранней стадии), при этом в обеих группах медиана возраста составляет менее 50 лет. Таким образом, неклассическая истинная полицитемия более характерна для пациентов молодого возраста.

#### **Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов с классической (развернутой) формой истинной полицитемии**

Группа с классической (развернутой) формой истинной полицитемии, включала 20 пациентов, медиана возраста 49 лет (27-71 лет), соотношение М:Ж- 1,86:1, с показателями Hb и Ht, соответствующими критериям ВОЗ 2017.

В общем анализе крови определялись следующие изменения (среднее  $\pm$  95% доверительный интервал): показатель Hb- 180,5 (169-195) г/л, Ht- 52,1 (49,4-56,2)%, количество эритроцитов-  $6,45 (5,97-6,8) \times 10^{12}/л$ , количество лейкоцитов-  $10,31 (8,23-11,2) \times 10^9/л$ , количество тромбоцитов-  $547,4 (421-706) \times 10^9/л$ . В биохимическом анализе крови средний показатель ЛДГ составил 488 (397,5-588,7) Е/л, сывороточного ЭПО- 1,69 (0,55-3,18) МЕ/мл. Показатель аллельной нагрузки *JAK2V617F* в среднем ( $\pm$  95% доверительный интервал) составил 36,7 (15-61,5)%, медиана- 26%.

По данным УЗ-исследования увеличение селезенки свыше 120 мм наблюдалось у 10/20 (50%) (максимально до 230 мм). У 2/20 (10%) в анамнезе тромботические осложнения: у 1/20 (5%) пациента в анамнезе тромбоз вен нижних конечностей, у 1/20 (5%) пациента в анамнезе геморрагический инсульт.

Морфологическая картина в трепанобиоптатах костного мозга, характерна для классической (развернутой) истинной полицитемии (рисунок 3).

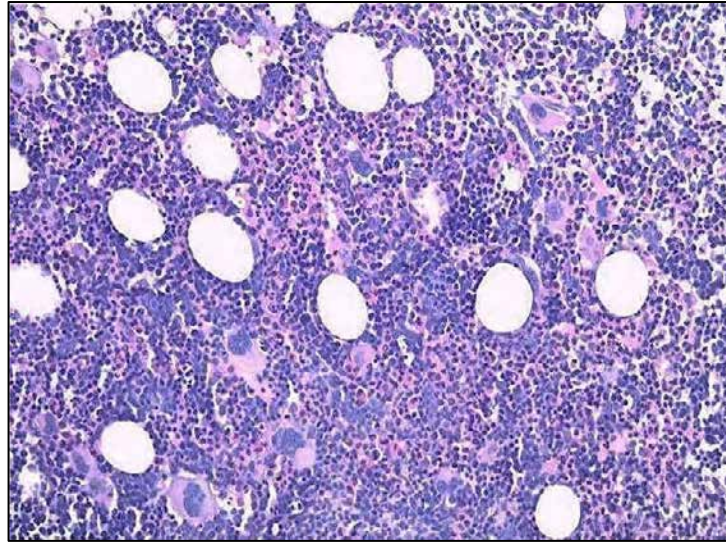


Рисунок 3. Трепанобиоптат костного мозга пациента 58 лет с классической (развернутой) истинной полицитемией. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

### **Сравнительный клиничко-патоморфологический анализ групп пациентов с неклассической и классической (развернутой) истинной полицитемией**

Морфологические и иммуногистохимические параметры, результаты клиничко-лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных исследований групп пациентов с неклассической истинной полицитемией (ранней стадией и маскированной формой), были сопоставлены с соответствующими данными группы пациентов с классической (развернутой) формой истинной полицитемии.

