

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Біологічний факультет

Кафедра генетики і цитології

До захисту допущено

Кафедрою генетики і цитології протокол № _____ від _____

завідувач кафедри _____
(підпис)

Наталя ВОЛКОВА
(ім'я, прізвище)

«05» грудня 2025 р.

Кваліфікаційна робота
здобувача другого (магістерського) рівня вищої освіти

**Генетичні аспекти класичних типів мієлопроліферативних новоутворень:
клінічне значення мутацій *L611V* та *V617F* гена *JAK2***
(назва роботи)

Спеціальність (спеціалізація) 091 Біологія та біохімія

(код та найменування спеціальності; спеціалізації спеціальності - за наявності)

Освітня програма

Біологія
(назва освітньої програми)

Виконавець _____
(підпис)

Ольга ГОНЧАРОВА
(ім'я, прізвище)

Науковий керівник _____
(підпис)

Наталя ВОЛКОВА
(ім'я, прізвище)

Науковий консультант _____
(підпис)

Анна ФЕДОРІШИНА (лікар-гематолог)
(ім'я, прізвище)

Харків – 2025

Анотація

Робота викладена на 72 сторінках друкованого тексту, містить 5 рисунків, 1 таблицю, 73 джерела літератури.

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню та вивченню ролі мутацій гена *JAK2* у патогенезі, клінічній класифікації, діагностиці та прогнозуванні перебігу мієлопроліферативних новоутворень.

Метою роботи було визначення частоти виявлення мутацій *L611V* та *V617F* даного гена серед пацієнтів з мієлопроліферативними захворюваннями, встановлення їх зв'язку із клінічними характеристиками і прогнозом перебігу хвороби. Дослідження здійснено з використанням сучасних молекулярно-генетичних методів, зокрема піросеквенування.

У роботі представлено результати аналізу лабораторних даних, отриманих у співпраці з ТОВ «Центр лабораторної медицини» лабораторія «Pro Lab» м. Харків та з лабораторією «CSD LAB» м.Київ. Проведено статистичний аналіз матеріалів, визначено поширеність мутацій та розглянуто їхній вплив на прогноз перебігу хвороби.

Ключові слова: МПЗ (мієлопроліферативні захворювання), МПН (мієлопроліферативні новоутворення), *JAK2*, мутація *L611V*, мутація *V617F*, піросеквенування, молекулярно-генетична діагностика (МГД), прогноз перебігу захворювання, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), гемопоез, бласти, гемопоетичні стовбурові клітини, СП (Справжня поліцитемія), ЕТ (Есенціальна тромбоцитемія), ПМФ (Первинний мієлофіброз), ХЛЛ (хронічний мієлоїдний лейкоз), Філадельфійська або BCR-ABL хромосома.

ANNOTATION

This thesis is devoted to researching and studying the role of *JAK2* gene mutations in the pathogenesis, clinical classification, diagnosis, and prognosis of myeloproliferative neoplasms.

The aim of the work was to determine the frequency of detection of *L611V* and *V617F* mutations of this gene among patients with myeloproliferative diseases, to establish their connection with clinical characteristics and prognosis of the disease. The study was conducted using modern molecular genetic methods, in particular pyrosequencing.

The paper presents the results of the analysis of laboratory data obtained in collaboration with the Center for Laboratory Medicine LLC, Pro Lab laboratory in Kharkiv, and CSD LAB laboratory in Kyiv. A statistical analysis of the materials was performed, the prevalence of mutations was determined, and their impact on the prognosis of the disease was considered.

Keywords: MPD (myeloproliferative diseases), MPN (myeloproliferative neoplasms), *JAK2*, *L611V* mutation, *V617F* mutation, pyrosequencing, molecular genetic diagnosis (MGD), prognosis of the disease, World Health Organization (WHO), hematopoiesis, blasts, hematopoietic stem cells, SP (true polycythemia), ET (essential thrombocythemia), PMF (primary myelofibrosis), CLL (chronic myeloid leukemia), Philadelphia or BCR-ABL chromosome.

Зміст

	Стор.
ВСТУП	5
Розділ 1. ОГЛЯД І АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Мієлопроліферативні захворювання: сучасна класифікація та патогенез.....	7
1.2. Класичні типи мієлопроліферативних новоутворень та їх діагностика	10
1.3. Ген JAK2: структура, будова	18
1.4. Роль мутацій JAK2 у виникненні та перебігу МПН.....	23
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	25
2.1 Об'єкт і матеріал дослідження	25
2.2 Схема дослідження.....	26
2.3 Методики дослідження	27
Розділ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	30
3.1 Частота мутацій <i>V617F</i> та <i>L611V</i> у вибірці пацієнтів.....	32
3.2 Клінічні прояви у пацієнтів з різними видами МПН та підтвердженими мутаціями.....	34
3.3 Лікування та моніторинг пацієнтів з МПН	41
3.3.1 Лікування та моніторинг Справжньої поліцитемії	41
3.3.2 Лікування та моніторинг Есенціальної тромбоцитемії	45
3.3.3 Лікування та моніторинг Первинного мієлофіброзу	47
3.4 Зв'язок мутацій з прогнозом і відповіді на терапію	50
ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА	54
ВИСНОВКИ.....	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60
ДОДАТКИ	68

ВСТУП

Актуальність дослідження обумовлена високою частотою мієлопроліферативних новоутворень у клінічній гематології, їх впливом на якість і тривалість життя пацієнтів, а також потребою у персоналізованих підходах до діагностики та лікування. Останні наукові досягнення в галузі молекулярної біології дозволили виявити ключові мутації, пов'язані з розвитком МПН, серед яких провідне місце посідають зміни у гені *JAK2*, зокрема мутації *V617F* та *L611V*. Саме вивчення цих мутацій має надзвичайне значення для розуміння патогенезу, прогнозування перебігу захворювання та вибору терапевтичної стратегії.

