https://doi.org/10.17116/terarkh20178974-9

© Коллектив авторов, 2017

Клинические особенности эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза в зависимости от молекулярных характеристик заболевания

А.Л. МЕЛИКЯН, И.Н. СУБОРЦЕВА, А.Б. СУДАРИКОВ, А.М. КОВРИГИНА, Е.А. ГИЛЯЗИТДИНОВА, Т.И. КОЛОШЕЙНОВА, А.О. АБДУЛЛАЕВ, С.А. ТРЕГЛАЗОВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Целью представляемой работы являлась оценка клинических особенностей, риска развития тромботических осложнений (ТО) у больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ) в зависимости от молекулярной характеристики заболевания. Проведен анализ клинических данных, лабораторных показателей у 50 больных ЭТ и 50 больных ПМФ, наблюдавшихся в отделении стандартизации методов лечения ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с февраля 2015 г. по сентябрь 2016 г. Выявлено, что больные ЭТ и ПМФ имеют высокий риск развития ТО. Риск развития ТО у пациентов с ЭТ выше (24% во всей группе), чем у больных ПМФ (14% в обследованной группе). При ЭТ имеется высокий риск тромбозов в случае выявления мутаций генов *JAK2* и *CALR* в сравнении с «тройными негативными» наблюдениями. Больные ПМФ с мутацией V617F гена *JAK2* имеют высокий риск развития ТО по сравнению с пациентами — носителями мутации CALR и в «тройных негативных» случаях. Не выявлено достоверной ассоциации ТО с высоким тромбоцитозом. У больных ПМФ не выявлено негативного прогностического значения такого фактора, как возраст.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромботические осложнения, JAK2V617F, CALR, MPL.

Clinical features of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, depending on the molecular characteristics of disease

A.L. MELIKYAN, I.N. SUBORTSEVA, A.B. SUDARIKOV, A.M. KOVRIGINA, E.A. GILYAZITDINOVA, T.I. KOLOSHEINOVA, A.O. ABDULLAEV, S.A. TREGLAZOVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The aim of the present paper was to evaluate the clinical features and risk of thrombotic events (TE) in patients with essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF), depending on the molecular characteristics of disease. Clinical data and laboratory parameters were analyzed in 50 ET patients and 50 PMF ones who had been followed up at the Department for Standardization of Treatments, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, from February 2015 to September 2016. The patients with ET and those with PMF were found to have a high risk of TE. The risk for TE in the patients with ET is higher (24% in the entire group) than in those with PMF (14% in the study group). In ET, there is a high thrombosis risk in the detection of *JAK2* and *CALR* gene mutations as compared with triple-negative cases. The PMF patients with *JAK2* V617F mutations are at high risk for TE compared to those who are CALR mutation carriers and in triple-negative cases. There was no significant association of TE with high thrombocytosis. A factor, such as age, was found to be of no negative prognostic value in the patients with PMF.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thrombotic complications, JAK2V617F, CALR, MPL.

ИМ — инфаркт миокарда
ИП — истинная полицитемия
Me — медиана
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ПМФ — первичный миелофиброз
ТО — тромботические осложнения
ХМПЗ — хронические миелопролиферативные заболевания
ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. ХМПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки и сопровождаются изменением показателей периферической крови. К группе классических Ph-негативных ХМПЗ относят три нозологических варианта: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) [1, 2].

Этиология ХМПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации.

Открытие мутации V617F в гене *JAK2* в 2005 г. явилось значительным шагом в понимании биологических особенностей Ph-негативных ХМПЗ. Практически у всех пациентов с истинной полицитемией (ИП) выявляется мутация гена *JAK2*: в 96% случаев мутация V617F (14-й эк-

зон), в 2% наблюдений мутация в 12-м экзоне [2, 3]. Мутация JAK2V617F выявляется при ЭТ в 55% наблюдений и имеется в 45—68% случаев при ПМФ, тогда как мутация в 12-м экзоне гена *JAK2* практически не встречается при ЭТ и ПМФ [4—6].

