

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 12 (309) Декабрь 2020

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (309) 2020

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,  
образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Николай Пирцхалаишвили

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елене Гиоргадзе

### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,  
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогешашвили,  
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Тamar Зерекидзе, Ирина Квачадзе,  
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава,  
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,  
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze,

Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti,

Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board

7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor

Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91

995 (32) 253-70-58

Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.

3 PINE DRIVE SOUTH

ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Palamar O., Huk A., Okonskyi D., Teslenko D., Aksyonov R.</b> SURGICAL STRATEGY FOR LARGE EXTRACEREBRAL SUBTENTORIAL TUMORS.....	7
<b>Tatarchuk T., Dunaevskaya V., Tzerkovsky D., Zakharenko N.</b> PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PREMALIGNANT VULVAR DISEASES. FIRST EXPERIENCE OF THE METHOD APPLICATION IN UKRAINE .....	12
<b>Gabrighidze T., Mchedlishvili I., Zhizhilashvili A., Gamkrelidze A. Mebonia N.</b> TEMPORAL TRENDS OF CERVICAL CANCER MORTALITY IN GEORGIA, 2011-2018.....	17
<b>Rossokha Z., Fishchuk L., Sheyko L., Medvedieva N., Gorovenko N.</b> POSITIVE EFFECT OF BETAINE-ARGININE SUPPLEMENT ON IMPROVED HYPERHOMOCYSTEINEMIA TREATMENT IN MARRIED COUPLES .....	22
<b>Beridze B., Gogniashvili G.</b> MODERN METHODS IN OTORHINOLARYNGOLOGY: POWERED-SHAVER ADENOIDECTOMY.....	28
<b>Helei N., Kostenko E., Rusyn A., Helei V.</b> DENTAL STATUS FEATURES IN PATIENTS DURING ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY (TRANSCARPATHIAN ANTITUMOR CENTER EXPERIENCE).....	32
<b>Yarova S., Zabolotna I., Genzytska O., Yarov Yu., Makhnova A.</b> THE CORRELATION OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF ENAMEL AND ORAL FLUID IN PATIENTS WITH A WEDGE-SHAPED DEFECT AND INTACT TEETH.....	37
<b>Sikharulidze I., Chelidze K., Mamatsashvili I.</b> CARDIOVASCULAR EVENT ASSESSMENT IN PATIENTS WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE UNDERGOING DUAL ANTIPLATELET TREATMENT .....	43
<b>Fushtey I., Sid' E., Kulbachuk A., Solonynka G.</b> THE LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION AMONG PATIENTS WITH STEMI AFTER DIFFERENT TYPES OF TREATMENT STRATEGIES.....	46
<b>Kondratiuk V., Stakhova A., Hai O., Karmazina O., Karmazin Y.</b> EFFICACY OF SPIRONOLACTONE IN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION IN COMBINATION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	51
<b>Hotiur O., Boichuk V., Skoropad K., Vandzhura Y., Bacur M.</b> COMORBID CONDITION – DIABETES MELLITUS WITH CO-EXISTENT RAYNAUD’S SYNDROME IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS .....	59
<b>Kononets O., Karaiev T., Tkachenko O., Lichman L.</b> RENAL, HEPATIC AND IMMUNE FUNCTION INDICES IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY .....	64
<b>Solomonina N., Vacharadze K.</b> COMPLIANCE OF INITIALLY PRESCRIBED ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT REGIMENS WITH COMPLETE DRUG SUSCEPTIBILITY TEST RESULTS AND ITS ASSOCIATION WITH TREATMENT OUTCOMES IN GEORGIA (2015-2020) .....	72
<b>Fedorych P.</b> DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GENITAL INVASION CAUSED BY <i>TRICHOMONAS VAGINALIS</i> AND POSSIBLY OTHER RELATED SPECIES ( <i>PENTATRICHOMONAS HOMINIS</i> AND <i>TRICHOMONAS TENAX</i> ) IN PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCY .....	81
<b>Байдури С.А., Бекенова Ф.К., Рахимбекова Г.А., Абдуллина Б.К., Накыш А.Т.</b> КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ТРАНСФОРМАЦИИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА В ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ.....	86

<b>Adiyeva M., Aukenov N., Kazymov M., Shakhanova A., Massabayeva M.</b> LPL AND ADRB2 GENE POLYMORPHISMS: RELATIONSHIP WITH LIPIDS AND OBESITY IN KAZAKH ADOLESCENTS.....	94
<b>Ландина А.В., Никитенко В.Н., Острогляд А.В., Николаенко Т.Б., Телефонко Б.М.</b> ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛИЗМА И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПРЕСТУПНОСТИ В ОБЩЕСТВЕ (МЕДИКО-ПРАВОВЫЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ) .....	100
<b>Khoroshukha M., Bosenko A., Prysiazhniuk S., Tymchuk O., Nevedomsjka J.</b> INFLUENCE OF SEXUAL DIMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF THE LOGICAL THINKING FUNCTION IN YOUNG ATHLETES AGED 13–15 YEARS WITH DIFFERENT BLOOD GROUPS .....	108
<b>Конысбекова А.А.</b> АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В КАЗАХСТАНЕ ЗА 2012-2016 ГГ. ....	115
<b>Lezhava T., Jokhadze T., Monaselidze J., Buadze T., Gaiozishvili M., Sigua T.</b> EPIGENETIC MODIFICATION UNDER THE INFLUENCE OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON “AGED” HETEROCHROMATIN.....	120
<b>Goncharuk O., Savosko S., Petriv T., Tatarchuk M., Medvediev V., Tsymbaliuk V.</b> EPINEURIAL SUTURES, POLYETHYLENE GLYCOL HYDROGEL AND FIBRIN GLUE IN THE SCIATIC NERVE REPAIR IN RATS: FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL ASSESSMENTS IN EXPERIMENT .....	124
<b>Karumidze N., Bakuradze E., Modebadze I., Gogolauri T., Dzidziguri D.</b> PECULIARITIES OF ACTIVATION OF COMPENSATORY-ADAPTIVE PROCESSES IN ADULT RAT LIVER CAUSED BY UNILATERAL NEPHRECTOMY .....	131
<b>Tkachuk P., Savosko S., Strafun S., Kuchmenko O., Makarenko O., Mkhitaryan L., Drobotko T.</b> CORRELATION OF BLOOD BIOCHEMICAL INDICATORS WITH THE LEVEL OF KNEE JOINT DAMAGE IN THE MODEL OF THE POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS .....	135
<b>Bukia N., Butskhrikidze M., Svanidze M., Machavariani L., Jojua N.</b> POSSIBLE EFFECTS OF ELECTRIC-MAGNETIC STIMULATION ON HYPOTHALMIC-HYPOPHYSIAL-ADRENAL AXIS: BEHAVIOURAL STUDY .....	141
<b>Русин В.И., Чобей С.М., Русин А.В., Чернов П.В., Дутко А.А.</b> БИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕРМЕТИЧНОСТЬ, МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОДНОРЯДНОГО И ДВУХРЯДНОГО ТОЛСТОКИШЕЧНОГО ШВА .....	146
<b>Шолохова Н.А., Симоновская Х.Ю., Зайцева О.В., Ольхова Е.Б.</b> ЦИФРОВОЙ ТОМОСИНТЕЗ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В КОНТЕКСТЕ МИРОВОГО ОПЫТА (ОБЗОР) .....	152
<b>Bieliaieva O., Uvarkina O., Lysanets Yu., Morokhovets N., Honcharova Ye., Melaschenko M.</b> GERHARD HANSEN VS. ALBERT NEISSER: PRIORITY FOR THE INVENTION OF MYCOBACTERIUM LEPRAE AND PROBLEMS OF BIOETHICS .....	156
<b>Chitaladze T., Kazakhashvili N.</b> KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PERCEPTION AMONG PATIENTS TOWARDS CROSS-INFECTION CONTROL MEASURES IN DENTAL CLINICS IN GEORGIA BEFORE THE COVID-19 PANDEMIC.....	161
<b>Бровко Н.И., Симакова С.И., Комарницкий В.М., Сабадаш И.В., Шпенова П.Ю.</b> ЭВТАНАЗИЯ КАК СПОСОБ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА ЧЕЛОВЕКА НА ДОСТОЙНУЮ СМЕРТЬ.....	167
<b>Задыхайло Д.В., Милаш В.С., Яроцкий В.Л.</b> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЕФОРМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ В УСЛОВИЯХ ЕВРОИНТЕГРАЦИИ .....	172