Новизна роботи полягає в комплексному аналізі поширеності мутацій *L611V* та *V617F* гена *JAK2* серед пацієнтів із МПЗ, з використанням сучасного методу піросеквенування, а також у співставленні отриманих молекулярних результатів з клінічними характеристиками хворих.

Наукове та практичне значення результатів складається у можливості застосування мутаційного профілю гена *JAK2* як маркера для стратифікації ризику, уточнення діагнозу та прогнозування клінічного перебігу мієлопроліферативних захворювань.

Мета дослідження: з'ясувати частоту їх виявлення мутацій *L611V* та *V617F* гена *JAK2* серед пацієнтів з діагностованими мієлопроліферативними новоутвореннями та співставити генотип з клінічними проявами захворювань.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд сучасної наукової літератури щодо ролі мутацій *JAK2* у патогенезі мієлопроліферативних новоутворень.
2. Проаналізувати частоту виявлення мутацій *V617F* та *L611V* серед пацієнтів з мієлопроліферативними новоутвореннями.
3. Оцінити взаємозв'язок між наявністю зазначених мутацій і клінічними характеристиками захворювання.

4. Визначити прогностичне та діагностичне значення мутацій у контексті персоналізованого підходу до лікування.

Особистий внесок автора. Автор самостійно здійснила підбір та аналіз актуальних публікацій за темою дослідження, узагальнила інформацію з літературних джерел. Крім того, знайшла, отримала та обробила матеріали лабораторних досліджень, а саме:

- результати молекулярно-генетичного дослідження гена *V617F JAK2*
- результати кількісного визначення мутацій *L611V* та *V617F* методом піросеквенування, що були надані у межах співпраці з діагностичними лабораторіями.

Подяки. Автор висловлює щиру подяку ТОВ «Центр лабораторної медицини» м. Харків, Україна, зокрема лабораторії «Pro Lab» та лабораторії «CSD LAB», за співпрацю, надання матеріалів і результатів лабораторних досліджень, що стали основою для аналізу в даній роботі.

Розділ 1. ОГЛЯД І АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Мієлопроліферативні захворювання: сучасна класифікація та патогенез

Дані сучасних наукових дослідників (Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, С.В. Коваль, Т.С. Іванівська, М.П. Завелевич, Н.І. Українська; А.С. Поліщук; М.С. Швидка, М. Піцці, Г.А. Крочі, М. Руджері, Дж. Тіле, Х.М. Квасніцька, У. Джанеллі, Д.А. Арбер, М.Дж. Боровіц, Дж.Р. Кук, Дж.Д. Хурі, Е. Соларі, О. Абла, Р. Аладжіо, К. Амадор, І. Анагностопулос та ін.) можуть стати основою для продовження вивчення провідних генетичних змін, що зумовлюють молекулярні механізми при розвитку мієлопроліферативних захворювань, де особливе значення займають мутації гена *JAK2*, зокрема варіанти *V617F* та *L611V*, а також мутації генів *CALR*, *MPL*. Дослідження цих мутацій, особливу роль серед яких займає сучасний молекулярно-генетичний метод піросеквенування, є ключовим для глибшого розуміння механізмів патогенезу, оцінки прогнозу перебігу хвороби та визначення оптимальної тактики спостереження та лікування пацієнтів з даними захворюваннями.

Мієлопроліферативні новоутворення – один з видів злоякісних новоутворень кровотворної системи, розвиток якого призводить до підвищеної кількості певних клітин крові. Є хронічним злоякісним захворюванням, прогресування якого відбувається досить повільно.

У 1951 році Вільям Дамешек ввів термін мієлопроліферативні захворювання, які Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) згодом переформатувала на мієлопроліферативні новоутворення (МПН). [1] Термін «мієлопроліферативні новоутворення» має грецьке походження та означає: «мієло-» - кістковий мозок (м'яка тканина, що міститься у внутрішніх порожнинах кісток, де формується більшість клітин крові), «- проліферативні» - свідчить про швидкий процес зростання клітин, «новоутворення» означає аномальне збільшення та ріст клітин.

Не слід плутати мієлопроліферативні новоутворення з наступними онкологічними захворюваннями крові, такими як:

1. Гострий мієлобластний лейкоз, або гострий мієлоїдний лейкоз. Це злоякісні пухлини крові, що виникають із мієлопоетичних клітин-попередників кісткового мозку. Патогенетичною базою служить неконтрольована проліферація і накопичення бластів — морфологічно незрілих клітин, що втратили можливість до повноцінного диференціювання та дозрівання в функціонально зрілі елементи периферичної крові. [55] В результаті домінування, бласти блокують процеси нормального гемопоезу, заміщуючи нормальні ростки кровотворення патологічним клоном, які можуть інфільтрувати різні органи, порушуючи їх функцію та призводять до гематологічної недостатності. Мієлопроліферативні неоплазії в ряді випадків можуть бути попереднім станом з наступною трансформацією в гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), хоча це спостерігається досить рідко. [2]

2. Мієлодиспластичні синдроми (МДС) — група рідкісних неопластичних захворювань кісткового мозку, що характеризується цитопенією (зниженням достатньої кількості певних здорових клітин) периферичної крові, дисплазією (порушення нормального формування, будови, зростання клітин, що призводить до появи атипів клітин, які можуть перетворитися в ракові) в першому ряді кровотворення, неефективним гемопоезом та нерідко можуть трансформуватися в гострі мієлобластні лейкози. [3] [56]

3. Мієлодиспластичні/ мієлопроліферативні новоутворення (МДС/МПН) — це група захворювань кровотворної системи, що поєднує в собі одночасний розвиток ознак, характерних як для мієлодиспластичного синдрому, так і для мієлопроліферативного новоутворення. При таких станах кістковий мозок виробляє аномальні клітини крові, що характерно для МДС, та надлишок певних видів клітин крові, що вказує на МПН.

