

Первичный миелофиброз при ревматических заболеваниях

В.И. Васильев¹, В.Р. Городецкий¹, С.Х. Седышев¹, О.А. Логвиненко¹, Н.А. Пробатова²,
А.И. Павловская², М.С. Елисеев¹, А.В. Смирнов¹, Г.Р. Фадиенко³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва; ²ФГБУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва; ³Тюменская областная больница, Тюмень

Контакты: Владимир Иванович Васильев
oksanalog@hotmail.ru

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev
oksanalog@hotmail.ru

Поступила 09.07.12

Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ; син.: сублейкемический миелоз, хронический идиопатический миелофиброз, ангиогенная миелоидная метаплазия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, миелоидная сплено-мегалия, алейкемический миелоз) является клональным нарушением мультипотентной гемопоэтической клетки-предшественницы и характеризуется костномозговым фиброзом, экстрамедуллярным гемопоэзом и сплено-мегалией. При ПМФ в костном мозге наблюдается пролиферация преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов. Эта форма лейкоза представляет собой опухоль системы крови, которая только в четверти случаев имеет злокачественное течение в отличие от хронического миелолейкоза [1–3]. Принадлежность заболевания к гемобластозам и характерное развитие миелофиброза в костном мозге доказаны с помощью исследования типов глюкозо-6-фосфатгидрогеназы в клетках крови и фибробластах костного мозга и кожи у мулаток, гетерозиготных по этому ферменту [4]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ПМФ включен в раздел миелопролиферативных опухолей [2]. Хорошо установленным фактом является высокая частота развития различных лимфо-пролиферативных заболеваний при ревматических заболеваниях (РЗ), включая болезнь Шегрена (БШ) и ревматоидный артрит (РА) [5, 6], тогда как о возможности развития миело-пролиферативных опухолей при этих заболеваниях имеются лишь единичные сообщения [7–10]. Возможно, это связано со сложностью дифференциальной диагностики нарушений, вызывающих миелофиброз. Различные злокачественные (острые лимфоцитарные, миелогенные, мегакариоцитарные и хронические миелогенные лейко-мии, волосато-клеточная лейкемия, болезнь Ходжкина, ПМФ, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, системный мастоцитоз, лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии, метастатическая карцинома) и незлокачественные заболевания (ВИЧ-инфекция, гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, системная красная волчанка – СКВ, туберкулез, дефицит витамина D и синдром серых тромбоцитов) могут приводить к развитию миелофиброза [3]. ПМФ часто протекает с урикемией и урико-

зурией, что нередко приводит к постановке диагноза подагры при поражении крупных суставов [11], а при развитии артрита мелких суставов кистей диагностируется серонегативный вариант РА. Увеличение селезенки и анемия у большинства больных с этим заболеванием при наличии поражения суставов рассматриваются как внесуставные проявления РА. В литературе мы встретили описание только трех случаев ПМФ у больных с ювенильным РА [9] и РА [8, 10], но не нашли сообщений о его развитии у больных с БШ. В настоящей работе мы хотели бы остановиться на связанных с ПМФ клинико-лабораторных изменениях, которые ошибочно расценивались как проявления РА.