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ТРАНСФОРМАЦИИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА В ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Рахимбекова Г.А., Абдуллина Б.К., Накыш А.Т.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Первичный миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз с миелоидной метаплазией, агногенная миелоидная метаплазия, сублейкемический миелоз) в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) относится к Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям [1,2,4-6,7,8,44,47].

Миелолиферативные заболевания (МПЗ) - клональные опухоли, которые возникают на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Хотя этиология МПЗ по сей день не выяснена, основной гипотезой патогенеза признана многоэтапность генетических перестроек, при которых предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной гемопоэтической клетки и приводящих к её злокачественной трансформации [1,2].

Помимо ПМФ, к МПЗ относят также истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и неклассифицируемые МПЗ, которые встречаются более чем у 98% пациентов.

В последние годы в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ достигнуты значительные успехи. Так, открытие мутации JAK2 V617F в 2005 г. способствовало пересмотру диагностических критериев МПЗ. Мутация JAK2 выявляется в 96% случаев при ИП, в 55% - при ЭТ и в 45-68% при ПМФ [9,11,26-28,34,35,54]. Высокая аллельная нагрузка JAK2 V617F ассоциирована с пожилым возрастом, повышенным уровнем гемоглобина, лейкоцитозом и тромбоцитопенией [12].

Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона [34]. У большинства (90%) больных ПМФ встречается точечная мутация в гене янускиназы (JAK) – перестройка JAK2 V617F рецептора эритропоэтина или в генах CALR и MPL (так называемые «водительские» мутации) [42,43,45,48,56]. Кроме мутаций JAK2 выявляются соматические мутации и в других генах (VPL, TET2, ASXL, CBL, LDH1/LDH2, LNK, EZH2, LKZFL/LKaros) – «пассажирские», однако они не являются специфичными и имеют вторичный генез в цепи генетических событий [9,52]. Следует отметить, что у пациентов с одной соматической мутацией JAK2, CALR или MPL прогноз более благоприятный, чем при наличии мутаций генов TP53 и TET2. Так, мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, низким содержанием гемоглобина и числа тромбоцитов [44,47]. Мутации гена CALR имеют более благоприятный прогноз в сравнении с теми больными ПМФ, кто имеет мутации JAK2 V617F или MPL W515K/L. Кроме того, мутации в любом из генов ASXL1, EZH2, LDH1/LDH2 и SRF2 при ПМФ определены как категория высокого молекулярного риска, предсказывающая худшую общую выживаемость (ОВ) больных [15,56]. Ключевым молекулярно-генетическим механизмом в возникновении болезни могут

быть активация JAK2-киназы и мутации в генах CALR или MPL, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации [9,21,28]. Известно, что лейкемические моноциты и мегакариоциты активно продуцируют множество цитокинов (TGF-beta, FGF, VEGF), избыток которых стимулирует фиброз, неопластогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего, в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов – одна из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации и миелофиброза.

Клиническая картина ПМФ тесно связана с его патогенезом и характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Чаще всего признаки заболевания обнаруживают случайно при исследовании периферической крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. На начальном этапе развития болезни происходит постепенное увеличение опухолевой массы. На протяжении первых лет заболевания основным проявлением является повышение риска развития тромбозов и тромбоэмболий на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза.

При длительном течении заболевания и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы опухолевой пролиферации и интоксикации, ассоциированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь с появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке, развитие кахексии [3,43,46,52].

Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации. Данный процесс завершается бластной трансформацией с развитием терминальной стадии заболевания - бластной фазы (БФ), которая наблюдается у 1-2,5% больных в течение первых 10 лет ПМФ и у 5-8% - при большей длительности заболевания [52,56].

Выделяют две фазы ПМФ, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ) и терминальную фазу бластной трансформации. БФ, наряду с опухолевой пролиферацией и интоксикацией, характеризуется наличием в периферической крови или в костном мозге 20% и более бластных клеток [45-47].

Наиболее характерными признаками ХФ являются изменения в гемограмме (лейкоэритроцитоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные поты).

После открытия патогенетической роли мутаций в генах JAK2 и CALR для диагностики ПМФ используются следующие критерии [35,44,57]:

*Большие критерии:*

1. Проплиферация и атипия мегакариоцитов, сопровождаемая ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом 2-й или 3-й степени.
2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других МПЗ.
3. Обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR, MPL или, при отсутствии этих мутаций, наличие другого клонального маркера.

*Малые критерии:*

1. Анемия, не вызванная сопутствующим заболеванием.
2. Лейкоцитоз  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ .
3. Пальпируемая селезенка (спленомегалия).
4. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы.

Для диагностики ПМФ необходимо наличие всех 3 больших критериев и, по крайней мере, одного малого критерия [36,41,53,58].

По данным трепанобиоптата в зависимости от степени выраженности фиброза костного мозга различают префиброзную и фиброзную стадии заболевания [17,24]. Трансформация префиброзной стадии в фиброзную наблюдается у 65% больных в течение 4,2 лет, трансформация в острый лейкоз отмечается в 5-30% случаев [16]. Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, однако более молодые пациенты могут жить дольше [1,36,41,53].

Для определения вероятной продолжительности жизни больных ПМФ существует Международная шкала оценки прогноза (International Prognostic Scoring System – IPSS, 2009 г.), которая включает факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных: возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации [12]. Для точной оценки индивидуального прогноза больному из вышеуказанных признаков присваивается по одному баллу. Оценка прогноза IPSS позволяет определить вероятную ОВ в момент установления диагноза и четыре группы риска: низкий, промежуточный-1, промежуточный-2 и высокий. В последующем (2010 г.) система IPSS была модифицирована с присвоением двух баллов вместо одного балла фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л и изменением классификации по группам риска соответственно баллам: 0 баллов – низкий риск; 1 или 2 балла – промежуточный-1; 3 или 4 – промежуточный-2; 5 или 6 баллов – высокий риск. Шкала именуется Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) и позволяет предсказывать риск бластной трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [22,29].

