

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА (АНАЛИЗ СЕМИ СЛУЧАЕВ)

Polycythemia vera in children and adolescents (analysis of seven cases)

Ершов Н. М.¹, Гаскова М. В.¹, Панферова А. В.¹, Ольшанская Ю. В.¹, Углова Т. А.², Калинина И. И.¹, Плясунова С. А.¹, Масчан А. А.¹, Сметанина Н. С.^{1,3}

Ershov N. M.¹, Gaskova M. V.¹, Panferova A. V.¹, Olshanskaya Yu. V.¹, Playsunova S. A.¹, Uglova T. A.², Kalinina I. I.¹, Maschan A. A.¹, Smetanina N. S.^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, Россия

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of the Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой группу клональных гемопэтических расстройств стволовых клеток, характеризующихся aberrантной пролиферацией одной или нескольких миелоидных линий. У больных моложе 20 лет ХМПЗ встречаются крайне редко, например, истинная полицитемия (ИП) — примерно 2 случая на 10 млн в год. Истинная распространенность ИП и стандарты терапии больных детского возраста не определены.

Цель. Анализ выявленных случаев ИП у больных моложе 20 лет и создание алгоритма выбора терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ 7 больных с ИП в возрасте до 18 лет (от 3 месяцев до 14 лет), из них 6 мальчиков и 1 девочка. Больным выполнялись общеклинические исследования, морфологическое, гистологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования костного мозга, ультразвуковые исследования органов брюшной полости и сосудов. Циторедуктивная терапия проводилась пегилированным интерфероном, а при отсутствии ответа — руксолитинибом.

Результаты. В дебюте заболевания у всех больных выявлена спленомегалия различной степени, общее количество лейкоцитов $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$, количество ней-

ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a group of clonal hematopoietic disorders of stem cells characterized by aberrant proliferation of one or more myeloid lines. MPNs are extremely rare in patients younger than 20 years old, for example, polycythemia vera (PV) is about 2 cases per 10 million people per year. The true prevalence of PV and treatment standards for pediatric patients are not defined. The goal is to analyze the identified cases of polycythemia vera (PV) in patients younger than 20 years and create an algorithm for the choice of therapy.

Materials and methods. The analysis of 7 patients with PV at the age under 18 years (3 months — 14 years), 6 of them are boys and 1 is girl. The patients underwent general clinical studies, morphological, histological, cytogenetic, molecular genetic studies of the bone marrow, ultrasound studies of the abdominal organs and vessels. Cytorreductive therapy was performed with pegylated interferon, and in the absence of a response — ruxolitinib.

Results. In the debut of the disease, splenomegaly of various degrees was detected in all patients, the total number of leukocytes (WBC) $> 10.0 \times 10^9/\text{L}$, the number of neutrophils $6.2\text{—}13.5 \times 10^9/\text{L}$, the number of red blood cells (RBC) $5.6\text{—}8.9 \times 10^{12}/\text{L}$, in 4 patients — platelet count (PLT) $> 1000 \times 10^9/\text{L}$ ($1103\text{—}3000 \times 10^9/\text{L}$). No cases of throm-

трофилов $6,2-13,5 \times 10^9/\text{л}$, количество эритроцитов $5,6-8,9 \times 10^{12}/\text{л}$, у 4 больных количество тромбоцитов было $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ($1103-3000 \times 10^9/\text{л}$). Случаев тромбоза или кровоточивости ни у кого отмечено не было. В 100% случаев выявлена мутация гена *JAK2* (6 больных с мутацией *JAK2V617F*, 1 больной с мутацией в экзоне 12 гена *JAK2* с.1613_1616delACAAinsT). Аллельная нагрузка в дебюте заболевания составляла 14–33% ($n = 4$) и 35–66% ($n = 3$). При терапии пегилированным интерфероном α -2a (peg-IFN α -2a) полный ответ на терапию был достигнут в 2 случаях, частичный ответ — еще в 2 случаях, в одном из них терапия была прекращена в связи с выраженной токсичностью. Терапия второй линии (руксолитиниб) проводилась 3 больным у которых через 6 месяцев была достигнута частичная ремиссия (снижение гематокрита до менее 45% без кровопусканий). Переносимость руксолитиниба была удовлетворительной, каких-либо нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или полной отмены, отмечено не было.