Помимо мутации гена *JAK2* у больных ХМПЗ выявляют мутации в других генах. Мутации гена *MPL* встречаются в 4% наблюдений при ЭТ, в 8% — при ПМФ и крайне редко при ИП. Причем наиболее частые мутации MPLW515L/K наблюдаются в 10-м экзоне [7—10]. Мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [9, 10]. Данные мутации не являются строго специфичными для ХМПЗ.

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9-м экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин. Выявлены 36 разных видов мутаций в этом гене, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутированный ген, обладали способностью независимого от цитокинов роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией белка STAT5. У пациентов без мутаций в генах *JAK2* и *MPL* мутации в гене *CALR* выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ. Другие авторы также выявили крайне высокую частоту мутаций гена *CALR* у пациентов с ХМПЗ (в 70—84% случаев в отсутствие мутации гена *JAK2*). При этом мутации *CALR* обнаружены в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме и в единичных наблюдениях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний немиелоидной природы мутации в данном гене не выявлены [11, 12].

Мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* имеют большое диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучается роль данных мутаций в прогнозе ХМПЗ [13, 14].

Основными причинами, существенно снижающими качество жизни и угрожающими жизни пациентов с ХМПЗ, являются тромботические и геморрагические осложнения. Совокупная частота тромбозов при ИП составляет 3,8 на 100 пациенто-лет, при ЭТ — от 2 до 4 на 100 пациенто-лет, при ПМФ — 2,23 на 100 пациенто-лет [15]. Возраст и тромботические осложнений (ТО) в анамнезе — основные факторы риска развития ТО. Высокий тромбоцитоз ($\geqslant$1000 или $1500 \cdot 10^9$/л) является фактором риска геморрагических осложнений, но не ТО [16]. Геморрагические осложнения, спонтанные или спровоцированные даже малыми хирургическими вмешательствами, варьируют от незначительных (носовые, десневые кровотечения, экхимозы) до непосредственно угрожающих жизни кровотечений (желудочно-кишечные и другие полостные кровотечения).

Целью данной работы является оценка клинических особенностей, риска развития ТО у больных ЭТ и ПМФ в зависимости от молекулярной характеристики заболевания.

В рамках научно-исследовательской работы «Мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *SF3B1* при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях (неоплазиях) и миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях» сформирована группа пациентов с ЭТ и ПМФ, наблюдавшихся в отделении стандартизации методов лечения ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с февраля 2015 г. по сентябрь 2016 г. Всем больным проведено комплексное обследование, включающее как исследования, необходимые для диагностики заболевания, так и дополнительные, позволяющие определить тактику ведения пациента. Во всех случаях диагноз установлен в соответствии с критериями ВОЗ 2008 г.

Эссенциальная тромбоцитемия. В исследование включены 50 больных с впервые установленным диагнозом ЭТ. В исследованной группе 9 мужчин и 41 женщина. Соотношение мужчин и женщин равно 1 : 4,5. Возраст больных составил от 19 до 75 лет (медиана — Me 36 лет). Группа больных старше 60 лет составила 6% (3 пациента).

Всем пациентам выполнено исследование костномозгового кроветворения (трепанобиопсия гребня подвздошной кости с гистологическим исследованием трепанобиоптата). В 47 (94%) случаях костный мозг был нормоклеточным. Гиперклеточность костного мозга выявлена в 3 (6%) наблюдениях. Гипоклеточный костный мозг не выявлен ни в одном случае.

Бессимптомное течение заболевания (отсутствие любых жалоб, связанных с ЭТ) наблюдалось в 65% случаев. В 5% наблюдений пациенты испытывали дискомфорт/боли за грудиной. Основным клиническим проявлением заболевания, послужившим причиной обращения пациента в клинику, были жалобы на головную боль (30%). Головная боль в большинстве случаев носила характер мигрени.