Анализ многоцентровых исследований показал, что достоверными факторами являются также зависимость от гемотрансфузий, тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и неблагоприятный кариотип [50]. Новая система стратификации, получившая название Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+) прогнозирует не только ОВ, но и время наступления бластной трансформации [14]. Согласно системе DIPSS+ учитываются следующие признаки: тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , зависимость от гемотрансфузий и неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, (17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23) [15,19,39,40]. Каждому признаку присваивается соответствующий балл и оценивается

прогностический риск: низкий (0 баллов), промежуточный-1 (1 балл), промежуточный-2 (2 балла), высокий (3 балла).

В 2014 г. разработана Международная мутационная прогностическая шкала Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS), которая также используется для определения как общей, так и быстро прогрессирующей выживаемости при ПМФ [18,49,50,52]. Данная шкала обладает самой высокой степенью прогнозирования выживаемости в сравнении с предыдущими шкалами. При обследовании больного для определения риска по шкале MIPSS достаточно сбора анамнеза и забора проб крови для молекулярно-генетического исследования.

Целью лечения больных ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При хронической фазе проводится либо циторедуктивная терапия, либо лечение с помощью интерферона в виде монотерапии или при комбинированном их использовании. В фазе бластного криза ПМФ – лечение по программам терапии острых лейкозов с учетом возраста и сопутствующих заболеваний.

С целью определения адаптированной терапии при ПМФ необходима стратификация больных с определением группы риска по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS [10,12,14,18,29,49,50]. Так, при низком и промежуточном-1 рисках применение агрессивных методов лечения сопряжено с большим числом побочных эффектов. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений оправдано только динамическое наблюдение и симптоматическое лечение в виде коррекции анемии и тромбоцитопении, купирования симптомов опухолевой интоксикации. Пациентам моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1-2 лет от начала заболевания можно рассматривать возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При быстро прогрессирующей спленомегалии показана циторедуктивная терапия гидроксимочевинной или интерферонами; при неэффективности стандартной цитостатической терапии применяются ингибиторы JAK2 (руксолитиниб) в течение 3-6 месяцев. Больным с промежуточным-2 и высоким риском по шкале DIPSS и DIPSS+, медиана общей выживаемости которых составляет 35 и 16 месяцев, соответственно, наиболее оправдано проведение алло-ТГСК [13,32,51]. Результаты алло-ТГСК зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так, 5-летняя ОВ после ТГСК у больных в группе низкого риска составляет 76%, в группе промежуточного-1 – 48%, промежуточного-2 и высокого – 38%, а у больных с трансформацией в ОМЛ 2-летняя ОВ составляет около 40% [6,20].

В последние два года для стратификации больных ПМФ предложены новые прогностические шкалы: MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS, в которые включены такие компоненты как мутации, кариотипы и уровни гемоглобина с учетом половой принадлежности [10,25,33,37,38,54].

Таким образом, факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются:

- группа риска по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS;
- наличие и степень выраженности симптомов опухолевой интоксикации и пролиферации (особенно спленомегалии);
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров для возможного выполнения аллогенной трансплантации костного мозга.

Следует отметить, что алло-ТГСК является эффективным методом лечения ПМФ, способствующим достижению полного гематологического, цитогенетического и молекулярно-генетического ответа. Однако, с учетом возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний, этот метод лечения применяется лишь у ограниченного числа пациентов. Поэтому основным методом лечения больных ПМФ остается медикаментозная терапия, позволяющая сдерживать прогрессирование заболевания. В хронической фазе ПМФ проводится циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом (гидреа), цитарабином (цитозар), которые назначаются в качестве монотерапии в малых дозах. Так, гидреа применяется в дозе 10-40 мг/кг/сут, цитозар – 10-20 мг/м<sup>2</sup>/сут 10-14 дней каждого месяца. Интерфероны (интрон А, роферон) применяются в режимах как монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками. С целью стимуляции эритропоэза и уменьшения необходимости в трансфузиях эритроцитов используются эритропоэстимулирующие средства (рекормон, эритроestim). Препараты применяются в стандартных дозах по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю или дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3-4 недели.

При лечении больных ПМФ применяются также глюкокортикоидные препараты, которые снижают секрецию цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани, что способствует уменьшению симптомов опухолевой интоксикации. Преднизолон назначается в дозе 0,5 мг/кг/сут или 15-30 мг/сут с постепенным уменьшением до минимально эффективной [1,3]. Для лечения больных ПМФ применяют также иммуномодуляторы, которые регулируют иммунную систему путем торможения активности цитокиновых сигнальных путей и блокируют ангиогенез. К ним относятся талидомид, леналидомид и другие. Так, например, леналидомид (ревлид) назначается в дозе 10-25 мг ежедневно в течение 21 дня 25-дневного цикла. Его комбинация с преднизолоном или дексаметазоном повышает эффективность лечения и снижает токсичность.

В последние годы применяется ингибитор янускиназ JAK2 руксолитиниб (Джакави) - препарат прицельного таргетного действия, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. Начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов 100-200x10<sup>9</sup>/л и 20 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов более 200x10<sup>9</sup>/л.

При массивной спленомегалии с синдромом гиперспленизма, компрессией внутренних органов и сосудов и недостаточном эффекте медикаментозной терапии, нарастающей кахексии показана спленэктомия [23,30]. Длительное увеличение размеров печени и селезенки с очагами экстрамедуллярного кроветворения нередко приводит к развитию портальной гипертензии, требующей хирургического вмешательства (наложение портальных анастомозов). При выраженной спленомегалии применяется также лучевая терапия [39,55]. Среди средств сопроводительной терапии чаще проводится компонентная гемотерапия (трансфузии эритроцитов и тромбоцитов), андрогены, дезагреганты.

*Приводим одно из наших наблюдений.* Больной Т., 53 года. В декабре 2012 года впервые стал отмечать тяжесть и болевые ощущения в левом подреберье, увеличение объема живота, потливость и общую слабость (рис. 1).

Обратился в поликлинику по месту жительства, где заподозрено миелопролиферативное заболевание, после чего пациент направлен в гематологический стационар. Из анамнеза выяснено, что пациент служил в ракетных войсках в Афганистане (1979-1980 гг.), перенес болезнь Боткина (1985 г.), злоупотреблял алкоголем и состоял на диспансерном учете у гастроэнтеролога с диагнозом: цирроз печени, класс «В» по Чайлд-Пью. Осмотр показал состояние больного средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные, геморрагий нет. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологии не выявлено. Живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии. Периферических отеков не имеется.

