

# Ցածր դեղաչափի ցիտարաբինը որպես հետապլենէկտոմիկ փուլում առաջնային միելոֆիբրոզով պացիենտի բուժման ընտրություն

Հարությունյան Լ.,<sup>1,2</sup> Մելիքսեթյան Կ.,<sup>1,2</sup> Օգանեսյան Ա.,<sup>3</sup> Օսեյան Հ.,<sup>1,2</sup> Խաչատրյան Հ.,<sup>1,2</sup> Հակոբյան Ե.<sup>1-3,\*</sup>

<sup>1</sup>ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>Հայկական արյունաբանական ասոցիացիա, Երևան, Հայաստան

<sup>3</sup>Արյունաբանության և տրանսֆուզիոն բժշկության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

## ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Առաջնային միելոֆիբրոզն արյան չարորակ հիվանդություն է, որ պատկանում է ֆիլադելֆյան քրոմոսոմ-(Ph)-բացասական միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների խմբին և սովորաբար բնորոշվում է սուր միելոբլաստային լեյկոզի տրանսֆորմացվելու առավել բարձր ռիսկով: Այս հոդվածի նպատակն առաջնակի ախտորոշ-

ված, փոխպատվաստման ոչ ենթակա միելոֆիբրոզով պացիենտի ցածր դեղաչափի ցիտարաբինով բուժման կլինիկական դեպքի նկարագրությունն է, ով անկարող է եղել պերօրալ դեղորայք ընդունել հետապլենէկտոմիկ բարդությունների պատճառով:

*Հիմնաբառեր.* միելոֆիբրոզ, սպլենէկտոմիա, թրոմբոզ, ցիտարաբին, բուժում

## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Առաջնակի միելոֆիբրոզն արյան չարորակ հիվանդություն է, որը պատկանում է ֆիլադելֆյան քրոմոսոմ-(Ph)-բացասական միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների խմբին և սովորաբար բնորոշվում է սուր միելոբլաստային լեյկոզի (ՍՄԼ) տրանսֆորմացվելու առավել բարձր ռիսկով [1]: Ամերիկյան Քաղցկեղի պետական համընդգրկուն ցանցի (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021թ. ուղեցույցների համաձայն՝ հիվանդության խորացած շրջանի կամ ՍՄԼ պրոգրեսիվման դեպքում փոխպատվաստման ոչ ենթակա պացիենտների բուժումը ներառում է հիպոմեթիլացնող գործոնի կիրառում JAK արգելակիչների հետ կամ առանց դրանց, ցածր ինտենսիվության քիմիաթերապիա կամ պացիենտի ընդգրկում նորագույն դեղամիջոց-

ների կիրառմամբ կլինիկական հետազոտության մեջ [2]: Մեր նպատակն առաջնակի ախտորոշված, փոխպատվաստման ոչ ենթակա միելոֆիբրոզով պացիենտի ցածր դեղաչափի ցիտարաբինով բուժման կլինիկական դեպքի նկարագրությունն է, ով ընդունակ չի եղել պերօրալ դեղորայք ընդունել հետապլենէկտոմիկ բարդությունների պատճառով:

## ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԵ

2021թ. ապրիլի 9-ին 65 տարեկան տղամարդը դիմել է Արյունաբանական կենտրոն՝ գանգատվելով ձախ թուլակողի ցավերից և գերքրոնարտադրությունից: Անամնեզում ուշագրավ էր ազդրային էնդարտերեկտոմիան և 5 տարի առաջ ձախ սրունքի անդամահատումը ծանր թրոմբոտիկ բարդությունների պատճառով:

\*Կոնտակտային հեղինակ. Երվանդ Հակոբյան: Էլ-փոստ. yero75@yahoo.com  
DOI:10.54235/27382737-2021.v1.2-44. Published online: 30 December 2021

