

## Клинические особенности и диагностика Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, протекающих совместно с антифосфолипидным синдромом

А.А. Меликян, И.Н. Суборцева, Т.И. Колошейнова, Е.А. Гилязитдинова, К.С. Шашкина, Л.А. Горгидзе, Ж.В. Трацевская, О.В. Марголин

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

### Аннотация

Тромбоз является тяжелым и крайне опасным заболеванием, которое оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни. Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется повторяющимися тромбозами венозного, артериального, микроциркуляторного русла, патологией беременности с потерей плода и синтезом антифосфолипидных антител. Высокий риск тромботических осложнений также наблюдается у больных миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ). Представлено описание трех клинических случаев Ph-негативных МПЗ, протекающих совместно с АФС. Во всех случаях рецидивирующие тромбозы позволили заподозрить наличие двух заболеваний – МПЗ и АФС.

*Ключевые слова:* миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром, тромбозы.

*Для цитирования:* Меликян А.А., Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И. и др. Клинические особенности и диагностика Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, протекающих совместно с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000324

## Clinical features and diagnosis of Ph-negative myeloproliferative neoplasms occurring in conjunction with the antiphospholipid syndrome

A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, E.A. Koloshejnova, E.A. Gilyazitdinova, K.S. Shashkina, L.A. Gorgidze, Zh.V. Tratshevskaya, O.V. Margolin

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Thrombosis is a serious and extremely dangerous disease that has a negative impact on the quality and longevity. Antiphospholipid syndrome (APS) is a pathology characterized by recurring venous, arterial, microvasculature thrombosis, pregnancy pathology with loss of the fetus and the synthesis of antiphospholipid antibodies. A high risk of thrombotic complications is also observed in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). This article presents a description of three clinical cases of Ph-negative myeloproliferative diseases, occurring in conjunction with APS. In all cases, recurrent thrombosis allowed to suspect the presence of two diseases – MPN and APS.

*Keywords:* myeloproliferative neoplasms, antiphospholipid syndrome, thrombosis.

*For citation:* Melikyan A.L., Subortseva I.N., Koloshejnova E.A., et al. Clinical features and diagnosis of Ph-negative myeloproliferative neoplasms occurring in conjunction with the antiphospholipid syndrome. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000324

АИЗ – аутоиммунные заболевания  
АФС – антифосфолипидный синдром  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
в/в – внутривенно  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ИП – истинная полицитемия  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КТ – компьютерная томография

МПЗ – миелопролиферативные заболевания  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия  
Ig – иммуноглобулин

Хронические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови и высоким риском развития тромботических и/или геморрагических осложнений [1–4]. Тромбогеморрагические осложнения оказывают значительное негативное влияние на качество жизни и общую выживаемость пациентов, поэтому после установления диагноза: истинная полицитемия (ИП)

или эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – пациенты должны быть стратифицированы в группы риска для оценки вероятности тромботических осложнений [5, 6]. Наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений при ИП и ЭТ являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе [7, 8]. Ряд исследователей показали, что лейкоцитоз при ИП и выявление мутации *JAK2V617F* при ЭТ также являются независимыми факторами риска развития тромбозов [9, 10].

Частота тромбозов на момент диагностики ИП и ЭТ варьирует от 20 до 40%, в процессе наблюдения за пациентами – от 7,14 до 31,3% [11–13]. Риск тромботических

осложнений наиболее велик при наличии сопутствующих заболеваний (гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, сахарный диабет, наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром – АФС) [14–16].

АФС представляет собой аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежит образование антител к некоторым видам фосфолипидов (кардиолипину, холестерину, фосфатидилхолину), являющихся структурными компонентами мембран тромбоцитов. Диагностическое значение имеют антитела к кардиолипину иммуноглобулина (Ig) G- или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА); антитела к бета-2-гликопротеину 1 IgG- и/или IgM-изотипа, выявляемые также в сыворотке крови с помощью ИФА; волчаночный антикоагулянт в плазме крови в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 нед [17–19].

