

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Истинная полицитемия: новая концепция диагностики и клинические формы

А.М. Ковригина<sup>1</sup>, В.В. Байков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

## Polycythemia Vera: New Diagnostic Concept and Its Types

AM Kovrigina<sup>1</sup>, VV Baikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup> R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12 Rentgena str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

## РЕФЕРАТ

Истинная полицитемия (ИП) — клональное Ph-негативное миелопролиферативное заболевание с избыточной пролиферацией 3 ростков кроветворения и исходом в стадию неэффективного миелопоэза. В классификации ВОЗ (2008) показатели гемоглобина и гематокрита включены в главные критерии диагностики заболевания. Однако у многих пациентов с ИП уровень этих показателей может оказаться ниже диагностического, что приводит к гиподиагностике данного заболевания. В настоящее время выделены три клинические формы болезни: 1) маскированная (латентная/продромальная); 2) классическая (развернутая); 3) ИП с прогрессированием/трансформацией в миелофиброз. Маскированная ИП наиболее сложна для диагностики. Она гетерогенна по клинико-лабораторным данным, анамнезу, течению заболевания. Включает в себя ранние стадии, в т. ч. с высоким тромбоцитозом, имитирующие эссенциальную тромбоцитемию, случаи с абдоминальными тромбозами, а также длительно латентно протекающую ИП. Наиболее информативным способом диагностики маскированной формы ИП является исследование трепанобиоптата костного мозга. Обычно выявляется классическая картина ИП: гиперклеточный костный мозг с трехростковой пролиферацией миелопоэза, пролиферация мегакариоцитов со слабой или умеренно выраженной атипией и полиморфизмом клеток. Определение степени ретикулинового фиброза имеет важное прогностическое значение и отражает риск прогрессии/трансформации в миелофиброз. В новой редакции классификации ВОЗ (2016) морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга будет введено в большие критерии диагностики ИП в качестве обязательного при пограничных значениях уровня гемоглобина и гематокрита.

**Ключевые слова:** истинная полицитемия, миелопролиферативное заболевание, диагностика истинной полицитемии, формы истинной полицитемии.

## ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a clonal Ph-negative myeloproliferative disorder characterized by excessive myeloid proliferation of three hematopoietic cell lineages leading to ineffective myelopoiesis. According to WHO classification (2008), hemoglobin and hematocrit values are listed among the major diagnostic criteria. However, in many PV patients the levels may be below the diagnostic level, thus leading to underdiagnosis of PV. At present, three clinical types of the disease are recognized: 1) masked (latent/prodromal), 2) classic (overt), and 3) PV with progression/transformation into myelofibrosis. The masked form is most difficult for diagnosis, being highly heterogeneous with regard to clinical manifestations, laboratory data, medical history, and the course of the disease. It includes early stages, some of them with very high platelet count, imitating essential thrombocythemia, cases with abdominal thrombosis, and latent PV. Bone marrow trephine biopsy appears to be the most reliable method for diagnosis of masked PV. Findings typical for PV are readily visible, including hypercellular bone marrow with three-lineage myeloid proliferation, excess of megakaryocytes with mild to moderate cellular atypia and polymorphism. Grading of reticulin fibrosis has impact on prognosis and reflects the risk of progression into myelofibrosis. In revised edition of WHO classification (2016), the typical bone marrow histopathology will be included among the major criteria for the diagnosis of PV, meaning that bone marrow trephine biopsy is a mandatory diagnostic procedure in patients with borderline levels of hemoglobin and hematocrit.

**Keywords:** polycythemia vera, myeloproliferative disorder, diagnosis of polycythemia vera, types of polycythemia vera.

**Получено:** 19 января 2016 г.

**Принято в печать:** 1 февраля 2016 г.

*Для переписки:* Алла Михайловна Ковригина, д-р биол. наук, профессор, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

*Для цитирования:* Ковригина А.М., Байков В.В. Истинная полицитемия: новая концепция диагностики и клинические формы. Клиническая онкогематология. 2016;9(2):115–22.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-115-122

**Received:** January 19, 2015

**Accepted:** February 1, 2016

*For correspondence:* Alla Mikhailovna Kovrigina, DSci, Professor, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

*For citation:* Kovrigina AM, Baikov VV. Polycythemia Vera: New Diagnostic Concept and Its Types. Clinical oncohematology. 2016;9(2):115–22 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-115-122

## ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) — клональное Ph-негативное миелопролиферативное заболевание (МПЗ), характеризующееся пролиферацией 3 ростков миелопоэза без дефицита их созревания. Медиана выживаемости при ИП составляет около 14 лет. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием миелофиброза (пост-ИП миелофиброз) с истощением/неэффективностью гемопоэза. Возможна трансформация в острый лейкоз, обычно острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Частота развития пост-ИП миелофиброза и ОМЛ в течение 15 лет составляет 14 и 19 % соответственно [1]. Редко на фоне ИП развивается миелодиспластический синдром (МДС), хронический миеломоноцитарный лейкоз из группы МДС/МПЗ. Эти процессы могут сохранять клональную преемственность или быть независимыми друг от друга.

Основными и наиболее постоянными лабораторными признаками ИП являются эритроцитоз и повышение уровня гемоглобина. Термины «полицитемия» и «эритроцитоз» по содержанию не совпадают, но в медицинском обиходе почти всегда используются как синонимы.

