

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., Т.С. Ивановская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

# Современная лабораторная диагностика миелолипролиферативных новообразований



Д.Ф. Глузман

Продолжение. Начало в № 1-2 (14-15)/2011

## Эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное миелолипролиферативное новообразование, характеризующееся преимущественным поражением клеток мегакариоцитарного ряда и увеличением количества тромбоцитов в периферической крови ( $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ).

Показатели ежегодной заболеваемости составляют 0,6-2,5 на 100 тыс. населения. Патология встречается преимущественно у людей в возрасте 50-60 лет, но также отмечается и другой пик заболеваемости – у женщин до 30 лет. Крайне редко ЭТ может диагностироваться и у детей, у которых заболевание необходимо дифференцировать от наследственного тромбоцитоза.

Предполагаемый источник возникновения – трансформированная гемопоэтическая стволовая клетка. Этиология и механизмы развития заболевания изучены недостаточно.

Почти у половины больных ЭТ наблюдается бессимптомное течение, и заболевание выявляется при выполнении рутинного общего анализа крови. У других пациентов в клинической картине на первый план выступают осложнения, обусловленные тромбозом сосудов и кровоизлияниями. С микротромбозами мелких сосудов связаны часто наблюдающиеся у больных ЭТ неврологические проявления. У 50% пациентов определяется спленомегалия, а у 15-20% – признаки гепатомегалии.

Количество тромбоцитов в периферической крови больных увеличено и нередко превышает  $1000 \times 10^9/\text{л}$ . Минимальным для установления диагноза ЭТ ранее считался стойко удерживающийся в течение длительного периода времени уровень тромбоцитов, равный  $600 \times 10^9/\text{л}$ . В классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (2008) этот порог снижен до  $450 \times 10^9/\text{л}$ . Для обнаруживающихся в периферической крови тромбоцитов характерны признаки анизоцитоза, нередко выявляются атипичные крупные формы, агранулярные тромбоциты. Изредка в крови определяются ядросодержащие фрагменты мегакариоцитов, трудно отличимые от лимфоидных клеток. В этих случаях для идентификации природы подобных клеточных элементов приходится прибегать к иммуноцитохимическому определению линейно-специфических антигенов – маркеров клеток мегакариоцитарного ряда, Т- и В-лимфоцитов.

Уровень гемоглобина у больных ЭТ колеблется в пределах 100-188 г/л (в среднем 138 г/л). Эритроциты нормоцитарные и нормохромные. Появление гипохромных и микроцитарных форм может быть обусловлено дефицитом железа, возникающим при хронических кровотечениях. Ядросодержащие клетки эритробластического ряда в периферической крови, как правило, не определяются.

Среднее количество лейкоцитов в периферической крови составляет  $11,5 \times 10^9/\text{л}$ , но возможны значительные колебания – от 6,0 до  $41,0 \times 10^9/\text{л}$ . Незрелые клетки гранулоцитарного ряда в мазках периферической крови обнаруживаются крайне редко. Отсутствует характерная для ХМЛ базофилия. Активность щелочной фосфатазы, выявляемой при цитохимическом исследовании, обычно находится в пределах нормы, в редких случаях может быть повышенной или сниженной.

У большинства больных ЭТ при гистологическом изучении определяется нормоклеточность или умеренная гиперклеточность костного мозга. Отмечается выраженная пролиферация клеток мегакариоцитарного ряда с преобладанием крупных или гигантских форм с гипердольчатыми ядрами и обширной цитоплазмой. Мегакариоциты в мазках и срезах распределяются равномерно или образуют скопления в виде групп и кластеров. Атипичные мегакариоциты, характерные для ПМФ, не обнаруживаются при ЭТ.

В некоторых случаях, особенно сопровождающихся геморрагиями, может обнаруживаться пролиферация клеток предшественников эритробластического ряда. Гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда (если она обнаруживается) умеренная. Количество миелобластов не увеличено, признаки дисгранулоцитопоза не отмечаются. Только у 20-50% больных преимущественно пожилого возраста в костном мозге определяется увеличенное количество ретикулярных волокон. Признаки выраженного фиброза с образованием коллагеновых волокон при ЭТ, как правило, отсутствуют.

Гистологическое изучение трепанобиоптатов костного мозга представляется особенно ценным при исключении других миелоидных новообразований, сопровождающихся увеличенным количеством тромбоцитов в крови, таких как

МДС, ассоциированный с изолированной  $\text{del}(5q)$ , рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом и префибротическая фаза ПМФ.