Заключение. Учитывая крайнюю редкость ИП у больных моложе 18 лет, а также отсутствие результатов длительного наблюдения (исходы заболевания: частота прогрессии в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз), необходимо продолжить сбор информации о больных с дебютом заболевания ранее 18 лет. У больных моложе 18 лет в качестве первой линии циторедуктивной терапии целесообразно использовать peg-IFN α -2a, при отсутствии ответа и/или в случае непереносимости препарата переходить на вторую линию терапии — руксолитиниб, при отсутствии ответа или прогрессии фиброза в костном мозге (MF2 и более) единственным методом, приводящим к излечению, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: истинная полицитемия; диагностика; лечение; пегилированный интерферон; руксолитиниб; дети

Для цитирования: Ершов Н. М., Гаськова М. В., Панферова А. В., Ольшанская Ю. В., Углова Т. А., Калинина И. И., Плясунова С. А., Масчан А. А., Сметанина Н. С. Истинная полицитемия у больных детского и подросткового возраста (анализ семи случаев). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 363–371
doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

Для корреспонденции: Сметанина Наталия Сергеевна, д. м. н., профессор, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Электронная почта: nataliya.smetanina@fnkc.ru

basis or bleeding were noted. In 100% of cases, a mutation was detected in the *JAK2* gene (6 patients with the mutation *JAK2V617F*, 1 patient with a mutation in exon 12 of the *JAK2* gene p.1613_1616delACAAinsT). The allelic load in the debut of the disease was 14–33% ($n = 4$) and 35–66% ($n = 3$). With pegylated interferon α 2 (peg-IFN α -2a) therapy, a full response to therapy was obtained in 2 cases, a partial response — in 2 cases, in one of them the therapy was discontinued due to pronounced toxicity. Second-line therapy (ruxolitinib) was performed in 3 patients and after 6 months partial remission was achieved in the form of a hematocrit decrease of less than 45% without bloodletting. The tolerability of ruxolitinib is satisfactory; no adverse events requiring dose reduction or complete withdrawal were noted.

Conclusion. Considering the extremely rare occurrence of PV in patients younger than 18 years of age, as well as the results of long-term follow-up (disease outcomes: frequency of progression in acute myeloid leukemia or myelofibrosis), it is necessary to continue collecting information on patients with debut of the disease earlier than 18 years. For patients younger than 18 years old, it is advisable to use peg-IFN α -2a as the first line of cytoreductive therapy, in the absence of response and/or in case of intolerance to peg-IFN α -2a, switch to the second line of therapy, ruxolitinib, in the absence of response or progression of bone marrow fibrosis (MF2 and more) it is necessary to consider the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells as the only curative method.

Keywords: polycythemia vera; diagnostics; treatment; pegylated interferon; children

For citation: Ershov N. M., Gaskova M. V., Panferova A. V., Olshanskaya Yu. V., Playsunova S. A., Uglova T. A., Kalinina I. I., Maschan A. A., Smetanina N. S. Polycythemia vera in children and adolescents (analysis of seven cases). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i Transfuziologiya*). 2018; 63(4): 363–371 (in Russian).
doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

For correspondence: Nataliya S. Smetanina, Doctor of Medical Sciences, professor, deputy director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology at Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

Information about authors:

Ershov N. M.; <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>
Gaskova M. V.; <http://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
Panferova A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Olshanskaya Yu. V.; <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Playsunova S. A.; <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Uglova T. A.; <https://orcid.org/0000-0002-4986-610X>
Kalinina I. I.; <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Maschan A. A.; <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Smetanina N. S.; <http://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 24.12.2018

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 24 Dec 2018

Введение

Миелопролиферативные новообразования — это заболевания клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка. К классическим Ph⁻негативным хроническим миелопролиферативным заболеваниям (ХМПЗ) относятся: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1–3]. Общие характеристики, которые их объединяют, включают гиперклеточность костного мозга, склонность к тромбозам и геморрагиям, риск лейкозной трансформации и развитие фиброза в ткани костного мозга в процессе эволюции заболевания, а также появление очагов экстрамедуллярного кроветворения [2–4]. Молекулярный патогенез ХМПЗ в большинстве случаев связан с мутациями трех генов, участвующих в JAK-STAT сигнальном пути: гена янус-киназы (тирозин-киназы) *JAK2*, гена рецептора тромбопоэтина *MPL* и гена калретикулина *CALR*. У взрослых больных с ИП мутация гена *JAK2* встречается более чем в 95% случаев [2, 4]. Случаи ХМПЗ без мутаций в вышеперечисленных генах называют тройными негативными (ТН), в среднем они составляют 10–15% всех случаев ХМПЗ у взрослых [3, 5].

У молодых больных (моложе 21 года) ХМПЗ встречаются крайне редко. В литературе приводятся ограниченные данные о случаях ИП у детей, их частота составляет примерно 2 случая в год на 10 млн человек моложе 20 лет [6]. Как и у взрослых, ИП чаще развивается у лиц мужского пола (соотношение больных мужского и женского пола составляет 2:1), медиана возраста составляет 16 лет [7]. Классические мутации у детей встречаются существенно реже, чем у взрослых. В немногочисленных литературных источниках данные о мутации гена *JAK2* у детей при ИП сильно разнятся: некоторые авторы говорят о 27–38% случаев [7–9], другие о 100%, аналогично взрослым [10]. Однако в последнем исследовании [10] число проанализированных больных составляло всего 8 человек. Ни один из авторов не заявил о мутациях генов *MPL* или *CALR* при ИП у детей.