Эритроцитозы по времени возникновения подразделяются на **врожденные** и **приобретенные**, по патогенезу — на **первичные** и **вторичные**. Первичные врожденные эритроцитозы связаны с наличием молекулярного дефекта (в результате мутации) в эритропоэтине (ЕРО) или системах внутриклеточной передачи сигналов в предшественниках гемопоэза, что обеспечивает избыточную миелопролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ростка. Эти дефекты описываются почти исключительно в системе ЕРО-ЕРОR-*JAK2*-STAT. Вторичные врожденные эритроцитозы встречаются редко. Они обусловлены мутациями или дисрегуляцией других генов, что приводит к изменению сродства гемоглобина к кислороду (при мутациях в генах глобина, бисфосфоглицератмутазы, NADH- и NADPH-метгемоглобинредуктазы), нарушению механизмов чувствительности к гипоксии (мутации в гене HIF-пролилгидроксилазы и гене VHL [фон Гиппеля—Линдау]), в т. ч. при полицитемии чувашского типа. Приобретенный первичный (клональный) эритроцитоз представлен ИП. Причины приобретенных вторичных эритроцитозов исключительно разнообразны. Это хроническая гипоксия/гипоксемия (при высотной болезни, заболеваниях сердца и легких, курении, синдроме ночного апноэ), болезни почек и их сосудов (кисты, гидронефроз, стеноз почечных артерий), некоторые опухоли (рак почки, печени, опухоли надпочечников, матки, гипофиза, яичников, сосудов, менингиомы), за-

болевания яичников (туберкулез, кисты), тиреотоксикоз. Ятрогенный эритроцитоз развивается при лечении глюкокортикоидами, андрогенами, препаратами ЕРО, а также после трансплантации почки. Выделяется также неклассифицируемый эритроцитоз (при исключении клональной миелопролиферации, вторичного эритроцитоза). Таким образом, при диагностике ИП необходимо исключить первичный врожденный и вторичные эритроцитозы.

Молекулярный патогенез Ph-негативных МПЗ связан с мутациями главным образом в трех генах: *JAK2* (Янус-киназа 2), *MPL* (рецептор тромбопоэтина) и *CALR* (кальретикулин). Со времени первого описания в 2005 г. [2–5] накопились обширные данные, демонстрирующие наличие мутации *JAK2* практически в 100 % случаев ИП, преимущественно в экзоне 14 (V617F), редко ( $\leq 2-3$  %) в экзоне 12 [6]. Кроме того, мутация *JAK2* обнаруживается в 50–60 % случаев эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза. Таким образом, отсутствие мутации *JAK2* (экзоны 12 и 14) исключает ИП, но ее наличие позволяет подтвердить диагноз только при **развернутой (классической) клинической форме** заболевания. Имеется в виду наличие соответствующих лабораторных данных (показатели гемоглобина, гематокрита), характерных клинических признаков поражения микроциркуляторного русла (головная боль, эритро-мелалгия, тромбгеморрагический синдром), артериальных и венозных тромбозов. В подобных клинических ситуациях в практической гематологии морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга, как правило, не выполняется. Мутация *MPL* при ИП не встречается. Мутация *CALR*, описанная в 2013 г., обнаруживается почти исключительно при Ph-негативных МПЗ (редко — в группе МДС/МПЗ) [7, 8]. Она описывается при первичном миелофиброзе, ЭТ и лишь в единичных, казуистических наблюдениях при ИП [9].

Подходы к терапии ИП и других Ph-негативных МПЗ неодинаковы, что определяется существенными различиями в риске осложнений (например, тромбозов) и ожидаемой продолжительности жизни. В связи с этим крайне важно провести дифференциальную диагностику, в частности, ИП и ЭТ в дебюте заболевания. Учитывая значительные изменения гистоархитектоники костного мозга и морфологии клеток, особенно мегакариоцитарного ростка в процессе терапии (лечебный патоморфоз), биопсию костного мозга необходимо выполнять до начала терапии гидроксимочевинной или интерфероном- $\alpha 2b$ .

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Согласно классификации ВОЗ (2008), диагноз ИП устанавливается на основании ряда больших и малых

критериев. К большим критериям отнесены показатели гемоглобина более 185 г/л (для мужчин) и более 165 г/л (для женщин), или другие доказательства увеличения объема циркулирующих эритроцитов (RCV), наличие мутации *JAK2*, или другие доказательства клональности гемопоэза. К малым — 3-линейная миелопролиферация в костном мозге, субнормальный уровень эритропоэтина и рост эндогенных эритроидных колоний в культуре. Для диагноза необходимо сочетание двух больших и одного малого или первого большого и двух малых критериев.

Наиболее достоверным показателем, максимально точно отражающим RCV, является масса циркулирующих эритроцитов (RCM), определяемая с помощью метки изотопом  $Cr^{51}$ . Это исследование желательно сочетать с измерением объема плазмы с помощью меченого  $I^{125}$  альбумина [10, 11]. Определение RCM было впервые включено в рекомендации PVSG (группа по изучению ИП) сначала для клинических исследований, а затем — как рекомендуемый метод при диагностике ИП [12]. Превышение уровня RCM > 25 % над референсным значением коррелирует с наличием мутации *JAK2* и наиболее точно отражает возрастание RCV. При ИП с абсолютным эритроцитозом объем плазмы не отличается от нормального, при вторичном (неклональном) абсолютном эритроцитозе — снижается. Авторы подчеркивают, что при наличии ожирения (избыток гиповаскулярной жировой ткани) результаты исследования менее точны.