Специфические для ЭТ цитогенетические или молекулярно-генетические аномалии не установлены. У 40-50% больных определяются мутации гена  $\text{JAK2 V617F}$ , происходящие на уровне гемопоэтической стволовой клетки, или функционально сходные мутации. Эти мутации, как известно, обнаруживаются также при ИП и ПМФ, но не определяются при реактивном тромбоцитозе. Аномалии кариотипа выявляются только в 5-10% случаев ЭТ. Они включают аномалии 9q, +8 и  $\text{del}(20q)$ .

## Факторы прогноза

Течение ЭТ индолентное, характеризующееся длительными бессимптомными интервалами, прерываемыми эпизодами, сопровождающимися тромбозами и некоторыми геморагическими проявлениями. Лишь у некоторых больных ЭТ спустя много лет может развиваться фиброз костного мозга, ассоциированный с миелоидной метаплазией. Трансформация ЭТ в ОМЛ или МДС, связанная преимущественно с предшествующей цитотоксической терапией, происходит менее чем у 5% пациентов. Медиана выживаемости больных составляет 10-15 лет.

## Хронический эозинофильный лейкоз, не специфицированный иным образом

Хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) – миелолипролиферативное новообразование, при котором автономная клональная пролиферация клеток-предшественников эозинофильного ряда приводит к перманентному увеличению количества эозинофилов в периферической крови, костном мозге, других органах и тканях. Возникающие при этом структурные и функциональные повреждения являются результатом лейкоемической инфильтрации эозинофилами и освобождения ими многочисленных цитокинов, ферментов и других белков. В группу больных ХЭЛ, неспецифицированного иным образом (ХЭЛ НИО), не входят пациенты с Ph-хромосомой, слитным геном  $\text{BCR-ABL1}$  или перестройкой генов  $\text{PDGFRA}$ ,  $\text{PDGFRB}$  и  $\text{EGFR1}$ .

Содержание эозинофилов в крови пациентов с ХЭЛ НИО, как правило, превышает  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; количество бластов в периферической крови и костном мозге  $< 20\%$ . Для установления диагноза необходимо подтвердить клональный характер эозинофилии или увеличение количества миелобластов в крови и костном мозге. Во многих случаях это не представляется возможным, и приходится отдавать предпочтение заключению «идиопатический гиперэозинофильный синдром» (ГЭС). Для диагностики ГЭС достаточно выявления абсолютной эозинофилии ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) на протяжении 6 мес наблюдения за пациентом. При этом причину стойкого увеличения количества эозинофилов в периферической крови выявить не удается (необходимо исключить заболевания, вызываемые паразитами и другими инфекционными агентами, аллергические заболевания, коллагенозы). Из группы опухолевых процессов, сопровождающихся вторичной эозинофилией, должны быть исключены Т-клеточные неходжкинские лимфомы, включая грибовидный микоз и синдром Сезари; лимфома Ходжкина; острый лимфобластный лейкоз; множественная миелома; метастазы опухолей в различные органы. Учитывая, что развитие и созревание эозинофилов в костном мозге регулируется синергическим действием ГМ-КСФ, ИЛ-1, 2, 3 и 5, а также другими факторами, вырабатываемыми Т-лимфоцитами, необходимо исключить наличие в крови популяции Т-клеток с aberrантным фенотипом и аномальной продукцией цитокинов.

Примерно у 10% пациентов заболевание протекает бессимптомно, и эозинофилия обнаруживается случайно при проведении анализа крови при диспансеризации, профосмотре и т. д. У большинства же больных, учитывая мультисистемность поражений, отмечаются слабость, потливость, боли в мышцах, признаки периферической нейропатии, дисфункции ЦНС, нередко симптомы, обусловленные инфильтрацией миокарда и ткани легких, кожи, органов желудочно-кишечного тракта. У больных ХЭЛ НИО в 30-50% случаев могут обнаруживаться признаки сплено- и гепатомегалии. У части больных выявляются анемия, тромбоцитопения.

В периферической крови определяются преимущественно зрелые эозинофилы и небольшое количество эозинофильных миелоцитов и промиелоцитов. В некоторых случаях отмечается гипер- или гипосегментация ядер, увеличение их размеров, вакуолизация цитоплазмы клеток и уменьшенное содержание гранул. Аномальные гранулы или

включения и палочки Ауэра не определяются. У части пациентов может быть умеренный нейтрофилез с небольшим количеством незрелых нейтрофилов или моноцитов. В редких случаях обнаруживается умеренная базофилия. Бласты выявляются нечасто, их количество не достигает 20%.