Неклассическая истинная полицитемия при анализе трепанобиоптатов костного мозга характеризуется сходными патоморфологическими признаками с классической (развернутой) истинной полицитемией, отличаясь только по частоте встречаемости ЭТ-подобных форм (60% при неклассической истинной полицитемии против 25% при классической (развернутой) истинной полицитемии ( $p=0.0078$ ), частоте возникновения венозных тромбозов (24% при неклассической истинной полицитемии против 5% при классической истинной полицитемии,  $p=0,0378$ ). Кроме того, для неклассической истинной полицитемии характерны: тромбоцитоз,

отсутствие лейкоцитоза, отсутствие отклонений показателей Hb, Ht, эритроцитов и сывороточного ЭПО от диапазона нормы и невысокий уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F*.

### **Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов с вторичным эритроцитозом**

Группа с вторичным (реактивным) эритроцитозом составила 10 пациентов, с медианой возраста 37 лет (возрастной диапазон 25- 49 лет), все пациенты были мужского пола, с показателями Hb  $\geq 165$  г/л, Ht  $\geq 48\%$ , при отсутствии мутации *JAK2V617F* и мутации *JAK2* exon 12. В общем анализе крови выявлены следующие изменения (среднее  $\pm 95\%$  доверительный интервал): Hb- 179 (169-189) г/л, Ht- 49,8 (45,1-56)%, количество эритроцитов- 5,89 (5,4-6,9) $\times 10^{12}$ /л), количество лейкоцитов составило 6,4 (5,12-8,12)  $\times 10^9$ /л, количество тромбоцитов- 230,1 (136-384) $\times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови средний показатель ЛДГ составил 362(287-425) Е/л, показатель сывороточного ЭПО- 9,73 (3,09-14,7) МЕ/мл. Мутации *JAK2V617F*, а также мутации *JAK2* exon 12, не было обнаружено ни в одном из случаев. По данным УЗ-исследования увеличение селезенки свыше 120 мм не наблюдалось ни у одного пациента. Допплерометрия не проводилась.

При исследовании трепанобиоптатов костного мозга морфологических признаков МПН, или субстрата какой-либо опухоли гемопоэтической/лимфоидной природы не было обнаружено (рисунок 4)

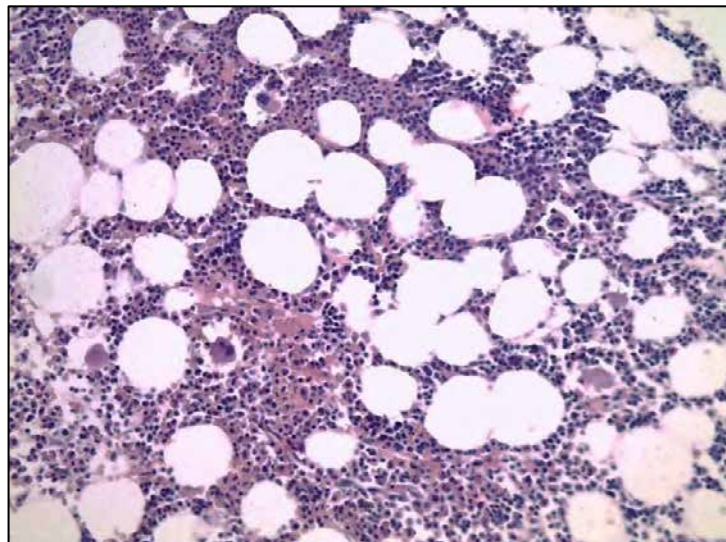


Рисунок 4. Трепанобиоптат костного мозга пациента 29 лет с вторичным (реактивным) тромбоцитозом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .



**Сравнительный клинико-патоморфологический анализ групп пациентов с неклассической, классической (развернутой) истинной полицитемией и вторичным эритроцитозом**

Сравнительный анализ был проведен между группами пациентов с вторичным эритроцитозом и с истинной полицитемией, объединяющей в себе пациентов с неклассической и классической (развернутой) истинной полицитемией, статистически значимые различия ( $p < 0.05$ ) были обнаружены по большинству морфологических и иммуногистохимических параметров кроветворной ткани: в отличие от неклассической и классической истинной полицитемии для вторичного эритроцитоза характерны плотные кластеры эритрокариоцитов (70% против 0% при истинной полицитемии), отсутствие омоложения и мегалобластоидных форм эритроидного ростка (0% против 90% и 82% при истинной полицитемии), пролиферации и нетипичных форм мегакариоцитарного ростка (0% против 98% при истинной полицитемии), отсутствие клазматоза (0% против 85% при истинной полицитемии), степени ретикулинового фиброза (MF-0 с фокусами MF-1  $< 30\%$ )- 10% против 47% при истинной полицитемии).