В общем анализе крови (ОАК) от 01.01.2013: гемоглобин - 89 г/л; эритроциты - 3,36x10<sup>12</sup>/л; лейкоциты - 23,1x10<sup>9</sup>/л;

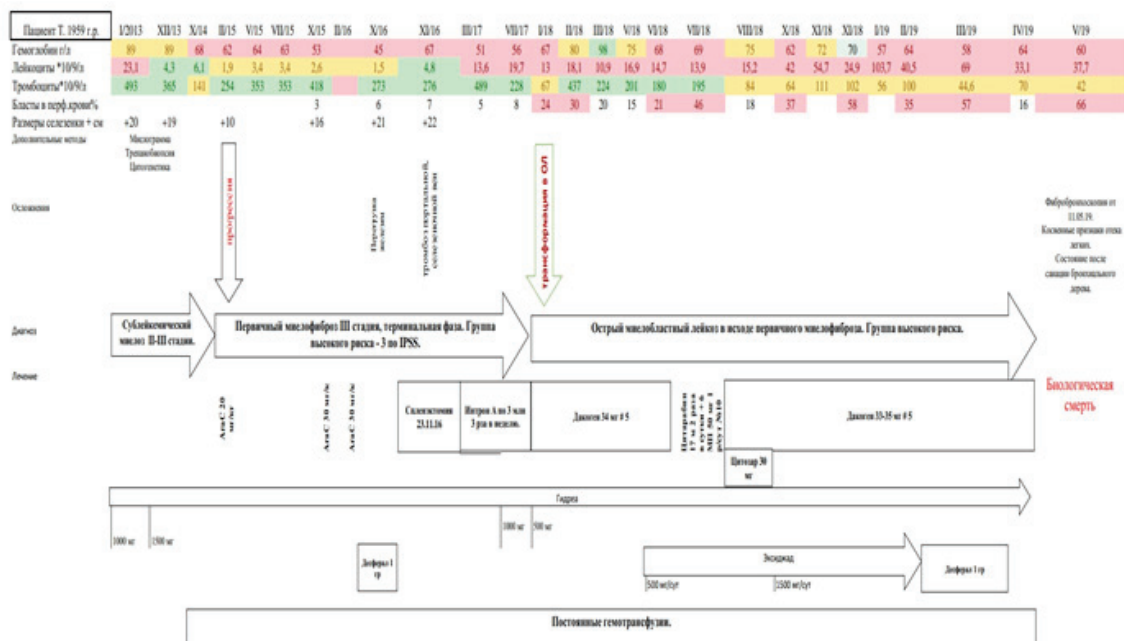


Рис.1. График анамнеза больного Т., 53 года

п/я - 15%; с/я - 50%; лимфоциты - 6%; моноциты - 4%; миелоциты - 18%; метамиелоциты - 4%; базофилы - 3%, тромбоциты -  $679 \times 10^9/\text{л}$ ; СОЭ - 38 мм/ч. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 2053 ед/л в биохимическом анализе крови.

При УЗИ органов брюшной полости от 15.01.2013: высота правой доли печени 176 мм, толщина 135 мм. Высота левой доли печени 103 мм, толщина 66 мм. Контуры печени ровные. Эхоструктура однородная. Эхоплотность повышена. Портальная вена 13 мм. Желчный пузырь овальной формы. Стенка пузыря без особенностей. В полости пузыря экзогенное содержимое. Общий желчный проток 4 мм. Поджелудочная железа не увеличена. Контуры железы ровные. Эхоструктура однородная. Эхоплотность средняя. Селезеночная вена 9 мм. Селезенка увеличена,  $200 \times 78$  мм. Контур ровный. Эхоструктура однородная. В области ворот селезенки добавочная доля диаметром 24 мм. Заключение: диффузные изменения в паренхиме печени. Гепатоспленомегалия. Хронический пиелонефрит. Нефроптоз слева. Добавочная доля селезенки.

Данные миелограммы от 15.01.2013: бласты – 3%; нейтрофильные миелоциты – 12,7%; нейтрофильные метамиелоциты - 4%; п/я - 26,7%; с/я - 42%; все нейтрофилы - 85,4%; индекс созревания нейтрофилов 0,1 усл.ед.; все эо-

зинофилы - 0,8%; все базофилы - 2,0%; моноциты - 0,2%; все лимфоциты - 6,3%; все клетки лейкоцитарного ряда - 94,7%; нормоциты базофильные - 0,3%; нормоциты полихроматофильные - 0,2%; нормоциты оксифильные - 1,8%; все клетки эритроидного ряда - 2,3%; индекс созревания эритрокарицитов - 1,1 усл.ед.; лейкоэритробластическое отношение 41:1 усл.ед. Заключение: костный мозг клеточный, полиморфный. Тип кроветворения нормобластический. Эритроидный росток резко сужен. Миелоидный росток гиперплазирован за счет зрелых форм нейтрофилов. Увеличено количество базофилов. Мегакарицитов при осмотре не обнаружено.

Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости от 17.01.2013 №9695: в препаратах костный мозг. Жировой компонент отсутствует. Отмечается значительное сужение всех ростков за счет разрастания соединительной ткани как в виде полей фиброза, так и в виде рубцовой соединительной ткани. Единичные незрелые глыбки остеоида. Множество мегакарицитов среднего размера и мельче, с приемлемой активностью. Среди клеток «белого ряда» значительно преобладают гранулоциты, встречаются метамиелоциты, много сегментированных клеток; лимфоцитов мало. Заключение: морфологическая картина более характерна для миелоидного фиброза (рис. 2,3,4,5).

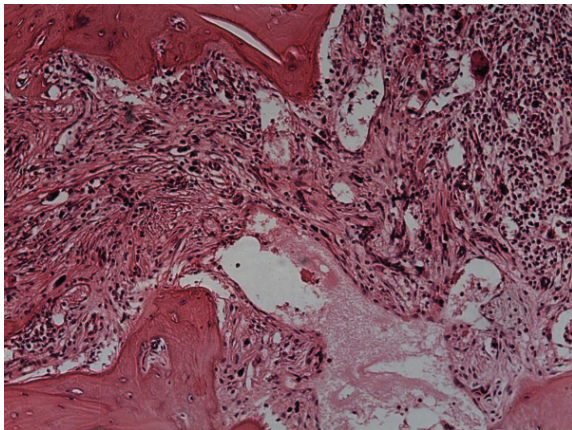


Рис. 2. Коллагеновый фиброз в одной из пазух. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ .

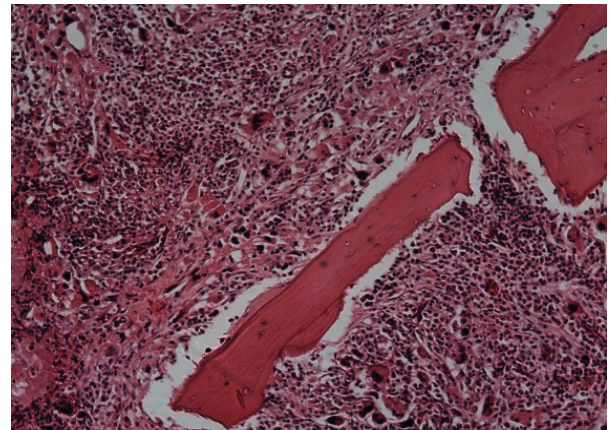


Рис.3. Паратрабекулярное расположение мегакарицитов. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$

