

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №3*

2020



УДК 616.155.191-0.53.84

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.16

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭРИТРЕМИИ С ТРЕХРОСТКОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

© Молоткова С.А., Волк Т.Г., Гуревич О.В., Дехнич Н.Н.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Представить клинический случай возникновения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста.

**Методика.** Представлен наблюдаемый авторами клинический случай бессимптомного течения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста. Проведен анализ материалов амбулаторной и стационарной карт, результатов клинических, лабораторных, цитогенетических и инструментальных методов обследования.

**Результаты.** У пациентов молодого возраста при выявлении трехростковой гиперплазии обязательным является проведение молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции на наличие мутации гена CALR в 9 экзоне, гена BCR/ABL и JAK2 V617F с целью дифференциальной диагностики истинной полицитемии с другими миелопролиферативными заболеваниями. Эффективным методом лечения является назначение комбинированной терапии ПЭГ-интерфероном, гидроксикарбамидом и ацетилсалициловой кислотой.

**Заключение.** Молекулярно-генетическое исследование является надежным методом установления окончательного диагноза эритремии. С целью контроля над заболеванием в лечении целесообразно использовать препараты интерферона в дополнение к гидроксимочевине и антиагрегантам.

*Ключевые слова:* эритремия, истинная полицитемия, мутация JAK2, миелопролиферативные заболевания

**CLINICAL CASE OF POLYCYTHEMIA VERA WITH THREE-GROWTH HYPERPLASIA IN A YOUNG PATIENT**

Molotkova S.A., Volk T.G., Gurevich O.V., Dehnych N.N.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To present a clinical case of polycythemia vera with three-growth hyperplasia in a young patient.

**Methods.** The article presents a clinical case of the asymptomatic course of polycythemia vera with three-growth hyperplasia in a young patient observed by the authors. Materials of outpatient and inpatients case histories, results of clinical, laboratory, cytogenetic and instrumental methods of examination were analysed.

**Results.** In young patients, if three-growth hyperplasia is detected, it is mandatory to carry out molecular genetic examination by PCR method for the presence of mutation of CALR gene in 9th exon, BCR/ABL gene and JAK2 V617F for the purpose of differential diagnosis of polycythemia vera with other myeloproliferative diseases. An effective method of treatment is administration of combination therapy with peg-interferon, hydroxycarbamide and acetylsalicylic acid.

**Conclusion.** Molecular genetic research is a reliable method of establishing a definitive diagnosis of erythremia. For the purpose of disease control, it is advantageous to use interferon preparations in the treatment in addition to hydroxymourea and antiaggregants.

*Keywords:* polycythemia vera, true polycythemia, JAK2 mutation, myeloproliferative disease

## Введение

Эритремия, или истинная полицитемия (ИП), – это хроническое прогрессирующее клональное миелопролиферативное заболевание (МПЗ), характеризующееся гиперпролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка, с появлением спленомегалии в ранней (эритремической) стадии заболевания, а в последующем – развитием анемии и миелофиброза в финале заболевания.

Истинная полицитемия является редким (орфанным) заболеванием [1]. Распространенность составляет 0,4 – 2,8 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, соотношение приблизительно 1,5:1,0. Средний возраст, в котором диагностируется заболевание, 60 лет, однако известны случаи заболевания в молодом возрасте. Заболеваемость увеличивается с возрастом. Среди больных молодого возраста преобладают женщины [1, 2].

Цель исследования – Представить клинический случай возникновения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста.

## Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной и стационарной карт, результатов клинических, лабораторных, цитогенетических и инструментальных методов обследования.

После исключения других миелопролиферативных заболеваний и подтверждения диагноза истинной полицитемии пациентке было назначено специфическое лечение, продолжается динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

## Описание клинического случая

В апреле 2019 г. пациентка Л., 38 лет, проходила амбулаторное лечение по поводу острого бронхита. При обследовании в общем анализе крови были выявлены изменения: эритроциты –  $5,64 \times 10^{12}/л$ , Hb – 174 г/л, RDW – 16,8%, Ht – 51,1%, тромбоциты –  $1102 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $22,9 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы – 14%, лимфоциты – 14%, базофилы – 1%, эозинофилы – 1%, моноциты – 3%, СОЭ – 1 мм/ч. Несмотря на купирование симптомов бронхита, изменения в гемограмме в виде эритроцитоза, лейкоцитоза и высокого тромбоцитоза сохранялись. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию в гематологический центр г. Смоленска. При обращении в гематологический центр в мае 2019 г. пациентка никаких жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что в течение последних 5 лет 2-3 раза в год по 10-14 дней подвергалась избыточной инсоляции, а за год до обнаружения указанных изменений в общем анализе крови пациентка перенесла сильнейший стресс. При проведении общеклинического физического исследования были выявлены гепатомегалия и спленомегалия.