С умеренной спленомегалией (размеры селезенки не превышали 5 см из-под края реберной дуги) заболевание протекало у 9 (18%) больных, в остальных случаях — у 41 (82%) больного спленомегалия не выявлена.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили молекулярно-генетическое исследование (*JAK2*, *MPL*, *CALR*). Мутация V617F гена *JAK2* выявлена у 26 (52%) больных. В 2 случаях проведена качественная, в 24 — количественная оценка. Аллельная нагрузка составила от 1 до 80%. Мутация W515L гена *MPL* выявлена в 1 случае. Мутации гена *CALR* обнаружены у 15 (30%) пациентов. «Тройные негативные» (triple negative) случаи составили 18% (9 больных).

Сведения об авторах:

Суборцева Ирина Николаевна — к.м.н., с.н.с., врач-онколог научно-клинического отд-ния стандартизации методов лечения

Судариков Андрей Борисович — д.б.н., зав. лаб. молекулярной гематологии

Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., зав. патологоанатомическим отд-нием

Гилязитдинова Елена Александровна — с.н.с. сотрудник, врач-гематолог научно-клинического отд-ния стандартизации методов лечения

Колошейнова Тамара Ивановна — к.м.н., зам. зав. научно-клиническим отд-нием стандартизации методов лечения

Абдуллаев Адхамжон Одилович — к.б.н., врач лаб. молекулярной гематологии

Треглазова Светлана Анатольевна — н.с. лаб. молекулярной гематологии

Контактная информация:

Меликян Анаит Левоновна — зав. научно-клиническим отд-нием стандартизации методов лечения; e-mail: anoblood@mail.ru

Основным лабораторным параметром, определяющим диагноз ЭТ, являлось количество тромбоцитов в периферической крови. В исследуемой группе больных этот показатель составил от 525·10⁹ до 2525·10⁹/л (Me 842·10⁹/л). Тромбоциты у пациентов с ЭТ и мутацией гена *JAK2* составили от 525·10⁹ до 1410·10⁹/л (Me 730·10⁹/л), с мутациями гена *CALR* — от 691·10⁹ до 2525·10⁹/л (Me 1000·10⁹/л), «тройные негативные» случаи — от 600 до 1600·10⁹/л (Me 1165·10⁹/л). Лабораторные особенности ЭТ в зависимости от молекулярных характеристик заболевания представлены в **табл. 1**.

Несмотря на молодой возраст пациентов, у 41 (82%) из них имелись сопутствующие заболевания. Из них у 21 (42%) диагностировано более двух сопутствующих заболеваний. Заболевания сосудов (геморрой, варикозная болезнь) — у 4 больных, патология женской репродуктивной системы (привычное невынашивание беременности, бесплодие, эндометриоз, миома матки, поликистоз яичников, фиброаденома молочных желез) — у 16, системные заболевания соединительной ткани (антифосфолипидный синдром, артрит) — у 3, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, аритмия) — у 11, эндокринной системы (сахарный диабет, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, аденома гипофиза) — у 14, пищеварительной системы (хронический гастрит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка) — у 12, мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, хронический цистит, хронический пиелонефрит) — у 4, новообразования (базалиома, рак матки, рак молочной железы, лейомиома желудка) — у 4.