Необходимо отметить, что определение RCM с использованием изотопной метки  $Cr^{51}$  — дорогостоящая процедура. Кроме того, она требует значительного времени и поэтому применяется только в крупных научных центрах. В качестве суррогатных показателей, отражающих RCV, используется уровень гемоглобина (Hb) и показатель гематокрита (Hct). Последний наиболее приближен к RCM. Однако этих показателей недостаточно для диагностики ИП. В целом 46 % (53/114) пациентов с установленным диагнозом ИП и увеличенным RCM имели уровень Hb, не отвечающий критериям ВОЗ, причем заболевание у 40 (75 %) из этих 53 пациентов со стойким тромбоцитозом может быть ошибочно классифицировано как ЭТ, если не будет определен уровень RCM. То же касается и гематокрита. По данным A. Alvarez-Larran и соавт. [13], почти у 30 % женщин с Hct < 0,52 % диагноз ИП не мог быть установлен без исследования RCM. Для дифференциальной диагностики ИП и ЭТ при значениях Hct 0,48–0,52 % авторы настоятельно рекомендуют использовать метод определения RCM с помощью изотопной метки.

Концентрация EPO в сыворотке также не является надежным диагностическим критерием. В 15 % случаев доказанной ИП его уровень был в пределах нормальных значений [14]. Аналогичные данные получены P.L. Johansson и соавт. [15]. В группе, включавшей 77 пациентов с ИП, 65 % мужчин и 37 % женщин не имели требуемого уровня Hb по критериям ВОЗ (2008) [16], в то время как было установлено значимое увеличение RCM  $Cr^{51}$ .

Диагностические критерии ВОЗ (2008) до опубликования не подвергались проспективной оценке. Публикация R.T. Silver и соавт. стала первым проспективным исследованием достоверности критериев ВОЗ для ИП [17]. В группе 30 больных ИП, установленной на ранних стадиях заболевания, ко времени диагностики критериям

ВОЗ не соответствовало 64,3 % пациентов по уровню Hb, 28,5 % — по уровню Hct и 28,5 % — по критериям Hb и Hct. Нормальный уровень EPO был у 20 % пациентов. Авторы делают вывод о том, что исследование RCM можно не проводить только при Hb > 185 г/л, Hct > 60 % у мужчин и Hb > 165 г/л, Hct > 56 % у женщин. Таким образом, Hb и Hct не являются достоверными маркерами увеличения RCV на ранних стадиях ИП. Интересно, что в отличие от PVSG [18] в критериях Британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH) [19, 20] рекомендуется для диагностики ИП использовать два основных показателя: гематокрит (пороговые значения: для мужчин — Hct > 0,52, для женщин — Hct > 0,48) и наличие мутации *JAK2*. В то же время указание на необходимость выполнения морфологического исследования материала, полученного при трепанобиопсии костного мозга, среди диагностических критериев отсутствует.

Таким образом, критерии диагностики ИП, включенные в классификацию ВОЗ (2008), обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью и нуждаются в пересмотре. В новую редакцию классификации (2016) предлагается внести ряд изменений: снизить порог показателей Hb и Hct, включить в перечень больших критериев морфологические признаки ИП по трепанобиопсии костного мозга, уменьшить количество малых критериев (табл. 1). Трепанобиопсия костного мозга может не выполняться при высоких уровнях гемоглобина и гематокрита (например, уровень гемоглобина, рекомендованный в ныне действующей классификации 2008 г.).

**КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА**

На протяжении многих лет, начиная с создания в 1967 г. группы по изучению ИП (PVSG) [18], уточнялись клини-

**Таблица 1.** Сопоставление критериев диагностики истинной полицитемии в классификации ВОЗ (2008) и предложенных изменений в новой редакции классификации ВОЗ (2016) (цит. по [31])

Редакция 2008 г.	Редакция 2016 г.
<p><b>Большие критерии</b></p> <p>1. Hb: &gt; 185 г/л (для мужчин) &gt; 165 г/л (для женщин) или другие доказательства увеличения RCV)</p> <p>2. Наличие мутации <i>JAK2</i> V617F или <i>JAK2</i> в экзоне 12</p>	<p><b>Большие критерии</b></p> <p>1. Hb: &gt; 165 г/л (для мужчин) &gt; 160 г/л (для женщин) или Hct: &gt; 49 % (для мужчин) &gt; 48 % (для женщин)</p> <p>2. В костном мозге 3-линейная миелопролиферация с полиморфными мегакариоцитами</p> <p>3. Наличие мутации <i>JAK2</i></p>
<p><b>Малые критерии</b></p> <p>1. В костном мозге 3-линейная миелопролиферация</p> <p>2. Субнормальный уровень EPO</p> <p>3. Рост эндогенных эритроидных колоний в культуре</p>	<p><b>Малые критерии</b></p> <p>1. Субнормальный уровень EPO</p>
<p><b>ПРИМЕЧАНИЕ.</b> Для установления диагноза ИП необходимо 2 больших и 1 малый критерий или первый большой и 2 малых критерия.</p>	<p><b>ПРИМЕЧАНИЕ.</b> Для установления диагноза ИП необходимо 3 больших критерия или первые 2 больших и 1 малый критерий. При Hb &gt; 185 г/л, Hct 55,5 % у мужчин и Hb &gt; 165 г/л, Hct 49,5 % у женщин допускается невыполнение трепанобиопсии костного мозга.</p>