4. Системний мастоцитоз — агресивне захворювання, що характеризується надмірною проліферацією та накопиченням патологічних тучних клітин у тканинах та призводить до широкого спектру симптомів таких

як свербіж, гіперемія, діарея та анафілаксія.[4] [5] Тучні клітини — імунні клітини, які походять з мієлоїдного ряду, розташовані в сполучній тканині. Вони активуються за допомогою механізмів, опосередкованих імуноглобулінами (Ig)E та не-IgE, і діють як ефекторні клітини при гіперчутливості та алергічних реакціях. [4]

Класифікація: До мієлопроліферативних новоутворень відносяться справжня поліцитемія (СП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), первинний мієлофіброз (ПМФ) та хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ). До класифікації ВООЗ також входять хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ), хронічний еозинофільний лейкоз (ХЕЛ) та мієлопроліферативні неоплазії, що не піддаються чіткому віднесенню до певної категорії.[1] У 2016 році було оновлене четверте видання класифікації ВООЗ мієлоїдних і гострих лейкозів, з урахуванням нових досягнень у гематології, зокрема ідентифікації молекулярних та прогностичних маркерів, що забезпечило глибше розуміння молекулярного патогенезу та генетичних основ гематологічних злоякісних пухлин. [6] Ця класифікація використовується для діагностики, вибору лікування і прогнозування перебігу хвороби у пацієнтів з мієлопроліферативними процесами.[57]

Патогенез: Плюрипотентні гемопоетичні стовбурові клітини зберігають здатність до самооновлення та дають початок мієлоїдній або лімфоїдній лінії, яка у подальшому диференціюється в різні зрілі клітини крові, необхідних для забезпечення життєво важливих функцій організму. До них відносяться три основні типи клітин крові, а саме:

- Еритроцити (червоні кров'яні тільця) — високоспеціалізовані клітини крові, основною функцією яких є транспортування кисню та вуглекислого газу завдяки наявності в них гемоглобіну;

- Лейкоцити (білі кров'яні тільця) — клітини імунної системи, що забезпечують захист організму від інфекцій та контроль імунних реакцій. Поділяються на лімфоцити, гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) та моноцити.

- Тромбоцити — фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів, відіграють ключову роль у процесах згортання крові, відповідають за первинний гемостаз.

Кровотворні стовбурові клітини є фундаментальною складовою у підтриманні гомеостазу крові, а їх нормальна диференціація та розвиток забезпечують правильне функціонування системи кровотворення.

Мієлопроліферативні новоутворення вражають ранні популяції клітини кровотворення. В організмі відбувається часте заміщення клітин крові, так як вони мають обмежений термін існування. Постійне відновлення цих клітин забезпечується процесом гемопоезу, під час якого гемопоетичні стовбурові клітини зазнають низки змін та диференціації. У процесі дозрівання та проліферації відбувається формування клітин-попередників, які перебувають на проміжному етапі розвитку та ще не набули морфологічних та функціональних характеристик термінальних клітин крові. Залежно від напрямку диференціації, клітини-попередники поділяються на дві основні групи крові: лімфоїдні та мієлоїдні. Надалі вони перетворюються на бластні клітини, які є незрілими формами мієлоїдного ряду. Кожний тип бластів, у процесі дозрівання, перетворюються у певний тип зрілих клітин крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). МПН вражають клітини на ранніх етапах їх формування, а саме коли з гемопоетичних стовбурових клітин формується мієлоїдний ряд. Мієлобласти дозрівають до зрілих клітин крові та продовжують виконувати свою функцію, але їх кількість суттєво перевищує фізіологічну норму. Надлишок продукування одного з типів зрілих клітин крові залежить від типу мієлопроліферативної неоплазії. [2]

1.2. Класичні типи мієлопроліферативних новоутворень

До найбільш поширених класичних типів мієлопроліферативних новоутворень відносять справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію, первинний мієлофіброз. Деякі літературні джерела та автори також відносять до класичних типів МПН хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ). Це

мієлопроліферативне захворювання, при якому утворюється надлишок одного з видів лейкоцитів, а саме — гранулоцитів. У сучасних класифікаціях ХМЛ виділяють як окрему нозологічну одиницю. Особливістю ХМЛ є реципрокна транслокація між довгими плечима 22 та 9 хромосом, що призводить до скорочення довжини хромосоми 22, відомої як Філадельфійська хромосома, що є діагностичною ознакою ХМЛ. Транслокація включає в себе злиття гена кластера ділянок розриву (*BCR*) на хромосомі 22 з онкогеном вірусу лейкемії мишей Абелясона (*ABL*) на довгому плечі хромосоми 9, що зумовлює злиття генів *BCR-ABL*. Тирозинкіназна активність онкогена *ABL* ще більше активізується при злитті гена *BCR* завдяки кодуванню химерного білка з гена злиття *BCR-ABL*. Серед найбільш поширених видів МПН лише хронічний мієлоїдний лейкоз є *BCR-ABL1*-позитивним типом, тоді як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія та первинний мієлофіброз належать до *BCR-ABL1*-негативних захворювань. [7]