Проводилось комплексное лабораторное обследование. В общем анализе крови в динамике сохранялась трехростковая гиперплазия. В миелограмме: костный мозг клеточный, гиперплазированы гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки. Дисгранулоцитоз в сторону зрелых форм за счет увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов. Нормобластическое кроветворение. Лейко-эритроцитарное соотношение нарушено незначительно – 5:1 – за счет пролиферации клеток гранулоцитопоза. Мегакариоцитов – более 50 на 250 полей зрения, в разной стадии морфологического созревания. Встречаются огромные скопления тромбоцитов.

В коагулограмме изменений не обнаружено, в биохимическом анализе крови выявлено снижение эритропоэтина до 2,3 мЕд/мл.

При УЗИ органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия (КВР – 165 мм, ТЛД – 84 мм), удлинённый с перегибами желчный пузырь, полип в области дна желчного пузыря, спленомегалия (165 мм×57 мм, S – 92 см<sup>2</sup>), небольшой асцит. При проведении ЭКГ выявлены выраженные диффузные изменения в миокарде, на ЭХО-КГ патологии не выявлено.

По результатам дообследования состояние было расценено, как «Миелопролиферативное заболевание, не исключается эритремия, впервые выявленная», назначено симптоматическое лечение: гидреа 500 мг 1 капсула через день, аллопуринол 100 мг 3 раза в день. Для уточнения природы имеющихся изменений пациентка была направлена в НИИЦ гематологии в г. Москва.

В НИИЦ гематологии проводилась количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ), направленная на обнаружение генетических маркеров основных миелопролиферативных заболеваний. Относительная экспрессия гена BCR/ABL (белок p210) равна 0,000% (IS), что исключило диагноз хронического миелолейкоза. С целью обнаружения маркеров хронического миелофиброза исследовались мутации 9 экзона гена CALR (кальретинулина) методом ПЦР с анализом ПЦР продуктов при помощи электрофореза в денатурирующих условиях с последующим прямым секвенированием ПЦР продуктов по Сэнгеру – мутации 9 экзона гена CALR не обнаружены. Определялись мутации в гене MPL-1 – не найдены. При проведении ДНК-диагностики мутации гена JAK2V617F-маркера хронических миелопролиферативных заболеваний выявлен положительный результат, свидетельствующий о наличии у пациентки эритремии.

После цитогенетического обследования был выставлен диагноз «Эритремия, II-B стадия». С 06.06.2019 начато лечение: гидреа (гидроксимочевина) 500 мг через день per os, аллопуринол 100 мг в день per os. Через месяц на фоне проводимого лечения в общем анализе крови выявлена положительная динамика (уменьшился тромбоцитоз с  $1196 \times 10^9/\text{л}$  до  $762 \times 10^9/\text{л}$ ), к лечению добавлен АЛЬФАРОНА (интерферон альфа-2b (ИФН-альфа-2b)) 3 млн МЕ 3 раза в неделю в/м, кардиомагнил 0,75 мг в сутки per os. Доза гидроксимочевины корректировалась под контролем общего анализа крови. Лечение пациентка переносила хорошо, никаких жалоб не предъявляла. В общем анализе крови отмечалось уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов, но показатели оставались повышенными (табл. 1).