ческие и лабораторные диагностические критерии ИП. Результаты исследования трепанобиоптата костного мозга не рассматривались как критерий диагностики ИП в публикациях PVSG, а также BCSH [19–21]. Анализ гистологических характеристик костного мозга в ранних публикациях не представлен. В классификации ВОЗ (2008) исследование трепанобиоптата костного мозга было включено в малые критерии диагностики заболевания. В последнее время разрабатывается новая терминология и субклассификация клинических форм ИП. В основе этой работы лежит опыт сопоставления клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов с ИП. Морфологическая субклассификация ИП еще не устоялась, и мы приводим ее характеристику в соответствии с накопленным в 2 научных центрах опытом диагностической работы с учетом клинико-морфологических сопоставлений.

Среди **клинических форм** ИП в настоящее время выделяют (табл. 2):

- 1) маскированную (латентную/продромальную);
- 2) классическую (развернутую);
- 3) ИП с прогрессированием/трансформацией в миелофиброз.

Термин «маскированная полицитемия» появился давно. С 1990-х годов он использовался как собирательное понятие для диагностически трудных случаев ИП, протекающей с тромбоцитозом, при анемии, состоявшихся кровотечениях или как синоним ранней либо латентной/продромальной формы [22–25]. В последние годы клиническое понятие маскированной ИП было расширено за счет включения в эту группу пациентов с тромбозами. Такие пациенты нередко имеют длительный анамнез с различными клиническими проявлениями, при этом диагноз ИП не устанавливается, главным образом по причине отсутствия диагностических уровней Hb и Hct. В связи с изложенным латентную/продромальную форму ИП в публикациях 2014–2015 гг. [26–31] предложено рассматривать в рамках более широкого понятия — «маскированная ИП».

Таким образом, маскированная ИП включает в себя раннюю форму (фазу, стадию), латентную форму (недиагностированную, длительно протекающую субклинически), а также ИП с манифестацией в виде тромбозов с соответствующими клиническими проявлениями (не латентно!).

**Таблица 2.** Сравнительная клиническая и морфологическая характеристика при различных формах истинной полицитемии

Клиническая форма	Морфологическая характеристика
Маскированная ИП	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Морфологические признаки классической ИП, но при ранних стадиях меньшая клеточность костного мозга или расширение 2 ростков миелопоэза с характерной морфологией и топографией мегакариоцитарного роста</li> <li>2. Морфологические признаки, имитирующие ЭТ</li> <li>3. Морфологическая картина при абдоминальных тромбозах</li> </ol>
Классическая (развернутая) ИП	Классическая морфологическая картина с расширением 3 ростков миелопоэза, соответствующей морфологией и топографией мегакариоцитарного роста
Трансформация в миелофиброз	Фиброз стромы, расширение гранулоцитарного роста с нейтрофилезом, пролиферация мегакариоцитов, расположенных преимущественно разрозненно, без формирования плотных кластеров, присутствуют крупные мегакариоциты со зрелой морфологией, гиперсегментированными ядрами

К ранним формам заболевания относят случаи ИП с высоким тромбоцитозом, наличие которого часто приводит к ошибочной диагностике ЭТ, особенно если гистологическое исследование костного мозга не выполнялось. Латентная ИП представляет собой обычно длительно протекающее заболевание, при этом диагностический уровень показателей гемограммы не достигается, клинические проявления отсутствуют. При ИП с тромбозами диагностический уровень показателей гемограммы также не регистрируется, но у пациентов, как правило, имеется длительный анамнез тромбозов и их осложнений с соответствующими клиническими проявлениями. Тромбозы преимущественно развиваются в венозном русле портальной системы, печеночных венах (синдром Бадда—Киари), мезентериальных сосудах, венах нижних конечностей. У части пациентов в анамнезе преобладают артериальные тромбозы: отмечаются инфаркты головного мозга, инфаркты миокарда, что в таких случаях является клиническим проявлением скрыто протекающей (недиагностированной) ИП.

Среди пациентов с маскированной клинической формой выделена группа с высоким уровнем лейкоцитоза, как правило, старше 65 лет, со сравнительно быстрой прогрессией/трансформацией в первичный миелофиброз. Это может быть связано с длительным латентным течением заболевания, однако предполагает необходимость исключения первичного миелофиброза.

Диагноз ИП может быть верифицирован при морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга. При высоких уровнях Hb и Hct этот метод рассматривается в качестве дополнительного, но при пограничных значениях показателей гемограммы он является важнейшим (и обязательным!) диагностическим инструментом.