При сравнении клинико-лабораторных данных пациентов с истинной полицитемией (неклассической и классической (развернутой) формами) и вторичным эритроцитозом отмечаются особенности, суммарно представленные в таблице 5.

Таблица 5. Сопоставление клинико-лабораторных данных пациентов с истинной полицитемией (неклассической и классической (развернутой) формами) и вторичным эритроцитозом.

<b>Показатель</b>	<b>Неклассическая истинная полицитемия</b>	<b>Классическая (развернутая) истинная полицитемия</b>	<b>Вторичный эритроцитоз</b>
Нв (г/л)	139,8 (138-148) г/л	180,5 (169-195) г/л	179 (169-189)г/л
Нт (%)	42,3 (41,6-44,2)%	52,1 (49,4-56,2)%	49,8 (45,1-56)%
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	5,25 (4,9-5,4) $\times 10^{12}/л$	6,45 (5,97-6,8) $\times 10^{12}/л$	5,89 (5,4-6,9) $\times 10^{12}/л$
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	7,79 (7,03-8,49) $\times 10^9/л$	10,31 (8,23-11,2) $\times 10^9/л$	6,4 (5,12-8,12) $\times 10^9/л$
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	603,5(553-715) $\times 10^9/л$	547,4 (421-706) $\times 10^9 /л$	230,1 (136-384) $\times 10^9/л$
ЛДГ (Е/л)	415 (320-494) Е/л	488 (397,5-588,7) Е/л	362 (287-425) Е/л
Сывороточный ЭПО (МЕ/мл)	8,6 (2,3-13,0) МЕ/мл	1,69 (0,55-3,18) МЕ/мл	9,73 (3,09-14,7) МЕ/мл

Из вышеописанного следует, что для вторичного эритроцитоза характерны отсутствие тромбоцитоза (среднее  $230 \times 10^9/л$ ) и высокие показатели Нв (среднее 179 г/л) и Нт (среднее 49,8%), что схоже с показателями для классической (развернутой) формы истинной

полицитемии, и отличается от соответствующих показателей при неклассической истинной полицитемии (Hb среднее 139,8 г/л, Ht среднее 42,3%).

#### **Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов с диагнозом МПН-Н, *JAK2*+**

Группа пациентов с МПН-Н, *JAK2*+ составила 10 пациентов с медианой возраста 40 лет (возрастной диапазон 24- 64 лет), соотношением М:Ж- 1:4.

В общем анализе крови наблюдались следующие изменения (приведены средние значения  $\pm 95\%$  доверительный интервал): Hb - 136,5 (113-161)г/л, Ht- 40,9 (37-46)%, количество эритроцитов-  $4,7 (3,8-5,27) \times 10^{12}/л.$ , количество лейкоцитов составило  $8,6 (3,24-13,4) \times 10^9/л.$ , тромбоцитов-  $615,1 (286-876) \times 10^9/л.$  В биохимическом анализе крови (среднее  $\pm 95\%$  доверительный интервал) показатель ЛДГ составил 394,4 (182-513) Е/л, показатель сывороточного ЭПО исследован у двоих пациентов и составил 5,5 (5,2-5,8) МЕ/мл. Показатель аллельной нагрузки *JAK2V617F* (среднее  $\pm 95\%$  доверительный интервал) составил 18,0% (3,0-33,9%), медиана- 12%.