Основными клиническими проявлениями АФС являются рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерская патология (чаще синдром потери плода) [18, 19]. В пораженном тромбозами органе могут развиваться инфаркты, инсульты, некрозы тканей, гангрена и т.д. [20]. АФС проявляется развитием гиперкоагуляционного состояния, поэтому лечение базируется на применении препаратов групп антикоагулянтов (гепарины, непрямые и прямые оральные антикоагулянты) и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел), которые позволяют проводить профилактику повторных тромбозов различных органов и тканей на фоне заболевания. Прием антикоагулянтов и антиагрегантов обычно производится пожизненно, поскольку такая терапия только предотвращает тромбозы, но не излечивает заболевание, позволяя, таким образом, продлить жизнь и поддерживать ее качество на приемлемом уровне [21].

АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [18, 19]. С учетом разнообразия локализации венозных и артериальных тромбозов пациенты обращаются к разным специалистам, что затягивает своевременную диагностику.

Между патогенетически разными болезнями МПЗ и АФС общим фактором является высокий риск развития тромбозомболических осложнений. Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в коагулограмме, положительный тест на волчаночный ан-

тикоагулянт, тромботические осложнения, синдром потери плода у пациентов с Rh-негативными МПЗ являются показанием для обследования с целью диагностики АФС.

В данной работе мы представляем описание трех клинических случаев – больных Rh-негативными МПЗ, протекающими совместно с АФС. Возраст пациентов на момент диагностики МПЗ составил 54, 47 и 30 лет. У одной пациентки диагностирована ЭТ (CALR+), у второго пациента – ИП (JAK2V617F+) и у третьей пациентки – не классифицируемое МПЗ (JAK2V617F+; см. таблицу). У всех трех больных обследование на АФС инициировано на этапе диагностики Rh-негативных МПЗ.

## Клинический случай 1

Пациентка П., 54 года. Обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2014 г. Анамнез в отношении тромботических событий отягощен: в 1987 г. в возрасте 25 лет диагностирован тромбоз глубоких вен правой голени, в 2002 г. (в возрасте 40 лет) – тромбоз правой подключичной вены. В 2003 г. развилась сухая гангрена мизинца левой нижней конечности и его самоампутация. За медицинской помощью пациентка не обращалась. Без видимой причины в мае 2014 г. в области ногтевой фаланги левой кисти заметила очаг изъязвления. Симптоматическая терапия (алоэ, ихтиоловая мазь) – без эффекта. Пациентка проконсультирована ангиохирургом: данных за окклюзирующее поражение артерий конечностей не выявлено (магистральный кровоток до кончиков пальцев). Установлен диагноз: синдром Рейно. В июне 2014 г. проведена терапия – пентоксифиллин, дротаверин. Эффект от проводимой терапии – ухудшение состояния (некроз концевой фаланги V пальца). В июле 2014 г. проведена медикаментозная терапия [клопидогрел, толперизон, сулодексид, алпростадиол внутривенно (в/в)], физиотерапия (магнитотерапия, диадинамотерапия). Проведенное лечение – без эффекта, отмечалось увеличение зоны некроза.

Планировалось лечение в условиях стационара, выполнен общий анализ крови. Выявлена нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [гемоглобин 111 г/л, эритроциты  $3,84 \times 10^{12}/л$ , средний объем эритроцита 87 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 28,9 пг, тромбоциты  $859 \times 10^9/л$ , СОЭ 69 мм/ч].

В связи с тромбоцитозом больная направлена (2014 г.) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга показало морфологическую картину МПЗ – ЭТ.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в 9-м экзоне гена *CALR*.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) печень и селезенка не увеличены. Лимфоузлы в брюшной полости не обнаружены.

Таким образом, установлен диагноз МПЗ – ЭТ, высокий риск тромбозомболических осложнений (тромбозы в анамнезе). Назначена циторедуктивная терапия – гидроксикарбамид по 1000 мг в сутки, перорально, терапия антиагрегантами – ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, перорально.