Исследования патологической анатомии костного мозга при Ph-негативных МПЗ начались более 30 лет назад. Напомним, что в рекомендациях PVSG (а также BCSH) по диагностике ИП и ЭТ исследование трепанобиоптата костного мозга в списке обязательных процедур отсутствует. Трудности дифференциальной диагностики ЭТ и ранней стадии первичного миелофиброза хорошо известны и повлияли, в частности, в 2005 г. на оценку эффективности анагределида в клинических исследованиях этого препарата при ЭТ [32, 33]. При пересмотре препаратов с использованием критериев, включенных в классификацию ВОЗ 2008 г., около 30 % случаев, диагностированных первоначально как ЭТ, были реклассифицированы и отнесены к первичному миелофиброзу, префиброзной и ранней стадиям [34]. При ИП с высоким тромбоцитозом и невысоких значениях Hb и Hct в дебюте заболевания ошибочное установление диагноза ЭТ связано с появлением концепции «трансформации ЭТ в ИП», что при клинико-морфологическом сопоставлении в динамике оказалось дебютом ИП с ЭТ-подобными признаками [25]. Принимая во внимание высокий риск тромбозов при ИП, неодинаковую продолжительность жизни и различия в терапевтической тактике, крайне важно в дебюте заболевания провести дифференциальную диагностику между ИП и ЭТ. Учитывая морфологические признаки лечебного патоморфоза мегакариоцитарного роста в процессе терапии, дифференциальную диагностику между ИП и ЭТ следует проводить до начала терапии гидроксимочевинной или интерфероном- $\alpha 2b$ .

В течение последних 10 лет разработаны признаки дифференциальной диагностики вторичного эритроцитоза и ИП, в т. ч. характеристика стромальных изменений. С нашей точки зрения, и мы подчеркивали это в предыдущих публикациях [35], морфологическая характеристика мегакариоцитарного ростка (пролиферация, признаки атипии и особенности гистоархитектоники) является определяющим не только при дифференциальной диагностике внутри группы Rh-негативных МПЗ, но и при дифференциальной диагностике со вторичной (реактивной, неклональной) полицитемией (син.: псевдополицитемия, вторичный эритроцитоз).

При исследовании трепанобиоптатов костного мозга пациентов с диагнозом направления «хроническое миелопролиферативное заболевание» (пациенты ГНЦ и консультативный материал) по данным патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ МЗ РФ истинная полицитемия является наиболее часто встречающейся нозологической формой в группе Rh-негативных МПЗ. Диагноз ИП установлен в 2014 г. у 47 % пациентов с Rh-негативными МПЗ. В эту группу включена преполицитемическая стадия ИП; диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2008) с учетом клиничко-лабораторных данных в динамике (неопубликованные данные).

При исследовании трепанобиоптатов костного мозга продемонстрирована устойчивость и воспроизводимость морфологических признаков ИП при ранней стадии (в настоящее время — клиническая форма маскированной ИП) и классической (развернутой) стадии [31, 36, 37]. Это дает возможность улучшить диагностику ИП путем снижения референсного значения уровней Hb и Hct в новой редакции классификации ВОЗ (2016).

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

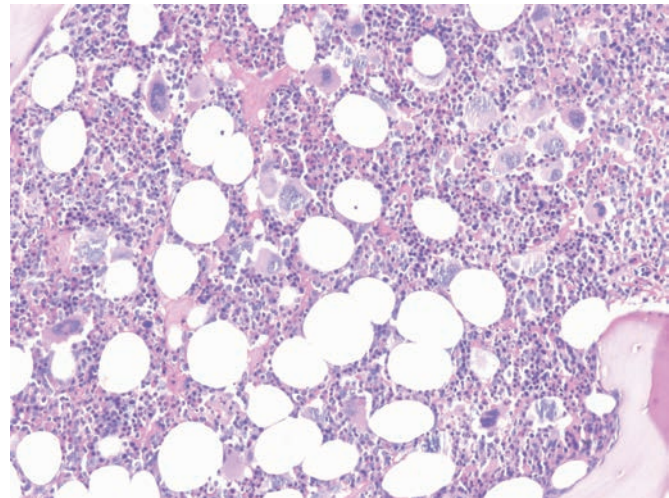
**I. Маскированная ИП** (диагноз устанавливается при обязательном предоставлении клинических данных с учетом показателей гемограммы в динамике) разнообразна по своим клиническим характеристикам и отличается гетерогенностью морфологической картины.

1. Ранняя стадия (син.: преполицитемическая, продромальная/индолентная, латентная стадия ИП, маскированная полицитемия) имеет идентичные морфологические признаки с классической (син.: развернутой) ИП.

Морфологическая картина характеризуется расширением всех 3 ростков миелопоэза с пролиферацией и слабо или умеренно выраженной атипией и полиморфизмом (размер, структура) клеточных элементов мегакариоцитарного ростка, разной степенью омоложения и расширением эритроидного и гранулоцитарного ростков. Могут присутствовать лимфоидные очажки реактивного характера. Синусы умеренно расширены, полнокровны. Клеточность кроветворной ткани вариабельна, как правило, превышает возрастную норму (рис. 1).

Морфологические варианты:

- В ряде случаев расширены 2 ростка: мегакариоцитарный и эритроидный. При наличии ретикулинового фиброза (MF-1) необходимо проводить дифференциальную диагностику ранней стадии ИП с ранней стадией первичного миелофиброза. Ведущие дифференциальные признаки — морфология и топография мегакариоцитарного ростка: при ИП отсутствует



**Рис. 1.** Истинная полицитемия. Мужчина, 38 лет. Гиперклеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг с гиперплазией 3 ростков миелопоэза. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

