

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЦИТОЗ ИЛИ ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ В ПАЛИТРЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ГДЕ ГРАНЬ?

Емельянова В.А.^{1,2}, Матющенко С.В.^{1,2}, Расевич Т.Г.^{1,2}, Левченко В.А.¹

¹ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, e-mail: guzamokb@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Ревматические заболевания могут сопровождаться возникновением миелопролиферативных заболеваний или, наоборот, развиваться у больных с имеющимися миелопролиферативными нарушениями. Цель работы: демонстрация клинического случая эссенциальной тромбоцитемии под маской перманентного тромбоцитоза у пациентки с ревматоидным артритом. Авторы приводят клиническое наблюдение пациентки с диагнозом «ревматоидный артрит», которая находилась под наблюдением врача-гематолога с тромбоцитозом, предшествующим дебюту артрита. Первоначальный диагностический поиск причин данного состояния отвергал вероятность миелопролиферативного процесса и расценивался лечащим доктором, как гематологическое проявление ревматоидного артрита. Однако отсутствие нормализации показателей белого ростка кроветворения по прошествии пяти лет на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами, в частности метотрексатом и лефлунамидом, обусловило необходимость повторной диагностики возможной гематологической проблемы. Обнаруженная мутация гена JAK2 V617F, а также характерные гистологические характеристики трепанобиоптата позволили выявить эссенциальную тромбоцитемию. Пациентке назначена терапия гидроксикарбамидом и пересмотрена терапия ревматоидного артрита в пользу таргетной синтетической терапии. Заключение: описание данного клинического случая определяет необходимость соблюдения осторожности в отношении миелопролиферативного заболевания у пациента с резистентным к терапии тромбоцитозом на фоне ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тромбоцитоз, эссенциальная тромбоцитемия, мутация JAK2V617F, таргетная синтетическая терапия.

SYMPTOMATIC THROMBOCYTOSIS OR ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA IN THE PALETTE OF RHEUMATOID ARTHRITIS: WHERE IS THE LINE?

Emelyanova V.A.^{1,2}, Matyushchenko S.V.^{1,2}, Rasevich T.G.^{1,2}, Levchenko V.A.¹

¹State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Alexandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, Astrakhan, e-mail: guzamokb@gmail.com;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

Rheumatic diseases may be accompanied by the development of myeloproliferative disorders or, conversely, may occur in patients with pre-existing myeloproliferative abnormalities. The aim of this study is to demonstrate a clinical case of essential thrombocythemia masquerading as persistent thrombocytosis in a patient with rheumatoid arthritis. The authors present a clinical case of a patient diagnosed with 'rheumatoid arthritis' who was under the hematologist's care with thrombocytosis preceding the onset of arthritis. Initial diagnostic investigations ruled out the possibility of a myeloproliferative process and were interpreted by the treating doctor as a hematological manifestation of rheumatoid arthritis. However, the lack of normalization of white blood cell counts after five years of therapy with basic anti-inflammatory drugs, including methotrexate and leflunomide, necessitated a reevaluation for a possible hematological issue. The discovery of the JAK2 V617F gene mutation, along with characteristic histological features of the trepanobiopsy, allowed the identification of essential thrombocythemia. The patient was prescribed hydroxycarbamide therapy, and the rheumatoid arthritis treatment was revised in favor of targeted synthetic therapy. Conclusion: the description of this clinical case underscores the importance of maintaining vigilance regarding myeloproliferative disorders in patients with therapy-resistant thrombocytosis in the context of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, thrombocytosis, essential thrombocythemia, JAK2 V617F mutation, synthetic targeted therapy.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное заболевание, основным проявлением которого является хронический синовит и деструкция хрящевой и костной

ткани [1].

Ревматоидный артрит характеризуется поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и внутренних органов в связи с гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов, потенцирующих системную воспалительную реакцию.

Одним из частых проявлений заболевания является тромбоцитоз [2].

