

Первичный миелофиброз у ребенка 15 лет

Г.Н. Гордеева, А.В. Пшонкин, И.В. Серкова, Д.С. Абрамов, Т.В. Конюхова

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичный миелофиброз (ПМФ) – редкое хроническое миелопролиферативное заболевание, обусловленное трансформацией клетки – предшественницы миелопоэза с развитием фиброза костного мозга. ПМФ характерен для пациентов старше 50 лет и в большинстве случаев связан с мутациями *JAK2 V617F*, *CALR*, *MPL*. В данной статье представлен клинический случай заболевания ПМФ у подростка и представлен анализ литературы.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, мутации генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*, руксолитиниб, дети.

Контактная информация:

Пшонкин Алексей Вадимович, врач-гематолог/онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570

E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-55-61

Primary myelofibrosis in 15-years old child

G.N. Gordeeva, A.V. Pshonkin, I.V. Serkova, D.S. Abramov, T.V. Konykhova

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Primary Myelofibrosis (PMF) is a rare chronic myeloproliferative disease, resulting from the transformation of cells-predecessors of myelopoiesis with the development of fibrosis bone marrow. PMF is typical for patients over 50 years and in most cases associated with *JAK2 V617F*, *CALR* and *MPL* mutations. This article presents clinical case of PMF in 15-years old child and provides an overview of the literature.

Key words: primary myelofibrosis, *JAK2*, *CALR* and *MPL* mutations, ruxolitinib, children.

Correspondence:

Alexey V. Pshonkin, MD, pediatric hematologist/oncologist, head of the outpatient department, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Healthcare of Russian Federation.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1

E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

Первичный миелофиброз (ПМФ, идиопатический миелофиброз, сублейкемический миелоз, остеомиелофиброз, остеомиелосклероз, агногенная миелоидная метаплазия с миелофиброзом, идиопатическая миелоидная метаплазия, миелосклероз) – хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся цитопенией, лейкоэритробластозом, экстрамедулярным гемопоэзом, гепатоспленомегалией и фиброзом костного мозга [1].

Ежегодная заболеваемость ПМФ – 0,72–1,56 случая на 100 000 населения в год в Санкт-Петербурге [2] и 0,2–1,5 случая на 100 000 жителей США [3]. Зависимости от пола нет, но, по некоторым данным, ПМФ несколько чаще встречается у мужчин. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 60 лет. С возрастом количество случаев увеличивается. ПМФ может иметь семейный характер [4]. Продолжительность жизни взрослых пациентов с ПМФ – 1–15 лет с частотой злокачественной трансформации 5–30%, по данным различных авторов [5, 6]. У пациентов младше 21 года данное заболевание встречается очень редко. В научной литературе описаны 32 случая ПМФ у детей и подростков [7].

Этиологические факторы возникновения заболевания до сих пор остаются неясными. Ведущая гипотеза – полиэтиологический характер. Предрасположенность к болезни реализуется под воздействием

внешних факторов, повреждающих геном нормальной стволовой клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [8].

ПМФ – гетерогенное заболевание стволовых клеток, характеризуется клональным вовлечением предшественников нейтрофилов, моноцитов, эритроцитов, мегакариоцитов, а также В- и Т-лимфоцитов с образованием экстрамедуллярных очагов кроветворения, главным образом в селезенке, и развитием фиброза костного мозга. Данное заболевание сочетает в себе два основных патогенетических звена: клональную миелопролиферацию и неспецифическую воспалительную реакцию на медиаторы воспаления и цитокины, вырабатываемые трансформированным клоном и клетками костномозгового микроокружения.

При ПМФ в сыворотке крови взрослых больных увеличена концентрация цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor beta – TGF- β), основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor – bFGF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), обладающих фиброгенным,