### Контактная информация:

Меликян Анаит Левоновна – д.м.н., зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; тел.: +7(903)116-98-67; e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

### Сведения об авторах:

Суборцева Ирина Николаевна – к.м.н., с.н.с., врач-онколог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9045-8653

Колошейнова Тамара Ивановна – к.м.н., зам. зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4580-040X

Гилязитдинова Елена Александровна – к.м.н., врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения; ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3883-185X

Шашкина Кристина Сергеевна – врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1974-4870

Горгидзе Лана Анзоревна – к.б.н., с.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лаб. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5235-2356

Трацевская Жанна Викторовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2197-7358

Марголин Олег Викторович – к.м.н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6211-5677

## Общая характеристика больных Rh-негативными МПЗ и АФС

Пол/возраст при установлении диагноза МПЗ	Год установления диагноза АФС/терапия	Диагноз МПЗ/год/терапия	Клинические проявления	Мутационный статус	Полиморфизмы генов тромбофилии
Ж/54 года	2014 г. Антитромботическая терапия: Клопидогрел Сулодексид Алпростадил Ацетилсалициловая кислота	ЭТ. 2014 г. Гидроксикарбамид	Гангрена мизинца левой нижней конечности, самоампутация мизинца. Тромбофлебит глубоких вен голени. Тромбоз правой подключичной вены. Гангрена концевых фаланг пальцев левой кисти	CALR+	FXII (hom), FXIII (hom), FGBbeta (hom), ITGA (hom), MTR (het), MTRR (het), PAI-1 (het)
М/47 лет	2018 г. Антитромботическая терапия: Гепарин Варфарин Ривароксабан Плазмаферез	ИТ. 2018 г. Гидроксикарбамид	Рецидивирующие ТЭЛА	JAK2W617F +	MTGFR (het), F2 (hom)
Ж/30 лет	2016 г. Антитромботическая терапия: Дабигатрана этексилат Ацетилсалициловая кислота Клопидогрел Пентоксифиллин Плаквенил	МПЗ, не классифицируемое. 2016 г. Гидроксикарбамид	Синдром потери плода. Тромбоз селезеночной и портальной вен	JAK2W617F+	MTFR (het), PAI-1 (het)/

Рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы позволили заподозрить наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания. Пациентка направлена для дополнительного обследования.

Серологическое исследование позволило определить маркеры АФС: IgG к фосфатидилсерину 40 Ед/мл (норма <10 Ед/мл), суммарные антитела к кардиолипину 24 отн.ед/мл (норма <12 отн.ед/мл), волчаночный антикоагулянт положительный, АЧТВ 58 с; С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О, циркулирующие иммунные комплексы, ревматоидный фактор – норма.

Также при вирусологическом обследовании выявлена ложноположительная реакция RW (2+) методом реакции микропреципитации, контроль ИФА – отрицательный.

Исследование маркеров тромбофилии: гомозиготная мутация в гене коагуляционного фактора XIII, коагуляционного фактора XII, интегрина альфа-2 и гетерозиготные мутации в генах ингибитора активатора плазминогена, метионин-синтазы редуктазы, метионин-синтазы.

С 26.11 по 24.12.2014 больная находилась на стационарном лечении в отделении гематологической ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где проведено оперативное лечение – некрэктомия, формирование культей I–V пальцев левой кисти (рис. 1, см. на цветной вклейке).

С декабря 2014 г. клинический анализ крови не сдавала. К гематологам не обращалась.

Повторное обращение пациентки в сентябре 2015 г. в связи абсцессом III пальца левой кисти. Выполнено хирургическое лечение – вскрытие абсцесса. Проводилась местная терапия (перевязки с мазью «Левомеколь»). В результате проводимой терапии отмечалось заживление послеоперационной раны.

При обследовании в послеоперационном периоде в общем анализе крови определялась гиперхромная анемия, число тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула – в норме (гемоглобин 98 г/л, эритроциты  $2,3 \times 10^{12}/л$ , средний объем эритроцита 122 фл, тромбоциты  $181 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $4,7 \times 10^9/л$ ).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга морфологическая картина МПЗ, ЭТ, в процессе терапии.