Активированные тромбоциты под действием фосфатидилсерина высвобождают большое количество микровезикул, обладающих прокоагулянтной активностью [3]. Хемокины тромбоцитов в полости сустава индуцируют неоангиогенез и формирование паннуса, а их взаимодействие с лейкоцитами приводит к деструкции хрящевой ткани. Противовоспалительная терапия способна снизить число активированных тромбоцитов [4].

Гиперсекреция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, -6, -8, фактор некроза опухоли альфа, факторов роста и антител провоцирует активное созревание тромбоцитов в костном мозге [5].

Общеизвестно, что тромбоцитоз при РА ассоциирован с повышением лабораторных острофазовых маркеров воспаления: уровней СОЭ, СРБ, синтезом ревматоидного фактора, лейкоцитозом и др. [4].

О роли тромбоцитоза в оценке активности ревматоидного артрита свидетельствуют и зарубежные авторы. Так, в исследовании Khaled S.A.A., Nasr Eldin E. и др. была предложена новая шкала оценки активности ревматоидного артрита на основании определения среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов, а также уровней СОЭ и СРБ [6].

Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду могут атаковать в качестве органа-мишени костный мозг, таким образом аутоиммунные механизмы могут провоцировать развитие первичного миелофиброза. Нередки случаи развития миелопролиферативного заболевания у пациента с ревматологической патологией, так же как и возможно развитие последней при первичном миелопролиферативном процессе. К хроническим негативным по филадельфийской хромосоме миелопролиферативным заболеваниям относятся: первичный миелофиброз, истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) [7]. В здоровом организме гемопэтические факторы роста, воздействуя на рецепторы клеток-предшественниц, активируют тирозинкиназы. При миелопролиферативных заболеваниях мутация тирозинкиназ приводит к нарушению механизма физиологического контроля кроветворения и, как следствие, к пролиферации и выживанию клеток-предшественниц [8].

В патогенезе ревматоидного артрита и миелопролиферативных заболеваний наблюдаются схожие механизмы на уровне передачи сигнала между белками клеточных рецепторов, JAK-киназами и активаторами белков транскрипции STAT. Данный путь

участвует в инициации и подавлении воспаления. В развитии ревматоидного артрита главенствующую роль играет физиологическая активация пути JAK/STAT посредством воздействия провоспалительных цитокинов на рецепторы иммунных клеток [9]. Помимо ревматоидного артрита, полиморфизм JAK2 и STAT3 ассоциирован с возникновением воспалительных заболеваний кишечника, псориаза, анкилозирующего спондилита и болезни Бехчета. Патологическая активация передачи сигналов JAK/STAT является особенностью миелопролиферативных заболеваний. Воздействие лигандов, в частности интерлейкинов, интерферонов или эритропоэтинов, на рецепторы клеток-предшественниц приводит к фосфорилированию JAK-киназ, последующему фосфорилированию тирозина и связыванию белков семейства STAT. Активированные STAT, образуя димеры, перемещаются к ядру и вызывают транскрипцию генов, что способствует пролиферации и дифференцировке клеток-предшественниц [10]. Киназа JAK-3 экспрессируется в основном гемопоэтическими клетками, определяя их развитие, в то время как киназы JAK-1, JAK-2 и TYK-2 экспрессируются всеми клетками организма. Одной из причин иммунодефицитов является мутация JAK3 и TYK2.

Чрезмерное фосфорилирование STAT5 и STAT3 приводит к истинной полицитемии; повышенное фосфорилирование STAT3, но пониженное STAT5 отмечается при эссенциальной тромбоцитемии, а пониженное фосфорилирование как STAT5, так и STAT3 характеризует миелофиброз. Гиперактивация пути JAK-STAT вызывает значительные биологические изменения в мегакариоцитах и тромбоцитах, которые могут способствовать повышенному риску тромбообразования.