Таблица 1. Распределение умерших по причинам смерти (данные Федеральной службы государственной статистики)

Дата	Ht %	Эр $\times 10^{12}/\text{л}$	Hb г/л	ЦП	Лейк $\times 10^9/\text{л}$	Э %	Баз %	П %	С %	Л %	М %	Тр $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ мм/ч
04.19	51,1	5,64	174	0,90	22,91	1	1	14	67	14	3	1102	1
06.19	46,7	5,07	154	0,92	28,90	0,2	0,5	94,2		2,6	2,5	762	8
07.19	50,2	5,23	163	0,96	17,59	2	1	7	74	11	5	548	-
08.19	52,1	5,31	168	0,98	13,47	-	-	-	-	-	-	521	-
09.19	50,3	4,91	161	0,92	13,53	-	-	-	-	-	-	513	-
12.19	46,2	4,50	155	0,93	11,53	-	-	-	-	-	-	498	6

Как видно из таблицы, на фоне лечения ПЭГ-ИФН-альфа-2a в комбинации с гидроксимочевинной и ацетилсалициловой кислотой отмечалась положительная динамика со стороны гемограммы. По данным УЗИ органов брюшной полости уменьшились размеры печени и селезенки. В настоящее время пациентка продолжает лечение и динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

Как видно из таблицы, на фоне лечения ПЭГ-ИФН-альфа-2a в комбинации с гидроксимочевинной и ацетилсалициловой кислотой отмечалась положительная динамика со стороны гемограммы. По данным УЗИ органов брюшной полости уменьшились размеры печени и селезенки. В настоящее время пациентка продолжает лечение и динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

## Обсуждение клинического случая

Эритремия была впервые описана французским клиницистом Луи Анри Вакезом в 1892 году. Заболевание очень редко встречается в клинической практике, поэтому любой случай истинной полицитемии является важным с точки зрения диагностики и дальнейшей тактики ведения пациента. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев ИП. Это расширит представления об этом заболевании, поможет выявлять его на ранних стадиях, еще до появления клинических проявлений, и оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

Главной гипотезой в этиологии и патогенезе ИП является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [5, 6]. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, к которым относятся ИП, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [5]. Установлено, что причиной клональной пролиферации при ИП является открытая в 2005 г. мутация в гене тирозинкиназы JAK2 (JAK2 V617F), расположенном на 9 хромосоме [6, 7, 8]. Данная мутация обнаруживается практически у всех больных ИП: в 96%

случаев в 14 экзоне, в 2% наблюдений в 12 экзоне [6, 7] и является важным диагностическим критерием при проведении дифференциального диагноза с симптоматическими эритроцитозами. Кроме мутаций гена JAK2 при ИП выявляют мутации и в других генах. Мутации гена MPL встречаются редко. Причем наиболее частые мутации MPLW515L/K в экзоне 10 [7, 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 [3, 4]. Мутации в данном гене выявляются в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ при отсутствии мутаций в генах JAK2 и MPL. Другими авторами также подтверждается крайне высокая частота мутаций гена CALR у больных миелопролиферативными заболеваниями (в 70-84% случаев при отсутствии мутации гена JAK2). Кроме того, мутации CALR были обнаружены в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме (МДС) и при других миелоидных неоплазиях, но отсутствовали при ИП. Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути [4, 5, 6]. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при ИП. Таким образом, мутации в генах JAK2 и 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.

Симптоматика ИП зависит от стадии развития болезни, количества морфологических элементов крови каждого типа, увеличения объема циркулирующей крови, а также тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Долгое время болезнь протекает бессимптомно [6, 7]. У большинства пациентов ИП диагностируется случайно, при анализе морфологического состава крови. Могут быть выявлены симптомы, связанные с плеторическим синдромом (полнокровием) – красно-багровый цвет лица, ушных раковин, акроцианоз, покраснение слизистых оболочек ротовой полости и конъюнктивы, сетка из застойных вен при исследовании глазного дна (полицитемическое глазное дно), артериальная гипертензия, головные боли и головокружения, шум в ушах, нарушения зрения, эритромелалгия, кожный зуд, усиливающийся после горячей ванны, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальный или, реже, венозный тромбозы (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз поверхностных вен, тромбоз мезентериальных сосудов (синдром Бадда-Киари)). Так же у пациентов с ИП в результате нарушенной функции тромбоцитов, иногда – приобретенного синдрома Виллебранда при уровне тромбоцитов  $>1-1,5$  млн/мкл – могут быть кровотечения, чаще всего из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Характерно увеличение селезенки (у 70%) и печени (у 40%).