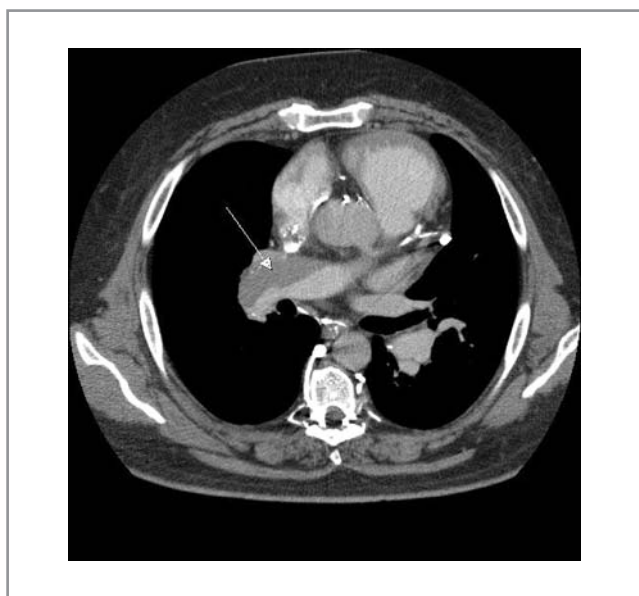
При стандартном цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга хромосомные aberrации не выявлены. Кариотип 46 XX [13].

Количество тромбоцитов в периферической крови  $181 \times 10^9/л$ .

Пациентка продолжает прием гидроксикарбамида 500 мг в день, ацетилсалициловой кислоты по 50 мг в день.

## Клинический случай 2

Пациент Р., 47 лет. Из анамнеза известно, что страдает конституциональным ожирением (рост 176 см, масса тела 132 кг), инсулиннезависимым сахарным диабетом. В 2006 г. диагностирована гипертоническая болезнь, находится на постоянной гипотензивной терапии. В ноябре 2006 г. (35 лет) перенес тромбоз глубокой бедренной вены слева, тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей. В общем анализе крови определялось повышенное содержание гемоглобина, тромбоцитопения (эритроциты  $5,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 169 г/л, тромбоциты  $79 \times 10^9/л$ ). При УЗИ выявлена спленомегалия (селезенка  $151 \times 65$  мм). Назначена терапия антикоагулянтами непрямого действия (варфарин). Самостоятельно прекратил прием препарата



**Рис. 2.** КТ-ангиопульмонография. Массивные пристеночные тромботические массы в правой легочной артерии (показаны стрелкой).



**Рис. 3.** КТ-ангиопульмонография. Пристеночные тромботические массы справа (показаны стрелкой).

в июне 2008 г. В декабре 2008 г. (37 лет) перенес ретромбоз глубоких вен левой нижней конечности, ТЭЛА мелких ветвей. Терапия антикоагулянтами непрямого действия возобновлена. В ноябре 2015 г. (44 года) перенес повторную ТЭЛА обеих ветвей (рис. 2, 3). В общем анализе крови отмечался эритроцитоз, повышение гемоглобина, умеренная тромбоцитопения (эритроциты  $6,93 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 203 г/л, тромбоциты  $143 \times 10^9/л$ ). Изменения в общем анализе крови расценены как вторичный эритроцитоз. Проведены процедуры кровопускания, с кратковременным эффектом. Продолжены симптоматическое лечение, терапия прямым ингибитором тромбина (дабигатран этексилат). В марте 2018 г. в общем анализе крови отмечено снижение числа тромбоцитов до  $47 \times 10^9/л$ . Терапия дабигатраном этексилатом отменена. Больной направлен

в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для коррекции проводимой терапии.

На момент обращения в общем анализе крови был эритроцитоз, повышение содержания гемоглобина, тромбоцитопения (эритроциты  $6,04 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 165 г/л, тромбоциты  $30 \times 10^9/л$ ).