Исторически сложилось так, что диагностические критерии Ph⁻негативных ХМПЗ были разработаны для взрослых больных и уже впоследствии применены к детям [3, 11, 12]. Аналогичным образом из рекомендаций для взрослых были экстраполированы подходы к лечению [7–10, 13–18]. Однако в последнее время в нескольких исследованиях были выявлены важные раз-

личия между взрослыми больными и больными моложе 20 лет с ИП, ЭТ и ПМФ. Например, мутация *JAK2V617F* у детей встречается гораздо реже [7–10]. Несмотря на малочисленность данных о ХМПЗ у детей, создается впечатление, что особенности патогенеза и клинические исходы у них и у взрослых больных существенно различаются, а значит, должны различаться и подходы к диагностике и терапии [7–10]. В настоящее время нет ни международных, ни национальных клинических рекомендаций по ведению больных с ИП моложе 20 лет.

Целью настоящего исследования был анализ выявленных случаев ИП у больных моложе 18 лет и разработка алгоритма выбора терапии.

Материалы и методы

Больные

Под наблюдением находятся 7 больных с ИП моложе 18 лет, из них 6 мальчиков и 1 девочка, медиана возраста, в котором было выявлено заболевание, составила 7 лет (от 3 месяцев до 14 лет). Диагноз ИП устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ 2016 [3, 12].

У всех больных заболевание было заподозрено случайно педиатрами по месту жительства, обратившими внимание на повышение концентрации гемоглобина сверх референтных значений, при проведении планового обследования, включавшего общий анализ крови. Лишь у одной больной выявлена скрытая форма ИП.

Терапия

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по лечению ИП у больных моложе 20 лет, неизбежный риск прогрессии заболевания в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз в молодом возрасте (до 40 лет), потенциальное тератогенное действие гиброксикарбамида, в качестве циторедуктивной терапии первой линии было решено использовать препараты *peg-INF α-2a* в виде монотерапии, в качестве терапии второй линии — сочетание *peg-INF α-2a* с анагрелидом или монотерапию руксолитинибом.

Препараты *peg-INF α-2a* вводили в дозе 1 мкг/кг в неделю подкожно. При отсутствии ответа через 12 недель дозу увеличивали до 2 мкг/кг, при отсутствии эффекта в течение 6 мес терапии больных переводили на вторую линию терапии: либо добавление анагрелида при условии частичного ответа (снижение гематокрита до менее 45% без проведения кровопусканий), либо

при непереносимости $\text{reg-} \text{INF} \alpha\text{-}2\text{a}$ и/или гематокрите более 45% без кровопусканий — руксолитиниб в дозе 15 мг 2 раза в сутки.

Больные, отказавшиеся от терапии интерферонами, получали руксолитиниб в дозе 15 мг 2 раза в сутки, при условии, что им исполнилось 10 лет.

Для оценки ответа на проводимую терапию использовались общепринятые критерии 2009 г. [3, 19]:

- полный ответ: гематокрит < 40% без кровопусканий, количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, нормальные размеры селезенки при магнитно-резонансной или компьютерной томографии, отсутствие симптомов (микроциркуляторные нарушения, зуд, головная боль);
- частичный ответ: гематокрит < 45% без кровопусканий или ответ по трем и более критериям.

Первая оценка ответа производилась через 12 недель терапии, затем через 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев.

Первая оценка ответа производилась через 12 недель терапии, затем через 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев.

Методы исследования

Цитогенетическое исследование

Кариотипирование проводили после краткосрочного культивирования клеток согласно общепринятым методикам [20]. Исследование методом FISH с использованием ДНК-зонда Vysis LSI BCR/ABL dual color dual fusion translocation probe проводили согласно инструкции фирмы-производителя (Abbott Molecular Inc, США).

Выделение ДНК

Родители как законные представители больных подписали информированное согласие на выделение и анализ ДНК. ДНК выделяли из суспензий мононуклеаров периферической крови и костного мозга, нормализованных до 2×10^6 клеток, на приборе MagNaPure LC 2.0 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцария) с использованием набора MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I и с помощью набора InnuPrep (Analytic Jena, Германия).

Секвенирование по Сэнгеру

Для секвенирования фрагмента гена *JAK2* был использован 2x буфер MasterMix OneTaq Hot start (NEB, США). Праймеры, использованные для секвенирования участков гена *JAK2*, — экзон 14 [21], экзон 12 [22] — приведены в табл. 1.

Рисунок 1. Результаты секвенирования гена *JAK2* больного ВДВ: комплексная мутация в экзоне 12 (*c.1613_1616delACAAinsT*), приводящая к сдвигу рамки считывания в процессе трансляции (p.His538_Lys539delinsLeu). Стрелкой обозначено начало сдвига рамки считывания.

