

## КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ.

*Холжигитов Хушнуда Тоштемурович*  
Самаркандский государственный медицинский университет  
3-й курс  
+998943572903

*Зарнигор Асадова Ильясовна*  
Самаркандский государственный медицинский университет, 3 курс  
+99893 473 21 40

*Садыкова Нилуфар Зиёдуллаевна*  
Самаркандский государственный медицинский университет, 2 курс  
+998940027848

### АННОТАЦИЯ

Разработка Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний продиктована необходимостью стандартизации подхода к диагностике и лечению. Наличие клинических рекомендаций способствует облегчению выбора адекватной тактики лечения практическими врачами, обеспечивает их полной и современной информацией о преимуществах и ограничениях различных методов лечения, а также позволяет организаторам здравоохранения лучше оценивать возможные объемы требуемого больным лечения. Впервые рекомендации были опубликованы, в дальнейшем они модифицировались и переиздавались. Динамичное развитие современной гематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в клиническую практику. В этой связи клинические рекомендации — это динамический документ, постоянно совершенствующийся, развивающийся и обновляющийся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, которые непосредственно занимаются лечением этой категории больных. Настоящая редакция представляет собой обновленный вариант клинических рекомендаций, в котором актуализирована информация об унификации оценки конституциональных симптомов с использованием опросника MPN-SAF TSS (MPN10), о применении прогностических шкал при первичном миелофиброзе, оценке эффективности терапии миелопролиферативных заболеваний, пересмотре показаний к назначению, коррекции дозировки и отмене таргетных препаратов (руксолитиниб).

Рекомендации предназначены для онкологов, гематологов, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

**Ключевые слова:** *миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, JAK2V617F, CALR, MPL, прогноз, гидроксикарбамид, интерферон-α, руксолитиниб, анагрелид.*

При разработке клинических рекомендаций по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний использовались шкалы для оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР). Препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для медицинского применения, отмечены в тексте звездочкой.

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови.

**ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ** (ИП; устар.: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F гена JAK2 или другой функционально сходной мутации.

**МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЕ.**

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г, данный диагноз следует использовать при наличии клинических, лабораторных и гистологических (в трепанобиоптате костного мозга) признаков МПЗ, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Rh-негативных МПЗ. Чаще всего эту категорию используют на ранних стадиях заболевания ( манифестация) при расхождении между клиническими, лабораторными и морфологическими данными; при бластной фазе заболевания без предшествующего анамнеза и установленного ранее варианта МПЗ; при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или

опухолевыми заболеваниями, маскирующими основные признаки той или иной нозологической формы. МПЗ неклассифицированное не диагностируется при объеме трепанобиоптата костного мозга, недостаточном для адекватного анализа, отсутствии предоставленных врачами клинических и лабораторных данных, проведении предшествующей терапии цитостатическими препаратами или колониестимулирующими факторами, наличии реаранжировок генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, выявлении химерного гена BCR-ABL1.

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Несмотря на то что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна. Обнаружение мутации V617F гена JAK2 в 2005 г. стало значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных истинной полицитемией (ИП) выявляется мутация гена JAK2: в 96 % случаев мутация JAK2V617F (экзон 14), в 2 % — мутация в экзоне 12 гена JAK2. При эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) мутация JAK2V617F присутствует у 55 % пациентов и примерно в 45–68 % случаев обнаруживается при первичном миелофиброзе (ПМФ). Мутация в экзоне 12 гена JAK2 при ЭТ и ПМФ практически не встречается. Помимо мутаций гена JAK2 у больных МПЗ выявляют мутации и других генов. Мутации гена MPL встречаются в 4 % случаев при ЭТ, в 8 % — при ПМФ и редко при ИП. При этом чаще всего обнаруживаются мутации MPLW515L/K в экзоне. Мутация MPLS505N выявляется как при ЭТ, так и при наследственной тромбоцитемии. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий. В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена CALR, кодирующего белок кальретикулин. Выявлено более 36 разных видов мутаций этого гена, которые приводят к образованию дефектного белка. В исследованиях *in vitro* клетки, экспрессирующие мутантный ген, обладали способностью цитокиннезависимого роста в культуре, что, вероятно, связано с активацией белков сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription). У больных без мутаций генов JAK2 и MPL мутации гена CALR были выявлены в 67 % случаев при ЭТ и в 88 % — при ПМФ. Другие авторы также обнаружили высокую частоту мутаций гена CALR у больных МПЗ (70–84 % случаев при отсутствии мутации гена JAK2). При этом мутации CALR присутствовали у 8 % пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и в единичных случаях

при других заболеваниях миелоидной природы. Важно, что ни в одном случае заболеваний немиелоидной природы мутации в данном гене не выявлены. Мутации генов JAK2, MPL, CALR имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других заболеваний миелоидной природы, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучается значимость данных мутаций в прогнозе МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, пока не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностического значения аллельной нагрузки JAK2V617F при ИП, ЭТ и ПМФ. Вопрос влияния аллельной нагрузки на выживаемость или прогрессирование ИП и ЭТ с исходом в миелофиброз также требует изучения. При ИП, ЭТ и ПМФ выявляются мутации и других генов: TET2, IDH1/2, ASXL1, DNMT3A и др. Ни одна из них неспецифична для классических Ph-негативных МПЗ, а их патогенетическая значимость исследуется. Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых считается появление патологического клона. Моноциты и мегакариоциты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) миелоидных предшественников, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ANG1, OPG, BMP4, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез 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 развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ.

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31–56. [Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]

2. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):25–60. [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). Gematologiya i transfuziologiya. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]
3. Pardani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007;21(9):1960–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810.
4. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. Lancet. 2005;366(9501):1945–53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67785-9.