Справжня поліцитемія — це мієлопроліферативне новоутворення для якого характерне підвищене вироблення еритроцитів: збільшення кількості еритроцитів в крові та підвищеною концентрацією гемоглобіну. [58] Орієнтовна захворюваність на справжню поліцитемію коливається від 0,4 до 2,8 : 100 000 випадків на рік. Середній вік діагностики поліцитемії становить 60 років. Частіше зустрічається у чоловіків, за співвідношенням чоловіків і жінок — 1,8 : 1. [60] Для встановлення діагнозу СП, відповідно до Міжнародної консенсусної класифікації, пацієнт повинен відповідати трьом головним критеріям, або першим двом головним критеріям спільно з другорядними.[8]

До основних критеріїв належать:

1. У чоловіків — гемоглобін понад 165 г/л, гематокрит понад 49 %; у жінок — гемоглобін понад 160 г/л, гематокрит понад 48 %, або підвищена маса еритроцитів більше ніж на 25 % вище середнього нормального прогнозованого значення і у чоловіків і у жінок;

2. Наявність мутації *JAK2 V617F* або варіанта *JAK2* екзону 12 (невелика імовірність присутності мутантного алеля (<1-3 %) може бути присутнім в осіб похилого віку без міслоїдного новоутворення);

3. Біопсія кісткового мозку, що показує панмієлоз — вікову гіперклітинність з трилінійною проліферацією: еритроїдною, нейтрофільною і мегакаріоцитарною, а також наявність зрілих мегакаріоцитів різної форми та розмірів.[59] [58]

До другорядних критеріїв належить знижений рівень еритропоєтину в сироватці крові (нижче референтних значень).

Справжня поліцитемія немає системи стадіювання. Пацієнти мають підвищений ризик лейкемічної трансформації (бластна фаза захворювання) або пост-есенціального мієлофіброзу, артеріальних та венозних тромбозів.[9] [10] До несприятливих прогностичних факторів належать вік пацієнтів понад 67 років, лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, наявність тромботичних подій в анамнезі, а також виявлення патогенних варіантів у гені *SRSF2*. [11]

Діагностика:

1. Загальний аналіз крові: підвищена кількість еритроцитів, підвищений рівень гемоглобіну та гематокриту; тромбоцитоз ($> 400 \times 10^9/\text{л}$ у 60 % пацієнтів), порушена функція, змінені форма та розмір тромбоцитів; лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9/\text{л}$ у 40 % пацієнтів), підвищена кількість нейтрофілів, інколи — базофілів.

2. Трепан-біопсія та аспіраційна біопсія кісткового мозку — показує панмієлоз.

3. Молекулярні дослідження — мутація гену *JAK2* (з периферичної крові): *V617F* (приблизно 96 % випадків) або в екзоні 12 (приблизно 3-4 %).

4. Інші критерії: знижена ШОЕ, знижена концентрація еритропоєтину в сироватці крові, гіперурикемія (підвищений рівень сечової кислоти), часто — підвищена концентрація вітаміну В12, у 50 % — підвищений рівень ЛДГ.

Первинним етапом діагностики є проведення молекулярного тесту на виявлення мутації *V617F* гена *JAK2* у поєднанні з визначенням концентрації

еритропоєтину в сироватці крові. У значної частини пацієнтів результати цих досліджень дозволяють встановити діагноз без необхідності біопсії кісткового мозку. В інших випадках показане виконання трепан-біопсії кісткового мозку, а також тестування на наявність мутацій гена *JAK2* в екзоні 12, а також за потребою, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з метою оцінки розмірів селезінки. У пацієнтів, які не відповідають діагностичним критеріям справжньої поліцитемії, необхідно проводити подальший пошук причин вторинної поліцитемії.[58]

Есенціальна тромбоцитемія — Ph-негативне мієлопроліферативне захворювання, що характеризується підвищеною проліферацією мегакаріоцитів у кістковому мозку та збільшенням кількості тромбоцитів. Орієнтовна захворюваність на ЕТ коливається від 1–2,5 : 100 000 випадків на рік. Середній вік для діагностики есенціальної тромбоцитемії становить 60 років, захворюваність зростає зі збільшенням віку. Частіше зустрічається у жінок, у співвідношенні чоловіків до жінок – 1 : 2.[12]

Для встановлення діагнозу ВООЗ вимагає, щоб пацієнт відповідав таким критеріям: всім великим або першим трьом великим та одному малому критерію. До них належать:

1. Рівень тромбоцитів від $450 \times 10^9/\text{л}$ та вище;
2. В біоптаті кісткового мозку — проліферація збільшених зрілих мегакаріоцитів; при цьому немає значного збільшення еритроїдних або гранулоцитарних попередників. Саме це відрізняє ЕТ від інших МПН, для яких також характерний тромбоцитоз, а саме префібротичного первинного мієлофіброзу (ПМФ), при якому визначається збільшення гранулоцитарних або еритроїдних попередників, атипові мегакаріоци та збільшення клітинності кісткового мозку, дуже рідко незначно виражений ретикуліновий фіброз (першого ступеня); [61] [62]

3. Невідповідність критеріям ВООЗ для інших видів мієлопластичних неоплазій;

4. Наявність мутацій *JAK2 V617F*, мутації гену *CALR* або гену *MPL* екзону 10. Близько 60 % пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією мають варіант мутації гену *JAK2*, від 5 % до 10 % пацієнтів мають активуючі варіанти гена рецептора тромбопоєтину *MPL*. Близько 70 % пацієнтів без варіантів *JAK2* або *MPL* мають соматичний варіант гена *CALR*, що має повільніший перебіг захворювання, у порівнянні з пацієнтами з варіантами *JAK2* або *MPL*. [13] [14] [15]

До малих діагностичних критеріїв відноситься наявність клонального молекулярного маркера (це генетичний маркер, що дозволяє ідентифікувати та відстежувати групу генетично ідентичних клітин, що походять від однієї клітини-попередника), або ж відсутність об'єктивних доказів на користь реактивної природи тромбоцитозу, що має принципове значення для проведення диференційної діагностики.