По данным УЗ-исследования увеличение селезенки свыше 120 мм наблюдалось у 6/10 (60%) (максимально до 198 мм), при доплерометрии у 3/10 (30%) обнаружены тромбозы вен портальной системы, без признаков тромбоза собственных вен печени.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга пациентов данной группы отмечались признаки миелопролиферативного новообразования, без характерных морфологических черт какой-либо конкретной нозологии (рисунок 5).

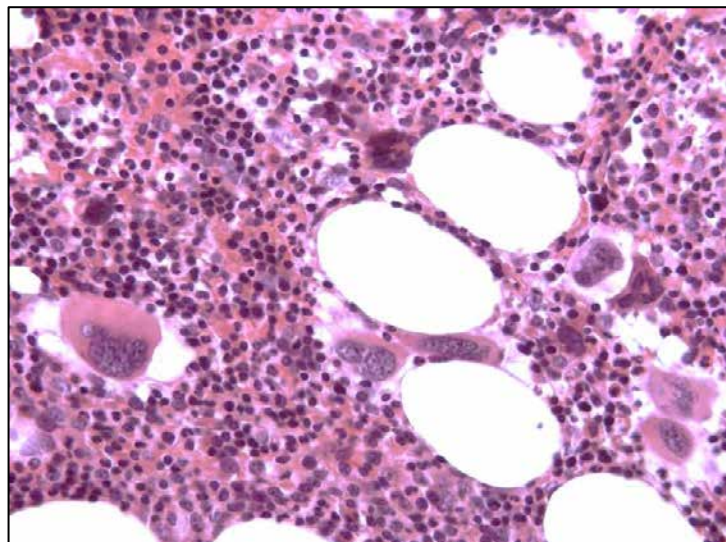


Рисунок 5. Трепанобиоптат костного мозга пациентки 42 лет с МПН-Н, *JAK2*+. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ .

### **Сравнительный клинико-патоморфологический анализ групп пациентов с неклассической истинной полицитемией (ранней стадией) и МПН-Н, *JAK2*+**

Одной из важных задач исследования являлось возможное выявление ранних признаков истинной полицитемии в группе пациентов с МПН-Н, *JAK2*+. Для этого было проведено сопоставление морфологических характеристик в группах неклассической истинной полицитемии (ранней стадии) и МПН-Н, *JAK2*+ (с учетом исключения других нозологий МПН).

Статистически достоверных различий между клинико-лабораторными, инструментальными и молекулярными данными в группах МПН-Н и ранней стадией истинной полицитемией не было выявлено ( $p > 0.05$ ). Статистически достоверные различия при оценке морфологических параметров обнаружены только по клеточности костного мозга ( $p=0.0203$ ) и расширению гранулоцитарного ростка ( $p=0,0009$ ): при МПН-Н, *JAK2*+ клеточность костного мозга чаще в пределах нормы, как и гранулоцитарный росток. В группе МПН-Н, *JAK2*+ клеточность костного мозга чаще не превышает норму (40% против 7% при ранней стадии истинной полицитемии), как и гранулоцитарный росток (70% против 14% при ранней стадии истинной полицитемии). В совокупности клинико-лабораторных показателей статистически значимых отличий обнаружено не было.

Отсутствие значимых различий в наборе морфологических и клинико-лабораторных параметров в группах пациентов с МПН-Н, *JAK2*+ и ранней стадии истинной полицитемии следует интерпретировать с большой осторожностью. Так, нельзя исключить, что отсутствие обнаружения статистически достоверных связей свидетельствует лишь о нехватке эмпирических данных и малом объеме исследованных групп. С другой стороны, фактом является то, что из более чем 40 сопоставленных морфологических, клинико-лабораторных, инструментальных, молекулярных параметров, достаточно полно описывающих морфологические особенности ранней стадии истинной полицитемии и МПН-Н, *JAK2*+, не было найдено характеристик, уверенно отличающих одну нозологию от другой. Это факт может свидетельствовать в пользу единой нозологии, диагностируемой на разных этапах заболевания.