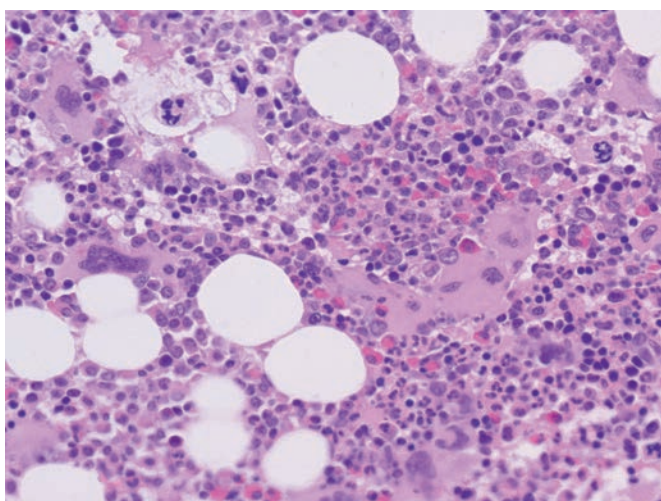
**Fig. 1.** Polycythemia vera. Man, 38 years old. Bone marrow hypercellularity (as compared to age-specific normal limits) with hyperplasia of three myelopoiesis lineages. Hematoxylin and eosin stain, ×200

гиперхромия ядер и кластеризация мегакариоцитов, нет тенденции к их паратрабекулярному расположению; клетки полиморфны по размеру, преобладают крупные клетки со зрелой морфологией. В ряде случаев целесообразно отнести данную морфологическую картину к МПЗ, неклассифицируемому, с рекомендацией динамического наблюдения и повторной трепанобиопсии для уточнения нозологической принадлежности опухоли (до начала терапии!).

- Ранняя стадия ИП иногда имеет признаки ЭТ, с преобладанием крупных и гигантских форм мегакариоцитов с гиперсегментированными ядрами (> 6 долек), с глубокими инвагинациями со зрелой морфологией — широкой эозинофильной цитоплазмой (рис. 2 и 3). Такая картина ранее интерпретировалась как морфологический субстрат ЭТ, что послужило основой для концепции трансформации ЭТ в ИП.

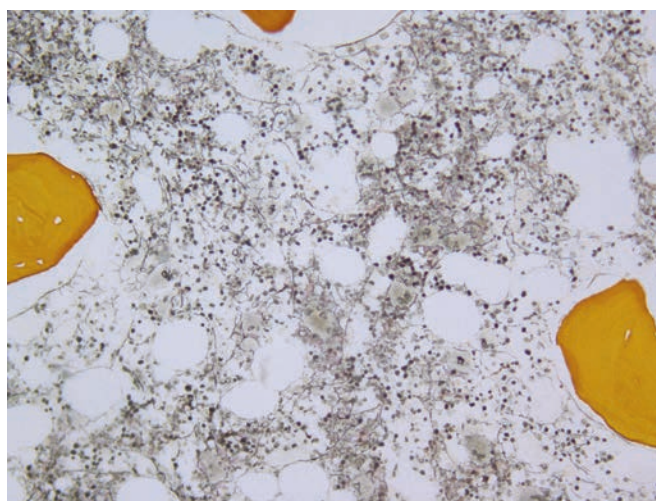
2. ИП у пациентов с тромбозами (или длительным анамнезом портальной гипертензии: синдром Бадда—Киари, тромбозы сосудов портальной системы). В гемограмме отсутствует повышение уровня Hb или Hct, нередко в связи с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии, отмечается анемия. Расширение эритроидного ростка в данном случае может быть обусловлено как предшествующим кровотечением, так и субстратом, соответствующим ИП. Комплекс морфологических признаков, расширение 3 ростков миелопоэза, гиперклеточность кроветворной ткани, выраженная пролиферация и нередко более выраженная атипия мегакариоцитарного ростка являются определяющими для диагноза (рис. 4). Морфологические изменения при ИП, протекающей с абдоминальными тромбозами, нуждаются в детализации и уточнении при клиничко-морфологических сопоставлениях.

**II. Классическая (развернутая) ИП** характеризуются типичной для этой опухоли морфологической картиной (см. рис. 4).



**Рис. 2.** Истинная полицитемия. Женщина, 18 лет. Нормоклеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг. Мегакариоциты крупные и гигантские, со зрелой морфологией, гиперсегментированными гиперхромными ядрами, напоминающие почкующиеся ядра, с формированием рыхлого кластера (3 клетки). Эритроидный росток омоложен. Синус немного расширен, выполнен кровью, в его просвете клетки гранулоцитарного и эритроидного ростков. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

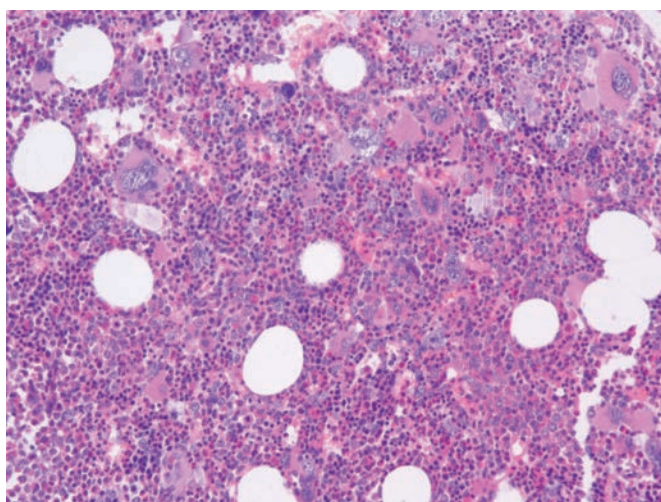
**Fig. 2.** Polycythemia vera. Woman, 18 years old. Normocellular bone marrow (as compared to age-specific normal limits). Large and giant megakaryocytes with mature morphology and hypersegmented hyperchromatic nuclei resembling budding nuclei, with formation of a loose cluster (3 cells). The erythroid lineage is rejuvenated. The sinus is slightly dilated and plethoric; there are granulocyte and erythroid lineage cells in its lumen. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 3.** Истинная полицитемия, ранняя стадия. Женщина, 18 лет. Степень ретикулинового фиброза MF-0. Окраска по Гомори,  $\times 100$