До несприятливих прогностичних чинників належать вік пацієнта понад 60 років, наявність лейкоцитозу чи перенесені раніше тромбози. У таких пацієнтів підвищена ймовірність розвитку церебральних, кардіальних або периферичних артеріальних тромбозів, рідше — легеневої емболії чи глибокого венозного тромбозу.[16][17][18] Подібно до інших мієлопроліферативних неоплазій, у частини хворих (<10 %) при довготривалому спостереженні може відбуватися трансформація у гострий лейкоз. У пацієнтів молодшого віку (до 40 років) перебіг захворювання зазвичай менш агресивний, із нижчою частотою тромботичних ускладнень і меншою схильністю до лейкемічної трансформації.[19] Багатофакторний аналіз декількох когорт, що включав майже 1 500 пацієнтів, показав менш сприятливі результати у чоловіків (відносний ризик — 1,5; 95 % довірчий інтервал: 1,1–2,5). [61]

Діагностика:

1. Загальний аналіз крові: зміна розмірів та форми, підвищена кількість тромбоцитів, кількість лейкоцитів і гемоглобіну в межах норми або підвищені.

2. Трепан-біопсія та аспіраційна біопсія кісткового мозку — проліферація мегакаріоцитарного ряду зі збільшенням кількості великих, зрілих

мегакаріоцитів. Якщо є підозра на прогресування захворювання в МДС чи ГМЛ або мієлофіброз після встановленого діагнозу ЕТ дослідження кісткового мозку повторюють.

3. Молекулярні дослідження — спостерігається одна з трьох драйвер-мутацій (у 90 % хворих): мутація *V617F* гену *JAK2* (приблизно у 60 %), мутації гену *CALR* (у 20–25 %), мутація гену *MPL* (у 3–4 %). У 10–15 % хворих дані мутації не виявляються («потрійно-негативні»).

4. Інші дослідження: спрямовані на диференціацію з реактивним тромбоцитозом у випадках негативних результатів молекулярного тестування, можуть включати визначення рівня феритину, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), а також оцінку функціональної активності тромбоцитів. Остання зазвичай виявляє порушення агрегаційної відповіді на адреналін, АДФ та колаген. [62]

Первинним етапом діагностики є проведення молекулярного дослідження на мутацію *V617F* гена *JAK2*, у разі негативного результату — дослідження генів *CALR* та *MPL*. Позитивний результат підтверджує діагноз. У «тричі негативних» випадках обов'язковим є виключення ХМЛ за допомогою тесту на *BCR-ABL1*. Якщо присутній варіант *JAK2* або варіант *MPL* та виключені інші мієлопроліферативні або мієлодиспластичні ознаки, аспірат-біопсія або трепан-біопсія кісткового мозку не є обов'язковою для діагностики.[20] Для розмежування з первинним мієлофіброзом, істинною поліцитемією при дефіциті заліза та реактивним тромбоцитозом застосовують трепан-біопсію кісткового мозку, цитологічне дослідження мазка периферичної крові та дослідження рівня запасів заліза в організмі (концентрація феритину, *MCV*). Особливе значення має диференціація есенціальної тромбоцитемії від префіброзної стадії мієлофіброзу через відмінності у прогнозі перебігу захворювання. [62]

Первинний мієлофіброз (Хронічний ідіопатичний мієлофіброз) — це хронічна Ph-негативна мієлопроліферативна неоплазія, що характеризується

патологічною проліферацією мієлоїдних клітин, особливо мегакаріоцитів, з подальшим прогресуючим фіброзом кісткового мозку. В наслідок цього нормальна кровотворна тканина заміщується сполучною, розвиваються мієлофіброз, порушення та неефективність гемопоезу.[63] На ранній стадії захворювання характеризується підвищеною кількістю CD34-позитивних клітин (клітини, на поверхні яких є білок, відомий як кластер диференціювання 34 (CD34). Цей білок діє як ключовий біомаркер для ідентифікації та виділення певних типів клітин-попередників і стовбурових клітин) у кістковому мозку, пізніші фази включають фіброз кісткового мозку зі зменшенням кількості CD34 клітин у кістковому мозку та відповідним збільшенням набряку селезінки та печінки CD34 клітинами.[64]

Рівень захворюваності варіюється від 0,8 до 2,1 : 100 000 на рік. Середній вік на момент постановки діагнозу становить 67 років.[60]

Для встановлення діагнозу первинного мієлофіброзу ВООЗ вимагає щоб пацієнт відповідав усім трьом основним критеріям і двом та більше другорядним критеріям. [1] До основних критеріїв відносяться:

1. Проліферація та атипія мегакаріоцитів, що зазвичай супроводжується розвитком ретикулінового та/або колагенового фіброзу. У випадках, коли виражений фіброз відсутній, морфологічні зміни мегакаріоцитів мають поєднуватися зі збільшенням клітинності кісткового мозку, за рахунок гранулоцитарної проліферації та пригніченого еритропоезу. Такий стан відповідає префібротичній стадії хвороби (префібротичне захворювання клітинної фази);[64]

2. Невідповідність критеріям ВООЗ для інших видів мієлопластичних новоутворень;

3. Наявність мутацій *JAK2 V617F* або іншої клональної мутації. За відсутності клонального маркера — відсутність ознак фіброзу кісткового мозку, як наслідку основного запального захворювання або іншого неопластичного захворювання. Близько 60 % пацієнтів з ПМФ мають варіант *JAK2*, від 5 % до 10 % пацієнтів мають активуючі варіанти гена рецептора

тромбопоетину *MPL*. Більше 50 % пацієнтів без мутації *JAK2* або *MPL* мають соматично-патогенний варіант гена *CALR*, який пов'язаний з більш повільним та в'ялим клінічним перебігом, ніж той, що спостерігається у пацієнтів з варіантами *JAK2* або *MPL*. [14] [13] [21] [22]

До малих критеріїв належать:

1. Лейкоцитоз ($\geq 1,1 \times 10^{10}/л$);
2. Лейкоеритробластоз;
3. Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) в сироватці крові;
4. Анемія, не спричинена іншими супутніми захворюваннями;
5. Виявлена спленомегалія при пальпації, УЗД-, КТ-дослідженнях.