Известно, что основным осложнением заболевания, приводящим к инвалидности, являются тромбозы. ТО в исследуемой группе выявлены у 12 (24%) больных: ОНМК у 1, ИМ — у 6, тромбоз воротной вены у 1, локтевой вены у 1, подключичной вены у 1, артерий сетчатки глаза у 1, брюшного отдела аорты и почечной артерии у 1 **(см. табл. 1)**. В данной группе соотношение мужчин и женщин составило 1:2,7, возраст от 27 до 75 лет (Me 38 лет). Концентрация тромбоцитов от 542·10⁹ до 1275·10⁹/л (Me 827·10⁹/л). В 8 случаях у пациентов определялась мутация V617F гена *JAK2* и только в 4 наблюдениях (тромбоз подключичной вены и 3 случая ИМ) — мутации гена *CALR*. Вероятность ТО не зависела от количества тромбоцитов: у больных с *JAK2*+ и тромбозами — (630—1275)·10⁹/л (Me 730·10⁹/л); с *JAK2*+ и без тромбозов (525—1410)·10⁹/л (Me 733·10⁹/л); с *CALR*+ и тромбозами — (691—1031)·10⁹/л (Me 859·10⁹/л); с *CALR*+ и без тромбозов — (821—2525)·10⁹/л (Me 1115·10⁹/л).

Пациенты получали терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Ph-негативных МПЗ: гидроксикарбамид — 17 (34%) больных, интерферон-α — 16 (32%), анагрелид — 4 (8%), симптоматическую терапию (антиагреганты) — 13 (26%) пациентов [1, 17].

Первичный миелофиброз. Исследуемая группа включала 50 больных в возрасте от 24 до 83 лет (Me 47 лет, старше 60 лет 16 пациентов, или 32%). Соотношение мужчин и женщин равно 1:4.

Всем пациентам проведено гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Ранняя/префиброзная стадия диагностирована у 20 (40%) больных, у 4 (8%) больных — постполицитемический миелофиброз, у 26 (52%) определялась характерная картина ПМФ.

Клиническая картина ПМФ складывается из синдромов. Основными проявлениями болезни были утомляемость, не связанная с наличием анемии или других сопутствующих заболеваний, — 46, симптомы опухолевой интоксикации (субфебрилитет, снижение массы тела, потливость) — 10, аквагенный кожный зуд и сухость кожи — 9, неврологические проявления (шум в голове, головная боль, тревожность) — 7, пролиферативный синдром (чувство раннего насыщения, боли в левом подреберье) — 2, боль за грудиной — 1 случай. В 4 (8%) случаях тяжесть состояния пациентов определялась тяжелым анемическим синдромом — анемия носила зависимый от трансфузий характер.

Спленомегалия (пальпируемые размеры селезенки более 5 см ниже края реберной дуги) выявлена у 43 (86%) пациентов.

В большинстве наблюдений диагностированы сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония) у 13 (26%) больных, варикозная

Таблица 1. **Клинические и лабораторные особенности ЭТ в зависимости от молекулярной характеристики заболевания**

Критерий	JAK2V617F (26 больных)	CALR (15 больных)	«Тройное негативное» (9 больных)
Возраст, годы (Me)	23—62 (36)	19—75 (48)	25—54 (30)
Эритроциты, ·10¹²/л (Me)	3,9—5,97 (4,9)	3,8—5 (3,28)	4,09—4,93 (4,24)
Гемоглобин, г/л (Me)	105—146 (142)	99—148 (128)	120—142 (129)
Гематокрит, % (Me)	33—50,3 (44)	31—47 (39,5)	33—43,1 (36)
Тромбоциты, ·10⁹/л (Me)	525—1410 (730)	691—2525 (1000)	600—1600 (1165)
Лейкоциты, ·10⁹/л (Me)	5,33—12,1 (7,38)	6,7—13,7 (8,1)	5,95—13,88 (8,9)
Спленомегалия, %	8	27	22
Тромбозы, абс. число больных (%)	8 (31)	4 (27)	0
Локализация тромбозов (абс. число больных)	Воротная вена у 1 Локтевая вена у 1 ОНМК у 1 ИМ у 3 Артерия сетчатки у 1 Брюшной отдел аорты + левая почечная артерия у 1	Подключичная вена у1 ИМ у3	

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2. **Клинические и лабораторные особенности ПМФ в зависимости от молекулярной характеристики заболевания**