Костный мозг представляется гиперклеточным за счет гиперплазии эозинофилов. Представлены все стадии созревания эозинофилов, однако диспропорционального увеличения количества незрелых форм или бластов не наблюдается. Содержание клеток эритробластического и мегакариоцитарного ряда в пределах нормы. В пользу диагноза ХЭЛ свидетельствует увеличение количества миелобластов (5-19%) и наличие диспластических изменений в клетках других линий. В некоторых случаях в гистологических срезах трепанобиоптатов костного мозга выявляются признаки фиброза.

Для установления диагноза ХЭЛ требуется подтвердить лейкоемическую природу патологического процесса и исключить миелолипролиферативные новообразования с перестройкой генов  $\text{PDGFRA}$ ,  $\text{PDGFRB}$  и  $\text{EGFR1}$ . Для дифференциации с реактивной эозинофилией, наблюдающейся при паразитарных инфекциях, аллергии, заболеваниях легких (синдром Леффлера), кожи, коллагенозах, требуется детально изучить анамнез, провести клиническое обследование, общий анализ крови, изучить лейкоцитарную формулу. Необходимо исключить также ряд указанных ранее процессов опухолевой природы, сопровождающихся аномальным выделением ряда цитокинов. При количестве моноцитов в крови, превышающем  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , проводится дифференциальный диагноз с хроническим миеломоноцитарным лейкозом и эозинофилией.

Важным является проведение дифференциальной диагностики между ХЭЛ НИО и идиопатическим эозинофильным синдромом (ИЭС). Больные ИЭС должны находиться под постоянным контролем.

При цитохимическом исследовании в эозинофилах, как правило, определяется высокая активность миелопероксидазы и умеренная активность кислой фосфатазы, достаточное высокое содержание гликогена. В отличие от нейтрофилов в них не выявляется активность щелочной фосфатазы и нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы. Какие-либо специфические иммунофенотипические аномалии при ХЭЛ НИО не описаны.

## Данные цитогенетического и молекулярно-генетического анализа

При ХЭЛ не идентифицированы какие-либо специфические или молекулярно-генетические аномалии. В частности, не определяется Ph-хромосома или слитный ген  $\text{BCR-ABL1}$ , отсутствуют транслокации  $\text{t}(5;12)(q31-35;p13)$  или других перестроек генов  $\text{PDGFRB}$ ,  $\text{PDGFRA}$ ,  $\text{EGFR1}$ . Обнаружение клональных хромосомных аномалий, таких как трисомия 8,  $\text{i}(17q)$ , в сложных ситуациях позволяет дифференцировать ХЭЛ и ИЭС. В ряде случаев с ХЭЛ ассоциируются такие цитогенетические аномалии, как  $\text{t}(8;13)(p11;q12)$  и другие транслокации  $8p11 - \text{t}(8;9)(p11;q32-34)$  и  $\text{t}(6;8)(q27;p11)$ . У некоторых больных обнаруживаются мутации гена  $\text{JAK2}$ .

## Факторы прогноза

При ХЭЛ 5-летняя выживаемость пациентов составляет до 80%. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся наличие выраженной спленомегалии, обнаружение бластов в периферической крови и увеличение их содержания в костном мозге, наличие цитогенетических аномалий и диспластических изменений в клетках других линий миелопоэза.

## Мастоцитоз

Мастоцитоз – клональная неопластическая пролиферация тучных клеток с образованием мультифокальных кластеров или инфильтратов в различных органах и тканях. Характеризуется гетерогенными клиническими проявлениями – от локальных и ограниченных поражений кожи (солитарной мастоцитомы, *urticaria pigmentosa*) до генерализованных с поражением многих органов и систем (системного мастоцитоза).

## Эпидемиология

Мастоцитоз может выявляться в различных возрастных группах. Мастоцитоз с кожными проявлениями (КМ) наиболее часто встречается у детей в возрасте до 6 мес и у взрослых в возрасте 30-40 лет. Системный мастоцитоз (СМ) обычно диагностируется у людей старше 30 лет.

У 80% больных мастоцитозом наблюдаются только поражения кожи. У пациентов с СМ практически всегда обнаруживается поражение костного мозга. В связи с этим гистологическое исследование трепанобиоптатов и молекулярно-генетический анализ клеток костного мозга должны проводиться с целью подтверждения или исключения диагноза СМ. В периферической крови циркулирующие тучные клетки обнаруживаются редко. В патологический процесс при СМ вовлекаются селезенка, лимфатические узлы, печень, органы желудочно-кишечного тракта, другие ткани. Поражения кожи отмечаются у 50% и более больных СМ. При их наличии, как правило, наблюдается вялое (индолентное) течение заболевания. Агрессивные варианты СМ, напротив, не сопровождаются поражениями кожи.