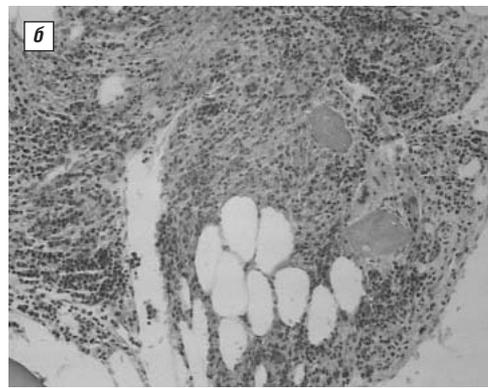
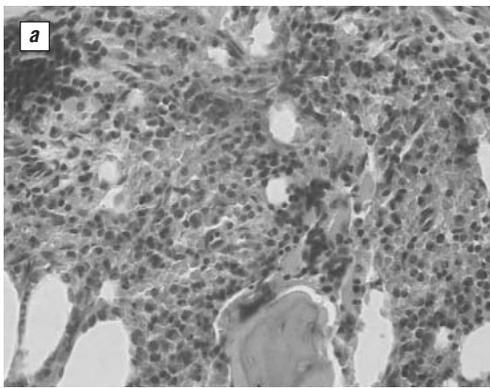
Больная С., 53 лет, 28.06.2010 г. поступила в стационар ФГБУ «НИИР» РАМН с жалобами на сухость рта, рези в глазах, интенсивные боли практически во всех мелких и крупных суставах, припухлость мелких суставов кистей, лучезапястных суставов, отеки кистей и стоп и утреннюю скованность в течение 3–4 ч. В возрасте 31 года после родов у нее появились рези в глазах, отмечались отсутствие слез и сухость рта, которая прогрессивно нарастала с развитием прише-ечного кариеса. В 37 лет развился артрит голеностопных и лучезапястных суставов, впервые обнаружено при ультразвуковом исследовании (УЗИ) увеличение селезенки. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с хорошим эффектом, в дальнейшем беспокоили только артралгии. В ноябре 2009 г., в возрасте 53 лет, после перенесенной пневмонии в связи с изменениями в анализах крови (анемия, тромбоцитоз) заподозрено гематологическое заболевание, и после обследования диагностировано сублейкемический миелоз в связи с увеличением селезенки до 27 см и типичными изменениями в трепанобиоптате. Начато лечение гидроксимочевинной. На фоне лечения у больной возникли интенсивные артралгии, развились артрит мелких суставов кистей, сиба-тельные контрактуры суставов кистей за счет экссудативно-пролиферативных нарушений. В крови выявлены анемия – гемоглобин (Hb) 83 г/л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 56,8 мг/л, и с диагнозом РА больная направлена в ФГБУ «НИИР» РАМН. При осмотре: выраженная гиперемия конъюнктивы век, светобоязнь. Рот сухой, свободной слюны в полости рта нет, частич-

ная вторичная адентия. Околоушные железы атрофичны. Артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов. Сгибательные контрактуры суставов кистей. Болезненность при пальпации плечевых, коленных суставов и мелких суставов кистей. Край печени на 1 см ниже реберной дуги, селезенка выступает из-под реберной дуги на 5 см. Умеренная пастозность голеней. Данные обследования: Hb 83 г/л, э. $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $702 \cdot 10^9$ /л, л. $3,5 \cdot 10^9$ /л, п. 5%, с. 74%, лимф. 17%, м. 4%, анизицитоз, пойкилоцитоз, гипохромия. СОЭ 24 мм/ч, мочевая кислота 660 (норма 140–340) мкмоль/л, общий белок 71,0 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 926 (норма до 450) МЕ, СРБ 56,8 (норма до 5,0) мг/мл, ревматоидный фактор (РФ) <9,5 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 8,4 (норма до 17,0) Ед/мл СОBAS, криопреципитины, перинуклеарные и цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA, сANCA), антитела к Ro и La в пределах нормы, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1/640 гомогенного и крапчатого свечения (норма <1/160), незначительная гипергаммаглобулинемия до 16,5% (норма – 8–15,1%). Анализ мочи – без патологий. Исследование синовиальной жидкости: цитоз – 13 000, рагоциты 38%, гранулоциты 54%, РФ отр., СРБ 19,5 мг/мл. При поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы моноурата натрия. УЗИ выявило увеличение печени – 165×95 мм, расширение магистрального ствола воротной вены, расширение селезеночной вены, увеличение селезенки до 270×98 мм (норма 110×45 мм), сдавление левой почки увеличенной селезенкой при отсутствии изменений почек. УЗИ голеностопных суставов и стоп – признаки синовита голеностопных и предплюсневых суставов, больше слева. Рентгенография кистей и стоп – признаков эрозивного процесса не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей – выраженный синовит суставов запястий, лучелоктевых, пястно-фаланговых суставов. Тендинит сухожилий мышц, отводящих I пальцы. При сиалометрии слюна не получена. При сиалографии выявлены изменения, характерные для поздней стадии паренхиматозного паротита. Биопсия малых слюнных желез – лимфогистиоцитарная инфильтрация >300 клеток в поле зрения. Консультация офтальмолога: сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, нитчатый кератит слева, гиполакрия III степени. Трепанобиопсия – костный мозг гипоклеточный. В отдельных межбалочных пространствах костный мозг жировой, в других – элементы гемопоэза образуют очаговые скопления. Наблюдаются огрубление стромы, очажки коллагенового фиброза. Представлены элементы всех трех ростков кроветворения. Несколько сужен гранулоцитарный росток, мало зрелых форм. Преобладают эозинофильные гранулоциты. Мегакариоциты с явлениями дисплазии, формируют очаговые скопления (кластеры). Расширен эритроцитарный росток, который представлен преимущественно нормобластами. Наблюдаемые изменения соответствуют миелопролиферативному заболеванию, прежде всего первичному идиопатическому фиброзу (см. рисунок, а, б). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с ДНК-зондом D-BCR-ABL проанализировано 200 интерфазных ядер. Химерный ген BCR/ABL не выявлен. Исследование мутации гена JAK2 V617F дало положительный результат.