Критерий	JAK2V617F (26 больных)	CALR (16 больных)	«Тройное негативное» (7 больных)
Возраст, годы (Me)	25—83 (56)	26—70 (46)	24—69 (52)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л (Me)	2—7,3 (4,86)	3,42—5,73 (4,4)	3,13—5,53 (3,7)
Гемоглобин, г/л (Me)	55—183 (126)	94—170 (129)	83—179 (104)
Гематокрит, % (Me)	20,5—60 (39)	25—50,4 (40)	25—37,8 (30)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л (Me)	27—1314 (572)	256—1587 (734)	44—1000 (737)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л (Me)	0,82—29,1 (10,6)	3,7—17,6 (9,6)	5,6—25 (11,9)
Спленомегалия, %	92	69	86
Тромбозы, абс. число больных (%)	6 (23)	0	1 (14)
Локализация тромбозов (абс. число наблюдений)	ОНМК у 2 Воротная вена + верхняя брыжеечная вена, селезеночная артерия, внутренняя сонная артерия у 1 Воротная + селезеночная вена у 1 ИМ, тромбоз вен нижних конечностей у 1		ИМ у 1

болезнь и атеросклероз сосудов нижних конечностей у 13 (26%). Данную особенность можно объяснить тем, что большую долю больных ПМФ составляют пациенты старшего возраста. Другими сопутствующими заболеваниями были болезни желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка) — 6, эндокринной системы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит) — 9, женской репродуктивной системы (эндометриоз) — 3, системные болезни соединительной ткани (ревматоидный артрит) — 1, мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, кисты почек) — 4, новообразования (рак желудка, рак простаты) — 2.

Мутация V617F гена *JAK2* выявлена у 26 (52%) больных, гена *CALR* — у 16 (32%), гена *MPL* — у 1, «тройные негативные» случаи — у 7 (14%). Аллельная нагрузка JAK2V617F составила от 3,27 до 97% (Me 17,18%).

ТО в исследуемой группе пациентов выявлены у 7 (14%) больных: ОНМК у 2, тромбоз селезеночной и воротной вен у 2, тромбоз воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен у 1, ИМ у 2, последовательные тромбозы воротной вены, брыжеечной вены, селезеночной артерии, внутренней сонной артерии у 1. Группа пациентов с ТО включала 4 мужчин и 3 женщин в возрасте от 46 до 83 лет. Количество тромбоцитов в периферической крови составило от $27\cdot10^9$ до $1587\cdot10^9$/л (Me $783\cdot10^9$/л), количество лейкоцитов — от $6\cdot10^9$ до $25\cdot10^9$/л (Me $10,7\cdot10^9$/л). В 5 наблюдениях выявлена мутация V617F гена *JAK2*. Следует отметить наблюдение с последовательными венозными и артериальными тромбозами воротной вены, брыжеечной вены, селезеночной артерии, внутренней сонной артерии **(табл. 2)**.

Лечение больных ПМФ проводилось в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению Ph-негативных ХМПЗ. В 16% случаев проводилась симптоматическая терапия, лечение ограничивалось коррекцией проявлений синдрома, определявшего тяжесть состояния пациента. В 84% наблюдений пациенты получали специфическую терапию. Выбор препарата определялся стадией заболевания, возрастом пациента на момент диагностики ПМФ. В 16(32%) наблюдениях назначен интерферон-α, в 26(52%) случаях проводилась циторедуктивная терапия гидроксимочевиной.

Обсуждение

Цель данной работы состояла в оценке клинических особенностей, риска развития ТО у больных ЭТ и ПМФ в зависимости от молекулярной характеристики заболевания. Выборка больных включала 50 пациентов с ЭТ и 50 пациентов с ПМФ. В группе больных ЭТ мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 52% наблюдений, гена *CALR* — в 30%, гена *MPL* — только в 1 наблюдении, «тройные негативные» наблюдения — в 18%. В группе больных ПМФ мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 52% наблюдений, гена *CALR* — в 32%, гена *MPL* — также только в 1 наблюдении, «тройные негативные» случаи составили 14%. Полученные нами данные соответствуют результатам других популяционных исследований по распространенности диагностических мутаций у больных ХМПЗ.

