

## **ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

Жумаев Н.Ш.,  
Сирожиддинов С.Ш.,  
Очилов И.А.

### **Актуальность проблемы:**

Эссенциальной тромбоцитемия и истинной полицитемия входят в группу хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). Клинические проявления этой группы патологий обычно не специфичны и требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на: быструю утомляемость, слабость, хроническую усталость; необъяснимую потерю массы тела; дискомфорт в желудке; возникновение гематом; отеки конечностей; суставные боли; нарушения слуха; изменение окраски кожных покровов; периодические обмороки; увеличенную и слабо болезненную печень и селезенку; стойкое повышение температуры тела до субфебрильных цифр; периодическую нехватку воздуха; расстройство кишечника; усиленную потливость; тяжесть в подреберье. У больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией имеется высокая предрасположенность к развитию тромбозов и кровотечений, которые часто обнаруживаются на поздних стадиях заболевания. Данные осложнения в свою очередь могут стать причиной тяжелого течения как уже сопутствующих патологий, так и их возникновения.

**Ключевые слова:** Эссенциальная тромбоцитемией, истинная полицитемия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания желудочнокишечного тракта.

### **Цель исследования:**

Выявить встречаемость кардиологических, гастроэнтерологических и неврологических патологий у больных с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией.

### **Литературный обзор:**

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, воз-никающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференци-ровки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [1, 2].

Истинная полицитемия – ИП (син.: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) – клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией

эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

Эссенциальная тромбоцитемия – ЭТ (син.: 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  $450 \times 10^9/\text{л}$ ), высоким риском тромбозов и/или кровотечений. Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни 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 Rh-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки неизвестна [3]. Открытие мутации V617F в гене JAK2 в 2005 г. явилось значительным шагом в понимании биологических особенностей Rh-негативных МПЗ. Практически у всех больных ИП выявляется мутация ге-на JAK2: в 96% случаев мутация JAK2V617F (14-й экзон), в 2% наблюдений мутация в экзоне 12 гена JAK2 [4]. Мутация JAK2V617F выявляется при ЭТ в 55% наблюдений и присутствует примерно в 45–68% случаев при ПМФ. Тогда как мутация в 12-м экзоне гена JAK2 практически не встречается при ЭТ и ПМФ [5, 6]. Помимо мутаций гена JAK2 у больных МПЗ выявляют мутации и в других генах. Мутации гена MPL встречаются в 4% наблюдений при ЭТ, в 8% наблюдений при ПМФ, и редко при ИП. Причем наиболее частые мутации MPLW515L/K в экзоне 10 [6, 7]. Мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии [8]. 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 9-м экзоне гена CALR, кодирующего белок кальретикулин [9, 10]. Выявлены более 36 разных видов мутаций в этом гене, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутированный 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 в генах JAK2 и MPL мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ. Другие авторы также выявили крайне 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 наблюдениях при других миелоидных неоплазиях. Важно, что ни в одном случае заболеваний не миелоидной природы, мутации в данном гене не были выявлены [9, 10]. Мутации в генах JAK2, MPL, CALR имеют важное 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 изучают значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении

прогностической значимости аллельной нагрузки JAK2V617F при ИП, ЭТ, ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз также требует изучения [11]. При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются и другие мутации: TET2, IDH1/2, ASXL1, DNMT3A и др. [3]. 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 JAK-STAT сигнального пути. Результатом этого является повышение 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 мегакарициты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов (TGF- $\beta$ , FGF, 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 возникновения симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ [12]. Клональная пролиферация миелоидных клеток при Ph-негативных МПЗ также может сопровождаться вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. В развитии миелофиброза, как первичного, так и вторичного, остеосклероза и ангиогенеза вовлечены трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) миелоидных предшественников, ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [13]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в патологическом межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакарицитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [14]. Ph-ХМПЗ рассматриваются как редкое новообразование с совокупной ежегодной частотой менее 6 на 100 000 человек. Согласно сообщениям, ежегодная заболеваемость ИП составляет от 0,4 до 2,8 на 100 000 человек, а соответствующие показатели ЭТ составляют 0,38-1,7 в год для ЭТ.

### Материалы и методы:

- 1.Материал: ретроспективный анализ истории болезней 37 больных с истинной полицитемией (n=20) и эссенциальная тромбоцитемия (n=17) получавших лечение во 2 – гематологическом отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ).
- 2.Методы: ответы МСКТ, УЗИ, ЭКГ и заключения специалистов;

### Результаты исследования:

Из нижеприведенных (табл.1) данных видно что у лиц с ЭТ мужского пола часто встречаются ГБ ( 1,5 раза чаще чем у женщин ), а ИБС (стенокардия напряжения ) сопутствует каждую 3-ю женщину и 2-ю мужчину . А болезни ЖКТ чаще встречаются у женщин чем мужчин 1.3 : 1 .