Диагноз: БШ хронического течения, стадия поздняя, с поражением слюнных желез (двусторонний паренхиматозный паротит, поздняя стадия, ксеростомия III степени) и глаз (сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, нитчатый кератит, гиполакрия III степени). Подагра, хроническое течение, хронический артрит мелких и крупных суставов (на фоне ПМФ). Больной начата терапия метипредом (4 мг), аллопуринолом (100 мг), внутрисуставным введением дипроспана на фоне приема гидроксимочевины по гематологической схеме. Повторное стационарное обследование 20.01.2011 г., через 6 мес, выявило уменьшение размеров селезенки при УЗИ до 206×89 мм, повышение уровня Hb до 104 г/л, снижение уровня тромбоцитов до $540 \cdot 10^9$, СОЭ до 6 мм/ч. Наблюдалась нормализация уровня мочевой кислоты и СРБ – до 10 (норма 5,0) мг/мл, отсутствие припухлости суставов при сохранении артралгий.

Большая В., 69 лет, 14.10.2011 г. поступила в ФГБУ «НИИР» РАМН с жалобами на полную обездвиженность из-за интенсивных болей и припухлости практически всех мелких и крупных суставов, утреннюю скованность в течение 5–6 ч, выраженную слабость, периодически возникающие боли в левом подреберье в ночное время. Из анамнеза известно, что боли в суставах беспокоят в течение 5 лет. В 66 лет с артритом голеностопных и первых плюснефаланговых суставов впервые обратилась к ревматологу. Диагностирована подагра (отмечался высокий уровень мочевой кислоты – 687 мкмоль/л, при рентгенографии выявлены дефекты костной ткани I плюснефаланговых суставов). Лечение аллопуринолом. В 68 лет в связи с нарастанием болей в суставах, выраженной слабостью, значительной потерей массы тела (более 20 кг за 2 года) вновь консультирована ревматологом. Сохранились высокий уровень мочевой кислоты (до 800 мкмоль/л), повышение СОЭ, обнаружены РФ и антитела к цитруллинированному виментину. Госпитализирована в Тюменскую областную больницу. Диагностирован РА, серопозитивный по РФ, в сочетании с подагрой. В связи с анемией (80 г/л), спленомегалией (20,7×8,7 мм) от назначения базисных противовоспалительных препаратов решено было воздержаться. Начата терапия преднизолоном по 10 мг/сут. Больная неоднократно консультирована гематологами, проведена трепанобиопсия. Диагностирован вторичный миелолиферативный синдром в рамках РА. На фоне приема преднизолона наблюдалось снижение показателей воспалительной активности, однако дважды возникали обморочные состояния с падением в связи с интенсивными болями в суставах и появлением болей в левом подреберье. Больная по согласованию с главным ревматологом Тюменской области госпитализирована для проведения дифференциальной диагностики и подбора терапии в стационар ФГБУ «НИИР» РАМН.

При поступлении: состояние средней тяжести, правильного телосложения, резко пониженного питания (потеря массы тела 30 кг за 3 года), диффузная атрофия межкостных мышц кистей, мышц плечевого пояса и бедер, ревматоидные узелки по задней поверхности локтевых суставов. Деформация коленных и лучезапястных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений. Артрит отдельных межфаланговых суставов кистей. Болезненность при пальпации плечевых, локтевых и голеностопных суставов. Число болезненных суставов 16. Число припухших суставов 8. Оценка боли больной по визуальной ана-



Трепанобиоптат костного мозга с гистологической картиной первичного идиопатического миелофиброза. а – паратрабекулярное расположение кластера атипичных мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250; б – очаги стромального коллагенового склероза. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 150