### **Динамика аллельной нагрузки мутации *JAK2* в группах пациентов с неклассической истинной полицитемией, МПН-Н, *JAK2*+ без терапии и с применением циторедуктивной терапии**

Общая группа пациентов с диагнозами неклассической истинной полицитемией и МПН-Н, *JAK2*+ была разделена на две подгруппы в зависимости от того, применялась ли циторедуктивная терапия (гидроксикарбамид или IFNa). Учитывая нерегулярность проведения молекулярно-генетического исследования, в качестве стартовой точки исследования была принята дата исследования, наиболее близкая к началу терапии, при условии, что она находилась во

временном промежутке: от 6 месяцев до проведения трепанобиопсии костного мозга до +1 месяца после даты проведения трепанобиопсии, без применения циторедуктивной терапии в анамнезе (гидроксикарбамид или IFNa). Данному условию соответствовали 38 пациентов: циторедуктивная терапия не проводилась у 20 пациентов и проводилась (гидроксикарбамид или IFNa) у 18 пациентов. Сопоставление изменений аллельной нагрузки *JAK2V617F* в группе пациентов с патоморфологическим диагнозом неклассической истинной полицитемией (ранняя стадия и маскированная форма) и МПН-Н, *JAK2+* без терапии и с применением циторедуктивной терапии, продемонстрировано на графике 1.

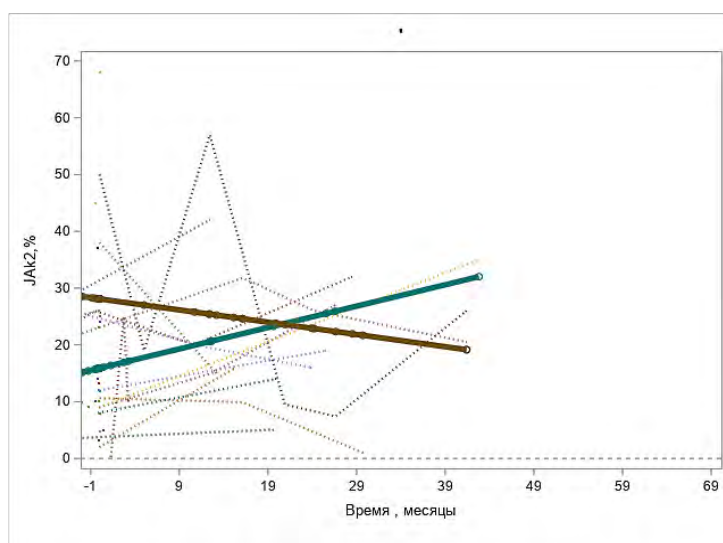


График 1. Динамика уровня аллельной нагрузки в группах пациентов с неклассической истинной полицитемией (ранняя стадия и маскированная форма) и МПН-Н, *JAK2+* без терапии (кривая зеленого цвета) и с применением циторедуктивной терапии (кривая коричневого цвета).

У пациентов с неклассической истинной полицитемией (ранняя стадия и маскированная форма) и МПН-Н, *JAK2+* без применения циторедуктивной терапии отмечается повышение уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F* в среднем в 2,17 раза быстрее в месяц (+0,39% в месяц; +4,68% в год), по сравнению с динамикой снижения уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F* у пациентов с неклассической истинной полицитемией (ранняя стадия и маскированная форма) и МПН-Н, *JAK2+* с применением циторедуктивной терапии (-0,18% в месяц; -2,16% в год).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы с использованием комплексного подхода к диагностике нозологических форм миелопролиферативных заболеваний, включающего анализ клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярных данных, использование гистологического, гистохимического и иммуногистохимического методов исследования трепанобиоптатов костного мозга 82-х пациентов, было показано, что наряду с классической (развернутой)

истинной полицитемией следует выделять неклассическую истинную полицитемию, включающую в себя раннюю стадию и маскированную форму, при которых лабораторные показатели ниже референсных значений Hb и Ht согласно классификации ВОЗ Опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2017 года. Ранняя стадия истинной полицитемии характеризуется патоморфологическими признаками, сходными с маскированной формой истинной полицитемии, однако выявлены различия по степени ретикулинового фиброза, частоте возникновения тромбозов вен портальной системы и собственных вен печени. Статистически достоверные различия между ранней стадией и маскированной формой истинной полицитемии выявлены по показателям Hb ( $p=0.0015$ ) и Ht ( $p=0.0094$ ).