В 2005 г. была обнаружена точечная соматическая мутация экзона 14 гена киназы JAK-2 (мутация JAK2V617F), что послужило прорывом в первичной и дифференциальной диагностике миелопролиферативных заболеваний. Данная мутация отмечалась в гемопоэтических клетках-предшественниках, что влекло за собой бесконтрольное расширение миелоидных линий. Было установлено, что более чем в 90% случаев мутация гена JAK-2 в 14-м экзоне V617F и в небольшом проценте случаев мутация в 12-м экзоне наблюдалась у пациентов с истинной полицитемией. Аналогичная мутация гена JAK-2 V617F была обнаружена при эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе – у 55% и 45-68% пациентов соответственно. Стоит отметить, что для данных заболеваний мутация в 12-м экзоне гена JAK-2 не характерна [8].

Эссенциальная тромбоцитемия – наиболее редкая из группы миелопролиферативных заболеваний аномалия системы кроветворения. Точных данных о распространенности этой нозологии на территории Российской Федерации нет, в то время как зарубежные реестры приводят приблизительные цифры заболеваемости: 1,5-2,53 на 100 000 населения [11].

Представляем клинический случай, являющийся редким примером ассоциации

ревматоидного артрита и эссенциальной тромбоцитемии.

Цель исследования: демонстрация клинического случая эссенциальной тромбоцитемии под маской перманентного тромбоцитоза у пациента с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Пациентка И., 46 лет, находится под наблюдением врача ревматолога с 2020 г. Манифестация заболевания с артрита правого коленного сустава, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей. Обследована: АЦЦП 2620 AU/ml (реф. значения – менее 12), ревматоидный фактор (РФ) не обнаружен. Выставлен диагноз «Серонегативный ревматоидный артрит (РФ-, АЦЦП+), умеренная активность, DAS 28 5,2, развернутая стадия, неэрозивный (рентгенологическая стадия 1) ФК 2», установленный согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. Инициирована терапия метотрексатом 15 мг в неделю. На фоне проводимой терапии достигнута низкая активность заболевания, в связи с чем выполнена эскалация дозы метотрексата до 20 мг в неделю. С декабря 2022 г. ввиду выраженной диспепсии произведено переключение на лефлунамид 20 мг в сутки, на фоне приема которого пациентка отмечала частые ОРВИ. За весь период терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) выраженного суставного синдрома не наблюдалось, однако потребность в частом приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) сохранялась и наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика (появление эрозий в области головок 4-х, 5-х пястных костей), несмотря на отсутствие повышения острофазовых маркеров воспаления.

Таким образом, был выставлен окончательный диагноз: «Серонегативный ревматоидный артрит, РФ-, АЦЦП+, развернутая стадия, активность умеренная, DAS 28 4,1, эрозивный (рентгенологическая стадия 2) ФК 2 ВАШ 4».

Под наблюдением врача-гематолога пациентка находится с 2017 г., когда впервые стал регистрироваться умеренный тромбоцитоз (тромбоциты до 490 тыс./мкл). С 2020 г. тромбоцитоз до 600-887 тыс./мкл, мутация гена JAK2V617f не обнаружена. Тромбоцитоз, расцененный как проявление ревматоидного артрита, сохранялся, несмотря на постоянный прием БПВП. В октябре 2022 г. произведен повторный генетический анализ: мутация гена JAK-2 V617F 1,1-2,1%.

Общий анализ крови от ноября 2022 г.: гемоглобин 132 г/л, эритроциты 4.2 млн, тромбоциты 773 тыс./мкл, лейкоциты 7,0 тыс./мкл, нейтрофилы 59%, лимфоциты 33%, моноциты 7%. Ультразвуковое исследование селезенки от 01.06.2022 г.: 89x40 мм. Консультирована гематологом в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от декабря 2022 г., произведена трепанобиопсия.