Предполагаемый источник развития мастоцитоза – гемопоэтические стволовые клетки. Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что большинство форм и вариантов мастоцитоза у взрослых больных являются следствием клональной пролиферации, обусловленной точечными мутациями в кодоне 816 протоонкогена *c-kit*, кодирующего рецептор тирозинкиназы для фактора стволовых клеток (SCF, или фактора роста тучных клеток).

Эксперты ВОЗ при классификации заболевания рекомендуют использовать систему, принятую на Конференции рабочей группы по изучению мастоцитоза (Вена, 2000), основывающуюся на учете морфологических и клинических параметров, достаточно гибкую для включения новых данных молекулярно-биологических исследований. Указанная классификация включает следующие клиничко-гистопатологические нозологические формы: КМ; вялотекущий, или индолентный, системный мастоцитоз (ИСМ); СМ, ассоциированный с клональным гематологическим заболеванием из элементов нетучноклеточной линии; агрессивный системный мастоцитоз; тучноклеточный лейкоз; тучноклеточная саркома; внекожная мастоцитома (ВКМ).

### Морфология и цитохимия

Для диагностики мастоцитоза необходимо выявление мультифокальных кластеров или инфильтратов из тучных клеток в гистологических срезах костного мозга и других органов. Однако подобные инфильтраты могут обнаруживаться при реактивной гиперплазии тучных клеток, а также при прогрессировании других миелоидных новообразований. Поэтому для верификации диагноза должны быть использованы дополнительные критерии, включая выявление aberrантного иммунофенотипа и точковые мутации гена *c-kit*. В цитологических препаратах, окрашенных по Паппенгейму, тучные клетки, определяющиеся в норме, представляются полиморфными с округлыми или овальными ядрами, с цитоплазмой, заполненной плотными метакроматическими гранулами.

При мастоцитозе цитоморфологические признаки тучных клеток варьируют. В некоторых случаях они напоминают тучные клетки в норме, но чаще как минимум часть клеток имеет веретенообразную форму, содержит почкообразные или вдавленные ядра. У некоторых больных неопластические тучные клетки имеют обширную цитоплазму с редкими гранулами. В гистологических срезах в этих случаях тучные клетки могут напоминать гистиоциты, клетки при волосатоклеточном лейкозе, моноцитоидной В-клеточной лимфоме. В цитологических препаратах патологические клетки содержат так мало гранул, что их истинная природа может быть поставлена под сомнение. Это особенно касается незрелых тучных клеток, так называемых нехроматических или метакроматических бластов при опухолях высокой степени злокачественности, таких как тучноклеточный лейкоз. Обнаруживающиеся при этом двух- или многоядерные тучные клетки указывают на агрессивное течение у других подтипов заболевания. Фигуры митоза обычно встречаются нечасто.

При цитохимическом исследовании неопластических тучных клеток определяется активность нафтол-AS-D-хлор-ацетатастеразы и отмечается метакроматическое окрашивание при окраске толуидиновым синим.

При иммуногистохимическом исследовании в клетках определяется мастоцитарная триптаза. Характерным, хотя и менее специфическим маркером, является положительная реакция при выявлении антигена CD117. Положительная реакция отмечается также с моноклональными антителами к антигенам CD45, CD33, CD68. На поверхностных мембранах опухолевых клеток экспрессируются антигены CD2 и CD25, не определяющиеся на мастоцитах в норме.

Ниже представлены морфологические признаки основных подтипов мастоцитоза.

Для верификации СМ следует ориентироваться на основную и дополнительные критерии. К основному относится выявление в гистологических срезах трепанобиоптатов костного мозга и/или других органов мультифокальных плотных инфильтратов, состоящих из 15 и более тучных клеток, образующих агрегаты.

К категории дополнительных отнесены такие критерии.

А. В срезах костного мозга и других органов >25% тучных клеток в составе инфильтратов являются веретенообразными или имеют другие атипичные цитоморфологические признаки. В мазках из пунктата костного мозга >25%

клеточных элементов представлены незрелыми или атипичными тучными клетками.

Б. Определение точечной мутации в кодоне 816 гена *c-kit* в клетках костного мозга, крови и других органов.

