

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ RH-НЕГАТИВНЫМ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова¹, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.В. Пономарев¹,
Н.А. Купрышина², А.Г. Жуков¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Хронические миелолипролиферативные заболевания (ХМПЗ), Rh-негативные, имеют клональную природу, возникают на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризуются пролиферацией одного или более ростков кроветворения. В настоящее время в группу Rh-негативных ХМПЗ включают эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз, истинную полицитемию, миелолипролиферативное заболевание неклассифицируемое.

Выявление мутаций в генах *Jak2* (V617F), *CALR* и *MPL* углубило понимание биологических особенностей Rh-негативных ХМПЗ и улучшило возможности дифференциальной диагностики миелоидных неоплазий. Тем не менее в клинической практике до сих пор имеются трудности в четком разграничении таких заболеваний, как первичный миелофиброз, ранняя стадия и трансформация эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз, протекающих с высоким тромбоцитозом. Тромбоцитоз является одним из основных факторов риска развития тромбозомболических осложнений, особенно у пожилых людей.

Представлен клинический случай пожилого пациента с переломом левой бедренной кости, развившимся на фоне Rh-негативного ХМПЗ (миелофиброза), протекающего с высоким уровнем тромбоцитоза, что в совокупности с вынужденной длительной иммобилизацией и наличием дополнительных факторов риска создавало угрозу развития тромбоза и кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: Rh-негативные хронические миелолипролиферативные заболевания, миелофиброз, тромбоцитоз, тромбозомболические осложнения, пожилые пациенты, диагностические критерии, гидроксикарбамид, остеосинтез

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Комплексный подход к диагностике и лечению пациента пожилого возраста с хроническим Rh-негативным миелолипролиферативным заболеванием и сопутствующей хирургической патологией. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2021;1(1):61–5. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

COMBINATION APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AN ELDERLY PATIENT WITH CHRONIC PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM AND CONCOMITANT SURGICAL PATHOLOGY. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova¹, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.V. Ponomarev¹, N.A. Kupryshina², A.G. Zhukov¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN), Ph-negative, are of clonal nature, develop on the level of hematopoietic stem cell and are characterized by proliferation of one or more hematopoietic pathways. Currently, the group of Ph-negative CMPN includes essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, polycythemia vera, myeloproliferative neoplasm unclassifiable.

Identification of mutations in the *Jak2* (V617F), *CALR*, and *MPL* genes extended understanding of biological features of Ph-negative CMPN and improved differential diagnosis of myeloid neoplasms. Nonetheless, clinical practice still encounters difficulties in clear separation between such disorders as primary myelofibrosis, early-stage and transformation of essential thrombocythemia into myelofibrosis with high thrombocytosis.

Thrombocytosis is one of the main risk factors for thromboembolic complications, especially in elderly people.

A clinical case of an elderly patient with fracture of the left femur developed in the context of Ph-negative CMPN (myelofibrosis) with high level of thrombocytosis is presented which in combination with enforced long-term immobilization and presence of additional risk created danger of thrombosis and hemorrhage during surgery and in the postoperative period.

Key words: Ph-negative myeloproliferative neoplasm, myelofibrosis, thrombocytosis, thromboembolic complications, elderly patients, diagnostic criteria, hydroxycarbamide, osteosynthesis

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Combination approach to diagnosis and treatment of an elderly patient with chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasm and concomitant surgical pathology. Clinical observation. MD-Onco 2021;1(1):61–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

ВВЕДЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), Ph-негативные, имеют клональную природу, возникают на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризуются пролиферацией одного или более ростков кроветворения.

В группу Ph-негативных ХМПЗ в настоящее время включают эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия), истинную полицитемию, миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое [1].

Выявление мутаций в генах *Jak2* (V617F), *CALR* и *MPL* стало значительным шагом как в понимании биологических особенностей Ph-негативных ХМПЗ, так и в дифференциальной диагностике миелоидных неоплазий [2].

Несмотря на разработанные к настоящему времени алгоритмы диагностики Ph-негативных ХМПЗ, в клинической практике до сих пор имеются трудности в четком разграничении таких заболеваний, как первичный миелофиброз, ранняя стадия и трансформация эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз (постЭТ-миелофиброз), протекающих с высоким тромбоцитозом. Вероятно, определяющее значение при этом наряду с другими диагностическими признаками имеет длительность тромбоцитоза.