Гистологическое исследование трепанобиоптата от 12.12.2023 г.: трепанобиоптат с

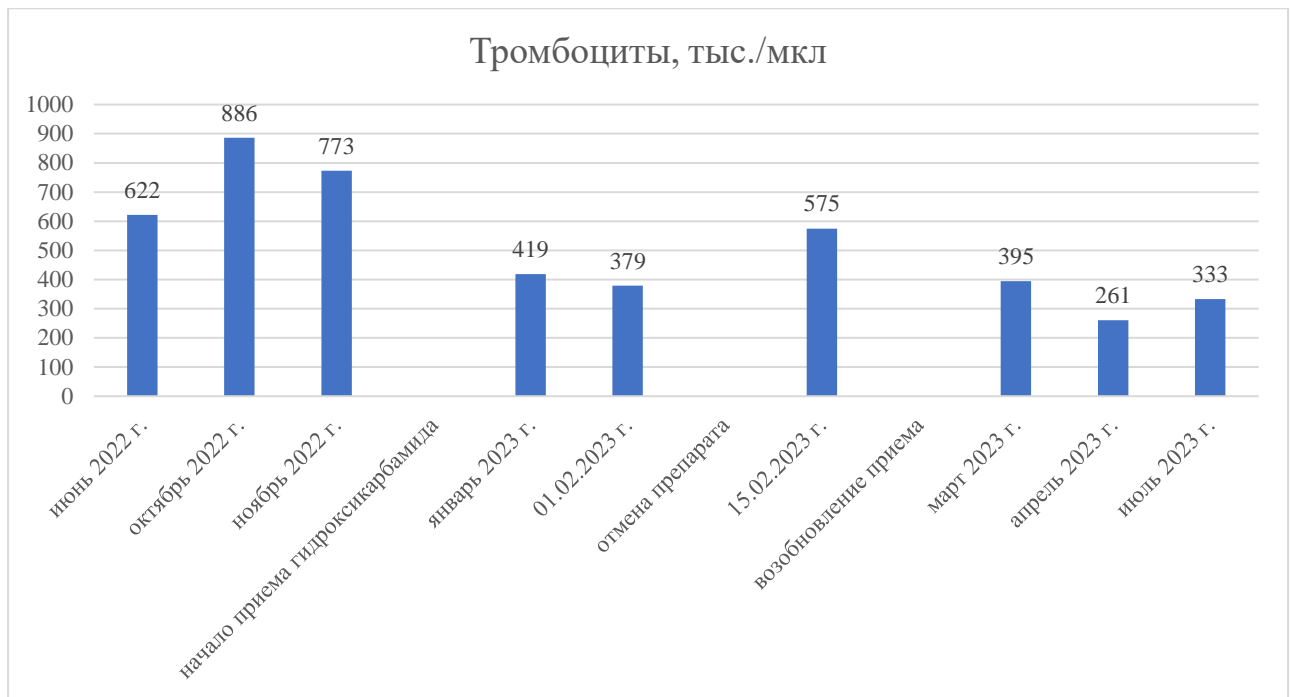
признаками неравномерной резорбции. В многочисленных широких костномозговых полостях определяется неравномерно расположенный костный мозг: участки пониженной клеточности сменяются участками повышенной клеточности. Гранулоцитарный росток расширен и представлен клеточными элементами на всех этапах дифференцировки с преобладанием зрелых форм, в умеренном количестве присутствуют эозинофильные формы. Эритроидный росток в достаточном количестве, эритрокарициты нормобластического типа. Отмечается пролиферация элементов мегакариоцитарного ростка. Мегакариоциты располагаются преимущественно разрозненно в виде единичных рыхлых кластеров до 4-6 клеток, межтрабекулярно, представлены клетками обычных и крупных размеров с выраженной атипией ядер, определяются безъядерные формы. Строма с гемorragиями. Синусы очагово расширены, полнокровны. Степень ретикулинового фиброза стромы при окраске по Gomori FM 1 на большом протяжении, с участками MF-2 менее 30%. Заключение: морфологическая картина характеризует лимфопролиферативное новообразование, неклассифицируемое (МПН-Н). На морфологическом уровне и при гистохимическом исследовании обнаружены признаки, обуславливающие необходимость проведения дифференциальной диагностики между эссенциальной тромбоцитемией и префиброзной стадией первичного миелофиброза.