Դիմելու օրը արյան ընդհանուր քննությամբ (ԱԸՔ) և ուլտրաձայնային հետազոտությամբ (ՈւՁՀ) նկարագրվել է սպլենոմեգալիա (փայծաղ 37×19 սմ, փայծաղի երակ 1,9 սմ), նորմոքրոմ անեմիա (HGB 89 գ/լ, RBC 2,95×10<sup>12</sup>/լ), թեթև լեյկոցիտոզ (WBC 14,82×10<sup>9</sup>/լ, նեյտրոֆիլներ 13,31×10<sup>9</sup>/լ, միելոցիտներ 2%, մետամիելոցիտներ 4%, ցուպիկակորիզավոր նեյտրոֆիլներ 12%, սեզմենտակորիզավոր նեյտրոֆիլներ 70%, լիմֆոցիտներ 4%, մոնոցիտներ 8%), թրոմբոցիտների նորմալ քանակ (PLT 199×10<sup>9</sup>/լ), բարձրացած էրիթրոցիտների նստեցման արագություն (ԷՆԱ 32 մմ/ժ): Դեֆիցիտային վիճակները բացառվել են: Ֆիզիկալ զննման ժամանակ՝ գունատություն, պերկուտոր. փայծաղը՝ կոնքի խոռոչում, լյարդը՝ պորտի մակարդակին: Կենսաքիմիական քննությամբ՝ բարձր լակտատ դեհիդրոգենազ (ԼԴՀ 590 Մ/լ) և միզաթթու (8,4 մգ/դլ): Կոագուլոգրամի ցուցանիշները՝ նորմի սահմաններում: Վարակիչ հիվանդությունները, այդ թվում՝ հեպատիտ B և C վիրուսներ, մարդու իմունանբավարարություն վիրուս, բրուցելյոզ, սիֆիլիս, ժխտվել են:

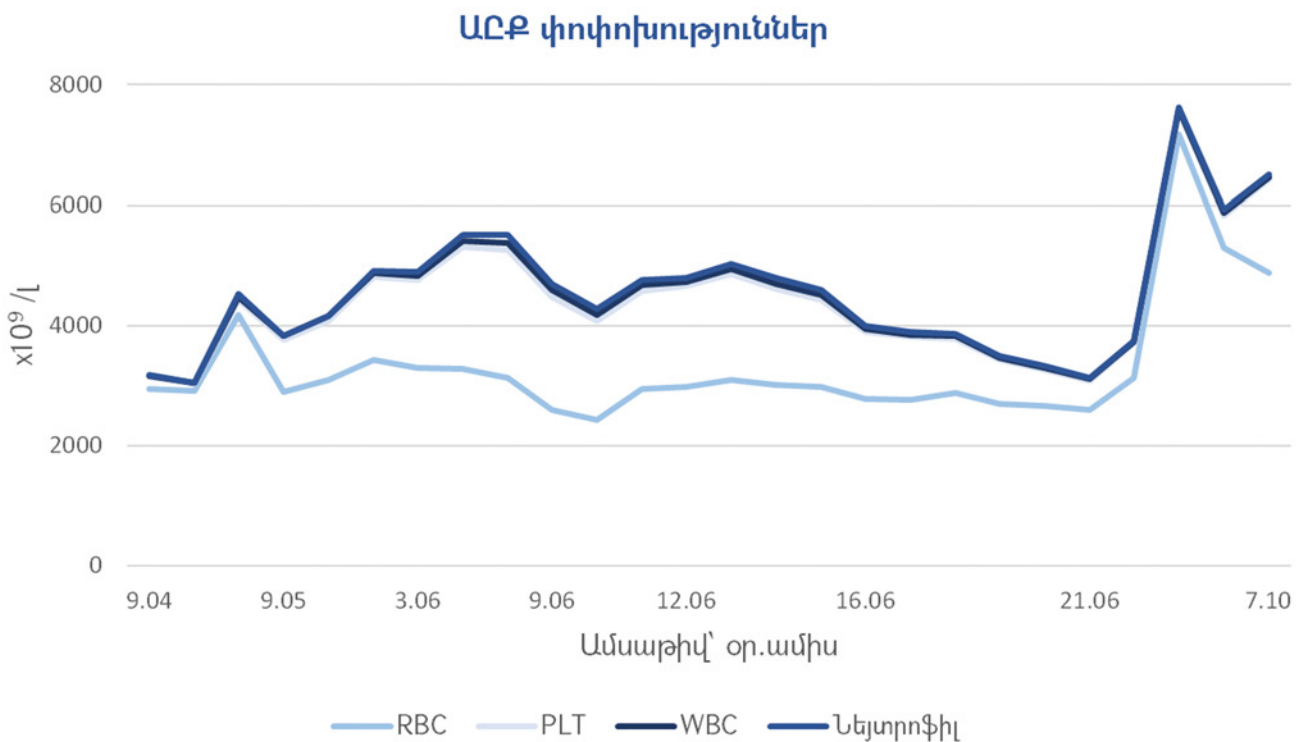
Պացիենտի հետազոտումն ընդմիջվել է հեպատոբիլիար վիրաբույժի խորհրդատվությամբ, ում կողմից դրվել է սպլենեկտոմիայի ցուցում՝ փայծաղի հսկա չափերից ելնելով: 2021թ. մայիսի 6-ին կատարվել է սպլենեկտոմիա: Լյարդի, փայծաղի և հարակից ավշահանգույցի բիոպտատների կրկնակի ախտահյուսվածաբանական քննություններով պացիենտի մոտ ախտորոշվել