Figure 1. Mutation in exon 12 of the *JAK2* gene (*c.1613_1616delACAAinsT*), leading to a shift in the reading frame during translation of triplets in a protein (p.His538_Lys539delinsLeu). The arrow indicates the beginning of the shift of the reading frame.

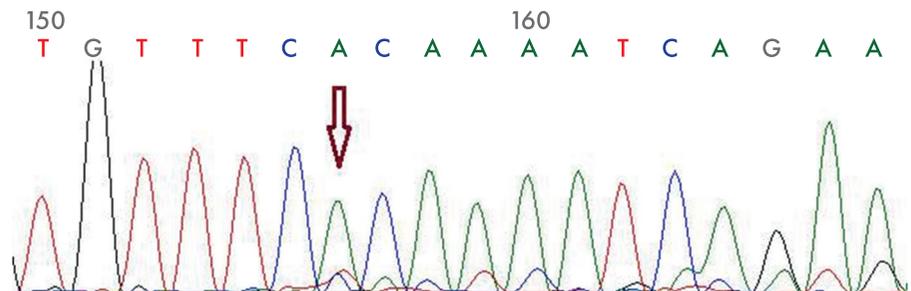


Таблица 1. Праймеры, использованные для секвенирования гена *JAK2* [21, 22]

Table 1. Primers used for sequencing *JAK2* [21, 22]

JAK2 (14ex) forward 5'-TGGCAGAGAGAATTTTCTGAACT-3'
JAK2 (14ex) reverse 5'-TGTTTGGGCATTGTAACCTTC-3'
JAK2 (12ex) forward 5'-CTCCTCTTTGGAGCAATCA-3'
JAK2 (12ex) reverse 5'-GAGAACTGGGAGTTGCGATA-3'

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в объеме 25 мкл на приборе T100 Thermal Cycler (BioRad, США). Протокол ПЦР включает следующие этапы: денатурация при 95 °С — 3 мин, далее 40 циклов со следующими параметрами: 95 °С — 20 с, 60 °С — 20 с, 72 °С — 40 с, и заключительный этап удлинения цепи ДНК — 5 мин при 72 °С.

Очистка продуктов ПЦР проводилась с помощью набора ферментов ExS-Pure (Nimagen, Нидерланды).

Секвенирование по Сэнгеру проводилось на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems).

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Первые клинические проявления заболевания отмечены в возрасте от 3 месяцев до 14 лет (медиана 7 лет), на момент настоящего исследования длительность заболевания составляла от 3 до 11 лет (медиана 4 года).

При цитогенетическом исследовании патологии ни в одном случае выявлено не было. У всех больных при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация гена *JAK2*. В шести случаях это была типичная мутация *JAK2V617F* (*c.1849G>T*), в одном случае (больной ВДВ) была обнаружена комплексная мутация в экзоне 12 гена (*c.1613_1616delACAAinsT*), приводящая к сдвигу рамки считывания в процессе трансляции (p.His538_Lys539delinsLeu) (рис. 1).

Аллельная нагрузка в дебюте заболевания у четверых больных составляла 14—33% и у трех — 35—66%,

Таблица 2. Клиническая характеристика больных
Table 2. Clinical characteristics of the patients

Больной Patient	Пол Gender	Возраст первых прояв- лений Age of manifes- tation	Длитель- ность заболе- вания, лет Duration of disease, years	ЈАК2 аллель- ная нагруз- ка, % ЈАК2 allelic burden, %	Печень / Селе- зенка Liver / Spleen	Селезен- ка ниже края ребер- ной дуги, см Spleen palpa- tion, cm	Лейко- циты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Нейтро- филы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutro- philes, $\times 10^9/\text{L}$	Эритро- циты, $\times 10^{12}/\text{л}$ RBC, $\times 10^{12}/\text{L}$	Тромбо- циты, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{L}$	Гема- токрит, % Hema- tocrit, %
ВДВ	М M	14 лет	3	14	N/+	0	14	8,1	7,27	350	64
МВР	М M	3 мес.	11	55	+/+	2	20	13,5	5,7	3000	42
ЗДВ	М M	6 лет	11	35	+/**	10	15	11,2	7,88	1200	54
СНС	М M	13 лет	4	33	+/**	10	10	7,5	6,44	587	46
ФТД	М M	8 лет	4	30	+/+	1,5	12	7,2	7,6	670	52
КАА	М M	7 лет	11	66	+/**	9	11,1	8	8,09	1103	55
ККП	Ж F	9 лет	3	27	+/+	2	10	6,2	5,6	2100	54

N — нормальные размеры; + — увеличение по данным лучевой визуализации; ** — значительное увеличение по данным лучевой визуализации.
N — norm; + — enlarged on imaging studies; ** — significantly enlarged on imaging studies; PLT — platelets; RBC — red blood cells; WBC — white blood cells.