Діагностика:

1. Загальний аналіз крові: у більшості випадків спостерігається нормоцитарна анемія, іноді частково зумовлена гемолізом (у таких випадках виникає ретикулоцитоз). Кількість лейкоцитів може бути зниженою, нормальною або підвищеною за рахунок гранулоцитарної проліферації та наявності клітин-попередників. Кількість тромбоцитів варіює в залежності від стадії: на префібротичній стадії спостерігається тромбоцитоз, у розгорнутій фазі — показники в межах норми або знижені. Спостерігаються порушення морфології та функції тромбоцитів. У мазку крові характерні анізо- та пойкилоцитоз еритроцитів, наявність «сльозоподібних» форм, а також еритробластів і незрілих гранулоцитів (лейкоеритробластоз). [63][64]

2. Трепан-біопсія та аспіраційна біопсія кісткового мозку — на префібротичній стадії характерний гіперклітинний кістковий мозок та проліферація атипових мегакаріоцитів; на стадії явного ПМФ провести аспірацію кісткового мозку неможливо, відбувається «суха пункція», а при трепан-біопсії — ретикуліновий та/або колагеновий фіброз із нечисленними або відсутніми вогнищами кровотворення.[63][64]

3. Молекулярні дослідження периферичної крові та цитогенетичні дослідження кісткового мозку: спостерігається один з трьох драйвер-мутацій (у 90–95 % хворих): мутація *V617F* гену *JAK2* (приблизно у 60 %), мутації гену

CALR (у 25–35 %), мутація гену *MPL* (у 4–8 %). У 5–10 % хворих дані мутації не виявляються («потрійно-негативні»). Негативний результат *BCR-ABL1*. При наявності у частини хворих мутацій-пасажирів, наприклад, таких як *ASXL1*, що характерні для МДС і ГМЛ, свідчать про несприятливий прогноз.

4. Інші дослідження: підвищений рівень лужної фосфатази та ЛДГ в сироватці крові, рівня вітаміну В12, гіперурикемія (підвищений рівень сечової кислоти), у багатьох хворих на ПМФ при денситометрії спостерігається остеосклероз — підвищена мінеральна щільність кісткової тканини.[63][64]

1.3. Ген *JAK2*: структура, будова

Ген *JAK2* (Janus kinase 2, JTK10, THCYT3) — розташований на короткому плечі дев'ятої хромосоми в локусі 9p24.1 (точне місцезнаходження: 4 985 272..5 129 948), який часто втрачається при пухлинах крові та кодує білок Jak 2 — нерцепторну тирозинкіназу, яка бере участь у передачі сигналів для різних рецепторів цитокінів та факторів росту, включаючи рецептори еритропоєтину, тромбопоєтину та інтерлейкінів. Мутації в гені *JAK2* тісно пов'язані з мієлопроліферативними захворюваннями, такими як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія та мієлофіброз, та є корисним маркером, за допомогою якого можна проводити первинну і диференціальну діагностику даних неоплазій.[65]

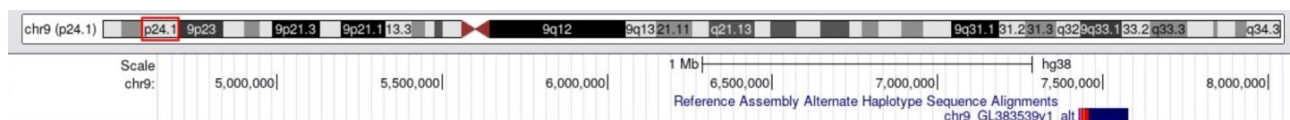


Рис. 1: Схематичне зображення локусу 9p24.1 гену *JAK2* згідно GRCh38.p14 (GCF_000001405.40) Xp. 9 (NC_000009.12) [72]

Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 1 132 амінокислот, молекулярна маса – 130 674 Да. Білок Jak2 складається з семи гомологічних ділянок, які формують чотири функціональних домени: кіназний JH1 (має ферментну активність), псевдокіназний JH2 (регуляторний), домен SH2, гомологічний Src онкобілку (забезпечує зв'язування з іншими білками), і домен, що регулює активність FERM (взаємодіє з трансмембранними білками). У клітинах червоного кісткового мозку Jak2 пов'язаний з рецепторами речовин, що регулюють утворення еритроцитів, тромбоцитів та гранулоцитів, і передає сигнал, необхідний для зростання та дозрівання клітин. У нормі активація Jak2 відбувається лише при стимуляції рецепторів. У неактивному стані білок Jak2 підтримується за рахунок взаємодії псевдокіназного домену JH2 та кіназного домену JH1.

Білок JAK2 — цитоплазматичний тирозинкіназний білок, що взаємодіє з цитокіновими рецепторами (такими як EPO-R — рецептори еритропоєтину, TPO-R — рецептором тромбопоєтину) та передає сигнал через шлях JAK-STAT.