Больных с ЭТ также встречаются заболевания нервной системы(НС). Причём встречаемость у мужчин болезней НС 3 раза чаще чем у женщин.

Табл.1

Сопутствующие заболевания	Эссенциальная тромбоцитемия(n=17)		
		Мужчины(n=9)	Женщины(n=8)
Сердечно-сосудистая система	Гипертоническая болезнь	77,8%	50%
	Стенокардия напряжения	33%	50%
Желудочно-кишечный тракт	Верхние отделы	22%	37,5%
	Нижние отделы	0	0
Заболевания нервной системы		33%	12,5%

Табл.2

Сопутствующие заболевания	Истинная полицитемия(n=20)		
		Мужчины(n=9)	Женщины(n=11)
Сердечно-сосудистая система	Гипертоническая болезнь	33%	36%
	Стенокардия напряжения	33%	27%
Желудочно-кишечный тракт	Верхние отделы	55%	18%
	Нижние отделы	11%	0
Заболевания нервной системы		0	0

Из вышеприведенных (табл.2) данных видно что у лиц с ЭТ мужского пола часто встречаются ГБ ( 1,5 раза чаще чем у женщин ), а ИБС (стенокардия напряжения ) сопутствует каждую 3-ю женщину и 2-ю мужчину . А болезни ЖКТ чаще встречаются у женщин чем мужчин 1.3 : 1 .Больных с ЭП также встречаются заболевания НС. Причём встречаемость у мужчин 3 раза чаще чем у женщин. У больных с ИП ГБ и ИБС

сопутствуют каждого третьего больного (1/3) и практически одинаково встречается как у мужчин так и женщин. У мужчин с ИП встречаемость болезней ЖКТ сравнительно выше (2 раза) чем у больных с ЭТ. Болезни нервной системы у больных с истинной полицитемией в группе не было выявлено, однако это не исключает его сопутствующую встречаемость.

**Выводы:**

- 1) Предполагается что частая встречаемость болезней сердечно-сосудистой у больных с ИП и ЭТ связаны с нарушениями реологических свойств крови.
- 2) Частая встречаемость болезней ЖКТ и нервной системы связаны с трофическими изменениями слизистого, в результате нарушения реологических свойств крови и использованием в терапии данных патологий цитостатиков.

**Список использованной литературы:**

1. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., Zaritskiy A.Yu., Afanasiev B.V., Shuvaev V.A., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2014; 59(4): 31–56. (in Russian)
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borow-itiz M.J., 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(5): 937–951.
3. Melikyan A.L., Suborceva I.N. Biology of myeloproliferative diseases. *Clinical oncohematology. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2016; 9(3): 314–25. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. (in Russian)
4. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leu-kemia*. 2007; 21(9):1960–3. doi:10.1038/sj.leu.2404810
5. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., Wheatley K., East C.L., Marsden J.T., et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366(9501): 1945–53. doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9.
6. Treglazova S.A., Abdullaev A.O., Makarik T.V., Subortseva I.N., Melikyan A.L., Sudarikov A.B. Study of mutations of JAK2V617F, MPL W515L/K and 9 exon of the CALR gene in patients with essential thrombocythemia. *Hematology and transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 74. (in Russian)
7. Beer P.A., Campbell P.J., Scott LM, Bench A.J., Erber WN, Bareford D., et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008; 112(1): 141–9. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664
8. 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 thrombo-poietin. *Blood*. 2004; 103(11): 4198–200. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3471>
9. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., Nice F.L., Gundem G., Wedge D.C., et.al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
  10. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., Nivarthi H., Rumi E., Milosevic J.D., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med* 2013; 369(25): 2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
  11. 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(9): 1574–9. doi: 10.1038/leu.2010.148.
  12. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev. Hematol.* 2009; 2(3): 315–34. doi: 10.1586/ehm.09.17
  13. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(33): 8520–30.
  14. Cho S.Y., Xu M., Roboz J., Lu M., Mascarenhas J., Hoffman R. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Res.* 2010; 70(8): 3402–10. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3977.
  15. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F., Harrison C., Kiladjian J.J., Kroger N., et al.; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26(Suppl. 5): v85–99. doi: 10.1093/annonc/mdv203.