ангиогенезным и остеогенным действием. Они приводят к пролиферации фибробластов с увеличением выработки коллагенов (коллагена типа III, позже – типа I). PDGF, TGF- β , bFGF, VEGF содержатся в α -гранулах мегакариоцитов и высвобождаются под действием IL-1. Источник повышенного содержания IL-1 – повышенная концентрация пептида Р в крови больных, а также активированные моноциты, которые продуцируют данный цитокин даже в отсутствие стимуляции. TGF- β совместно с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) и макрофагальным колониестимулирующим фактором (*macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF), помимо фиброзирующего костный мозг действия, стимулируют рост гранулоцитарно-макрофагальных предшественников, что способствует усиленной миелопролиферации. Таким образом, при ПМФ существует аутокринный механизм стимуляции как миелопролиферации, так и миелофиброза. Итог, и другой процесс поддерживаются неангиогенезом [9]. Повышение концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, IL-15 и экспрессии рецепторов к IL-2 связано с более низкой общей выживаемостью и выживаемостью до бластной трансформации, что может быть связано как с более быстрой клональной эволюцией, так и с ухудшением течения сопутствующих заболеваний [10].

У взрослых больных ПМФ определяется также повышенное количество иммунных комплексов и концентрация IgG в периферической крови, моноклональная гаммапатия, что приводит к хроническим воспалительным реакциям с признаками васкулитных изменений, плазмцитоза и повышенной инфильтрации лимфоцитами.

У 60% взрослых пациентов развитие заболевания связано с мутацией *JAK2* (*Janus Activity Kinase*

type 2) *V617F* [11]. Главная функция янус-киназы – передача цитокинового сигнала в ядро клетки с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути. При возникновении точечной мутации в 1849 нуклеотиде гена *JAK2* в виде замены гуанина на тимидин, валина на фенилаланин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы (*JAK2 V617F*) происходит независимая активация фосфорилирования янус-тирозин киназы в отсутствие стимуляции рецепторов, что в итоге активирует JAK-STAT сигнальный путь и увеличивает пролиферацию клеток миелоидного роста. У 20% больных ПМФ обнаруживают мутацию в гене кальретикулина (*CALR*) [11]. В 5% случаев при ПМФ обнаруживают мутацию в гене тромбопоэтинового рецептора (*MPL*) [11], которая приводит к гиперактивности тромбопоэтинового рецептора и усиленной пролиферации мегакариоцитов. В редких случаях происходят мутации в других частях гена *MPL*. В 10% случаев у взрослых больных ПМФ мутаций в ранее упомянутых генах не обнаруживают, что принято называть «тройные негативные случаи» (*triple negative*). Эти пациенты имеют более высокий риск развития анемии, тромбоцитопении, а также бластной трансформации, медиана выживаемости у них ниже [11].

На ранних стадиях заболевание протекает незаметно, поэтому постановка диагноза обычно происходит на продвинутой стадии. Симптомы могут быть обусловлены: избыточным клеточным катаболизмом (немотивированное снижение массы тела, необъяснимые субфебрилитет и лихорадка, профузные ночные поты, повышенная слабость), недостаточностью костномозгового кроветворения (анемия, кровотечения, инфекции), спленомегалией (чувство тяжести в животе, периодические острые боли в животе, обусловленные инфарктом селезенки).

Таблица 1

Критерии диагностики первичного миелофиброза (ВОЗ, 2008) [2]
(для постановки диагноза ПМФ необходимы все три больших и два малых критерия)

Большие критерии	Пролиферация и атипия мегакариоцитов, включая клетки от малых до крупных, с нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и гиперхромным, выпуклым или нерегулярно складчатым ядром и плотными кластерами вместе с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. При отсутствии ретикулинового фиброза (то есть префибротического ПМФ) изменения мегакариоцитов должны сопровождаться повышенной клеточностью костного мозга, пролиферацией гранулоцитов, часто угнетением эритропоэза
	Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, МДС и других миелоидных новообразований
	Наличие <i>JAK2 V617F</i> или другого клонального маркера либо отсутствие данных о реактивном фиброзе костного мозга
Малые критерии	Лейкоэритробластная картина периферической крови
	Повышение активности ЛДГ сыворотки крови
	Анемия
	Пальпируемая спленомегалия

В развитии ПМФ выделяют три фазы [2]:

- пролиферативная: характеризуется умеренным лейкоцитозом, эритроцитозом, постепенно переходящим в устойчивую к лечению анемию, тромбоцитозом, умеренной спленомегалией;
- фибротическая: основные ее симптомы обусловлены недостаточностью костного мозга и миелоидной метаплазией (выраженная спленомегалия, гепатомегалия) с нарастанием фиброза костного мозга, клинических симптомов;
- трансформации в острый лейкоз (ОЛ); вторичный ОЛ является резистентным к лечению, большинство больных не доживает до этой фазы.