При ЭТ более высокое содержание тромбоцитов наблюдалось в «тройных негативных» наблюдениях: $(600—1600)\cdot10^9$/л (Me $1165\cdot10^9$/л) и при выявлении мутации гена *CALR* $(691—2525)\cdot10^9$/л (Me $1000\cdot10^9$/л) по сравнению со случаями выявления мутации JAK2V617F $(525—1410)\cdot10^9$/л (Me $730\cdot10^9$/л). Риск развития ТО не зависел от количества тромбоцитов. Несмотря на относительно невысокий тромбоцитоз в группе больных ЭТ с мутацией JAK2V617F частота тромбозов составила 31% (8 случаев из 26), в то время как у больных ЭТ с мутацией CALR частота тромбозов — 27% (4 случая из 15), а в «тройных негативных» случаях ТО не выявлено. В исследуемой группе не выявлено корреляции риска развития ТО и возраста. Возраст больных ЭТ с ТО составил от 24 до 57 лет (Me 35 лет), без ТО — 23—62 года (Me 41 год). Артериальные тромбозы выявлены в 9 случаях (ИМ в 6, ОНМК в 1, артерия сетчатки глаза — в 1, брюшной отдел аорты и почечной артерии — в 1), венозные тромбозы раз-

вились в 3 наблюдениях (воротная вена у 1, локтевая вена у 1, подключичная вена у 1). В двух случаях венозных тромбозов провоцирующим фактором служила установка центрального/периферического венозного катетера.

В 2012 г. разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ — ВОЗ-ЭТ (IPSET-thrombosis), в которой оценивается возраст старше 60 лет, наличие тромбозов в анамнезе, наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и выявление мутации V617F гена *JAK2*. Каждому признаку присвоен балл и согласно сумме баллов пациент распределяется в группу низкого, промежуточного или высокого риска развития ТО. Таким образом, согласно данным литературы, молекулярные особенности заболевания играют роль в развитии ТО при ЭТ: мутация V617FJAK2 определяет высокий риск развития тромбозов [18, 19]. Мы не получили аналогичных результатов о значимости мутации гена *JAK2* как фактора риска развития ТО, возможно, из-за небольшой выборки больных.

При ПМФ в сравниваемых группах количество тромбоцитов было больше в случае выявления мутации гена *CALR* и в «тройных негативных» случаях по сравнению с группой больных ПМФ с мутацией JAK2V617F: (256—1587)·10^9/л (Me 734·10^9/л), (44—1000)·10^9/л (Me 737·10^9/л), (27—1314)·10^9/л (Me 572·10^9/л) соответственно. ТО выявлены в 23% случаев (6 больных из 26) в группе с мутацией JAK2V617F, в 14% (1 случай из 7) в «тройном негативном» наблюдении и не выявлены у больных с мутацией гена *CALR*. В одном наблюдении зарегистрировано 2 ТО: тромбоз вен нижних конечностей и ИМ. В анализируемой группе не выявлено прогностического значения такого фактора риска развития тромбозов, как возраст: у больных ПМФ с тромбозами возраст составил от 29 до 83 лет (Me 55 лет), без тромбозов — от 24 лет до 71 года (Me 47 лет). При ПМФ частота артериальных и венозных тромбозов была равной: артериальные тромбозы 4 наблюдения (ОНМК 2, ИМ 2), венозные тромбозы 3 случая (селезеночная вена 1, воротная вена и верхняя брыжеечная вена 1, воротная вена и селезеночная вена 1).