логовой шкале 90 мм. DAS28 составлял 7,2 балла. Тоны сердца приглушены. Периодически выслушивались экстрасистолы, число сердечных сокращений 82 уд. в 1 мин, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Край печени пальпируется на 4 см ниже реберной дуги, печень безболезненна при пальпации. Живот мягкий. Пальпируется плотный край селезенки, умеренно болезненный в области пупка. Симптом Пастернацкого положителен слева. Данные обследования: Hb 74–79–106 г/л, л. 16,7–14,9–19,1·10⁹/л, э. 2,9–3,4–3,73·10¹²/л, п. 11–14–7%, с. 80–76–85%, лимф. 9–10–6%, м. 2–2%, анизоцитоз, выраженный пойкилоцитоз, гипохромия. Тр. 439–368–316·10⁹/л. СОЭ 100–70–12 мм/ч, мочевая кислота – 565–634–497 мкмоль/л, глюкоза 5,6–7,2–8,4 мкмоль/л, мочевины 11,2–11,4 ммоль/л, общий белок 66,0–63,5–69,2 г/л, гамма-глобулины 8,5–15,3%, гаммаглобулинотрансфераза 146–135–136 ед/л, ЛДГ 820 МЕ, сывороточное железо 3,7 ммоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 31,8 мкмоль/л, СРБ 47–16 мг/л, РФ 1550–1790–2560 МЕ/мл, АЦЦП >200, АНФ 1/160 гомогенного и крапчатого свечения, антитела к Ro и La, криопреципитины, антимитохондриальные антитела, фракции С3/С4 комплемента, А-ДНК, уровни IgG, IgA, IgM в пределах нормальных значений. Коагулограмма – тромбоцитоз, гиперкоагуляция по внутреннему пути протромбинообразования. Исследование синовиальной жидкости: изменения, характерные для РА, с повышением уровней СРБ и РФ. Кристаллы моноурата натрия при исследовании в поляризованном свете не обнаружены. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп – сужены щели суставов, эрозии костей. УЗИ коленных суставов – в полости суставов значительное количество избыточной жидкости. Синовиальная оболочка утолщена до 0,53 см, с ворсинками. Гиалиновый хрящ: на латеральных мышечках – 0,13 см, на медиальных мышечках – 0,1 см. Киста Бейкера: справа 7,1×2,5 см, слева 5,2×2,8 см. Заключение: синовит. УЗИ внутренних органов: диффузные изменения печени. Гепатоспленомегалия. Признаки диффузных изменений поджелудочной железы. Портальная гипертензия. Желчнокаменная болезнь. Признаки вторичных изменений почек. Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости – без патологии. Определяется диффузное снижение плотности позвонков (вероятно, в рамках остеопороза). КТ брюшной полости: печень обычной формы и расположения, размер 25×14×19 см. В полости желчного

пузыря определяется рентгенопозитивный конкремент диаметром до 17 мм. Селезенка размером 14×7×20 см, структура и плотность не изменены. Расширение селезеночной вены до 18 мм. Паренхима левой почки истончена; почка ротирована кзади. Брюшной отдел аорты, висцеральные сосуды – с глыбчатым кальцинозом; не исключается субокклюзия чревного ствола. На проксимальных сканах в полости перикарда определяется наличие жидкости. Заключение: гепатоспленомегалия. Гидроперикард. КТ-признаки калькулезного холецистита, вторично сморщенной левой почки. МРТ-признаки дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника. Протрузия L_{IV}–L_V. Инверсия костного мозга. Гемангиомы Th_x, L_{II} (последняя с риском патологического перелома). Стоматологическое обследование признаков, характерных для синдрома Шегрена, не выявило.

Трепанобиопсия: широкие балки пластинчатой кости с признаками перестройки, в межбалочных полостях – механически деформированный костный мозг, почти лишенный жировой ткани, с увеличением числа мегакариоцитов, которые характеризуются атипией (клетки разного размера с разной степенью дольчатости ядер), образованием кластеров, нарушением топографии. Имеются признаки очагового коллагенового склероза. Заключение: найденные изменения соответствуют субстрату миелопролиферативной опухоли. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: химерный ген BCR/ABL не выявлен. Цитогенетическое исследование клеток крови: обнаружен маркер клональной мутации JAK2V617F.

Диагноз: РА, серопозитивный по АЦЦП, развернутая клиническая стадия, эрозивный, рентгенологическая стадия II, активность III. Функциональный класс III с системными проявлениями (ревматоидные узелки, выпотной перикардит). ПМФ с гиперурикемией. Учитывая высокую активность РА и наличие миелопролиферативной опухоли (ПМФ), больной вводился ритуксимаб дважды по 1000 мг с интервалом в 2 нед, проводилось лечение аллопуринолом и НПВП. Наблюдалось значительное уменьшение экссудативных изменений и болей в суставах, продолжительность утренней скованности, больная стала самостоятельно активно передвигаться, повысился уровень Hb, нормализовалась СОЭ, снизился уровень СРБ. Учитывая характер клинико-лабораторных проявлений ПМФ, от специфической терапии миелопролиферативной опухоли пока решено воздержаться.