Критерии диагностики первичного миелофиброза (ВОЗ, 2008) (табл. 1) предусматривают цитогенетическое исследование клеток костного мозга (выявление del(13q), del(20q), +8p, +9p, +2p, аномалий в хромосомах 1, 7, 12, транслокаций t(1;6) и t(6;10) в сочетании с эозинофилией, трисомия 13 хромосомы, которая считается возможным предиктором фатального исхода); молекулярно-генетическое исследование периферической крови. Из-за неспецифичности клинической картины гистологическое исследование костного мозга введено в «большие» критерии диагностики ПМФ (WHO 2008, WHO 2016) в первую очередь для определения наличия/отсутствия гиперплазии атипичных мегакариоцитов, ретикулинового/коллагенового фиброза или гиперплазии мегакариоцитов и гранулоцитарной пролиферации с сопутствующим сужением эритроидного ростка.

Ретикулиновый фиброз костного мозга возникает при увеличении коллагеновых волокон III типа. Для оценки фиброза используют импрегнацию срезов солями серебра. Различают несколько степеней развития фиброза [12]:

MF-0 – единичные волокна ретикулина, которые не пересекаются друг с другом (вариант нормы);

MF-1 – неоднородная и неплотная сеть ретикулиновых волокон с множественными перекрестами, особенно в периваскулярных зонах;

MF-2 – однородное и плотное увеличение количества ретикулиновых волокон, множественные перекресты, отдельные пучки коллагена и/или фокальный остеосклероз;

MF-3 – однородное и плотное увеличение количества ретикулиновых волокон с обширными перекрестами, плотные пучки коллагена, часто значительный остеосклероз.

Разработаны современные системы стадирования для пациентов с ПМФ (табл. 2). Это международный прогностический индекс IPSS, динамический IPSS (DPSS), скорректированный по возрасту индекс aaDIPSS (*age-adjusted*, применим для больных < 65 лет), шкала DIPSS *Plus* [2, 13–16]. Большинство из них мало применимо для пациентов детского и подросткового возраста.

Несмотря на многообразие применяющихся сегодня методов для лечения ПМФ, их можно разделить на несколько групп [17]: алло-ТГСК, медикаментозная терапия, хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция портальной гипертензии), лучевая терапия, гемокомпонентная терапия.

Аллогенная трансплантация костного мозга в настоящее время является единственным радикальным методом лечения пациентов с ПМФ, позволяющим добиться полного излечения, включая нормализацию размеров селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижение полной цитогенетической и молекулярной ремиссии.

Медикаментозная терапия – основной метод лечения ПМФ, который не приводит к излечению, но позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Использо-

Таблица 2

Прогностические индексы для пациентов с первичным миелофиброзом [2, 13–16]

Фактор риска	IPSS 2009	DIPSS	aaDIPSS	DIPSS Plus 2011
		2010		
Возраст > 65 лет	1	1	-	1
Конституциональные симптомы	1	1	2	1
Гемоглобин < 100 г/л	1	2	2	1
Лейкоциты > 25x10 ⁹ /л	1	1	1	1
Циркулирующие бласты ≥ 1%	1	1	2	1
Тромбоциты < 100x10 ⁹ /л				1
Потребность в трансфузии эритроцитов				1
Неблагоприятный кариотип*				1

* Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q, 12p- или перестройки 11q23.

ются цитостатические препараты, интерферон-альфа, эритропозстимулирующие препараты, глюкокортикостероиды, андрогены, иммуномодуляторы, ингибиторы янус-тирозинкиназ.

Цитостатические препараты (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, бусульфан) применяются, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких, индивидуально подобранных дозах с целью сдерживания пролиферации опухоли.

Терапия интерфероном-альфа целесообразнее у молодых больных; наибольшая его эффективность отмечается при использовании в хронической фазе ПМФ. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами интерферона-альфа может повышать эффективность, позволяет редуцировать дозы каждого препарата, улучшая переносимость терапии.

Применение эритропозстимулирующих препаратов при ПМФ возможно для купирования анемии и уменьшения потребности в заместительных трансфузиях эритроцитарной массой.

Глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) тормозят межклеточное взаимодействие иммунной системы и угнетают секрецию цитокинов, приводя к снижению пролиферации фибробластов и образования соединительной ткани. Основным клиническим эффектом проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации.

Андрогены (анаболические стероиды) – нандролон, метандиенон, даназол – используют с целью угнетения катаболизма, уменьшения симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза.

Ингибитор янус-тирозинкиназ – руксолитиниб – первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназ, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT.

Руксолитиниб оказывает неселективное действие на активность JAK2-киназ, поэтому может быть эффективным и при лечении больных ПМФ, не имеющих мутации JAK2 V617F.

Хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция проявлений портальной гипертензии) – дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений заболевания. Показания к проведению спленэктомии: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокая анемия, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопения, резистентная к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой развития кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка.

Лучевая терапия у больных ПМФ проводится с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, в лимфоузлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже, а также других тканях и органах. Эффективным бывает, как правило, применение малых доз – 0,1–0,5 Гр, разделенных на 5–10 сеансов.

Трансфузии компонентов крови применяются с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих осложнений. Основное преимущество трансфузий эритроцитов – быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия. Показание к переливанию тромбоконцентрата – глубокая тромбоцитопения.

Таблица 3

Прогностические индексы для пациентов с первичным миелофиброзом [2, 13–16]

Группа риска	IPSS, баллы	Выживаемость, медиана, лет	DIPSS (aaDIPSS), баллы	Выживаемость, медиана, лет	DIPSS Plus (DIPSS Plus 2), баллы	Выживаемость, медиана, лет
Низкий	0	11,25	0	Не достигнута	0	15,4 (16,7)
Промежуточный-1	1	7,92	1–2	14,2 (9,8)	1	6,5 (7,8)
Промежуточный-2	2	4	3–4	4 (4,8)	2–3	2,9 (3,7)
Высокий	≥3	2,25	> 4	1,5 (2,3)	4–6	1,3 (1,9)
Очень высокий – только для DIPSS Plus 2: моносомальный кариотип, inv(3)/i(17q); или любые из двух признаков (циркулирующие бласты > 9%, лейкоциты > 40% × 10 ⁹ /л) и другой неблагоприятный кариотип (то есть немоносомальный комплексный кариотип или любая 1 или 2 аномалии +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q, 12p- или перестройки 11q23)						0,75

В связи с редкостью данной патологии в детском и подростковом возрасте, трудностями в постановке диагноза и выборе терапии представляем клинический случай.

Клинический случай

Пациент Г., 15 лет. Жалобы на слабость, бледность кожных покровов впервые появились летом 2015 года, после того как в течение месяца придерживался строгой диеты в связи с религиозным постом. Педиатр по месту жительства назначил препарат железа (железа (III) гидроксид полимальтозат) в дозе 300 мг/сут без проведения лабораторных исследований для уточнения причин данной симптоматики. Самочувствие ребенка в течение года ухудшалось, несмотря на прием препарата.

С целью уточнения диагноза ребенок был обследован только в июле 2016 года. По лабораторным данным, была выявлена глубокая микроцитарная гипохромная анемия, сидеропения (Hb – 55 г/л; RBC – $3,47 \times 10^{12}$ /л; MCV – 59,9 фл; MCH – 15,9 пг; MCHC – 265 г/л; СЖ – 2,8 мкмоль/л; ФС – 59,0 мкг/л). В миелограмме от 05.08.2016 г. бластные клетки – 4,2%. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (28.07.2016 г.) выявлена выраженная спленомегалия (размер селезенки – 176×81 мм). При проведении МРТ органов брюшной полости (12.08.2016 г.) получены данные в пользу забрюшинного образования, более вероятно представляющего собой конгломерат забрюшинных лимфатических узлов; выраженная спленомегалия (размер селезенки – $118 \times 74 \times 71$ мм).

Подростку проведено ПЭТ/КТ всего тела (08.09.2016 г.): определялись очаги патологического накопления ^{18}F -ФТГ в лимфоидной ткани ротоносоглотки, в единичных лимфатических узлах в заднем треугольнике шеи, в единичных подмышечных лимфатических узлах, во внутригрудных лимфатических узлах, в одиночном парагастральном лимфатическом узле, во множественных брыжеечных лимфатических узлах, в слепой кишке, в увеличенной селезенке; в позвоночнике и костях таза – дегенеративно-дистрофические изменения, диффузное накопление радиофармпрепарата (РФП) в костном мозге на указанном уровне.