При исключении других нозологических форм из группы МПН-Н, *JAK2+* согласно критериям ВОЗ 2017 г., и проведении сравнительного анализа МПН-Н, *JAK2+* и ранней стадии истинной полицитемии выявлено сходство клинико-лабораторных показателей, инструментальных данных. При сопоставлении морфологических показателей для МПН-Н, *JAK2+*, в отличие от ранней стадии истинной полицитемии, не характерно повышение клеточности костного мозга и расширение гранулоцитарного ростка. Эти данные свидетельствуют в пользу биологического континуума этих двух нозологий.

При схожести отдельных клинико-лабораторных показателей (Hb и Ht), между группами пациентов с вторичным эритроцитозом и истинной полицитемией (классической и неклассической формами) выявлены достоверные отличия по клинико-лабораторным, молекулярным, инструментальным и морфологическим показателям. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании обнаружены статистически значимые различия ( $p<0.05$ ) по критерию выраженности незрелого пула эритроидного ростка (омоложения) и феномена клазматоза мегакариоцитов.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Ранняя и маскированная формы неклассической истинной полицитемии характеризуются нормальными показателями Hb и Ht (соответствующие средние значения 146,2 г/л и 44,2%; 131,5 г/л и 40,7%), изолированным тромбоцитозом, увеличением селезенки ( $>120$  мм по длиннику) – у 64% пациентов, и отличаются между собой по степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга MF-1 (18% случаев при ранней стадии против 43% при маскированной форме), частотой тромбозов вен портальной системы (3,85% при ранней стадии против 29% при маскированной форме) и собственных вен печени (0% при ранней стадии против 14% при маскированной форме).

2. При иммуногистохимическом исследовании выявлены статистически значимые различия между истинной полицитемией (неклассической и классической формами) и вторичным

эритроцитозом (85% против 0%,  $p < 0.0001$ ) по признаку клазматоза клеток мегакариоцитарного ростка, что может служить дополнительным дифференциальным признаком. При сопоставлении данных иммуногистохимического и гистологического исследований групп пациентов с истинной полицитемией и вторичным эритроцитозом обнаружено, что при вторичном эритроцитозе только в 50% случаев при иммуногистохимическом исследовании определяется расширение и омоложение эритроидного ростка (иммуногистохимическое исследование -88% против 50%,  $p=0.0092$ ; гистологическое исследование - 90% против 0%  $p < 0.0001$ ).

3. При проведении клинико-морфологического сопоставления по гистологическим, иммуногистохимическим, лабораторным и инструментальным параметрам, с исключением из группы МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup> согласно критериям ВОЗ 2017 г. случаев эссенциальной тромбоцитопении и пре-фиброзной стадии первичного миелофиброза, МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup> и ранняя стадия истинной полицитемии различаются только по клеточности костного мозга ( $p=0.02$ ) и выраженности гранулоцитарного ростка ( $p=0.0009$ ), что свидетельствует в пользу единой биологической основы данных нозологий, которые характеризуют разные стадии одного заболевания.

4. При неклассической истинной полицитемии и МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup> средние значения аллельной нагрузки мутантного клона *JAK2* в дебюте заболевания составляют соответственно 21,46% и 18,2%. Возрастание аллельной нагрузки *JAK2* при неклассической истинной полицитемии и МПН-Н, *JAK2*<sup>+</sup> составляет +0,39% в месяц. При молекулярном мониторинге в течение 3,5 лет в процессе циторедуктивной терапии в исследуемых группах пациентов не обнаружено случаев молекулярной ремиссии.