В. Выявление в костном мозге, крови и других органах клеток с коэкспрессией антигена CD117 и антигенов CD2 и/или CD25.

Г. Постоянно определяемый в сыворотке крови уровень триптазы >20 нг/мл.

Диагноз СМ считается правомочным при наличии одного основного и одного дополнительного критерия или же трех дополнительных.

Для выделения отдельных вариантов системного мастоцитоза, помимо обязательного наличия вышеуказанных критериев, рекомендуется руководствоваться такими признаками (категория «В»):

- ИСМ, при котором отсутствуют данные об ассоциации с клональными гематологическими нарушениями. При этом варианте заболевания количество тучных клеток небольшое, обязательно наблюдаются кожные поражения. Отсутствуют признаки, относящиеся к категориям «В» и «С» (приведенные ниже). Возможны субварианты – мастоцитоз костного мозга (без поражений кожи); вялотекущий системный мастоцитоз – с двумя или более признаками категории «В» при отсутствии признаков категории «С».

- Системный мастоцитоз, ассоциированный с клональными гематологическими заболеваниями из клеток, не относящихся к линии тучных (МДС, хронические миелоиднопролиферативные заболевания, ОМЛ, лимфомы и другие формы гемобластозов, выделяемые в соответствии с классификацией ВОЗ).

- Агрессивный системный мастоцитоз – наличие одного или более признаков из категории «С». Отсутствие ассоциированных клональных гематологических нарушений, признаков тучноклеточного лейкоза. Возможный подвариант – лимфаденопатический мастоцитоз с эозинофилией (прогрессирующая лимфаденопатия с эозинофилией в периферической крови, часто с поражением костей и наличием гепатоспленомегалии, но обычно без поражений кожи).

- Тучноклеточная саркома – опухоль с немногочисленными очагами поражения, отсутствием признаков СМ и кожных поражений, деструктивным характером роста, высокой степенью анаплазии.

- Тучноклеточный лейкоз – в гистологических срезах биоптатов обнаруживается диффузная инфильтрация, как правило, интерстициального характера, атипичными незрелыми тучными клетками. В мазках из пунктата костного мозга выявляется >20% тучных клеток. Тучные клетки в лейкоцитарной формуле составляют >10%. Возможный подвариант – алейкемический тучноклеточный лейкоз, при котором при наличии всех вышеуказанных признаков в периферической крови обнаруживается <10% тучных клеток.

- Внекожная мастоцитома – опухоль с наличием изолированного очага поражения, без признаков СМ и кожных поражений, с неструктурным характером роста. Представлена клетками с низкой степенью анаплазии.

Признаки категории «В», которые учитываются при диагностике различных форм тучноклеточных опухолей.

1. В трепанобиоптатах костного мозга отмечается очаговая или в виде плотных агрегатов инфильтрация тучными клетками (>30%) и/или уровень триптазы в сыворотке крови >200 нг/мл.

2. При нормальных или несколько повышенных (пониженных) показателях крови имеются признаки дисплазии или миелоидной пролиферации клеточных элементов нетучноклеточной линии, но они недостаточны для установления верифицированного диагноза той или иной формы гемобластозов.

3. Наличие гепатомегалии без нарушений функции печени и/или спленомегалии без гиперспленизма и/или лимфаденопатии.

К категории «С» относятся следующие признаки.

- Дисфункция костного мозга, проявляющаяся одноили многоростковой цитопенией (количество лейкоцитов <1,0×10<sup>9</sup>/л, содержание гемоглобина <100 г/л или тромбоцитов <100×10<sup>9</sup>/л).

- Гепатомегалия с нарушением функции печени, наличие асцита и/или портальной гипертензии.

- Поражение костей скелета с системным остеолитом и/или патологическими переломами.

- Спленомегалия и признаки гиперспленизма.

- Мальабсорбция с потерей массы тела, обусловленная инфильтрацией органов желудочно-кишечного тракта тучными клетками.

Прогноз при КМ у детей благоприятный. Основным прогностическим признаком при СМ является наличие или отсутствие поражения кожи. В первом случае наблюдается индолентное течение, во втором заболевание имеет более агрессивный характер. Лейкоз и саркома из тучных клеток протекают крайне злокачественно.