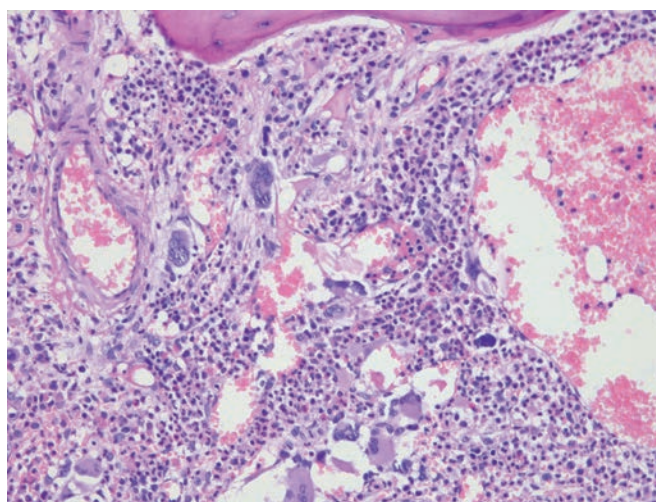
**Fig. 3.** Polycythemia vera, early stage. Woman, 18 years old. Reticulin fibrosis degree is MF-0. Gomori stain,  $\times 100$

**III. Фаза трансформации в миелофиброз.** Иногда может диагностироваться при первом исследовании, при длительно скрыто протекающей полицитемии — прогрессия/трансформация маскированной полицитемии (рис. 5). Морфологическая картина на стадиях трансформации различная. При сохраняющейся гипер-



**Рис. 4.** Истинная полицитемия, маскированная клиническая форма, протекающая с тромбозом венных сосудов портальной системы. Мужчина, 24 года. Гиперклеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг с гиперплазией 3 ростков миелопоэза. Эритроидный и гранулоцитарный ростки омоложены. Мегакариоциты полиморфны, со зрелой морфологией. Гемограмма: Hb — 147 г/л, эритроциты —  $5,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $17 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $688 \times 10^9/л$ . Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 4.** Polycythemia vera, masked clinical form with thrombosis of portal system veins. Man, 24 years old. Bone marrow hypercellularity (as compared to age-specific normal limits) with hyperplasia of three myelopoiesis lineages. The erythroid and granulocyte lineage is rejuvenated. Megakaryocytes are polymorphous, with mature morphology. Hemogram: Hb = 14.7 g/dL, RBC =  $5.4 \times 10^{12}/L$ , WBC =  $17 \times 10^9/L$ , platelets =  $688 \times 10^9/L$ . Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$



**Рис. 5.** Трансформация истинной полицитемии (с 2009 г.) в постполицитемический миелофиброз. Женщина, 69 лет. Гиперклеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг. Клеточные элементы расположены рыхло. Гранулоцитарный росток расширен, с преобладанием зрелых форм, много эозинофильных гранулоцитов. Мегакариоциты полиморфны по размеру, отдельные — крупного размера с гиперсегментированными ядрами, не формируют плотных кластеров. Синусы расширены, полнокровны, в их просвете мегакариоциты с атипией ядер. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 5.** Transformation of polycythemia vera (since 2009) to post-polycythemia vera myelofibrosis. Female patient, 69 years old. Bone marrow hypercellularity (as compared to age-specific normal limits). Cellular elements are friable. The granulocytic lineage is enlarged; mature cells prevail; there are many eosinophilic leukocytes. Megakaryocytes demonstrate the variety of sizes; some of them are large, with hypersegmented nuclei; they do not form dense clusters. Sinusoids are dilated and plethoric; there megakaryocytes with nuclear atypia in their lumen. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$

клеточности костного мозга отмечается расширение гранулоцитарного ростка с выраженным зрелым пулом, эозинофилией, наблюдается очаговая тенденция к кластеризации мегакариоцитов с уменьшением их размеров, появлением гиполобулярности и гиперхромии ядер. Как правило, среди клеток мегакариоцитопоза присутствуют крупные формы с гиперсегментированными ядрами. Клеточные элементы расположены рыхло, в виде «цугов», что является косвенным отражением фиброза стромы и визуализируется при окраске ретикулиновых волокон по Гомори. Необходимо учитывать предшествующую терапию гидроксимочевинной, поскольку она приводит к уменьшению размера мегакариоцитов, гиперхромии и гиполобулярности — возникают изменения морфологии клеток мегакариоцитопоза с чертами дисплазии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди клинических форм ИП в настоящее время можно выделить маскированную ИП, классическую (развернутую) ИП и фазу трансформации в миелофиброз. Наибольшие трудности при диагностике представляет маскированная ИП. Она клинически гетерогенна и включает в себя следующие варианты: 1) с начальными проявлениями заболевания с высоким тромбоцитозом, что клинически и морфологически может имитировать ЭТ; 2) с длительным латентным течением заболевания; 3) с тромбозами в качестве клинической манифестации; 4) с высоким уровнем лейкоцитоза со сравнительно быстрой трансформацией в миелофиброз. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, которые позволят исключить из этой группы пациентов с первичным миелофиброзом с нетипичной лабораторной манифестацией — эритроцитозом в дебюте заболевания.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина является членом редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовала в рецензировании рукописи.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