причем у последних спленомегалия в дебюте заболевания была выражена существенно сильнее.

Несмотря на повышение количества тромбоцитов в дебюте заболевания до более чем $1000 \times 10^9/\text{л}$ ($1103—3000 \times 10^9/\text{л}$) у 4 больных, эпизодов тромбоза (венозного или артериального) отмечено не было. Ни в одном случае не наблюдалось кровоточивости.

При просмотре препаратов костного мозга отмечено наличие умеренного количества свободно лежащего нейтрального жира, элементов стромы (остеобласты, остеокласты, эндотелиальные клетки). Размеры нейтрофильного и эритроидного ростков оставались в пределах референсных значений, или отмечалась тенденция к их сужению. Явлений диспоза в клетках нейтрофильного ряда не выявлено. В клетках эритроидного ряда у больных ЗДВ и ФТД выявлены черты мегалобластности при ускоренной гемоглобинизации.

При исследовании костного мозга повышенная клеточность пунктата отмечалась у одного больного (ЗДВ), у остальных пунктаты были нормоклеточными с выраженной гиперплазией мегакариоцитарного ростка. Количество мегакариоцитов в пределах просмотренного материала на одном препарате варьировало от 40 до 210 клеток, клетки располагались как

разрозненно (рис. 2, А), так и скоплениями (рис. 2, Б). У большинства больных в составе преобладали мегакариоциты микрогенерации (рис. 2, В). Мегакариоциты средних и крупных размеров имели тенденцию к гиполобулярности (рис. 2, Г и 2, Д), крупные клетки с глубокодольчатым ядром (рис. 2, Е) найдены в пунктатах больных ККП и КАА. Максимальный размер крупных мегакариоцитов составил до 113 мкм, что не выходит за пределы референсных значений.

Во всех случаях при просмотре препаратов костного мозга отмечалось наличие множественных скоплений свободнолежащих тромбоцитов (рис. 2, Ж). У больного МВР свободнолежащие тромбоциты располагались в виде крупных пластов (рис. 2, З), на фоне которых видны «голые» ядра мегакариоцитов (рис. 2, И).

При гистохимической окраске костного мозга ретикулиновый фиброз в дебюте заболевания отсутствовал (MF0—MF1), по мере течения заболевания лишь у одного больного отмечена прогрессия до MF2 (больной МВР) при длительности заболевания более 10 лет.

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по лечению ИП у больных моложе 20 лет и ранее описанные случаи использования флеботомии, назначения гидроксикарбамида и препаратов интерферона α (INF α -2a) детям с ХМПЗ, у пяти наших больных