Заключение

Риск развития ТО у больных ЭТ (24% во всей группе) и ПМФ (14% в исследованной группе) высокий. Больные ПМФ имеют высокий риск развития ТО независимо от возраста. У пациентов с ЭТ риск тромбозов возрастает при выявлении мутаций генов *JAK2* и *CALR* по сравнению с таковым при «тройных негативных» наблюдениях. Пациенты с ПМФ с мутациями V617F гена *JAK2* имеют высокий риск развития ТО по сравнению с пациентами — носителями мутации *CALR* или в «тройных негативных» случаях. Не выявлено достоверной ассоциации ТО с высоким тромбоцитозом. Очевидно, что патогенез тромбозов сложен и нуждается в дополнительном детальном изу-чении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Суборцева И.Н., Соколова М.А., Ковригина А.М., Мартынкевич И.С., Грицаев С.В., Судариков А.Б., Суханова Г.А., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Константинова Т.С., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31-56.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(3):314-325.
3. 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;21(9): 1960-1963. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404810
4. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: A critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22(7):1299-1307. https://doi.org/10.1038/leu.2008.113
5. Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Судариков А.Б. Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):74.
6. Tefferi A, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-1097 https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-083501
7. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, Duffy A, Boyd EM, Bench AJ, Scott MA, Vassiliou GS, Milligan DW, Smith SR, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Harrison CN, Green AR. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. *The Lancet*. 2005. 366(9501);1945-1953. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9
8. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2011;86(8):701-702. https://doi.org/10.1002/ajh.22058
9. Ohashi H, Arita K, Fukami S, Oguri K, Nagai H, Yokozawa T, Hotta T, Hanada S. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol*. 2009;90(3):431-432. https://doi.org/10.1007/s12185-009-0413-3
10. Beer PA, Campbell PJ, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Hasselbalch HC, Bowman R, Wheatley K, Buck G, Harrison CN, Green AR. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-149. https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131664
11. Ding J, Komatsu H, Wakita A, Kato-Uranishi M, Ito M, Satoh A, Tsuboi K, Nitta M, Miyazaki H, Iida S, Ueda R. 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(11):4198-4200. https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3471

12. Liu K, Martini M, Rocca B, Amos CI, Teofili L, Giona F, Ding J, Komatsu H, Larocca LM, Skoda RC. Evidence for a founder effect of the MPLS505N mutation in eight Italian pedigrees with hereditary thrombocythemia. *Haematologica*. 2009;94(10):1368-1374. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.005918.
13. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, Avezov E, Li J, Kollmann K, Kent DG, Aziz A, Godfrey AL, Hinton J, Martincorena I, Van Loo P, Jones AV, Guglielmelli P, Tarpey P, Harding HP, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Ortmann CA, Loughran SJ, Raine K, Jones DR, Butler AP, Teague JW, O'Meara S, McLaren S, Bianchi M, Silber Y, Dimitropoulou D, Bloxham D, Mudie L, Maddison M, Robinson B, Keohane C, Maclean C, Hill K, Orchard K, Tauro S, Du MQ, Greaves M, Bowen D, Huntly BJ, Harrison CN, Cross NC, Ron D, Vannucchi AM, Papaemmanuil E, Campbell PJ, Green AR. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-405. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312542
14. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, Them NCC, Berg T, Gisslinger B, Pietra D, Chen D, Vladimer G I, Bagienski K, Milanesi C, Carola Casetti I, Sant'Antonio E, Ferretti V, Elena C, Schischlik F, Cleary C, Six M, Schalling M, Schönegger A, Bock C, Malcovati L, Pascutto C, Superti-Furga G, Cazzola M, Kralovics R. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379-2390. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347
15. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, Roncoroni E, Astori C, Merli M, Boggi S, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M. 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(9):1574-1579. https://doi.org/10.1038/leu.2010.148
16. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-2184 https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-460154
17. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8(2):201-232.
18. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, Vannucchi AM, Tefferi A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120(26):5128-5133. https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444067
19. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(4):598-607.

Поступила 16.03.17