է լյարդի ցիռոզ և առաջնային միելոֆիբրոզ՝ PMF, MF-3: Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) քննությամբ BCR/ABL1 մուտացիա չի հայտնաբերվել, իսկ JAK2 V617F, CALR և MPL մուտացիաների որոշումը դեռևս պլանավորման մեջ էր [3]:

2021թ. մայիսի 25-ին պացիենտը կրկին դիմել է կլինիկա անդամահատված վերջույթի ցավոտ այտուցով: Կազմակերպվել է մակարդաբանի խորհրդատվություն, որին հաջորդող դուպլեքս սքանավորմամբ հայտնաբերվել է ստորին սիներակի թրոմբոզ, բարձր D-դիմեր (2,37մկգ/մլ), ATIII (117%), հոմոցիստեին (19,99 մմոլ/լ): Բուժումն ընդգրկել է Հիդրօքսիուրեա (հիդրօքսիկարբամիդ) 1000 մգ/օր, ալոպուրինոլ 300 մգ/օր, նադրոպարին 0,6 մլ×2/օր, ացետիլսալիցիլաթթու 100 մգ/օր, ամոքսիցիլին-կլավուլանատ 1000 մգ×2/օր՝ 3 շաբաթ, և սպլենեկտոմիային ուղեկցող անհրաժեշտ պատվաստումների իրականացում տեղամասային պոլիկլինիկայի կողմից [4,5]: Հիպերհոմոցիստեինեմիան կարգավորվել է անհրաժեշտ վիտամինաթերապիայով: Մեկ շաբաթ անց ԱԸՔ փոփոխություններ չեն արձանագրվել, իսկ D-դիմերը իջել է մինչև 1,56 մկգ/մլ: Հիդրօքսիուրեայի դեղաչափը բարձրացվել է մինչև 2000 մգ/օր՝ մյուս դեղամիջոցներինը թողնելով անփոփոխ:

Առաջին անգամ կլինիկա դիմելուց մոտ 2 ամիս անց՝ 2021թ. հունիսի 7-ին պացիենտը ծայրահեղ ծանր վիճակում հոսպիտալացվել է ինտենսիվ

**Նկար 1.** Արյան ընդհանուր քննության (ԱԸՔ) փոփոխությունները բուժման ընթացքում



թերապիայի բաժանմունք՝ ծանր երկկողմանի թոքաբորբի, չկարգավորվող հիպերլեյկոցիտոզի (WBC  $101,74 \times 10^9/l$ , նեյտրոֆիլներ 95%) և թրոմբոցիտոզի (PLT  $2,036 \times 10^9/l$ ), երիկամային անբավարարության (կրեատինին 218 մկմոլ/l, մնացորդային ազոտ 22 մմոլ/l), փսխման և մեղմալի կապակցությամբ: Ասպիրինաթերապիան կասեցվել է աղետամոքսային արյունահոսության պատճառով, իսկ նադրոպարինի  $0,6 \text{ մլ} \times 2/\text{օր}$  ներարկումներն ուղեկցվել են պլազմայի փոխներարկումներով: Որովայնի համակարգչային շերտագրության (ՀՇ) քննությամբ հայտնաբերվել է ադիեզիվ բնույթի ադիքային անանցանելիություն: Էզոֆագոգաստրոդուդենոսկոպիայով՝ պրեպիլորիկ շրջանի հիպերէմիա եզակի  $0,1-0,2$  սմ էրոզիաներով, անանցանելիության բացակայություն: Բարիումի կոնտրաստով ռենտենոգրաֆիան նույնպես անանցանելիություն չի հայտնաբերել: Վիրաբույժների կողմից եզրակացվել է դինամիկ բնույթի ադիքային անանցանելիություն և ցուցվել ախտանշային բուժում: Կրծքավանդակի ՀՇ քննությամբ նկարագրվել է ծախս թոքի հետին-թիկնային սեգմենտի սկավառակաձև ատելեկտազ, աջակողմյան նվազագույն հիդրոթորաքս պասիվ ատելեկտազով, ասպերգիլյոզի օջախներ: Կրկնակի դուպլեքս սքանավորմամբ թրոմբոզը դեռևս պահպանվում էր երկու կողմի զստերակներում:

Ծանր փսխումների ֆոնին պերորալ դեղորայքի ընդունումը դարձել էր անհնարին: Այդպիսով, բրոնխոպաննոնիայի, դինամիկ անանցանելի-