В коагулограмме отмечалась гиперкоагуляция (протромбированный индекс – 58,4%, АЧТВ 41,2 с, Д-димер 13225 нг/мл, концентрация гомоцистеина 30,0 мкмоль/л, волчаночный антикоагулянт положительный).

Получал инфузии нефракционированного гепарина в минимальных дозах, отмечалась значительная гипокоагуляция, в связи с этим инфузии были прекращены. Принимая во внимание наличие абсолютного противопоказания к использованию антитромботической терапии (как антикоагулянтов, так и дезагрегантов) – значимой тромбоцитопении, от назначения данных препаратов решено воздержаться.

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлена мутация *JAK2V617F*. При проведении количественного анализа клетки с мутацией *V617F* гена *JAK2* составили 3,77% от общего числа клеток в препарате.

Морфологическая картина трепанобиоптата костного мозга характеризует МПЗ, ИП.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом хромосомных aberrаций не выявило. Кариотип 46 XY [20].

Эритропоэтин 11,33 мЕ/мл (норма 2,59–18,50 мЕ/мл).

При определении полиморфизмов генов тромбофилии методом полимеразной цепной реакции выявлена мутация в одном аллеле гена метилентетрагидрофолатредуктазы (гетерозиготное наследование) и гомозиготная мутация Thr165Met в гене *F2*, который кодирует аминокислотную последовательность белка протромбина.

Лабораторная диагностика АФС выявила антитела к бета-2-гликопротеину 1 47,6 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), антитела к кардиолипину IgM 47,5 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), IgG 293,5 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл).

При вирусологическом исследовании обнаружена положительная реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном (1:8). Однако при контрольном исследовании RW методом ИФА получен отрицательный результат.

Таким образом, установлен диагноз: МПЗ, ИП, высокий риск тромбгеморрагических осложнений. АФС.

В связи с глубокой тромбоцитопенией и высоким риском тромботических осложнений в стационарных условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России начата терапия преднизолоном 90 мг в/в с последующим переходом на пероральный прием препарата и постепенным снижением дозы преднизолона по 10 мг в неделю. Одновременно проводилась терапия антикоагулянтами (ривароксабан 15 мг 2 раза/сут), объемные плазмаферезы с замещением свежезамороженной плазмой №7, ангиопротекторами, комбинированными препаратами витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты.

В результате проведенного лечения отмечалось увеличение числа тромбоцитов до  $110 \times 10^9/л$ , уменьшилась концентрация маркеров АФС [антитела к бета-2-гликопротеину 1 15,3 Ед/мл (ранее 47,6 Ед/мл), антитела к кардиолипину IgM 18,7 Ед/мл (ранее 47,5 Ед/мл), IgG 122,9 Ед/мл (ранее 293,5 Ед/мл)].

Пациент молодого возраста, но относится к группе высокого риска тромбгеморрагических осложнений.

Параллельно с противотромботической терапией пациент перорально принимает гидроксикарбамид 1000 мг в сутки. Наблюдение продолжается.



### Клинический случай 3

Пациентка С., 30 лет. Из анамнеза известно, что в 2010 г. в возрасте 24 лет проведено прерывание беременности на сроке 24 недели из-за гибели плода. Причина не установлена. Клинический анализ крови: гемоглобин 123 г/л, эритроциты  $4,01 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $5,46 \times 10^9/л$ , тромбоциты – не исследовали. В 2011 г. при обследовании выявлена гепатомегалия, спленомегалия (по данным УЗИ селезенка  $122 \times 60 \times 173$  мм, печень  $190 \times 147 \times 155$  мм). Наблюдалась у гастроэнтеролога, гепатолога. В 2015 г. планировалось экстракорпоральное оплодотворение. В связи со спленомегалией 19.01.2016 пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При обследовании показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови – без особенностей (эритроциты  $4,39 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 138 г/л, гематокрит 39,3%, тромбоциты  $210 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $5,06 \times 10^9/л$ ).