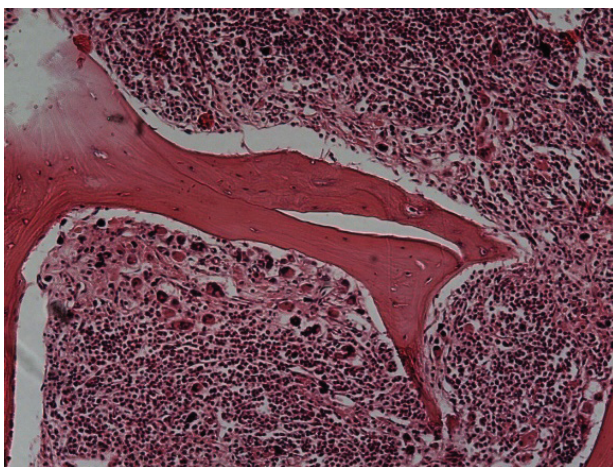


Рис. 4. Паратрабекулярное расположение крупных мегакарицитов в виде кластера. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$

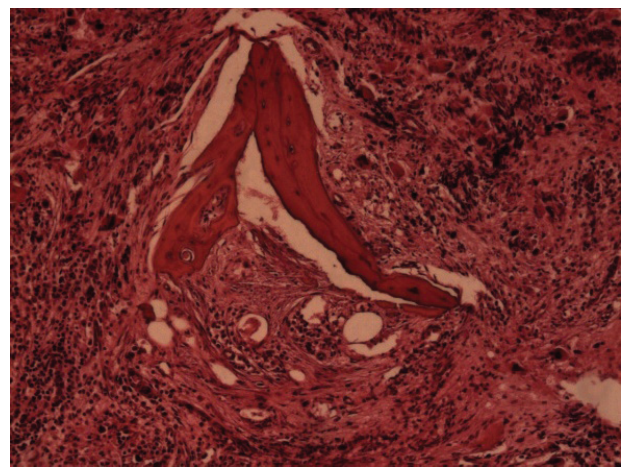


Рис. 5. Очаг остеомиелосклероза. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$

Цитогенетическое исследование костного мозга от 26.01.13: в исследованных клетках костного мозга хромосомной патологии не выявлено. Однако, генетическое исследование методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на обнаружение мутации V617F в гене JAK2 показало наличие гетерозиготной мутации GT (ген JAK2, rs 77375493). Данная мутация ассоциирована с повышением риска тромбозов при наличии миелопролиферативных заболеваний [57].

На основании полученных данных обследования установлен диагноз: «первичный миелофиброз, хроническая фаза; промежуточный риск-2 по шкале DIPSS+» и начата терапия гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/с. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

При выписке из стационара в ОАК - гемоглобин 83 г/л; эритроциты  $3,08 \times 10^{12}/л$ ; лейкоциты  $8,8 \times 10^9/л$ ; тромбоциты  $493 \times 10^9/л$ ; миелоциты - 2%; п/я - 11%; с/я - 71%; базофилы - 5%; эозинофилы - 1%; моноциты - 1%; лимфоциты - 9%; нормоциты 5:100.

Повторная госпитализация через 10 месяцев в декабре 2013 года в связи с ухудшением состояния: выраженная слабость, боли в левом подреберье, несмотря на прием гидроксимочевинной. В ОАК - гемоглобин 89 г/л; эритроциты  $2,7 \times 10^{12}/л$ ; лейкоциты  $4,3 \times 10^9/л$ ; п/я - 4%; с/я - 62%; эозинофилы - 3%; базофилы - 3%; моноциты - 3%; лимфоциты - 25%; тромбоциты  $365 \times 10^9/л$ ; СОЭ - 18 мм/час.

УЗИ органов брюшной полости от 25.12.2013: диффузные изменения печени. Спленомегалия  $190 \times 90 \times 130$  мм. Хронический холецистит. Нефроптоз слева: смещен на 7-8 см.

Миелограмма от 28.12.2013: костный мозг малоклеточный. Подсчет на 100 клеток: п/я 4%; с/я 75%; лимфоциты 20%; моноциты 1%. Вероятно разведен периферической кровью.

Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости №3381-83 от 07.12.2013: в препаратах – костный мозг с неравномерным разрастанием фиброретикулярной стромы, местами вплоть до полной облитерации костно-мозгового пространства. Трабекулы кости утолщены, с неровными линиями, склеиваются. Миелоидные элементы находятся на разных стадиях созревания, относительно много бластных клеток. Уменьшено содержание лимфоидных элементов. Количество мегакариоцитов увеличено, достигает 30-35 в поле зрения, видны как в склерозированных участках, так и в зонах малой клеточности. Величина их небольшая, форма в основном округлая, отшнуровка тромбоцитов малочисленная. Эритропоэз угнетен, но прослеживаются все промежуточные клетки роста (рис. 6,7).

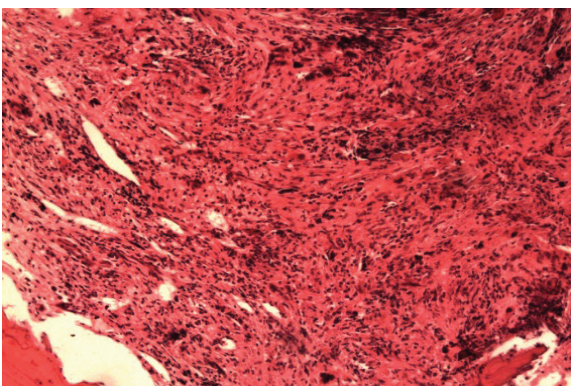


Рис. 6. Клетки костного мозга расположены среди коллагеновых волокон. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$

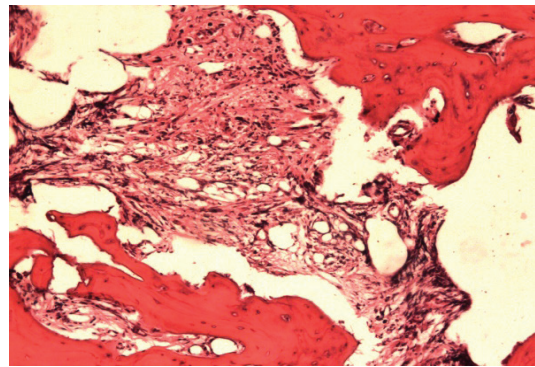


Рис. 7. Выраженный миелофиброз. Гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 100$

На фоне приема гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/сут, дезагрегантной терапии (тромбо АСС 100 мг/с) размеры селезенки уменьшились до  $14 \times 10$  см, повысился уровень гемоглобина до 95 г/л; количество лейкоцитов  $4,7 \times 10^9/л$ ; наблюдался тромбоцитоз  $408 \times 10^9/л$ ;

Спустя 9 месяцев вновь госпитализация в связи с анемией (уровень гемоглобина 62 г/л, количество эритроцитов  $2,1 \times 10^{12}/л$ ) и тромбоцитопенией ( $141 \times 10^9/л$ ). Размеры печени и селезенки выступают из под реберного края на 4 см и 10 см, соответственно. Начат курс химиотерапии малыми дозами цитозин-арабинозида (20 мг/кг) в течение 21 дня, гемотрансфузии. Выписан с незначительным улучшением и рекомендацией продолжения лечения гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/сут. В последующем частые госпитализации в связи с неуклонным прогрессированием заболевания, сопровождающимся тяжелым анемическим синдромом и зависимостью от гемотрансфузий.