Диагноз ИП устанавливается в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ (2017) (табл. 2) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) [4].

Таблица 2. Диагностические критерии эритремии\*

Большие критерии	1) Hb $>165$ г/л у мужчин, $>160$ г/л у женщин или Ht $>49\%$ у мужчин, $>48\%$ у женщин или увеличение массы эритроцитов 2) При трепанобиопсии повышенная миелоидная клеточность по отношению к возрасту с пролиферацией всех 3 линий гемопоэза (панмиелоз): эритро-, нейтрофило- и мегакариопоэтической, а также наличие плеоморфных, зрелых мегакариоцитов (разных размеров); этот критерий может не потребоваться в случае стойкого безусловного эритроцитоза: Hb $>185$ г/л у мужчин (Ht $>55,5\%$ ) или Hb $>165$ г/л у женщин (Ht $>49,9\%$ ), если выполнены 3 большие и малый критерии 3) Наличие мутации V617F гена JAK2 или мутации в экзоне 12 гена JAK2
Малый критерий	Снижение концентрации эритропоэтина в сыворотке

Примечание: \*Должны быть выполнены все 3 больших критерия, или 2 первых больших и 1 малый критерий (ВОЗ, 2017)

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбогеморрагических осложнений, времени до трансформации в постэритремический МФ или прогрессирования в острый миелолейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых увеличивается при развитии постэритремического МФ или трансформации в ОМЛ [2].

При лечении ИП применяются следующие методы терапевтического воздействия: профилактика тромботических осложнений (антиагреганты), удаление избыточного количества эритроцитов (гемотрансфузии, эритроцитозферез), циторедуктивная терапия (гидрокарбамид, ИФН-альфа-2b, ПЭГ-ИФН-альфа-2a, руксолитиниб), лечение осложнений (тромбозы, тромбоэмболии), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3].

## Заключение

Представленный случай интересен тем, что истинная полицитемия развилась у молодой женщины 38 лет, что является редкостью. Несмотря на высокий цитоз в общем анализе крови (гемоглобин выше 170 г/л, тромбоциты более  $1000 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитоз  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), пациентка не предъявляла никаких характерных жалоб, заболевание протекало бессимптомно и было выявлено случайно при обследовании по другому поводу.

Трехростковая гиперплазия в гемограмме редко встречаются при ИП, поэтому с целью дифференциальной диагностики с другими миелопролиферативными заболеваниями (хроническим миелолейкозом, ПМФ и ЭТ) необходимо обязательное проведение цитогенетического анализа.

Количественная ПЦР-РВ на наличие генов BCR-ABL, CALR, MPL-1 и мутации JAK2 V617F является надежным методом диагностики различных форм МПЗ, в том числе и эритремии.

## Литература (references)

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Т.2. – М.: Практика, 2018. – 1264 с. [*Algoritmy diagnostiki i protokoly lechenija zabolevanij sistemy krovi*. Algorithms for diagnosis and treatment protocols of the blood system diseases / Ed. V.G. Savchenko. In two volumes. V.2. – М.: Practice, 2018. – 1264 p. (in Russian)]
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста) // Терапевтический архив. – 2016. – №88. – С. 25-30. [Melikjan A.L., Suborceva I.N., Kovrigina A.M. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2016. – N88. – P. 25-30. (in Russian)]
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. – 2017. – №62. – С. 25-60. [Melikjan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. i dr. *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2017. – N62. – P. 25-60. (in Russian)]
4. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия // Гематология и трансфузиология. – 2016. – №61. – С. 72. [Suborceva I.N., Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2016. – N61. – P. 72. (in Russian)]
5. Alvarez-Larran A., Pereira A., Cervantes F. et al. Assessment and prognostic value of the European Leukemia Net criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera // *Blood*. – 2012. – N119. – P. 1363-1369.
6. Barosi G., Mesa R., Finazzi G. et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project // *Blood*. – 2013. – N121. – P. 4778-4781.
7. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – N23. – P. 2224-2232.
8. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera // *Blood*. – 2014. – N124. – P. 3212-3220.

## Информация об авторах

Молоткова Светлана Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Волк Татьяна Геннадиевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Volk161216@yandex.ru

Гуревич Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pip1-79@yandex.ru

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru