



ВСТРЕЧАЕМОСТЬ Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАНЫМ РСНПМЦ ГЕМАТОЛОГИИ МЗ РУз

¹Бергер И.В.

²Махмудова А.Д.

³Вахидова Ш.Ф.

⁴Махмудова М.А.

Республиканский Специализированный Научно-Практический
Медицинский Центр Гематологии, Ташкент, Узбекистан
<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7976597>

ARTICLE INFO

Received: 19th May 2023

Accepted: 26th May 2023

Online: 27th May 2023

KEY WORDS

*Миелопролиферативные
новообразования,
генетические мутации, JAK2,
CALR, MPL*

ABSTRACT

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови не всегда сразу обращаются непосредственно к врачу-гематологу, зачастую первичное обращение и даже лечение эти пациенты получают у специалистов другого профиля. Подозрение на наличие гематологической патологии возникает при отсутствии эффекта терапии от патологии под маской которого протекали начальные признаки миелопролиферативного заболевания. Редкостью является выявление гематологического заболевания при профилактических осмотрах, что особенно справедливо в случае пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН), не имеющими специфических симптомов, но наличие которых можно заподозрить по отклонениям в клиническом развернутом анализе крови.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) –это клональное миелопролиферативное новообразование, которое характеризуется фиброзом костного мозга, спленомегалией и анемией с наличием ядродержащих и каплевидных эритроцитов [2]. По структуре Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (Rh - МПЗ) выделяют истинную полицитемию (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и неклассифицируемое миелопролиферативное заболевание, (МПЗ-Н) хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ), а также ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, который был включен в эту группу МПЗ относительно недавно (2016).

В рамках современной диагностики Rh - МПЗ в главные критерии выведены молекулярные события, лежащие в основе патогенеза ХМПЗ, связанные с дефектами генов, которые кодируют белки, ответственные за нормальное поддержание миелопоза [1,5]. Для всех ХМПЗ характерна аномальная тирозинкиназная активность [6]. Обобщает всю эту группу заболеваний - бесконтрольное аномальное размножение



клона на уровне плюрипотентной стволовой клетки, ведущее к нарушению нормальной пролиферации клеток эритропоэза, гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза, в разной степени выраженности [3]. Кроме того, все МПН при неэффективном лечении завершаются трансформацией в бластный криз.

Открытие мутации *JAK2* проложило путь для разработки малых молекулярных ингибиторов и еще больше облегчило исследования в понимании молекулярной биологии заболевания. Разработка новых лекарств и синергетических комбинаций со стандартной терапией ингибитором JAK (JAKi) может иметь потенциал для улучшения глубины и продолжительности контроля заболевания и симптоматической пользы [4].

Особой сложностью характеризуется диагностика ранних стадий Ph- МПЗ [4]. Расшифровка молекулярно-генетических основ патогенеза других МПН способствовали открытию роли янускиназы (*JAK2*) и мутаций в ее гене, изменений в рецепторе тромбопоэтина (*MPL*), кальретикулине (*CALR*), рецепторе колониестимулирующего фактора 3-го типа (*CSF3R*), слитных генов с участием рецепторов фактора роста, вырабатываемых тромбоцитами (*PDGFR*), киназы KIT (*KIT*), что позволяет точно верифицировать диагноз и служит основой для классификации заболеваний [6]. В настоящее время продолжается разработка и внедрение новых классов (ингибиторы янускиназ, теломераз и др.) и поколений лечебных препаратов, позволяющих коренным образом изменять течение этих заболеваний с увеличением продолжительности и качества жизни больных, а в части случаев добиваться излечения.

Цель работы. Установить частоту встречаемости и клинические проявления нозологических форм в группе Ph-МПЗ среди населения Узбекистана

Материалы и методы. На основе базы данных гематологического регистра отделений РСНПМЦ гематологии с учетом клиничко-лабораторных и молекулярных данных, были проанализированы случаи диагностики Ph- МПЗ у пациентов, проходивших обследование и лечение в отделениях гематологии с января 2021 г. по декабрь 2022 г. Молекулярное исследование на наличие/отсутствие драйверных мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL* было проведено в лаборатории молекулярной гематологии РСНПМЦ Гематологии.

Результаты и обсуждение. К 2022 году на учете состояло 253 пациента с Ph-МПЗ. Из них – 108 пациентов с истинной полицитемией, 41 пациентов – эссенциальная тромбоцитемия, 8 пациентов – первичный миелофиброз, неклассифицируемые миелопролиферативные новообразования - 96.