В ноябре 2015 г. госпитализирован по экстренным показаниям: в ОАК от 05.11.2015: гемоглобин 53 г/л; эритроциты  $1,6 \times 10^{12}/л$ ; лейкоциты  $2,6 \times 10^9/л$ ; тромбоциты  $67,0 \times 10^9/л$ ; СОЭ 25 мм/час. Микроскопия: бласты 3%; миелоциты 4%; метамиелоциты 1%; п/я - 13%; с/я - 56%; эозинофилы - 1%; базофилы - 1%; моноциты - 5%; лимфоциты - 16%. Вновь проведен курс лечения цитозаром в дозе 30 мг/кг (№11), трансфузии эритроцитарной массы. Отмечен положительный эффект в виде уменьшения размеров селезенки с +16 до +8 см; печени с +6 см до +3 см. Поддерживающая химиотерапия продолжалась гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/сут. В феврале проведен очередной курс химиотерапии малыми дозами цитозара, после которого пациент в течение шести месяцев не обращался и только в октябре 2016 г. госпитализирован в тяжелом состоянии с глубокой анемией и выраженной спленомегалией, занимающей всю левую половину брюшной полости (+21 см). При поступлении ОАК показал: гемоглобин 45 г/л; лейкоциты  $1,53 \times 10^9/л$ ; тромбоциты  $20,0 \times 10^9/л$ ; СОЭ 60 мм/час. Микроскопия: бласты 6%; метамиелоциты - 1%; п/я - 12%; с/я - 38%; эозинофилы - 1%; базофилы - 3%; моноциты - 8%; лимфоциты - 31%; эритронобласты - 1:100.

В связи с угрозой разрыва селезенки и тяжелой гемотрансфузионной зависимостью проведена спленэктомия (23.11.2016). Макропрепарат:  $45 \times 20 \times 10$  см, плотная, неровная. Вес – 2600 мг. Операция осложнилась пристеночным тромбозом портальной и селезеночной вен. Проводилась антикоагулянтная, дезагрегантная и поддерживающая химиотерапия гидроксимочевинной в суточной дозе 1500 мг.

На этом этапе наблюдения констатирована терминальная

фаза первичного миелофиброза, группа высокого риска - 3 по DIPSS+. Состояние после спленэктомии. Осложнения: посттрансфузионная перегрузка железом. Пристеночный тромб портальной и селезеночной вен.

С декабря 2016 г. к терапии гидроксимочевинной добавлен альфа-интерферон по 3 млн 3 раза в неделю. В марте 2017 г. – срочная госпитализация в связи с тяжелой анемией (Hb - 51 г/л) и тромбоцитозом ( $589 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество лейкоцитов -  $13,6 \times 10^9/\text{л}$ ; СОЭ – 45 мм/час; микроскопия: бласты - 5%; метамиелоциты - 3%; п/я - 3%; с/я - 27%; эозинофилы - 1%; моноциты - 6%; лимфоциты - 55%.

Ультразвуковая доплерография сосудов печени от 05.04.17г.: Гепатомегалия. Кровоток в портальной вене не нарушен. Гемодинамических стенозов, тромбозов не выявлено. Проводились трансфузии эритроцитарной массы, интрон А по 3 млн 3 раза в день. Выписан с рекомендациями продолжить прием гидроксимочевины 1500 мг, интрон А.

С июля 2017 г. по январь 2018 г. пациент находился на амбулаторном наблюдении и получал комбинированную терапию гидроксимочевинной с альфа-интерфероном. В связи с ухудшением состояния неоднократно госпитализирован в гематологическое отделение многопрофильной больницы №1 г. Нур-Султан. В ОАК от 08.01.2018: гемоглобин 69 г/л; лейкоциты  $13,0 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоциты  $67,0 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 39 мм/час. Микроскопия: бласты - 30%; миелоциты - 34%; п/я - 3%; с/я - 13%; эозинофилы - 1%; базофилы - 1%; моноциты - 8%; лимфоциты - 10%; нормоциты 476:100. В связи с трансформацией первичного миелофиброза в острый миелобластный лейкоз назначены курсы лечения децитабином (дакоген 34,5 мг) ежемесячно на фоне гемотрансфузионной и хелатной терапии эсиджадом по 500 мг х 2 раза в день. Проведено 12 курсов химиотерапии децитабином. Достигнуто лишь клиническое улучшение: несколько уменьшились размеры печени, потливость и слабость. В перерыве от курсового лечения проводилась поддерживающая химиотерапия гидроксимочевинной (500 мг 1 раз в сутки).

Последняя госпитализация в связи с ухудшением состояния 10.05.2019, когда появились боли в костях, одышка, сердцебиение и выраженная слабость. Бригадой скорой помощи доставлен в приемный покой многопрофильной больницы № 1 г. Нур-Султан. В ОАК: гемоглобин 60 г/л; тромбоциты  $42,0 \times 10^9/\text{л}$ ; лейкоциты  $37,7 \times 10^9/\text{л}$ ; бласты 66%; п/я - 5%; с/я - 21%; моноциты - 2%; лимфоциты - 6%; СОЭ 52 мм/час. В связи с тяжестью состояния больной экстренно госпитализирован в гематологическое отделение. При осмотре состояние крайне тяжелое. Кожные покровы бледно-землистого цвета. ЧДД - 24 в мин. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, влажные хрипы в задне-нижних отделах грудной клетки. Сатурация без кислорода 85%, на кислороде 97%. Тоны сердца ослабленной звучности, тахикардия ЧСС 120 в мин, АД 80/50 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет гепатомегалии и асцита. 11.05.2019 в 18:55 в связи с нарастающей сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью переведен в реанимационное отделение. Фибробронхоскопия от 11.05.2019 - косвенные признаки отека легких. Состояние после санации бронхиального дерева.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось и, несмотря на интенсивную реанимационную терапию, наступила остановка сердечной деятельности, в 19:10 констатирована биологическая смерть.

Интерес представленного клинического случая заключается в том, что несмотря на своевременную диагностику ПМФ с установлением промежуточного риска-2 в соответствии со

шкалой DIPSS+, проведение спленэктомии и выявление гетерозиготной мутации в гене JAK2, трансформация в острый лейкоз у больного Т., 53 лет наступила достаточно рано.

Таким образом, существующие на сегодняшний день методы лечения пациентов с ПМФ направлены лишь на сдерживание прогрессирования заболевания, профилактику осложнений и купирование симптомов болезни. Единственным радикальным способом лечения больных первичным миелофиброзом является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, использование которой сопряжено с высоким риском летальности и осложнений. –

Для улучшения выживаемости больных ПМФ рекомендуется проведение молекулярно-генетической верификации заболевания и стратификации с использованием Международной шкалы оценки прогноза DIPSS+ для выбора тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Первичный миелофиброз: Собственный опыт и новое в диагностике и лечении. //Онкогематология 2015;10 (2):26-36.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. //Вестник гематологии 2013;9(3):44-78.
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения, первичный миелофиброз). //Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31-56.
4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных заболеваний. //Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314-325.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. //Blood. 2016;127:2391-2405.
6. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. European Leukemia Net. Philadelphia- negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. //J. Clin. Oncol. 2011;29(6):761-770/doi:10.1200/JCO.2010.31.8436.
7. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. //Am J Hematol. 2017;92:417-419.
8. Barbui T, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. //Blood Cancer J. 2018;8:15.
9. Beer P.A., Campbell P.J., Scott L.M. et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. //Blood. 2008;112(1):141-9. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664.
10. Brecqueville M., Rey J., Bertucci F. et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12 and TET2 in myeloproliferative neoplasms. //Genes Chromosomes Cancer. 2012;51(8):743-55.doi: 10.1002/gcc.21960.
11. Campbell P.J., Scott L.M., Baxter E.J et al. Methods for the detection of the JAK2 V617F mutation in human myeloproliferative disorders. //Methods Mol. Med. 2006; 125:253-64
12. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. //Blood 2009;113:2895-2901.