Для уточнения причин патологических изменений, полученных в результате обследования, 24.10.2016 г. пациент поступил в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

При поступления состояние ребенка удовлетворительное, обращало на себя внимание увеличение подчелюстных и передних шейных лимфатических узлов и увеличение селезенки, которая пальпировалась ниже края реберной дуги на 1,5 см, плотно эластичной консистенции, безболезненная. Ребен-

Рисунок 1

Морфологическая картина костного мозга пациента (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. $\times 1000$): А – диспоз в эритроцитарном ростке (цитоплазматический мостик); Б – диспоз в гранулоцитарном ростке (уродливость ядер зрелых нейтрофилов); В – диспоз в гранулоцитарном ростке (гиперплоидный гранулоцит); Г – диспоз в мегакариоцитарном ростке (микроформа мегакариоцита); Д – диспоз в мегакариоцитарном ростке (сепарация ядер мегакариоцита)

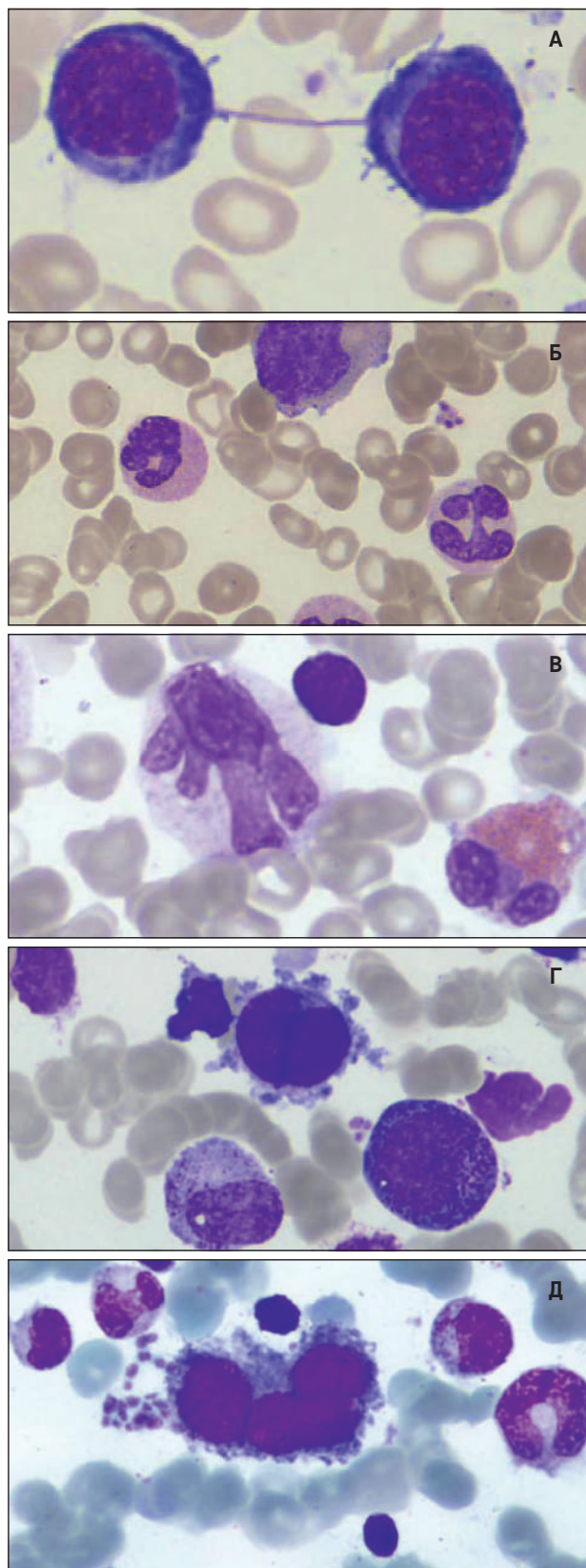
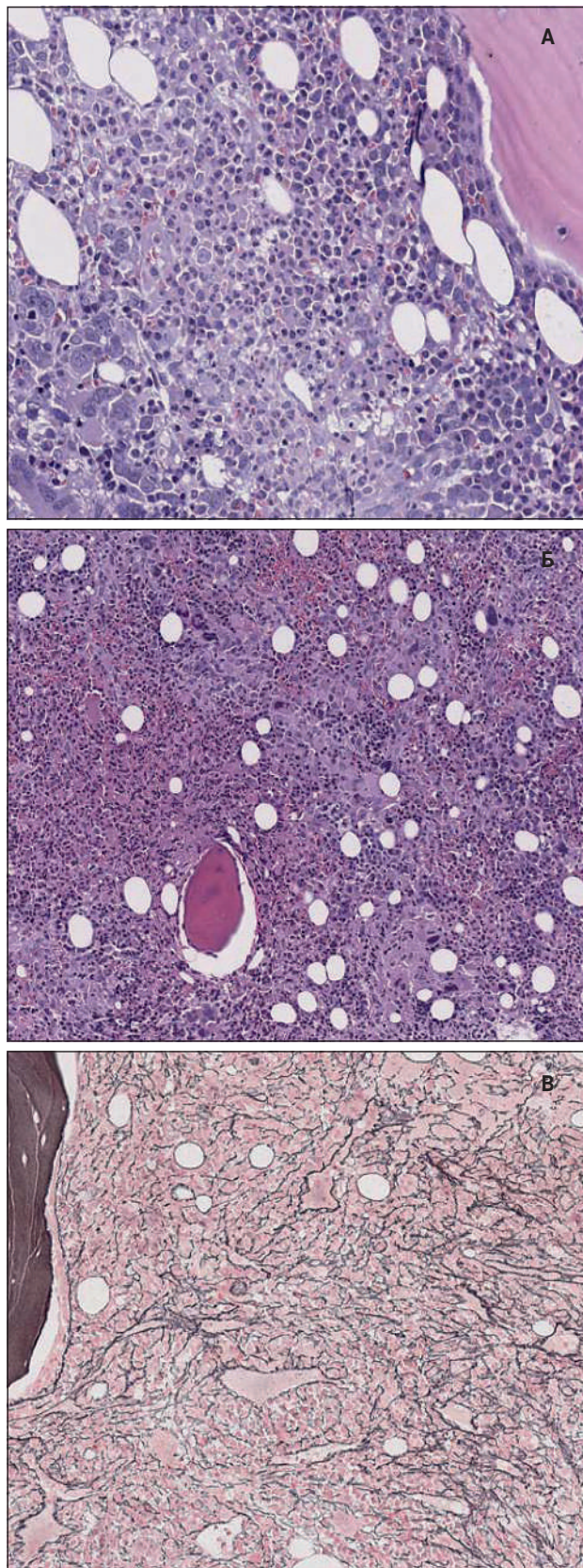