Будова JAK2 має модульний характер та складається з таких доменів:

1. FERM — N-термінальний модуль JAK2, що відповідає за зв'язок білка зі внутрішньоклітинною частиною рецепторів (Box1/Box2) та утворює своєрідний “якір” на мембрані. Має довжину 300 амінокислот і бере участь у опосередкуванні взаємодій з трансмембранними білками, такими як рецептори цитокінів; для деяких цитокінів, Jak відіграють важливу роль у регуляції експресії споріднених рецепторів на клітинній поверхні і позитивно регулює каталітичну активність.[39]

Рентгенівські кристалічні структури доменів FERM-SH2 людини JAK1 та JAK2 у 2016 році показали, що домени JAK FERM та SH2 тісно пов'язані, утворюючи єдиний модуль зв'язування рецептора.[32][33][34] Для передачі сигналів через цитокінові рецептори потрібна проксимальна область внутрішньоклітинного домену до мембрани, яка визначена як два окремі консервативні мотиви: багатий на пролін сегмент «Box1», та гідрофобний

сегмент «Box2». Разом домени JAK FERM та SH2 опосередковують двосторонню взаємодію з двома різними мотивами рецепторних пептидів, які присутні у внутрішньоклітинному домені рецепторів цитокінів.[35][36][37]

Архітектура JAK FERM складається з трьох субдоменів: убіквітин-подібного F1(JH7), ацил-CoA-зв'язуючого білка F2(JH6) та плекстрин-подібного гомологічного домену F3(JH5).[38] Ці субдомени упаковуються в канонічну трилопатеку архітектуру FERM.

- Субдомен F1 має складку типу ubiquitin-like β -grasp (структурна платформа), завдяки цьому FERM має стабільну тривимірну форму, що нагадує трилисник.
- Піддомен F2 — acyl-CoA-binding protein-like — формує «тіло» домену та допомагає просторовому узгодженню з мембраною і сусідніми доменами.
- Піддомен F3 — PH/PTB-подібна складка, яка створює пептид-зв'язувальну кишеню, що забезпечує розпізнавання пептидних мотивів у хвостах рецепторів. Саме «PTB-подібність» F3 пояснює його здатність контактувати з ділянками Box1/Box2.[67] Box1/Box2 взаємодіють із FERM на комплементарних майданчиках.

2. SH2-подібний домен JAK — частина N-кінцевого рецептор-зв'язувального модуля разом з доменом FERM. Має довжину приблизно 373 – 513 амінокислот і бере участь у стабілізації зв'язку з рецептором, розпізнаванні внутрішньоклітинних хвостів рецепторів, орієнтації інших доменів та необхідний для автонегативної регуляції.[68] Просторова організація домена SH2 складається з субдоменів JH4 та JH3. Його походження пов'язане із класичними SH2-доменами, проте у процесі еволюції його будова зазнала змін: характерна складка з β -листом і α -спіралями збереглася, але «кишеня» для зв'язування фосфотирозину втратила ключові мотиви, через що цей домен не може класично приєднуватися до pTyr. SH2 щільно з'єднаний із піддоменами FERM — F1(JH7) та F3(JH5), формуючи єдиний модуль. Саме цей модуль

формує пептидно-зв'язувальну борозну, яка розпізнає внутрішньоклітинні ділянки рецепторів із мотивами Box1 та Box2, забезпечуючи специфічність JAK2 до таких рецепторів, як EPO-R, TPO-R чи LEPR.[40][41][42]

SH2-подібний домен є «розпіркою», яка узгоджує просторове розташування FERM і центральних доменів JH2 та JH1. Завдяки цьому JH2 може ефективно інгібувати JH1 у стані спокою, підтримуючи молекулу у вимкненій конфігурації. Коли ж відбувається димеризація рецепторів під дією ліганду, FERM/SH2 зближують дві молекули JAK2, і ця геометрія змінюється: автогальмування знімається, JH1 переходить у активний стан і фосфорилує Tyr1007/1008, запускаючи шлях JAK-STAT. Таким чином, SH2-подібний домен JAK2 є не лише допоміжним стабілізатором зв'язку з рецептором, а й критичним елементом механізму автонегативної регуляції. Він відповідає за правильну орієнтацію всієї N-кінцевої частини білка та забезпечує точний контроль над переходом JAK2 із «вимкненого» у «ввімкнений» стан, що має ключове значення як для фізіологічного сигналіngu, так і для розуміння патологічних мутацій у мієлопроліферативних захворюваннях.[43][41]

3. Псевдокіназний домен JH2 — займає проміжне місце між SH2 та JH1 (каталізуючим кіназним доменом), охоплює близько 272 амінокислотних залишки та виконує ключову регуляторну функцію — пригнічує активність кіназного домену. У ньому зберігається складка з двох лопатей, що формують типовий кіназний «ядровий» каркас, тому JH2 структурно схожий на класичні серин/треонін- або тирозинкінази.[44] Проте низка критично важливих каталітичних амінокислот замінена, тому JH2 практично позбавлений повноцінної ферментативної активності. Саме ця особливість зумовлює його «псевдокіназну» природу.[43]

Функціонально JH2 виступає головним аутоінгібітором JH1. У неактивному стані JH2 стабілізує просторову конфігурацію білка так, щоб каталізуючий домен залишався вимкненим. Це забезпечує контроль над базальним рівнем сигналіngu та запобігає спонтанному фосфорилуванню субстратів у відсутності ліганду.[45] Завдяки цьому JH2 виконує роль

своєрідного «замка», який утримує JAK2 у стані спокою до моменту, коли рецептор димеризується й виникає потреба в активації.