Обсуждение

ПМФ наряду с истинной полицитемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), относится к числу хронических отрицательных по Ph (Филадельфийской хромосоме) миелопролиферативных заболеваний (хМПЗ) [12]. При проведении цитогенетических исследований у больных ПМФ чаще наблюдают делецию длинного плеча хромосомы 20(20q) и аномалии хромосомы 9 [13]. В 2005 г. у больных, страдающих хМПЗ, была обнаружена точечная мутация экзона 14 гена киназы JAK2, при которой в псевдокиназном домене JH2 белка JAK2 происходит замена кислоты валин на фенилаланин в положении 617 (мутация JAK2^{V617F}) [14]. С помощью герминальной ДНК было показано, что JAK2^{V617F} является соматической мутацией, возникающей в гемопоэтических клетках-предшественниках. Эта мутация оказалась полезным маркером, с помощью которого можно проводить первичную и дифференциальную диагностику хМПЗ. Клинико-лабораторные проявления заболеваний, результаты морфологического исследования трепанобиоптатов и цитогенетического исследования в наших случаях полностью удовлетворяли международным критериям диагноза ПМФ [2]. Отсутствие гена *BCR-ABL1*, локализованного в Ph-хромосоме, и наличие мутации JAK2^{V617F} позволило исключить хронический миелолейкоз. Соматическая мутация в JAK2^{V617F} наблюдается у 50% больных ПМФ, а также является цитогенетическим маркером ИП и ЭТ, входящих в группу хМПЗ. Отсутствие высоких уровней эритроцитов и тромбоцитов, рецидивирующих венозных или артериальных тромбозов, транзиторных ишемических атак и кровотечений, длительное доброкачественное течение заболеваний со значительной спленомегалией и морфологическая картина костного мозга исключали другие варианты хМПЗ [1–3, 12–14]. Ревматические осложнения малигнизации включают прямую инвазию синовию метастазами клетками солидных опухолей или лейкоэмическими инфильтратами, разнообразными паранеопластическими синдромами, вторичную подагру, гипертрофическую остеоартропатию и артрит при опухолях. Гиперурикемия обнаруживается у 25–50% больных с ПМФ, симптоматика подагрического артрита наблюдается у 6–13% пациентов, тогда как артрит, связанный с развитием экстрамедуллярного кроветворения в синовиальной оболочке, при ПМФ описывали крайне редко [15–17]. В наших наблюдениях гиперурикемия длительно отмечалась на фоне гиперспленизма с развитием острого подагрического артрита мелких и крупных суставов в первом случае и присоединением серопозитивного РА на фоне гиперурикемии во втором случае. Выявление при поляризационной микроскопии кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости позволило в первом случае подтвердить наличие подагрического артрита. При анализе литературных источников мы не встретили сообщений о развитии ПМФ у больных с БШ, за исключением описания одного случая вторичного миелофиброза [18]. Интересно отметить, что первые клинические проявления ПМФ (спленомегалия и артрит) были зафиксированы у нашей больной в воз-