Рисунок 2

Гистологическая картина костного мозга пациента: **А** – отсутствие прибалочных адипоцитов; большое количество сегментоядерных лейкоцитов и диспластических мегакариоцитов (H&E, ув. $\times 400$); **Б** – гиперклеточный костный мозг, трилинейный диспоз (H&E, ув. $\times 200$); **В** – импрегнация солями серебра, ув. $\times 100$; густая сеть частично пересекающихся ретикулиновых волокон различной толщины



ку проведена гастро- и колоноскопия с поэтажной биопсией, которые выявили течение терминального рефлюкс-эзофагита, поверхностного гастрита, поверхностного колита, что объяснило патологическое накопление РФП в желудке и кишечнике.

Для выявления причин глубокой анемии проведено исследование костного мозга. По данным миелограммы (рис. 1), присутствовали бластные клетки в количестве 3,0%, эритроидный росток с чертами диспоза (нормобласты с цитоплазматическими мостиками, базофильной пунктацией) (рис. 1 А); нейтрофильный росток сужен; часть нейтрофилов – с чертами диспоза (рис. 1 Б, В), мегакариоцитарный росток с чертами диспоза представлен единичными микроформами мегакариоцитов (рис. 1 Г, 1 Д), часть из которых со скудной «отшнуровкой» тромбоцитов. При цитохимической окраске на сидеробласты кольцевые сидеробласты не обнаружены. По результатам цитогенетического исследования – кариотип 46XY. При гистологическом исследовании трепанобиоптата выявлена гиперклеточная гемопоэтическая ткань с вытеснением жировой ткани и утратой прибалочных адипоцитов (рис. 2 А); существенные структурные нарушения топографии гемопоэза, нарушение этапности дифференцировки клеток и цитологические признаки диспластических изменений (рис. 2 Б). При импрегнации солями серебра обнаружена густая сеть частично пересекающихся ретикулиновых волокон различной ширины, что соответствует MF-2 (рис. 2 В).