НИР по государственному заданию «Изучение молекулярных, цитогенетических, морфологических основ заболеваний системы крови с целью выявления молекулярно-биологических маркеров, улучшения диагностики, адекватного подбора дифференциальной терапии и мониторинга заболевания». Раздел: «Мутации в генах JAK2, MPL, CALR, FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , CSF3R, TET2, SF3B1 при миелодиспластических, миелолифферативных (МДС/МПЗ) и Ph-негативных неоплазиях: связь с клиническими особенностями и патоморфологией».

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.М. Ковригина, В.В. Байков.  
**Сбор, анализ данных:** А.М. Ковригина, В.В. Байков.  
**Подготовка рукописи:** А.М. Ковригина, В.В. Байков.  
**Окончательное одобрение рукописи:** А.М. Ковригина, В.В. Байков.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e366. doi: 10.1038/bcj.2015.95.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1779–90. doi: 10.1056/nejmoa051113.
3. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7(4):387–97. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.
4. Chloe J, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005;434(7037):1144–8. doi: 10.1038/nature03546.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet.* 2005;365(9464):1054–61. doi: 10.1016/s0140-6736(05)71142-9.
6. Wang YL, Vandris K, Jones A, et al. JAK2 Mutations are present in all cases of polycythemia vera. *Leukemia.* 2008;22(6):1289. doi: 10.1038/sj.leu.2405047.
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
9. Broseus J, Park JH, Carillo S, et al. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood.* 2014;124(26):3964–6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583161.
10. Fairbanks VF, Klee GG, Wiseman GA, et al. Measurement of Blood volume and Red Cell Mass: re-examination of 51Cr and 125I methods. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22(15):169–86. doi: 10.1006/bcmd.1996.0024.
11. Lorberboym M, Rahimi-Levene N, Lipszyc H, et al. Analysis of Red Cell Mass and Plasma Volume in Patients With Polycythemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:89–91.
12. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol.* 1999;36(1 Suppl 2):9–13.
13. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Angona A, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2012;97(11):1704–7. doi: 10.3324/haematol.2012.067348.
14. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(3):285–93. doi: 10.1002/ajh.23135.
15. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol.* 2005;129(5):701–5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05517.x.
16. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. Polycythemia vera. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 40–43.
17. Silver RT, Chow W, Orazi A, et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood.* 2013;122(11):1881–6. doi: 10.1182/blood-2013-06-508416.
18. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtman SM, et al. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the polycythemia vera study group. In: Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, eds. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders.* Philadelphia: WB Saunders; 1995. pp. 166–94.
19. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174–95. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
20. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2007;138(6):821–2. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06741.x.
21. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2008;30(6):447–59. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01102.x.
22. Shih LY, Lee CT. Identification of masked polycythemia vera from patients with idiopathic marked thrombocytosis by endogenous erythroid colony assay. *Blood.* 1994;83(3):744–8.
23. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Initial (latent) polycythaemia vera with thrombocytosis mimicking essential thrombocythaemia. *Acta Haematol.* 2005;113(4):213–9. doi: 10.1159/000084673.
24. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic impact of bone marrow histopathology in polycythemia vera (PV). *Histol Histopathol.* 2005;20:317–28.
25. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol.* 2010;85(1):62–9. doi: 10.1002/ajh.21543.
26. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol.* 2014;89(1):52–4. doi: 10.1002/ajh.23585.
27. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol.* 2014;89(6):588–90. doi: 10.1002/ajh.23694.

28. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia*. 2014;28(6):1191–5. doi: 10.1038/leu.2013.380.
29. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol*. 2014;89(2):199–202. doi: 10.1002/ajh.23617.
30. Chu D, Cho Y-U, Jang S, et al. Straightforward Identification of Masked Polycythemia Vera Based on Proposed Revision of World Health Organization Diagnostic Criteria for BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Ann Lab Med*. 2015;35(6):651–3. doi: 10.3343/alm.2015.35.6.651.
31. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015;5(8):e337. doi: 10.1038/bcj.2015.64.
32. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33–45.
33. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720–8. doi: 10.1182/blood-2012-07-443770.
34. Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol*. 2003;82(3):148–52.
35. Ковригина А.М., Байков В.В. Патоморфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза. Учебное пособие для врачей-патологоанатомов. М., 2014. 64 с.  
[Kovrigina AM, Baikov VV. Patomorfologicheskaya differentsial'naya diagnostika pervichnogo mielofibroza. Uchebnoe posobie dlya vrachei-patologoanatomov. (Pathomorphological differential diagnosis of primary myelofibrosis. Manual for pathologists.) Moscow; 2014. 64 p. (In Russ)]
36. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. The value of bone marrow histology in differentiating between early stage polycythemia vera and secondary (reactive) polycythemia. *Haematologica*. 2001;86(4):368–74.
37. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, et al. The Significance of Bone Marrow Biopsy and JAK2<sup>V617F</sup> Mutation in the Differential Diagnosis Between the "Early" Prepolycythemic Phase of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):336–42. doi: 10.1309/6BQ5K8LHVYAKUAF4.