По данным УЗИ и компьютерной томографии выявлены гепатомегалия, спленомегалия (селезенка  $216 \times 60$  мм, правая доля печени 125 мм, левая доля печени 79 мм), тромбоз воротной вены, внутрипеченочных вен, портальная гипертензия.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга выявлена морфологическая картина неклассифицируемого МПЗ.

По данным молекулярно-генетического исследования клетки с мутацией V617F гена *JAK2* составляют 8,6%.

Таким образом, установлен диагноз: МПЗ, ранняя стадия. Одновременно в коагулограмме выявлено удлинение АЧТВ до 56 с, положительный тест на волчаночный антикоагулянт. Пациентка направлена в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, где установлен диагноз АФС с высокопозитивными титрами антител: IgG к кардиолипину 50,07 Ед/мл (норма <12 Ед/мл), суммарные Ig G+A+M к бета-2-гликопротеину I составили 106,29 Ед/мл (норма <20 Ед/мл). Назначена терапия: дабигатрана этексилат, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, пентоксифиллин, плаквенил.

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз МПЗ, не классифицируемое, АФС, синдром потери плода, синдром Бадда–Киари, тромбоз селезеночной и портальной вен, спленомегалия, портальная гипертензия. Пациентка относится к группе высокого риска тромбеморрагических осложнений, в связи с этим назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом по 1000 мг в сутки. За 2 года комплексной терапии отмечается стабилизация заболевания.

### Обсуждение

В литературе описаны единичные клинические случаи Rh-негативных МПЗ, которые протекают совместно с АФС [22]. Авторы предполагают, что, возможно, антифосфолипидные антитела возникают как вторичное явление после воздействия определенных препаратов, в том числе гидроксикарбамида. Однако описанным нами в клинических наблюдениях пациентам гидроксикарбамид назначался после установления диагнозов МПЗ и АФС. В последнее время увеличился интерес к изучению патогенеза развития сочетания аутоиммунных заболеваний (АИЗ) и МПЗ. На большом клиническом материале выявлена повышенная частота сочетания АИЗ с Rh-негативными МПЗ [23, 24]. Авторам исследований удалось оценить широкий спектр АИЗ и их влияние на МПЗ. Установлено, что пациенты с предшествующим анамнезом АИЗ имеют в 2–3 раза повышенный риск развития МПЗ, при этом сигнальные пути *JAK/STAT* (Янускиназы) играют важную роль в патогенезе как АИЗ,

так и МПЗ [25, 26]. МПЗ могут предшествовать или сопровождаться АИЗ, что значительно повышает сердечно-сосудистые и тромбеморрагические осложнения.

В первом случае у пациентки МПЗ – ЭТ. Высокий риск тромбеморрагических осложнений. Первичный АФС. Синдром Рейно. Артроз коленных суставов. Наследственная тромбофилия. Осложнение: гангрена концевых фаланг пальцев левой кисти. Состояние после хирургического лечения (некрэктомия, формирование культей I–V пальцев левой кисти) от 04.12.2014. Тромбофлебит глубоких вен (1987 г.). Тромбоз правой подключичной вены (2002 г.). В этом случае диагноз МПЗ – ЭТ установлен на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), утвержденных в 2008 г. [3]. Пациентка молодого возраста, однако, относится к группе высокого риска тромбеморрагических осложнений (тромбозы в анамнезе), в связи с этим назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом [27]. В результате проводимой терапии нормализовалось число тромбоцитов, что позволяет определить эффект терапии как стабилизацию заболевания. В клиническом анализе крови обращает на себя внимание гиперхромная анемия. Проведенное обследование не выявило признаков прогрессирования заболевания/трансформации с развитием миелодиспластического синдрома. Наблюдение за большой продолжительностью.

Во втором случае у пациента МПЗ, ИП, высокий риск тромбеморрагических осложнений. Первичный АФС. Наследственная тромбофилия. Осложнение: тромбозы вен нижних конечностей. Рецидивирующие ТЭЛА. Сопутствующие заболевания: инсулиннезависимый сахарный диабет. Конституциональное ожирение. Гипертоническая болезнь II стадии.