Мутация гена JAK-2 V617F от 12.12.2022 г.: клетки с мутацией составляют 7% от общего числа клеток в препарате. Мутация 9 экзона гена CALR от 12.12.2022 г.: мутация не обнаружена. Мутация гена MPLW515L/K от 12.12.2022 г.: мутация не обнаружена. Показатели коагулограммы в норме.

Диагноз: «Миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия».

С середины декабря 2022 г. назначена терапия гидроксикарбамидом 500 мг/сут., тромбо-АСС 100 мг утром.

На представленной ниже диаграмме отражена динамика уровня тромбоцитов крови до и после назначения гидроксикарбамида (рис.).



Динамика показателей тромбоцитов крови до и после назначения гидроксикарбамида

Контроль ультразвуковой диагностики органов брюшной полости от января 2023 г.: селезенка 95x45 мм, печень не увеличена; от апреля 2023 г.: селезенка 99x44 мм, печень не увеличена.

В августе 2023 г. пациентка консультирована в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Был рекомендован перевод на терапию таргетными синтетическими препаратами (тофацитинибом) ввиду непереносимости нескольких БПВП и наличия миелопролиферативного заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Тромбоцитоз – одно из самых часто встречаемых гематологических феноменов ревматоидного артрита, поэтому при назначении терапии БПВП и глюкокортикостероидов закономерна нормализация показателей тромбоцитов крови. Сохранение упорного тромбоцитоза, резистентного к проводимой терапии у таких пациентов, является показанием для поиска миелопролиферативного процесса. В нашем клиническом случае миелопролиферативное заболевание было заподозрено достаточно рано, однако отсутствие маркеров эссенциального тромбоцитоза при первоначальном диагностическом поиске не является гарантом безопасности в дальнейшем.

По факту обнаружения мутации в гене JAK2V617F пациентка выразила убежденность в том, что причиной данной мутации послужил длительный прием метотрексата. Однако исследования зарубежных авторов опровергают это предположение.

Так, в работе Chinnaiya K., Lawson M.A. и соавторов было доказано, что в низких дозах

метотрексат действует как ингибитор передачи сигналов JAK/STAT *in vivo*, а также значительно редуцирует гематологические проявления и спленомегалию у мышинной модели миелопролиферативных заболеваний человека. Итальянские авторы Palandri F., Labate C. и соавторы также продемонстрировали схожие результаты после лечения метотрексатом у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ). В этих работах высказываются идеи использовать низкие дозы метотрексата в лечении МПЗ человека в качестве ингибитора JAK/STAT [12; 13].

Общность патогенеза МПЗ и РА на уровне патологической активации передачи сигналов JAK/STAT определила общность подходов к терапии этих состояний.

Ингибиторы JAK-киназ широко используются в практической медицине. Ингибитор JAK-1 и JAK-2 руксолитиниб зарегистрирован для лечения пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, первичным миелофиброзом и истинной полицитемией; ингибитор JAK-1 и JAK-2 барицитиниб – только для пациентов с ревматоидным артритом; ингибитор преимущественно JAK-1 и JAK-3 тофацитиниб применяется в лечении ревматоидного и псориатического артритов, а также язвенного колита; селективный ингибитор JAK-1 упадацитиниб предназначен для пациентов с ревматоидным, псориатическим артритами, а также спондилоартритами [14].