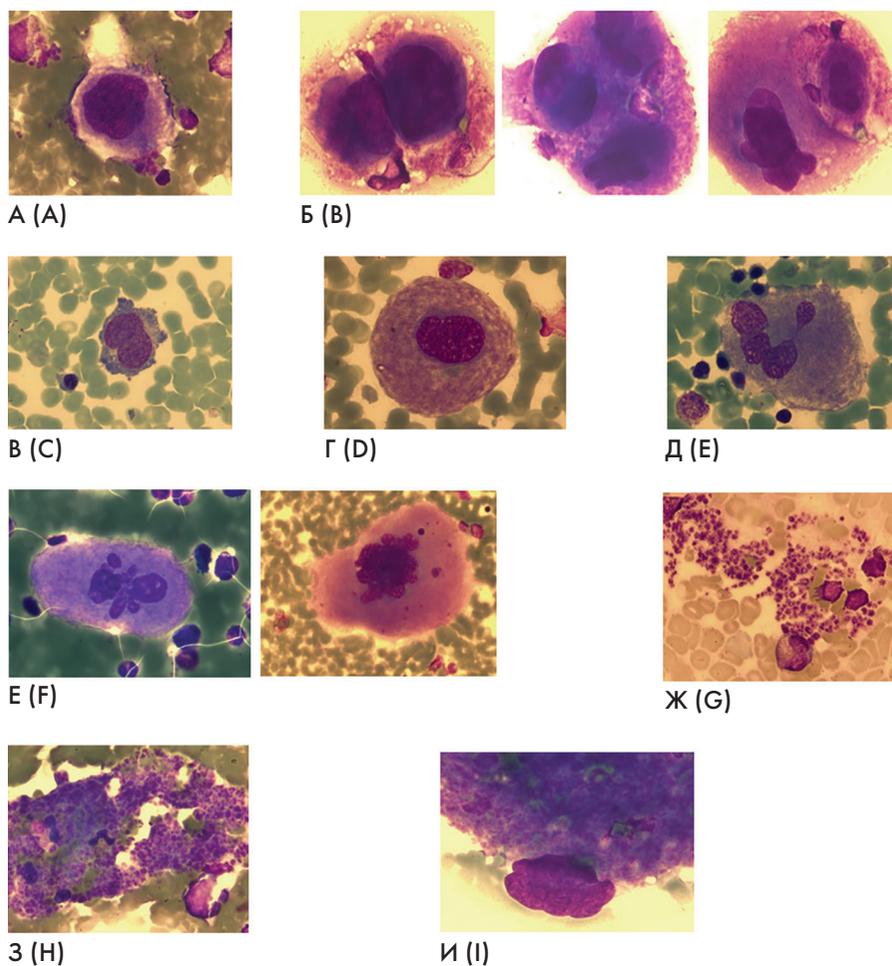


Рисунок 2. Аномалии мегакариоцитарного роста костного мозга, выявленные у детей с ИП (окраска по Романовскому). **А** — свободно лежащий мегакариоцит (ув. $\times 500$ раз); **Б** — варианты скопления мегакариоцитов (ув. $\times 500$ раз); **В** — микроформа мегакариоцита (ув. $\times 500$ раз); **Г** — мононуклеарный мегакариоцит (ув. $\times 500$ раз); **Д** — гиполобулярный мегакариоцит; **Е** — примеры крупных мегакариоцитов с глубоколобчатым ядром (ув. $\times 200$ раз); **Ж** — скопления свободнолежащих тромбоцитов (ув. $\times 500$ раз); **З** — пластиы свободнолежащих тромбоцитов (ув. $\times 200$ раз); **И** — «голое» ядро мегакариоцита на фоне тромбоцитарного агрегата (ув. $\times 1000$ раз).

Figure 2. Abnormal megakaryocytes in children with PV (Romanowsky staining). **A** — free-lying megakaryocyte (incr. $\times 500$); **B** — variants of accumulation megakaryocytes (incr. $\times 500$); **C** — microform of megakaryocyte (incr. $\times 500$); **D** — mononuclear megakaryocyte (incr. $\times 500$); **E** — hypolobated megakaryocyte (incr. $\times 500$); **F** — megakaryocytes with deep-lobed nucleus (incr. $\times 500$); **G, H** — accumulation of free-lying platelets (incr. $\times 200$); **I** — «naked» nucleus of megakaryocyte in the thick of platelets accumulation (incr. $\times 1000$).

терапию начали с рег- $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ (для снижения иньекционной нагрузки на ребенка) в дозе 1 мкг/кг/нед. Использованный нами диапазон доз соответствовал дозам в ранее опубликованном клиническом исследовании эффективности и безопасности пегилированного интерферона при ИП [11–15]. Полный ответ на терапию был достигнут в 2 случаях (больные ВДВ и ФТД), в двух случаях (больные КАА и ККП) отмечен частичный ответ (гематокрит менее 45% без кровопусканий, нормализация числа лейкоцитов, существенное сокращение размеров селезенки) (рис. 3). В одном случае (больной МВР) терапия была прекращена в связи с выраженной токсичностью (тяжелые психические нарушения вплоть до суицидальных наклонностей), в двух оставшихся случаях (больные ЗДВ и СНС) терапия интерфероном не проводилась в связи с отказом от нее родителей.

Таким образом, терапия второй линии (руксолитиниб) была начата у троих больных с исходной аллельной нагрузкой 32–39% в дозе 30 мг/сут в два приема, как описано Vannucchi et al. [16]. Во всех случаях через 6 месяцев был достигнут частичный ответ в виде снижения гематокрита до менее 45% без кровопусканий, нормализации числа лейкоцитов, сокращения размеров селезенки (но не до нормы). В двух случаях

длительность терапии составила 1 год (больные ЗДВ и МВР с длительностью заболевания 11 лет), в одном случае — 2 года (больной СНС с длительностью заболевания 4 года). При контрольном гистологическом исследовании костного мозга (ежегодно после начала терапии руксолитинибом) нарастания ретикулинового фиброза не отмечено. Переносимость руксолитиниба удовлетворительная, каких-либо нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или полной отмены препарата, отмечено не было.

Обсуждение

Медиана возраста больных в нашей серии составила 7 лет, что существенно ниже, чем упоминается в литературе (10 и 16 лет в сериях случаев из 8, 11 и 8 больных) [7–9]. В нашей серии наблюдений в дебюте заболевания клинические симптомы были лишь у одного больного (больной СНС) в виде периодических головных болей, в то время как у больных старше 20 лет характерная симптоматика (зуд, головная боль, слабость, эритромиалгия рук и ног, парестезии, потеря массы тела, поты) в дебюте встречается в 80% случаев. Аналогичное наблюдение высказали Giona et al. [7] при анализе 10 случаев ИП у детей. При ИП нередко встречаются тромбозы и кровотечения (около 30 и