Диагноз МПЗ – ИП установлен на основании критериев ВОЗ 2016 г. [4]. В новой редакции классификации ВОЗ снижен диагностический показатель гемоглобина. Кроме того, выделяют маскированную, латентную ИП, которая является отдельным вариантом заболевания и характеризуется наличием мутации *JAK2V617F*, морфологическими особенностями костного мозга, соответствующими критериям ВОЗ, но содержание гемоглобина ниже диагностических значений. Количество эритропоэтина сыворотки крови является малым диагностическим критерием [28].

В третьем случае на основании проведенного обследования установлен диагноз МПЗ, не классифицируемое, ранняя стадия. Высокий риск тромбеморрагических осложнений. АФС. Тромбоз селезеночной и портальной вен.

Во всех случаях анамнестические данные (рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы, синдром потери плода) позволили заподозрить наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания. Диагноз первичный АФС установлен на основании клинических и лабораторных данных. Для АФС более характерна тромбоцитопения. Тромбоцитоз в общем анализе крови в первом случае можно объяснить наличием МПЗ, ЭТ.

Ложноположительный результат реакции Вассермана у пациентов также свидетельствует в пользу хронического системного заболевания соединительной ткани. Иммуная система вырабатывает большое количество неспецифических антител, которые могут вызвать реакцию. Такое состояние может показывать ложноположительный результат [17, 29].

Таким образом, изучение данных клинических случаев показало, что задолго до установления диагнозов МПЗ и АФС (в среднем более 10 лет) у пациентов наблюдались рецидивирующие тромбозы, синдром потери плода. Диагностика на ранних стадиях важна для своевременного назначения тера-

пии. Лечение должно быть направлено как на профилактику повторных тромбозов, так и на подавление опухолевой пролиферации. АФС является дополнительным неблагоприятным фактором риска тромбозов у пациентов с МПЗ.

## Заключение

У больных МПЗ с осложненным тромботическим анамнезом тромбозов следует иметь настороженность в отноше-

нии сопутствующего заболевания аутоиммунного характера. Также при установленном диагнозе АФС, особенно при атипичном течении, необходим комплексный подход с оценкой жалоб больного, объективных данных, результатов клинических анализов и дополнительных методов исследования, что позволит определить, не являются ли выявленные нарушения симптомами гематологического заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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., Пospelova Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31-56 [Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, Zaritsky AY, Afanasyev BV, Shuvaev VA, Lomaia EG, Morozova EV, Baikov VV, Golenkov AK, Subortseva IN, Sokolova MA, Kovrigina AM, Martynkevich IS, Gritsaev SV, Sudarikov AB, Sukhanova GA, Ivanova VL, Kaplanov KD, Konstantinova TS, Pospelova TI, Ageeva TA, Shatokhin YuV, Savchenko VG. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologia and transfuziologiya*. 2014;59(4):31-56 (In Russ.)].
2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Судариков А.Б., Соколова М.А., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Пospelova Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):25-60 [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA, Zaritskiy AY, Lomaia EG, Shuvaev VA, Gritsaev SV, Martynkevich IS, Afanasyev BV, Morozova EV, Baikov VV, Golenkov AK, Ivanova VL, Kaplanov KD, Pospelova TI, Ageeva TA, Shatokhin YuV, Savchenko VG. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologia and transfuziologiya*. 2017;62(1):25-60 (In Russ.)].
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
5. Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchellini A, Giali V, Ciocca Vasino MA, Bazzan M, Vaccarino A, Boccadoro M, Ferrero DA. Retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691-99. doi: 10.1007/s00277-009-0899-z
6. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Плискунова Ю.В., Макарик Т.В., Абдуллаев А.О., Меликян А.Л. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015;8(4): 397-412 [Subortseva IN, Kolosheynova TI, Pustovaya EI, Egorova EK, Kovrigina AM, Pliskunova YuV, Makarik TV, Abdullaev AO, Melikyan AL. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. *Klinicheskaya Onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya I klinicheskaya praktika*. 2015;8(4):397-412 (In Russ.)].
7. Tfferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163
8. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, 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):5128-33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067
9. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, Orlandi E, Arcaini L, Brusamolino E, Pascutto C, Cazzola M, Morra E, Lazzarino M. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117(10):755-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032
10. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310-3. doi:10.1182/blood-2006-09-046342
11. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006; 1(2):159-66. doi:10.4065/81.2.159
12. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, Marfisi RM, Finazzi G, Guerini V, Fabris F, Randi ML, De Stefano V, Caberlon S, Tafuri A, Ruggeri M, Specchia G, Liso V, Rossi E, Pogliani E, Gugliotta L, Bosi A, Barbui T. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6. doi:10.1182/blood-2006-12-064287
13. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B, Giral M, Juliá A, Hernández-Boluda JC, Bosch A, Hernández-Nieto L, Clapés V, Burgaleta C, Salvador C, Arellano-Rodrigo E, Colomer D, Besses C. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*. 2007;21(6):1218-23. doi:10.1038/sj.leu.2404693
14. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66. doi: 10.4065/81.2.159
15. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016;9(3):314-25 [Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya I klinicheskaya praktika*. 2016;9(3):314-25 (In Russ.)]. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262

16. Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Капустин С.И., Замотина Т.Б., Фоминых М.С., Удалева В.Ю., Зотова И.И., Шмелева В.М., Смирнова О.А., Волошин С.В., Бессмелцев С.С., Чечеткин А.В., Абдулкадыров К.М. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией. *Клиническая онкогематология. Миелоидные опухоли*. 2017;10(1):85-2 [Shikhbabaeva DI, Polushkina LB, Shuvaev VA, Martynkevich IS, Kapustin SI, Zamotina TB, Fominykh MS, Udala'eva VU, Zotova II, Shmeleva VM, Smirnova OA, Voloshin SV, Bessmel'tsev SS, Chechetkin AV, Abdulkadyrov KM. Genetic markers of hereditary thrombophilia and risk of thrombotic complications in patients with polycythemia vera. *Klinicheskaya onkogematologiya. Myeloid tumors*. 2017;10(1):85-92 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92
17. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;5(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;5(1):56-71 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2014-56-71
18. Насонов Е.Л., ред. Антифосфолипидный синдром. М.:Литтера, 2004 [Nasonov EL, eds. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Littera, 2004 (In Russ.)].
19. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
20. Anakwue RC, Chijioke C, Mbah A, Onuh A, Okwara C. Antiphospholipid syndrome in a young Nigerian girl presenting with gangrenous toes. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(9-10):8-11. doi: 10.5830/CVJA-2013-073
21. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Advances in Hematol*. 2012; 2012(856341):7 pages. doi:10.1155/2012/856341
22. Harrison CN, Donohoe S, Carr P, Dave M, Mackie I, Machin SJ. Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002;87(5):802-7.
23. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100(5):822-8. doi:10.1038/sj.bjc.6604935
24. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Bjorkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010;95(7):1216-20. doi:10.3324/haematol.2009.020412
25. Seavey MM, Dobrzanski P. The many faces of Janus kinase. *Biochemical Pharmacology*. 2012;83(9):1136-45. doi:10.1016/j.bcp.2011.12.024
26. Hasselbalch HC, Bjorn ME. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(102476):16 pages. doi:10.1155/2015/102476
27. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Treatment of essential thrombocythemia. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(6):260-4. doi: 10.1016/j.medcli.2013.01.016
28. Суборцева И. Н., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Судариков А. Б. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1-S1):72 [Subortseva IN, Melikyan AL, Kovrigina AM, Sudarikov AB. Latent polycythemia vera. *Gematologia and transfuziologiya*. 2016;61(1-S1):72 (In Russ.)].
29. Contreras MA, Andreu JL, Isasi C, Barbadillo C. False positive treponemal test result in a patient with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(8):2059.

Поступила 31.03.2019