Как селективные, так и неселективные ингибиторы JAK инициируют идентичные гематологические феномены: снижение уровня нейтрофилов и лимфоцитов. Однако преимущественное ингибирование активности JAK-2, как в случае с барицитинибом и в меньшей степени упадацитинибом, приводит еще и к снижению эритропоэза, миелопоэза, активации функции тромбоцитов, т.е. тромбоцитозу, что обусловлено влиянием JAK-2 на синтез гемопоэтических цитокинов [15]. Терапия тофацитинибом демонстрировала, напротив, снижение уровня тромбоцитов крови.

Таким образом, выбор тофацитиниба в качестве дальнейшей терапии ревматоидного артрита у данной пациентки представляется перспективным с точки зрения потенциально позитивного влияния на уровень тромбоцитов наряду со специфическим влиянием гидроксикарбамида.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует важность динамического наблюдения пациентов с ревматоидным артритом и тромбоцитозом, резистентным к терапии у врача-гематолога, для своевременной диагностики миелопролиферативного заболевания. Тромбоцитоз, трактуемый проявлением активности ревматоидного артрита, требует усиления базисной противовоспалительной терапии. В случае наличия у пациента сопутствующей эссенциальной тромбоцитемии данная тактика является необоснованной и требует назначения

специфической терапии.

Список литературы

1. Юлдашева Г.Б. Ревматоидный артрит // Экономика и социум. 2023. № 4-1 (107). С. 1062-1065.
2. Зубкова Ж.В., Новикова И.А. Морфо-функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии. 2021. № 18 (2). С. 55-61. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-2-8.
3. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 3. С. 294-303. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-294-303.
4. Мазуров В.И., Мельников Е.С., Морозова К.П., Евграфова В.Э. Особенности течения ревматоидного артрита у пациентов с тромбоцитозом // Терапия. 2022. Т. 8. № 9 (61). С. 28-33. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.28-33.
5. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 3. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94.
6. Khaled-Khaled S.A.A., Nasr Eldin E., Makarem Y.S., Mahmoud H.F.F. Value of platelet distribution width and mean platelet volume in Disease Activity Score of rheumatoid arthritis // Journal of Inflammation Research. 2020. Vol. 13. P. 595–606. DOI: 10.2147/JIR.S265811.
7. Boddu P.C., Zeidan A.M. Myeloid disorders after autoimmune disease // Best Practice and Research Clinical Haematology. 2019. Vol. 32 (1). P. 74-88. DOI: 10.1016/j.beha.2019.02.002.
8. Baldini C., Moriconi F.R., Galimberti S., Libby P., De Caterina R. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms // European Heart Journal. 2021. Vol. 42 (42). P. 4389-4400. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab447.
9. Thomas S., Fisher K.H., Snowden J.A., Danson S.J., Brown S., Zeidler M.P. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor // PLoS One. 2015. Vol. 10 (7). P. e0130078. DOI: 10.1371/journal.pone.0130078.
10. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 1. С. 8-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
11. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И.С., Удальева В.Ю., Фоминых М.С.

Современные представления о диагностике и лечении эссенциальной тромбоцитемии // Вестник гематологии. 2014. Т. 10. № 1. С. 4-39. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.28-33.

12. Chinnaiya K., Lawson M.A., Thomas S., Haider M.T., Down J., Chantry A.D., Hughes D., Green A., Sayers J.R., Snowden J.A., Zeidler M.P. Low-dose methotrexate in myeloproliferative neoplasm models // Haematologica. 2017. Vol. 102 (9). P. e336-e339. DOI: 10.3324/haematol.2017.165738.

13. Palandri F., Labate C., Sabattini E., Catani L., Martino B. Low-dose methotrexate as treatment of myeloproliferative neoplasms: Proof of principle of clinical activity // American Journal of Hematology. 2016. Vol. 91 (8). P. E329–330. DOI: 10.1002/ajh.24406.

14. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 4. С. 116-123. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123.

15. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects // Drugs. 2017. Vol. 77 (5). P. 521-546. DOI: 10.1007/s40265-017-0701-9.