### Миелоиднопролиферативное новообразование неклассифицируемое

Термин «миелоиднопролиферативное новообразование неклассифицируемое» (МПН-Н) должен применяться для обозначения патологического процесса в случаях, когда

имеются определенные клинические, лабораторные и морфологические признаки МПН, но которые не соответствуют критериям для выделения тех или иных специфических нозологических форм МПН. Подобный термин используется также для диагностики заболевания у пациентов с перекрывающимися признаками двух или более категорий МПН. Предполагаемый источник возникновения МПН-Н – гемопоэтическая стволовая клетка.

Большинство случаев МПН-Н относится к одной из следующих трех групп:

- ранние стадии ИП, ПМФ или ЭТ, при которых характерные проявления еще не получили полного развития;

- развернутые стадии МПН с наличием выраженного миелофиброза, остеосклероза и трансформацией в более агрессивное, ранее не охарактеризованное заболевание (с увеличенным количеством бластов и/или диспластическими изменениями);

- пациенты с установленным наличием МПН, у которых одновременное наличие неопластического и воспалительного процесса приводит к стертости некоторых диагностических клинических и/или морфологических признаков.

Наличие Ph-хромосомы, слитного гена BCR-ABL1 или перестроек генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 исключает диагноз МПН-Н. Диагноз МПН-Н не должен устанавливаться при недостатке необходимых для проведения классификации клинических данных либо когда полученные при пункции или трепанобиопсии пробы костного мозга недостаточно хорошего качества и неинформативны. Это касается и случаев, когда диагностические исследования выполняются после недавно проведенной цитотоксической терапии или использования факторов роста. При формулировании диагноза МПН-Н следует указывать причины, по которым не может быть выделена та или иная специфическая форма МПН. В плане дифференциальной диагностики должны быть исключены реактивные изменения костного мозга при инфекциях и воспалительных процессах, действии токсических веществ, химиопрепаратов, иммуносупрессоров. Проводится дифференциальная диагностика с другими формами гемобластозов и солидных опухолей, такими как лимфома, метастазы рака, при которых может наблюдаться инфильтрация костного мозга неопластическими клетками, приводящая к развитию реактивных изменений, включая фиброз и остеосклероз. Отличить МПН-Н от ряда заболеваний, сопровождающихся подобными реактивными изменениями, позволяет выявление клональных цитогенетических аномалий, таких как мутации JAK2 V617F, других функционально подобных JAK2 мутаций или мутаций MPL (MPL W515K/L). Однако они выявляются далеко не во всех случаях МПН.

Истинная частота МПН-Н остается пока не известной. В отдельных публикациях имеются указания на то, что неклассифицируемые случаи могут составлять 10-15% от общего числа больных с МПН.

### Клинические признаки

Клинические признаки МПН-Н сходны с наблюдающимися при других типах МПН. У первой из упоминавшихся категорий больных, находящихся в ранней неклассифицируемой стадии заболевания, отмечаются минимальные признаки органомегалии. В развернутой стадии заболевания у пациентов второй категории обнаруживается выраженное увеличение размеров селезенки и печени, развитие миелофиброза в костном мозге и увеличение содержания бластов. При исследовании периферической крови обнаруживаются варьирующие изменения в виде умеренного лейкоцитоза и/или выраженного тромбоцитоза. Уровень гемоглобина может быть в пределах нормы, сниженным или повышенным. Количество эритроцитов не увеличено, в ряде случаев определяется анемия.

При гистологическом изучении трепанобиоптатов костного мозга обнаруживается гиперклеточность и часто выраженная пролиферация мегакариоцитов при умеренной гиперплазии клеток гранулоцитарного и эритробластического ряда. В поздних стадиях заболевания отмечается фиброз и/или остеосклероз, в связи с чем при отсутствии клинико-гематологического наблюдения в динамике затруднена дифференциальная диагностика с постполицицитемической стадией ИП и фибротической стадией ПМФ. В фазе акселерации заболевания увеличивается количество бластов в периферической крови и костном мозге.

Наличие более чем 10% бластов в крови или костном мозге, выявляемых на основе иммуноцитохимического определения антигена CD34, и/или наличие выраженных признаков миелодисплазии свидетельствует о переходе в агрессивную терминальную бластную фазу.

### Факторы прогноза

У больных в начальных стадиях МПН-Н динамическое наблюдение с интервалами в 4-6 мес часто позволяет получить информацию, необходимую для более детальной классификации. Прогноз у пациентов, у которых диагноз МПН-Н был установлен в начальных стадиях заболевания, подобен наблюдающемуся при нозологических формах, которые развиваются при прогрессировании заболевания. Прогноз при выраженном фиброзе и инфильтрации костного мозга бластными клетками неблагоприятный.