Тромбоцитоз $600 \times 10^9/\text{л}$ и выше является одним из основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. В случае снижения активности пациента или длительного вынужденного положения, как, например, при переломах нижних конечностей, эти риски увеличиваются, что в комплексе с уже имеющимися изменениями в сосудах нижних конечностей (варикозная болезнь), нередко встречающимися у пожилых пациентов, может привести к развитию острых тромбозов и неблагоприятному исходу.

Данное обстоятельство диктует необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к диагностике, выбору тактики ведения пациента и начала лекарственной противоопухолевой терапии в кратчайшие сроки с целью предупреждения развития угрожающих жизни осложнений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной В., 85 лет, поступил в отделение травматологии Клинического госпиталя «Лапино» в январе 2021 г. с диагнозом: закрытый оскольчатый чрезвертельный перелом левой бедренной кости со смещением (рис. 1), в связи с чем планировалось выполнение оперативного вмешательства в объеме остеосинтеза.



Рис. 1. Рентгенограмма пациента

Fig. 1. X-ray of the patient

В процессе дооперационного обследования в анализах крови обратили на себя внимание изменения всех ростков кроветворения: анемия (уровень гемоглобина – 94 г/л), лейкоцитоз – $31 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы и тромбоцитоз – $2842 \times 10^9/\text{л}$. Также отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы до 500 Ед/л.

По данным ультразвукового исследования выявлено незначительное увеличение селезенки в размерах – до 132×57 мм, посттромботические изменения и варикозная болезнь глубоких вен нижних конечностей.

Учитывая полученные результаты, заподозрено ХМПЗ.

С целью определения тактики ведения был организован совместный консилиум с участием травматологов-ортопедов и онкогематологов. Учитывая крайне высокий риск развития тромбоэмболических осложнений как при выполнении оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде, было принято решение воздержаться от проведения остеосинтеза.

Нами поставлена задача в кратчайшие сроки снизить уровень тромбоцитов до $500\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$, что является оптимальным для выполнения хирургического вмешательства.

С этой целью начаты циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом в дозе 500 мг внутрь ежедневно и введение низкомолекулярных гепаринов.

В этот же день с целью верификации диагноза выполнены забор костного мозга для цитологического, стандартного цитогенетического и морфологического исследований, а также молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие BCR-ABL p210, p190, p230; мутации V617F в экзоне 14 гена *Jak2*; делеции в экзоне 12 *Jak2*; мутации в гене *MPL-1* и экзоне 9 гена *CALR*.

Проанализированы полученные результаты обследования. В периферической крови выявлена мутация V617F в экзоне 14 гена *Jak2*, которая, по данным литературы, в 50–60 % случаев встречается при ХМПЗ, протекающих с высоким тромбоцитозом [2].

В миелограмме отмечены расширение гранулоцитарного ростка за счет увеличения зрелых форм нейтрофилов, незначительное сужение эритроидного ростка, увеличение содержания мегакариоцитов.

В трепанобиоптате костного мозга при умеренной гиперклеточности обнаружены крупные мегакариоциты с облаковидными полиморфными ядрами, формирующие большие плотные скопления; фиброз не выявлен (рис. 2).

Таким образом, учитывая результаты проведенного комплексного обследования, отсутствие информации о длительности выявленных изменений, в том числе тромбоцитоза, согласно диагностическим критериям (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017), см. ниже) пациенту поставлен

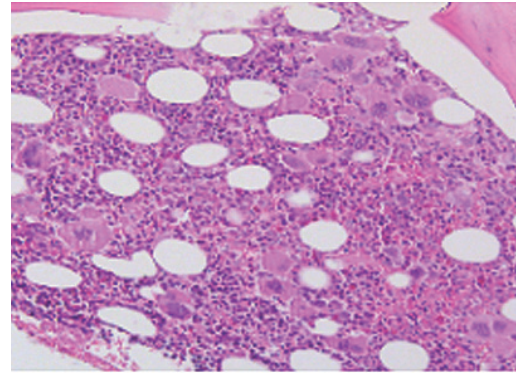


Рис. 2. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга

Fig. 2. Histological examination of the trephine bone marrow biopsy material

диагноз: миелофиброз, префиброзная стадия как исход эссенциальной тромбоцитемии (постЭТ-миелофиброз).