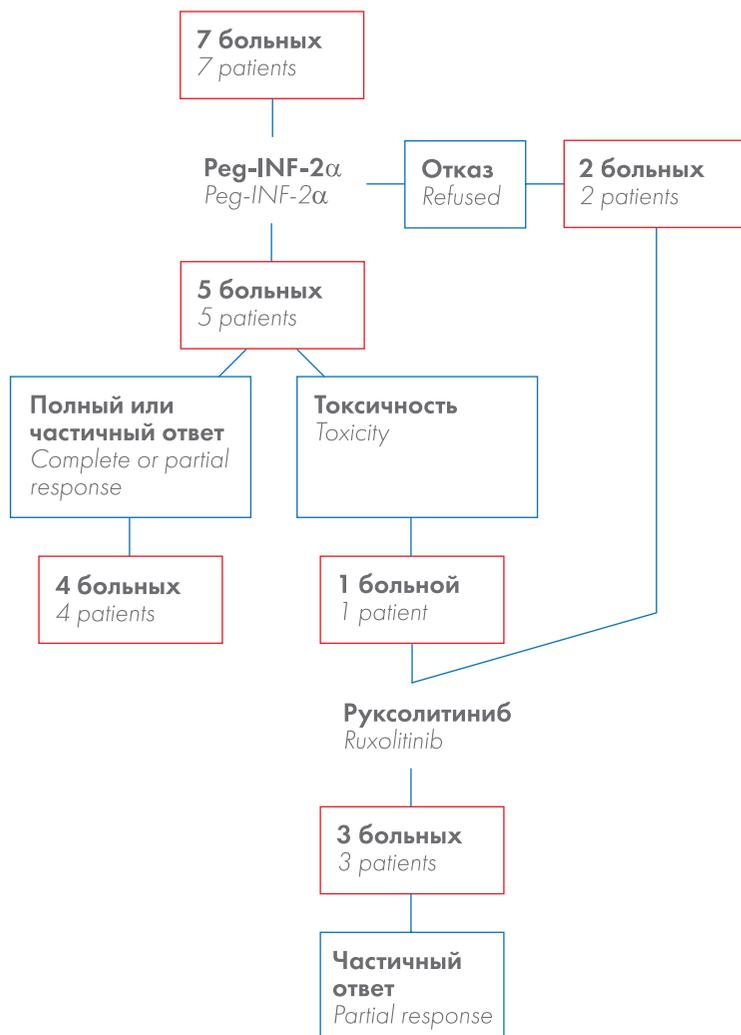


Рисунок 3. Алгоритм терапии детей, больных ИП.
Figure 3. Treatment protocol for children with PV.

8% случаев соответственно) [23–26], чего не было ни в одном из наших случаев, в том числе при длительном наблюдении (11 лет в трех случаях); это согласуется с литературными данными для больных моложе 18 лет [7–10]. Вместе с тем у наших больных спленомегалия различной степени выраженности в дебюте заболевания выявлялась при пальпации в 6 из 7 случаев (при инструментальном исследовании в 100% случаев), а в литературе описана только в трети случаев [7–10], что может быть отчасти обусловлено малым числом наших наблюдений. При анализе лабораторных показателей обращает на себя внимание более высокое число тромбоцитов у наших больных (медиана $1103 \times 10^9/\text{л}$ ($350–3000 \times 10^9/\text{л}$)), чем в ранее описанных случаях: $494 \times 10^9/\text{л}$ ($166–991 \times 10^9/\text{л}$) [7, 9, 10].

У всех наших больных было выявлено повреждение гена *JAK2*, аналогично наблюдениям Cario et al. [10], описавших ИП у 8 больных детского возраста. Другие исследователи сообщают о мутациях этого гена в приблизительно 30% случаев ИП [7, 9]. В одном из

наших случаев (больной МВР) ИП была диагностирована в возрасте 3 месяцев; вероятно, заболевание развилось еще внутриутробно. Kelly et al. [27] описали подобный случай, диагностированный у ребенка 7 месяцев.

В описанных сериях наблюдений в качестве терапии для больных со спленомегалией использовалась циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом или интерфероном α , в одном случае успешно проведена неродственная совместимая трансплантация гемопоэтических клеток [7–10]. У наших больных в дебюте были спленомегалия, лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ (в 5 из 7 случаев). Для терапии первой линии мы выбрали $\text{INF } \alpha\text{-2a}$, а для уменьшения инъекционной нагрузки на ребенка — пегилированную форму. Ответ на терапию $\text{reg-IFN } \alpha\text{-2a}$ был получен в 50% случаев при хорошей переносимости препарата, что согласуется с результатами длительного клинического применения этой формы $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ [15–17]. В оставшихся 3 случаях из 7 лечение проводилось руксолитинибом, позволившем достичь полной клинической ремиссии; длительность терапии составила 1–2 года, лечение не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями, что также согласуется с результатами Vannucchi et al. [18].