ության, երիկամային անբավարարության բուժմանը զուգահեռ սկսվեց ցածր դեղաչափի ցիտարաբինով քիմիաթերապիա (LDAC, ցիտարաբին 20 մգ՝ 12 ժամը մեկ, ենթամաշկային ներարկումներ, 10 օր)՝ հաշվի առնելով հարաճուն և չկարգավորվող հիպերթրոմբոցիտոզը (PLT  $1893 \times 10^9/l$ ) և հիպերլեյկոցիտոզը (WBC  $107,32 \times 10^9/l$ ): Բուժման որոշակի արդյունք դիտվեց ներարկումների արդեն իսկ 5-րդ օրը, իսկ դուրս գրման օրը և թրոմբոցիտների (PLT  $491 \times 10^9/l$ ), և լեյկոցիտների (WBC  $22.83 \times 10^9/l$ ) քանակները զգալիորեն իջել էին՝ մնալով կայուն թվերի վրա հաջորդ 3 ամիսների ընթացքում (Նկ. 1): Ներկայումս պացիենտը ստանում է Հիդրօքսիուրեա 2000 մգ/օր և ասպիրին 100 մգ/օր՝ գտնվելով ամբուլատոր հսկողության տակ: JAK2 V617F մուտացիան դրական է, և հիվանդության բուժման հարցում ռուքսոլիտինի ներառումն ընթացիկ քննարկման մեջ է:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Ցածր դեղաչափի ցիտարաբինը կարող է լինել լավ ընտրություն սպլենեկտոմիայից հետո դեղորայքի պերորալ ընդունման դժվարություններ ունեցող առաջնային միելոֆիբրոզով պացիենտների բուժման համար՝ հիվանդության տրանսֆոնմացիայի բնույթից անկախ: Այս միտքը հաստատելու համար անհրաժեշտ են հետագա առավել լայն հետազոտություններ:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Blast transformation in myeloproliferative neoplasms: risk factors, biological findings, and targeted therapeutic options. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1839.
2. Mesa R, Shammo J, Vachhani P, Verstovsek S. Recent updates to NCCN guidelines on MF treatment. 2021 [cited 28 September 2021]. Available from: <https://www.onclive.com/view/recent-updates-to-nccn-guidelines-on-mf-treatment>
3. Szuber N, Tefferi A. Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(2):129-35.
4. Bonanni P, Grazzini M, Nicolai G et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(2):359-68.
5. Gill H, Leung GM, Yim R et al. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. *Hematology.* 2020;25(1):247-57.

## Низкие дозы цитарабина как препарат выбора в лечении пациента с первичным миелофиброзом в постспленэктомической фазе

Арутюнян Л.,<sup>1,2</sup> Меликсетян К.,<sup>1,2</sup> Оганесян А.,<sup>3</sup>  
Осеян А.,<sup>1,2</sup> Хачатрян Э.,<sup>1,2</sup> Акопян Е.<sup>1-3</sup>

1Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна, МЗ РА, Ереван, Армения  
2Армянская гематологическая ассоциация, Ереван, Армения  
3Кафедра гематологии и трансфузионной медицины, Национальный институт здравоохранения имени акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

## Low-dose cytarabine as a treatment of choice for a patient with primary myelofibrosis in the post-splenectomy phase

Harutyunyan L.,<sup>1,2</sup> Meliksetyan K.,<sup>1,2</sup> Oganesyanyan A.,<sup>3</sup>  
Oseyan H.,<sup>1,2</sup> Khachatryan H.,<sup>1,2</sup> Hakobyan Ye.<sup>1-3</sup>

1Yolyan Hematological Center, Yerevan, Armenia  
2Armenian Hematological Association, Yerevan, Armenia  
3Department of Hematology and Transfusion Medicine, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

## АБСТРАКТ

Первичный миелофиброз – это злокачественное новообразование крови, относящееся к группе Ph-отрицательных миелопролиферативных заболеваний, для которых обычно характерен более высокий риск развития острого миелоидного лейкоза. Цель изложения этого клинического случая – охарактеризовать лечение малыми дозами цитарабина у пациента с первичным миелофиброзом не имевшего показаний для пероральной терапии из-за осложнений после спленэктомии.

**Ключевые слова:** миелофиброз, спленэктомия, тромбоз, цитарабин, лечение

## ABSTRACT

Primary myelofibrosis (PMF) is a hematologic malignancy belonging to Ph-negative myeloproliferative neoplasms, and it is commonly characterized by a higher risk of acute myeloid leukemia transformation. The aim of this case report is a demonstration of treatment with low-dose cytarabine for a non-transformed newly diagnosed PMF patient with no indication for oral therapy due to post-splenectomy complications.

**Keywords:** myelofibrosis, splenectomy, thrombosis, cytarabine, treatment