Таблица 1. Нозологические единицы

Нозологическая единица	2021г.		2022г.	
	Больные			
	все	впервые	все	впервые
Полицитемия истинная	61	28	108	47
Первичный миелофиброз	0	0	8	8
Неклассифицируемые	75	27	96	19

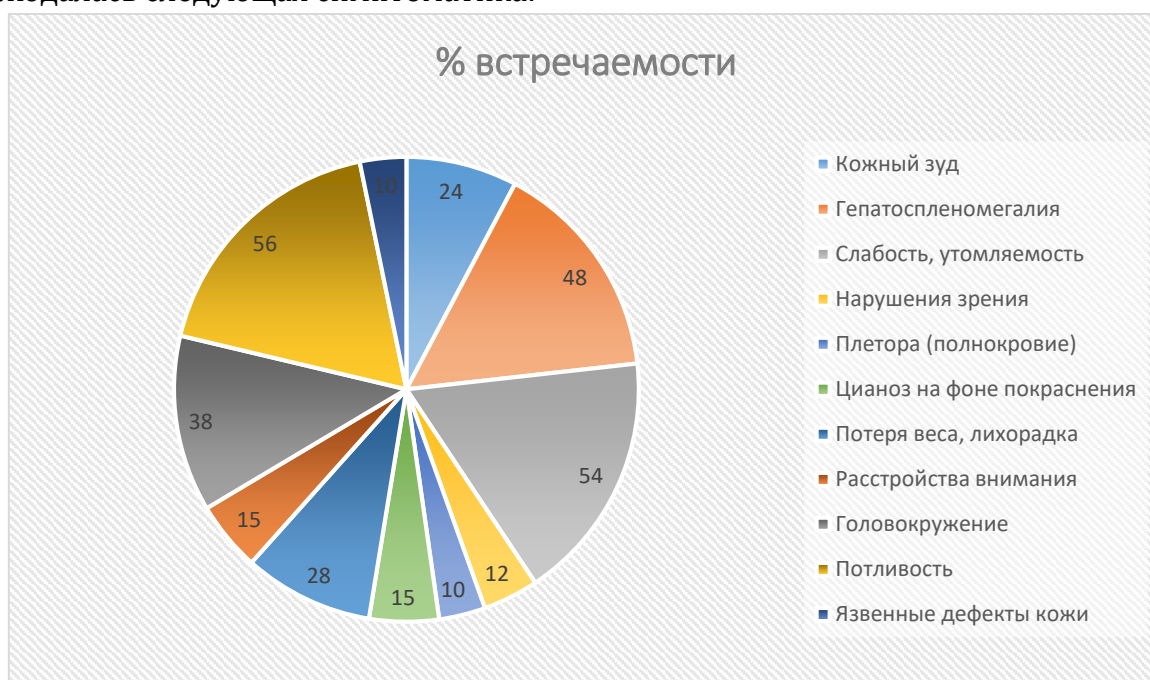


миелопролиферативные новообразования				
Эссенциальная тромбоцитемия	25	6	41	6
Итого	161	61	253	80

По клинической симптоматике у первичных пациентов преобладали:

- Слабость, усталость и вялость – наиболее частые жалобы на момент поступления (80% и 66%)
- Симптомы опухолевой интоксикации – у пациентов (65%)
- Заболевания ССС, ЖКТ, печени, ЖП – самые частые сопутствующие заболевания, которые встречались у более 50% пациентов

Так же у пациентов наблюдалось находящимся в стационарных условиях наблюдалась следующая симптоматика:



Для постановки на учет в центр Гематологии пациенту проводятся следующие анализы:

- 1) ОАК: Преимущественная пролиферация 1-2 или всех ростков кроветворения ростковая цитопения + спленомегалия (продвинутая или терминальная стадия заболевания)
- 2) Показатели миелограммы: Исключение бластной трансформации Исключение Ph-позитивности
- 3) Помимо рутинных анализов пациенту проводится молекулярная диагностика: определяются мутации JAK, MPL, CALR.

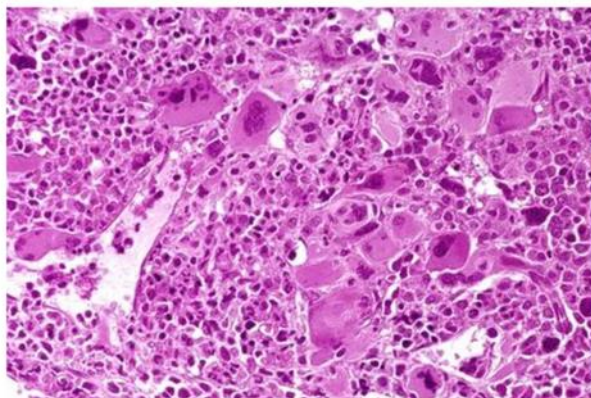


Рисунок 1. Префибротическая стадия. Костный мозг.

В 2022 г диагноз Ph- МПЗ впервые был установлен у 80 пациентов, соотношение муж:жен 1:1,7, медиана возраста 46 лет (18—74). Больше всего пациентов с ИП – в возрастной группе 50-75 лет (63%). Пациенты с МФ были представлены в возрастной группе 45-65 лет. Диагноз ИП установлен у 47 (58,7%) пациентов, ЭТ у 6 (7,5%) пациентов; ПМФ у 8 (10%) пациентов, из них префибротическая/ранняя стадия — у 4 (5%) пациента, фиброзная — у 4 (5%) пациентов; МПЗ-Н — у 19 (23,8%) пациентов. Преобладающей является драйверная мутация JAK2, которая была обнаружена при ИП в 100% наблюдений, при ПМФ — 47%, при ЭТ — 58% случаев. Мутация CALR была выявлена у 26% пациентов с ПМФ и 32% больных с ЭТ.

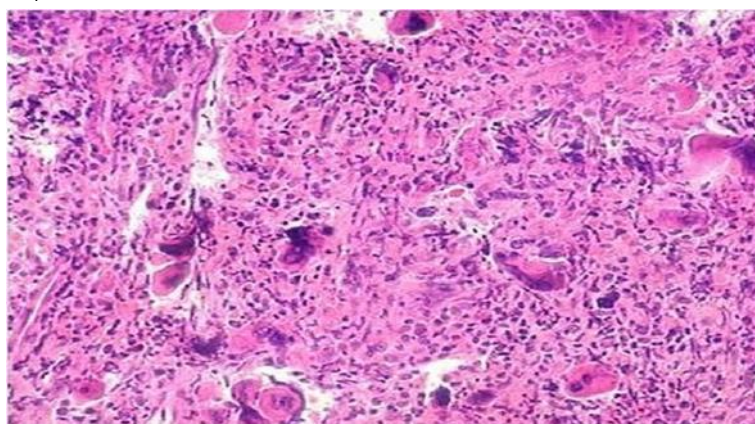


Рисунок 2. Повышенная клеточность костного мозга. Атипичные мегакариоциты

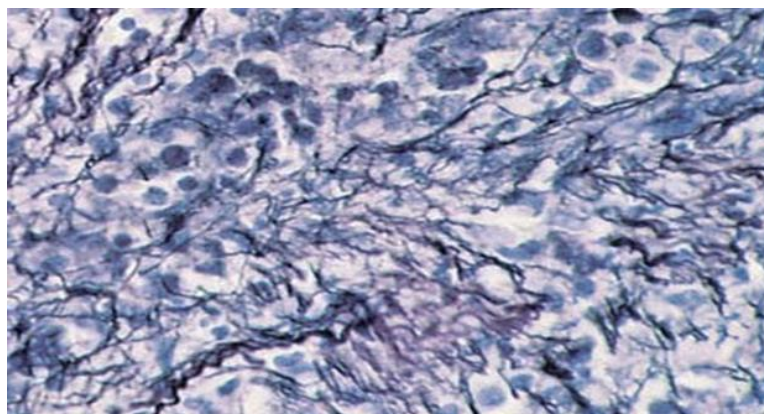


Рисунок 3. Костный мозг при миелофиброзе. Фиброзная ткань, разрастающаяся между гематопозитическими клетками. Атипичные мегакариоциты



Каждое из общей группы МПН идентифицируют по его преобладающему морфологическому проявлению или молекулярно-генетическим признакам. Хотя МПН имеют ряд общей симптоматики, однако для каждого из вида характерно определенное сочетание клинических проявлений, особенностей течения и лабораторных данных.

Заключение. Среди всех случаев в группе Ph- МПЗ чаще всего диагностируется истинная полицитемия – в 63 % случаев, первичный миелофиброз — в 10 %, ЭТ — только в 7 %. По данным различных исследовательских групп, МПЗ-Н составляет от 10—15 до 30% от всех Ph- МПЗ. По нашим данным, МПЗ-Н составляет 20 % случаев и характеризуются преимущественно ранними стадиями Ph - МПЗ.

Полученные данные способствуют расширению представлений о заболеваемости МПЗ, а также о молекулярно-генетических изменениях среди лиц узбекской популяции. На этапе доклинической диагностики проведение тестирования на полиморфизм генов позволит спрогнозировать возникновение и особенности клинического течения заболевания. Это имеет принципиальное значение для разработки адекватных генотип-индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

References:

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Суборцева Ирина Николаевна, Челышева Е.Ю., Ковригина А.М., Шуваев В.А., и соавт. Материалы II конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения Ph-негативных и Ph-позитивных миелопролиферативных заболеваний» (15-16 марта 2019 г., ФГБУ «НМИЦ гематологии») Минздрава
2. Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б. Структура Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России // Гематология и трансфузиология. 2020.
3. Треглазова С.А., Соколова М.А., Макарик Т.В., Никулина Е.Е., Степанова Е.А., Абдуллаев А.О., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Судариков А.Б. Мутации гена SRSF2 у пациентов МДС/МПЗ: пилотное исследование // Гематология и трансфузиология. 2020. №S1.
4. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: The impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574–9. doi: 10.1038/leu.2010.148
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms. Version 1.2020-May 21.2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf (accessed 20.02.2021).
6. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1262–71. doi: 10.1002/ajh.24592
7. -aktualnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-ph-negativnyh-i-ph-pozitivnyh-mieloproliferativnyh-zabolevaniy-15-16 (дата обращения: 24.05.2023).