Заключение

Учитывая, что ИП крайне редко встречается у больных моложе 20 лет, отсутствие стандартов терапии, а также результатов длительного наблюдения (исход заболевания: частота прогрессии в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз), необходимо продолжить сбор информации о больных с дебютом заболевания ранее 20 лет. У больных моложе 18 лет целесообразно в качестве первой линии циторедуктивной терапии использовать $\text{reg-IFN } \alpha\text{-2a}$, при отсутствии ответа и в случае непереносимости препарата переходить на вторую линию циторедуктивной терапии — руксолитиниб, при отсутствии ответа или прогрессии фиброза в костном мозге (MF2 и более) единственным методом, приводящим к излечению, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Сведения об авторах

Ершов Николай Михайлович (Ershov N. M.), врач-гематолог отделения стационара краткосрочного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; 4268516@gmail.com

Гаскова Марина Владимировна (Gaskova M. V.), лаборант-исследователь лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», marina.gaskova@fccho-moscow.ru

Панферова Агнесса Владимировна (Panferova A. V.), к. б. н., ст. н. с. лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», a.panfyorova@gmail.com

Ольшанская Юлия Вячеславовна (Olshanskaya Yu. V.), к. м. н., заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», yuliya.olshanskaya@fccho-moscow.ru

Плясунова Светлана Александровна (Plasunova S. A.), к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», plyasunova@yandex.ru

Углова Татьяна Алексеевна (Uglova T. A.), к. м. н., заведующая лабораторией клинических исследований, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь, 223053, Минская обл., д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43; druglova@mail.ru

Калинина Ирина Игоревна (Kalinina I. I.), к. м. н., врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», burbir@mail.ru

Масчан Алексей Александрович (Maschan A. A.), д. м. н., профессор, член-кор. РАН, директор института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», amaschan@mail.ru

Сметанина Наталия Сергеевна (Smetanina N. S.), д. м. н., профессор, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; nataliya.smetanina@fnkc.ru

Литература

2. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Биология миелолифолиферативных новообразований Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016;9:314–25.
3. Меликян АЛ, Туркина АГ, Ковригина АМ, Суборцева ИН, Сударики АБ, Соколова МА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолифолиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62:25–60.

23. Суборцева ИН, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК, Ковригина АМ, Плискунова ЮВ и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:397–412.

Остальные источники см. в References.

References

- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14–22.
- Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical Oncohematology (Klinicheskaya Gematologia)*. 2016;9:326–35. (In Russian)
- Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA et al. Clinical recommendations for diagnoses and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2017;62:25–60. (In Russian)
- Grinfeld J, Nangalia J, Green AR. Molecular determinants of pathogenesis and clinical phenotype in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2017;102:2–12.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24:1128–38.
- McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematological oncology*. 1997;15:173–89.
- Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119:2219–27.
- Hofmann I. Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop*. 2015;8:143–57.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:1048–53.
- Cario H, Schwarz K, Herter JM, Komrska V, McMullin MF, Minkov M et al. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2008;142:622–6.
- Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997;23:339–47.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8:15.
- Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109:5104–11.
- Berlin NI. Polycythemia vera: diagnosis and treatment 2002. Expert review of anticancer therapy. 2002;2:330–6.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2006;108:2037–40.

16. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112:3065–72.
17. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Knopleva M et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e165–75.
18. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426–35.
19. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113:4829–33.
20. Czepulkowski B, Bhatt B, Rooney D. Malignancy and acquired abnormalities. Vol. 2. Oxford University Press. New York. 1992. Analysis of chromosomes from bone marrow and leukaemic blood. In: *Human cytogenetics. A practical approach*; pp. 1–25.
21. Jaradat SA, Khasawneh R, Kamal N, Matalka I, Al-Bishtawi M, Al-Sweedan S et al. Analysis of JAK2V617F mutation in Jordanian patients with myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015;8:160–6.
22. Jones AV, Cross NCP, White HE, Green AR, Scott LM. Rapid identification of JAK2 exon 12 mutations using high resolution melting analysis. *Haematologica*. 2008;93:1560–4.
23. Subortseva IN, Kolosheinova TI, Pustovaya EI, Egorova EK, Kovrigina AM, Pliskunova YuV et al. Polycythemia vera: literature review and own data. *Clinical Oncohematology (Klinicheskaya Gematologiya)*. 2015;8:397–412. (In Russian)
24. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23:2224–32.
25. Coucelo M, Caetano G, Sevivas T, Santos SA, Fidalgo T, Bento C et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol*. 2014;99:32–40.
26. Michiels JJ. Myeloproliferative and thrombotic burden and treatment outcome of thrombocythemia and polycythemia patients. *World J Crit Care Med*. 2015;4:230–9.
27. Kelly K, McMahon C, Langabeer S, Eliwan H, O'Marcaigh A, Smith OP. Congenital JAK2V617F polycythemia vera: where does the genotype-phenotype diversity end? *Blood*. 2008;112:4356–7.