13. Ditschkowski M. Dynamic International Prognostic Scoring System scores? Pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. //Haematologica. 2012;97(10):1574-81.
14. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. //J.Clin Oncol. 2011;29: 392-397.
15. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients. //Leukemia 2014. Prepublished on 2014/02/20 as DOI 10.1038 /leu.2014.76.
16. Guglielmelli, P., Vannucchi A.M. and Investigators, A. The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. //Am. J. Hematol. 2016.91, E454-E455.
17. Guglielmelli P, Pacilli A., Rotunno G. et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and over primary myelofibrosis. //Blood.2017;129:3227-3236.
18. Guglielmelli P, Lasho T.L, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. //J Clin. Oncol. 2018; 36: 310-318.
19. Harrison C.N., Campbell P.J., 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.
20. Kennedy J.A. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. //Blood. 2013; 121(14):2715-33
21. Liu K., Martini M., Rocca B. et al. Evidence for a founder effect of the MPLS505N mutation in eight Italian pedigrees with hereditary thrombocythemia. //Haematologica. 2009;94(10):1368-74.doi: 10.3324/haematol.2009.005918.
22. Martinez-Trillos A., Gaya A., Maffioli M et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. //Ann. Hematol. 2010;89(12):1233-7. doi:10.1007/s00277-010-1019-9.
23. Mesa R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. //Blood 2009; 113(22):5394-400.
24. Mudireddy M., Shah S., Lasho T.et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. //Br.J.Haematol. <https://doi.org/10.1111/bjh.14838> (2017).
25. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. //N. Engl. J. Med. 2013; 69(25): 2391-405.
26. Ohashi H., Arita K., Fukami S. et al. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. //Int. J. Hematol. 2009; 90(3):431-2.
27. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C. et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. //Leukemia. 2007; 21(9): 1960-3.
28. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C.M., Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. //Am. J. Hematol. 2011; 86(8):701-2. doi:10.1002/ajh.22058.
29. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: A study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). //Blood 2010; 115: 1703–1708.
30. Quintas- Cardama A., Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. //Cancer 2012; 118 (4):870-7.
31. Rollison D.E. Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. //Blood 2008; 112(1):45-52.
32. Samuelson Bannow, B.T., Salit R.B, Storer B.E. et al. Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic International Prognostic Scoring System plus risk predicts posttransplant outcomes. //Biol. Blood. Marrow Transplant. 2018; 24:386–392.
33. Stegelmann F., Bullinger L., Schlenk R.F. et al. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. //Leukemia. 2011; 25(7):1217-9doi: 10/1038/leu.2011.77.
34. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. //J. Clin. Oncol. 2005;23:8520-8530.
35. Tefferi A, Orazi A, Kvasnicka H.M. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. //Blood. 2007; 110(4): 1092-1097.
36. Tefferi A, Huang J., Schwager S. et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. //Cancer. 2007;109(10):2083-8.
37. Tefferi A., Pardanani A., Lim K.H. et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. //Leukemia. 2009;23(5): 905-11. doi:1038/leu.2009.47.
38. Tefferi A., Lasho T.L., Abdel-Wahab O. et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1973 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. //Leukemia.2010;24(7): 1302-9.doi: 10.1038/leu.2010.113.
39. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk- stratification and management. //Am J Hematol 2013;88(2):141-50.
40. Tefferi A, Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. // Leukemia 2014; 28(7):1407-13.
41. Tefferi A., Guglielmellis, Larson DR. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. // Blood 2014;124(16), 2507-2513
42. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho T.L, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. //Leukemia 2014. Prepublished on 2014/02/06 as DOI 10.1038 /leu.2014.57.
43. Tefferi A: CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. //Am. J. Hematol. 2014; 89(9):915-925.
44. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. //JAMA Oncol. 2015;1:97-105.
45. Tefferi A, Lasho T.L, Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. //Blood Adv. 2016;1:105-111.
46. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. //Am.J. Hematol. 2016; 91:1262-1271.
47. Tefferi A, M.Nicolosi., M.Mudireddy et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. //Am. J. Hematol. 2018; 93: 348-355.

48. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. //Leukemia. 2018;32:1189-1199.
49. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70 + version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. //J Clin Oncol 2018; 36: 1769-1770.
50. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. //Leukemia. 2018;32: 1631-1642.
51. Tefferi A, Partian D.R., Palmer J.M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. //Am. J. Hematol. 2018; 93:649-654.
52. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. // Am.J.Hematol.2018;93:1551-1560.
53. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. //Leukemia. 2007; 21(9):1952-9. doi: 10.1177/2040620710394474.
54. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al., Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. //Leukemia. 2008;22(7):1299-307.
55. Vannucchi A.M. Management of myelofibrosis. //ASH Education Program Book 2011; 2011(1):222-30.
56. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. //Leukemia. 2013;27:1861-1869.
57. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia and important changes. //Blood 2009; 114(5):937-51.

## SUMMARY

### CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES AND PROGNOSTIC FACTORS OF PRIMARY MYELOFIBROSIS. A CASE OF PRIMARY MYELOFIBROSIS TRANSFORMATION INTO ACUTE MYELOID LEUKEMIA

**Baidurin S., Bekenova F., Rakhimbekova G., Abdullina B., Nakysh A.**

*NJSC "Astana Medical University", Department of Internal Medicine with a course of nephrology, hematology, allergology and immunology*

Primary myelofibrosis is a common disease from the group of Ph-negative myeloproliferative diseases. The article presents modern data on the pathogenesis of Ph-negative myeloproliferative diseases, as well as diagnostic criteria, treatment tactics and prognosis factors for primary myelofibrosis. A clinical case of transformation of primary myelofibrosis into acute myeloid leukemia is described.

Purpose of the study - to present up-to-date information on the pathogenesis, diagnostic criteria, principles of treatment and prognostic factors of primary myelofibrosis, as well as to present a clinical case of transformation of primary myelofibrosis into acute myeloblastic leukemia.

According to modern concepts, for the early diagnosis of primary myelofibrosis, along with the clinical and morphological

methods of examining patients, molecular genetic verification of the disease is extremely important. To improve the survival rate of patients with primary myelofibrosis, molecular genetic verification of the disease and stratification for the choice of treatment tactics are necessary.

**Keywords:** primary myelofibrosis, diagnostic criteria, prognostic factors, stratification, treatment tactics.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ТРАНСФОРМАЦИИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА В ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

**Байдурин С.А., Бекенова Ф.К., Рахимбекова Г.А.,  
Абдуллина Б.К., Накыш А.Т.**

*НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан*

Первичный миелофиброз – часто встречающееся заболевание из группы Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. В статье представлены современные данные о патогенезе Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний, а также диагностические критерии, тактика лечения и факторы прогноза первичного миелофиброза. Описан клинический случай трансформации первичного миелофиброза в острый миелобластный лейкоз.