### **Практические рекомендации**

На основе проведенного клинико-патоморфологического исследования в клинической практике целесообразно выделять раннюю и маскированную формы истинной полицитемии. Рекомендовано использование гистологического и гистохимического исследования костного мозга на ранних этапах заболевания для проведения дифференциальной диагностики неклассической истинной полицитемии, классической (развернутой) истинной полицитемией и вторичных эритроцитозов.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD42b и CD71 служит дополнительным критерием дифференциальной диагностики различных форм истинной полицитемии и вторичных эритроцитозов.

Учитывая высокую частоту тромботических осложнений (тромбозы вен портальной системы, тромбозы собственных вен печени) в группе больных неклассической истинной полицитемией необходим регулярный контроль УЗ-доплерографии.

В целях определения эффективности терапии и корректировки назначенного лечения мониторинг аллельной нагрузки *JAK2V617F*, может быть использован в дополнение к лабораторным показателям общего анализа крови.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Меликян А.Л. Клинические особенности и диагностика Ph - негативных миелопролиферативных заболеваний, протекающих совместно с антифосфолипидным синдромом/ Меликян А.Л.,Суборцева И.Н. Колошейнова Т.И., Гилязитдинова Е.А., Шашкина К.С., Горгидзе Л.А., Трацевская Ж.В., Марголин О.В.// Терапевтический архив. - 2019. Т. 91. № 7. С. 93-99.

2. Ковригина А.М. Развернутая и маскированная истинная полицитемия в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний/ Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2020 г, номер 1. С. 58-66.

3. Меликян А.Л. Клинические особенности ЭТ и ПМФ в зависимости от типа мутации CALR/ Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Судариков А.Б., Макарик Т.В., Абдуллаев А.Б., Ковригина А.М., Трацевская Ж.В.// Гематология и трансфузиология. - 2018. Т.63. № S1. С. 157.

4. Суборцева И.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии./ Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О., Ковригина А.М., Трацевская Ж.В.// Гематология и трансфузиология. - 2018. Т. 63. № S1. С. 32-33.

5. Трацевская Ж.В. Маскированная форма истинной полицитемии в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России/ Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.// Гематология и трансфузиология.- 2020 г, номер S1. С. 105.

6. Трацевская Ж.В. Структура Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России/ Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев

Д.И., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.// Гематология и трансфузиология.- 2020 г, номер S1. С. 227.

7. Меликян А.Л. Клинические особенности ЭТ и ПМФ в зависимости от типа мутации *CALR*/ Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Судариков А.Б., Макарик Т.В., Абдуллаев А.Б., Ковригина А.М., Трацевская Ж.В.// Гематология и трансфузиология.- 2020 г, номер S1. С. 239-240.

8. Абдуллаев А.О. Частота сочетания и кинетика уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки мутаций *JAK2V617F+* и *CALR* тип-1, -2 у больных хроническим миелолейкозом/ Абдуллаев А.О., Степанова Е.А., Макарик Т.В., Никулина Е.Е., Треглазова С.А., Горячева С.Р., Шухов О.А., Быкова А.В., Трацевская Ж.В., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Туркина А.Г., Судариков А.Б.//Гематология и трансфузиология. 2020. номер 3. С. 253-280.

### Список сокращений

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

МПН - миелопролиферативное новообразование

МПН-Н - миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

ЭПО - эритропоэтин

ЭТ-эссенциальная тромбоцитемия

*CALR* - ген, кодирующий белок кальретикулин

IFN $\alpha$ -интерферон-альфа

Hb- гемоглобин

Ht- гематокрит

*JAK2*- ген, кодирующий тирозинкиназу- янус-ассоциированную киназу 2

*MPL*- ген, кодирующий белок- рецептор тромбопоэтина

CD42b- Cluster of Differentiation 42b (тромбоцитарный гликопротеин Ib, альфа цепь)

CD71- Cluster of Differentiation 71 (рецептор трансферина 1)

Ph- филадельфийская хромосома