расте 37 лет, через 6 лет после появления первых признаков БШ, тогда как ПМФ обычно развивается после 50 лет, а его диагноз чаще устанавливается у лиц 65–70 лет [17]. Учитывая наличие тяжелой ксеростомии, поздней стадии паренхиматозного паротита, значительной лимфоидной инфильтрации в биоптате малых слюнных желез, сухого кератоконъюнктивита и иммунологических нарушений (АНФ 1/640 гомогенного и крапчатого свечения), больная полностью удовлетворяла критериям БШ [19]. Хронические варианты БШ, так же как и ПМФ, могут долгие годы протекать доброкачественно, до момента постановки правильного диагноза, что и наблюдалось в нашем случае [17, 19]. Использование гидроксимочевины в терапии ПМФ стимулировало развитие генерализованного подагрического артрита у больной. Хорошо известным фактом является развитие синдрома лизиса опухолей, возникающего при проведении химиотерапии онкогематологических заболеваний [20]. Пурины, поступающие в циркуляцию при лечении гидроксимочевиной, катаболизируются в печени с образованием большого количества мочевой кислоты. Гидроксимочевина может также вызывать временное повреждение канальцевой функции почек, что сопровождается повышением в сыворотке содержания мочевой кислоты, мочевины и креатинина [21]. При лечении гидроксимочевиной для профилактики гиперурикемии назначается аллопуринол. Когда такая терапия недостаточна, рекомендуется использование препарата рекомбинантного фермента урат-оксидазы (*Rasburicase*) [22]. Развитие вторичного миелофиброза при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, БШ, ССД), а также возникновение ПМФ у нашей больной с БШ позволяет предположить, что костный мозг может быть органом-мишенью для аутоантител при этих заболеваниях, а следовательно, аутоиммунные механизмы могут участвовать в патогенезе ПМФ [1–3, 17]. Во втором случае развитие вторичного подагрического артрита в 66-летнем возрасте, вероятно, было связано с ПМФ. Имевшаяся у больной спленомегалия, по-видимому появилась задолго до постановки диагноза ПМФ, на что указывало расширение селезеночной вены. Через 2 года после первого приступа подагрического артрита у больной присоединилась симптоматика системного варианта серопозитивного РА. Учитывая наличие высоких уровней РФ, АЦЦП, СРБ и DAS28 (7,2), а также присутствие гепатолиенального синдрома, генно-инженерная терапия была наиболее оправданной [23]. Применение ритуксимаба в стандартной дозировке, используемой при лечении РА, привело к значительному снижению активности артрита. Обнаружение гиперурикемии при наличии спленомегалии у пациентов с РЗ позволяет заподозрить развитие миелопролиферативных опухолей. Хорошо известно, что хронические воспалительные заболевания ассоциируются с увеличением частоты лимфолиферативных опухолей. Наши наблюдения демонстрируют, что РЗ также могут сопровождаться возникновением миелолиферативных заболеваний или, наоборот, развиваться у больных с имеющимися миелолиферативными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова А.В., Хорошко Н.Д. Сублейкемический миелоз. В кн.: Руководство по гематологии. Под ред. академика А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003;2:16–20.
2. Thiele J., Kvasnicka H.M., Tefferi A. et al. Primary myelofibrosis. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S.,

- Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. IARS. 4th ed. Lyon, 2008: 44–7.
3. Spivak J.L. Polycythemia vera and other myeloproliferative disease. 17th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. Eds Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Medical Mc Graw-Hill, 2008:671–3.
 4. Jacobson R.I., Salo A., Fialkow P.J. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood* 1978;51:189–94.
 5. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. *Науч-практич ревматол* 2011;5:71–83.
 6. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3:16–26.
 7. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007:1–46.
 8. Exposito R.S., Moreno R.J., Reolid C.E. et al. Idiopathic myelofibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)* 1994;102:277.
 9. Jain V., Baheshwari A., Gulati S. et al. Juvenile rheumatoid arthritis with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Ind J Ped* 2005;72:789–91.
 10. Ong A., Quach H., Lech M. et al. Reversal of transfusion dependence by TNF-inhibitor treatment a patient with concurrent Ra and primary myelofibrosis. *J Clin Rheum* 2011;17:211–3.
 11. Pavithram K., Thomas M. Chronic myeloid leukemia presenting as gout. *Clin Rheumatol* 2001;20:288–9.
 12. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms. The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14–22.
 13. Spivak J.L. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. *Semin Hematol* 2004;41(Suppl 3):1–5.
 14. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–61.
 15. Heinicke M.H., Zarrabi M.H., Gorevic P.D. Arthritis due to synovial involvement by extramedullary haematopoiesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Ann Rheum Dis* 1983;42:196–200.
 16. McCarty D.M. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. *Br J Haemat* 1985;59:1–7.
 17. Lichtman M.A. Primary myelofibrosis. Ch.91. Williams Hematology. 8th ed. Eds Kaushansky K., Lichtman M.A., Beuter E., Kipps T.J., Seligsohn V., Prchal J.T. McGraw-Hill Companies, 2010.
 18. Marie I., Levesque H., Cailleux N. et al. An uncommon association: Sjogren's syndrome and autoimmune myelofibrosis. *Rheumatology* 1999;38:370.
 19. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001;112–31.
 20. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Sem Oncol* 2001;28(Suppl):3–8.
 21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:1172–93.
 22. Arnold T.M., Reuter J.P., Delman B.S., Shanholtz C. Use of single-dose Rasburicase in an obese female. *Ann Pharmacoter* 2004;38:1428–31.
 23. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Применение Ритуксимаба при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2010;4(Прил. 1):10–40.