Цель исследования - представить современные сведения о патогенезе, критериях диагностики, принципах лечения и прогностических факторах первичного миелофиброза, а также описать клинический случай трансформации первичного миелофиброза в острый миелобластный лейкоз.

Согласно современным представлениям, для ранней диагностики первичного миелофиброза, наряду с клинико-морфологическими методами обследования пациентов, весьма значимым является молекулярно-генетическая верификация заболевания. Для улучшения выживаемости больных первичным миелофиброзом необходима молекулярно-генетическая верификация заболевания и проведение стратификации для выбора тактики лечения.

## რეზიუმე

მიელოფიბროზის კლინიკურ-მორფოლოგიური და მოლეკულურ-გენეტიკური თავისებურებანი და პროგნოზის ფაქტორები. პირველადი მიელოფიბროზის მწვავე მიელობლასტურ ლეიკოზად ტრანსფორმაციის შემთხვევის აღწერა

ს. ბაიდურიანი, ფ. ბეკენოვა, გ. რახიმბეკოვა, ბ. აბდულინა, ა. ნაკიში

ასს “ასტანის სამედიცინო უნივერსიტეტი”, შინაგანი სნეულუბათა კათედრა ნეფროლოგიის, პემატოლოგიის, ალერგოლოგიისა და იმუნოლოგიის კურსით, ნურსულტანი, ყაზახეთი

პირველადი მიელოფიბროზი წარმოადგენს ხშირ დაავადებას Ph-ნეგატიური მიელოპროლიფერაციული

დაავადებების ჯგუფიდან. სტატიაში წარმოდგენილია თანამედროვე მონაცემები Ph-ნევატიური მიელოპროლიფერაციული დაავადებების პათოგენეზის შესახებ, აგრეთვე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები, მკურნალობის ტაქტიკა და პირველადი მიელოფიბროზის პროგნოზის ფაქტორები. აღწერილია პირველადი მიელოფიბროზის მწვავე მიელობლასტურ ლექოზად გარდაქმნის კლინიკური შემთხვევა.

კვლევის მიზანი - თანამედროვე და რეტროსპექტიული ლიტერატურის ანალიზი პირველადი მიელოფიბროზის პათოგენეზის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობის პრინციპებისა და პროგნოზული ფაქტორების შესახებ და პირვე-

ლადი მიელოფიბროზის მწვავე მიელობლასტურ ლექოზად გარდაქმნის კლინიკური შემთხვევის აღწერა.

თანამედროვე წარმოდგენების თანახმად, პირველადი მიელოფიბროზის ადრეული დიაგნოსტიკებისთვის, პაციენტთა გამოკვლევის კლინიკურ-მორფოლოგიურ მეთოდებთან ერთად, ძალზე მნიშვნელოვანია დაავადების მოლეკულურ-გენეტიკური ვერიფიკაცია. პირველადი მიელოფიბროზით დაავადებულთა გადარჩენილობის გასაუმჯობესებლად აუცილებელია დაავადების მოლეკულურ-გენეტიკური ვერიფიკაცია და მკურნალობის ტაქტიკის ასარჩევად სტრატეგიკაციის ჩატარება.

## LPL AND ADRB2 GENE POLYMORPHISMS: RELATIONSHIP WITH LIPIDS AND OBESITY IN KAZAKH ADOLESCENTS

<sup>1</sup>Adiyeva M., <sup>2</sup>Aukenov N., <sup>1</sup>Kazymov M., <sup>1</sup>Shakhanova A., <sup>1</sup>Massabayeva M.

<sup>1</sup>Semey Medical University; <sup>2</sup>Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Department of Health and Human Resources, Nur-Sultan, Kazakhstan

Adolescent obesity is recognized as one of the biggest public health concerns. According to the World Health Organization in the world in 2016, 340 million children and adolescents aged 5 to 19 years were overweight or obese. The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 5 to 19 years has risen sharply from 4% in 1975 to over 18% in 2016. In 2018, an estimated 40 million children under the age of 5 years are overweight or obese [1]. In Kazakhstan, as shown by the epidemiological monitoring of childhood obesity, the situation is even slightly worse than the global average. According to the state health development program of the Republic of Kazakhstan for 2020-2025 among Kazakhstani teenagers (children from 10 to 19 years), 5% are obese and 20% of children are overweight. Risk factors for adolescent and childhood obesity include genetics, environmental factors, and excessive consumption of fast food, decreased physical activity, and family stress [2]. Given the alleged heritability of BMI, genetic approaches can be a useful tool for analyzing mechanisms related to weight regulation and understanding susceptibility to obesity [3].

Genetic predisposition has a fundamental role in the development of obesity and overweight. The 12th version of the human obesity gene map includes more than 600 genes, genetic markers, and chromosome regions directly or indirectly associated with the phenotype of obesity [4]. The mechanisms of the formation of cardiovascular pathology in obesity are associated with hormonal and metabolic abnormalities caused by the accumulation of adipose tissue.

The key role among them is played by the development of insulin resistance (IR) of compensatory hyperinsulinemia, being a link between impaired glucose tolerance, arterial hypertension, and dyslipidemia [5]. In addition, insulin resistance and dyslipidemia are often observed in obese individuals already in childhood [6].

The genes that form the polygenic system individually give a weak effect, only determine the tendency to excessive accumulation of adipose tissue, and the degree of manifestation depends on environmental factors [7]. In this regard, the study of the relationship of genetic factors determining the predisposition to the development of the main disorders characteristic of obesity by a complex of clinical, metabolic and environmental factors in obese adolescents is of particular relevance. A promising direction is the study of the structural features of genes involved in lipid metabolism disorders (*LPL/S447T*) and the risk of diabetes and obesity (*ADRB2/Gln27Glu*).

Lipoprotein lipase (*LPL*) catalyzes the hydrolysis of triglycerides from circulating very low density lipoproteins and chylomicrons and delivers derivatives of fatty acid lipoproteins to adipose tissues for storage or oxidation in muscles [8]. Mutations in the *LPL* or pathological *LPL* lead to hypertriglyceridemia, dyslipidemia, which lead to various disorders, such as coronary heart disease, hypertension, and obesity [9].

Type 2 beta-adrenergic receptors (*ADRB2*) stimulate lipolysis in fat cells [10] and are involved in mobilizing fat from fat cells to produce energy in response to hormones (adrenaline, norepinephrine) and stimulate glycogenolysis to meet energy needs. The *Glu27* allele tends to increase body mass index, body fat mass and type 2 diabetes, as well as to suppress lipid oxidation [11]. The amino acid replacement of *Gln27Glu* in the *ADRB2* gene leads to receptor resistance to agonists, which is accompanied by hypertriglyceridemia and obesity [12].

In an obese state, adipose tissue undergoes a constant excess of energy, so that over time the ability of this tissue to accumulate lipids can be exceeded, and adipose tissue that can respond to this excess can reduce the expression of genes involved in the processing and storage of lipids. If this happens, adipose tissue may begin to work incorrectly, which over time will lead to metabolic disorders.