При исследовании генов *JAK2* (ex 12, 14, 15, 19), *MPL* (ex 1–12) и *CALR* (ex 9) мутации не обнаружены. В гене кальретикулина выявлен полиморфизм 3'UTR с. *54 G > T, генотип G/T, rs(1049481). Таким образом, наш пациент может быть отнесен к группе тройных негативных случаев, что сопровождается плохим прогнозом.

По результатам проведенного обследования пациенту поставлен диагноз «первичный миелофиброз», группа промежуточного-1 риска.

В связи с возрастом больного и плохим прогнозом заболевания принято решение о проведении алло-ТГСК. На время поиска донора ребенку назначен руксолитиниб в дозе 45 мг/сут. в три приема под контролем числа тромбоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и гистологические проявления, а также генотип ПМФ у детей существенно отличаются от взрослых, что подробно описано в работе *Melissa R. DeLario* [7], существенно затрудняя диагностику ПМФ у детей и подростков. В отличие от взрослых больных, у детей не описаны случаи избытка бластов

в костном мозге – мы наблюдали это у нашего пациента. При гистологическом исследовании у детей преобладает ретикулиновый фиброз (MF-1 – в 26%; MF-2 – в 63%; MF-3 – в 11% случаев) над коллагеновым (MF-1 – в 32%; MF-2 – в 5% случаев) [7], что мы и обнаружили у нашего пациента. В нашем случае, так же как в описанных ранее случаях ПМФ у детей, мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL* выявлено не было [7], что также не характерно для взрослых больных. Клиническая манифестация заболевания с быстрым развитием тяжелой анемии при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови и незначительном увеличении печени и селезенки, часто встречаемые при ПМФ у детей и подростков и нехарактерные для ПМФ у взрослых, существенно затрудняет верификацию диагноза. Накопление кли-

нических и лабораторных данных, а также ответов на терапию поможет пролить свет на механизмы развития этого заболевания у молодых пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Пшонкин А.В. <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

1. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on *CALR* and *CSF3R* mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014; 28 (7): 1407–13.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. – М.: Литтле-рра, 2016; 304, с. 171.
3. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., Strom S.S., Merritt W.D., Ries L.A., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112 (1): 45–52.
4. Altura R.A., Head D.R., Wang W.S. Long-term survival of infants with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 2000; 109 (2): 459–62.
5. Dupriez B., Morel P., Demory J.L., Lai J.L., Simon M., Plantier I., Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*, 1996; 88 (3): 1013–8.
6. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1255–65.
7. DeLario M.R., Sheehan A.M., Ataya R., Bertuch A.A., Vega C. II, Webb C.R., et al. Clinical, histopathological, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis – An entity different from adults. *Am J Hematol* 2012; 87 (5): 461–4.
8. Pardanani A. Host genetic variation contributes to phenotypic diversity in myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111(5): 2785–9.
9. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2007; 1120, с. 616–618.
10. Tefferi A., Vaidya R., Caramazza D., Finke C., Lasho T., Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1356–63.
11. Rotunno G., Guglielmelli P., Pacilli A., et al. Mutational landscape of patients with myelofibrosis that do not harbor mutations in *JAK2*, *MPL* and *Calreticulin* driver genes. *Blood* 2015; 126 (23): 4091.
12. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematol* 2005; 90(8): 1128–32.
13. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A., Passamonti F., Reilly J.T., Morra E., et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113 (13): 2895–901.
14. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., Rumi E., Pereira A., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115 (9): 1703–8.
15. Tefferi A., Siragusa S., Hussein K., Schwager S.M., Hanson C.A., Pardanani A., et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis-prognostic relevance is independent for IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 2010; 85 (1): 14–17.
16. Patnaik M.M., Caramazza D., Gangat N., Hanson C.A., Pardanani A., Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol* 2010; 84 (2): 105–8.
17. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология, 2014; 4: 31–56.