В настоящее время, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, препаратом выбора в терапии 1-й линии как первичного миелофиброза, префиброзной стадии, так и постЭТ-миелофиброза у больных старше 60 лет является гидроксикарбамид [1, 3]. Основной терапевтический эффект препарата направлен на профилактику тромботических осложнений, цитостатическое действие заключается в быстром снижении количества тромбоцитов.

Прием гидроксикарбамида в дозе 500 мг был начат пациентом в день госпитализации с постепенным увеличением дозы, и к моменту установления диагноза постЭТ-миелофиброза пациент уже получал терапевтическую дозу 1500 мг.

Диагностические критерии миелофиброза (ВОЗ, 2017)

Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии без ретикулинового фиброза, гиперклеточность костного мозга, не соответствующая возрасту, гранулоцитарная пролиферация и сниженный эритропоэз или пролиферация и атипия мегакариоцитов, сопровождаемая ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики хронического миелоидного лейкоза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелодиспластического синдрома и других миелопролиферативных заболеваний. 3. Обнаружение мутаций в генах <i>Jak2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не вызванная сопутствующим заболеванием. 2. Лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$. 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно. 4. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы

Через 2 нед от начала терапии уровень тромбоцитов снизился с $2842 \times 10^9/\text{л}$ до $600 \times 10^9/\text{л}$, что позволило выполнить оперативное вмешательство в объеме остеосинтеза левой бедренной кости без непосредственных осложнений (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенограмма пациента после операции
Fig. 3. X-ray of the patient after surgery

На следующий день после операции пациент был активизирован, в послеоперационном периоде терапия гидроксикарбамидом продолжена. Через 2 нед пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдением травматолога и гематолога по месту жительства.

В настоящее время больной активен, передвигается без посторонней помощи, продолжает получать терапию гидроксикарбамидом под контролем показателей крови. По данным проведенного контрольного обследования в августе 2021 г., признаков прогрессирования миелофиброза нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство переломов бедренных костей требуют хирургического лечения в ближайшие сроки (1–2 сут), однако из-за развития возможных угрожающих жизни осложнений операция может откладываться [4, 5].

В представленном клиническом наблюдении у пожилого пациента перелом левой бедренной кости развился на фоне Rh-негативного ХМПЗ, протекающего с высоким уровнем тромбоцитоза неизвестной продолжительности, что в совокупности с вынужденной длительной иммобилизацией и наличием дополнительных факторов риска (посттромботические изменения и варикозная болезнь глубоких вен нижних конечностей) создавало угрозу для развития как тромбозов, так и кровотечений во время операции и в послеоперационном периоде.

Благодаря своевременной диагностике и началу лекарственной противоопухолевой терапии удалось в кратчайшие сроки оптимизировать состояние пожилого пациента, избежать осложнений, достичь быстрой реабилитации и благоприятного результата в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременный комплексный подход к диагностике, ведению и началу лекарственной противоопухолевой терапии позволяет в короткие сроки оптимизировать состояние пожилых пациентов с ХМПЗ и сопутствующей хирургической патологией, минимизировать риск осложнений, обеспечить раннюю реабилитацию и улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Zubareva I.N. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocytemia, primary myelofibrosis) (revision 2020). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология 2016;9(3):314–25. [Melikyan A.L., Subocheva I.N. Biology of myeloproliferative neoplasms. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;9(3):314–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
3. Mughal T.I., Vaddi K., Sarris N. et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations and effects on outcomes. Int J Gen Med 2014;7:89–101. DOI: 10.2147/IJGM.S51800.
4. Дулаев А.К., Потапчук А.А., Цед А.Н. Особенности хирургического лечения и реабилитации пациентов пожилого возраста с чрезвычайными переломами бедренной кости. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2011;18(3):40–3. [Dulaev A.K., Potapchuk A.A., Tsed A.N. Features of surgical treatment and rehabilitation of elderly patients with transversal femoral fractures. Ucheniye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific Notes of St. Petersburg State Medical University n. a. Academician I.P. Pavlov 2011;18(3):40–3. (In Russ.)].
5. Harrington P., Nihal A., Howell F.R. Intramedullary hip screw versus sliding hip screw for unstable intertrochanteric femoral fractures in the elderly. Injury 2002;33(1):23–8. DOI: 10.1016/s0020-1383(01)00106-1.

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;

Т.В. Пономарев: консультирование, выполнение хирургических операций, наблюдение пациента;

Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

P.A. Zeynalova: developing the design of the study, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing the patient;

T.V. Ponomarev: consulting, performing surgical operations, patient observation;

N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 15.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.