Саме у JH2 локалізуються найчастіші драйверні мутації мієлопроліферативних новоутворень, а саме V617F та L611V. Вони порушують інгібуючий інтерфейс між JH2 та JH1, внаслідок чого кіназний домен переходить у конститутивно активний стан, незалежний від стимуляції рецептора. [43][46] Це призводить до безперервної активації шляху JAK-STAT, неконтрольованої проліферації клітин і клінічних проявів МПН. Мутації екзону 12 псевдокіназного домену асоціюються зі специфічними фенотипами, такими як справжня поліцитемія.[44]

4. Кіназний домен JH1 є каталітичним центром JAK2, становить близько 840–1132 амінокислот. JH1 має повноцінний набір каталітичних мотивів і зберігає типову дволопатевою складку тирозинкіназ. У його структурі присутня активаційна петля з ключовими залишками Tyr1007 та Tyr1008, фосфорилювання яких необхідне для переходу в активний стан. Завдяки цьому JH1 здійснює центральну функцію у сигнальному каскаді JAK-STAT: він фосфорилює JAK2 (цис- та транс-автофосфорилювання), і субстрати — STAT-білки, а також адаптерні молекули.[44][46] Функція домену JH1 регулюється тільки іншими частинами білка. У стані спокою JH1 утримується у неактивній конформації завдяки просторовій взаємодії з JH2 та N-кінцевими доменами FERM/SH2, які забезпечують механізм автонегативного контролю.[43] Після того як ліганд зв'язується з рецептором і викликає його димеризацію, два JAK2 зближуються, JH1-фрагменти розташовуються у сприятливій геометрії, відбувається взаємне фосфорилювання активаційної петлі і запуск кіназної активності.[42] Постійна активація JH1 внаслідок мутацій у JH2 (V617F або L611V) призводить до конститутивного сигналіngu та розвитку МПН. Саме тому більшість інгібіторів JAK (руксолітиніб, федратиніб, пацитриніб) націлені на активний центр JH1, блокуючи його здатність фосфорилювати STAT-білки.[46]

Таким чином, домен JH1 JAK2 можна вважати найголовнішим у передачі сигналу, тоді як інші домени (FERM, SH2 та JH2) виконують регуляторну та стабілізуючу роль. Він одночасно є і центральною ланкою нормального цитокінового сигналіngu, і ключовим елементом у розвитку патологічних процесів, це робить його надзвичайно важливим для розуміння фізіології і патогенезу мієлопроліферативних захворювань.

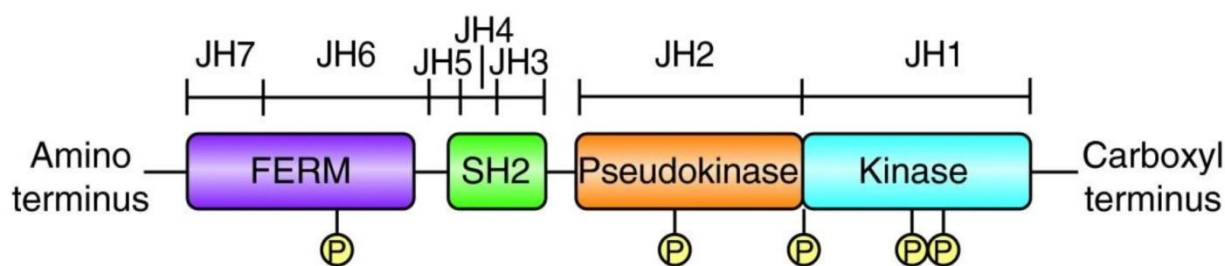


Рис. 2: Схематичне зображення первинної структури Язус-кінази (Jaks), що складається з доменів FERM, SH2-подібного, псевдокіназного та кіназного [73]

1.4. Роль мутацій *JAK2* у виникненні та перебігу МПН

Мутації гена *JAK2* виконують важливу роль у патогенезі класичних філадельфійсько-негативних мієлопроліферативних неоплазій. Зазвичай виявляється мутація *V617F*: вона присутня у понад 95 % випадків справжньої поліцитемії та приблизно у 50–60 % пацієнтів із есенціальною тромбоцитемією або первинним мієлофіброзом. Ця мутація локалізована в екзоні 14, розташована в псевдокіназному домені JH2 і призводить до ослаблення його інгібіторної функції, що, у свою чергу, активізує кіназний домен JH1. В наслідок цього утворюється конститутивно активна кіназа, здатна стимулювати проліферацію гемопоетичних клітин навіть без участі факторів росту.

У частини хворих на справжню поліцитемію із *JAK2 V617F*-негативним генотипом знаходять мутації екзону 12 *JAK2*, які також запускають сигнальний шлях *JAK-STAT*, проте частіше пов'язані з домінуючою еритроїдною

проліферацією. Мутація *L611V*, що також розташована в екзоні 14, є рідкісною формою, але викликає схожий ефект до *V617F*, порушуючи автонегативний контроль JH2.

Мутації JAK2 мають прямий проліферативний та епігеномний ефект. Активація JAK2 ініціює фосфорилювання та транслокацію транскрипційних факторів STAT3 і STAT5 у ядро клітини, де вони контролюють експресію генів, що регулюють проліферацію, апоптоз і диференціювання (*BCL-xl* — уникнення клітинної смерті, *Cyclin D1* — безконтрольний поділ клітин, *PIM1* — зміни в розвитку клітин крові). JAK2 також впливає на епігенетичні механізми, здійснюючи фосфорилювання гістону H3 на залишку Tyr41, що запобігає взаємодії з репресором HP1 α та сприяє активації онкогенів, зокрема *LMO2*.

Мутації JAK2 (*V617F*, *L611V*, екзон 12) можна вважати основним молекулярним рушійним механізмом розвитку мієлопроліферативних захворювань, що спричиняють постійну активацію сигнальних каскадів, які визначають патогенез, клінічний перебіг та можливості таргетної терапії інгібіторами JAK. Їх дослідження є головним для діагностики, визначення прогнозу захворювання й підбору найоптимальнішої стратегії лікування. [47][69]

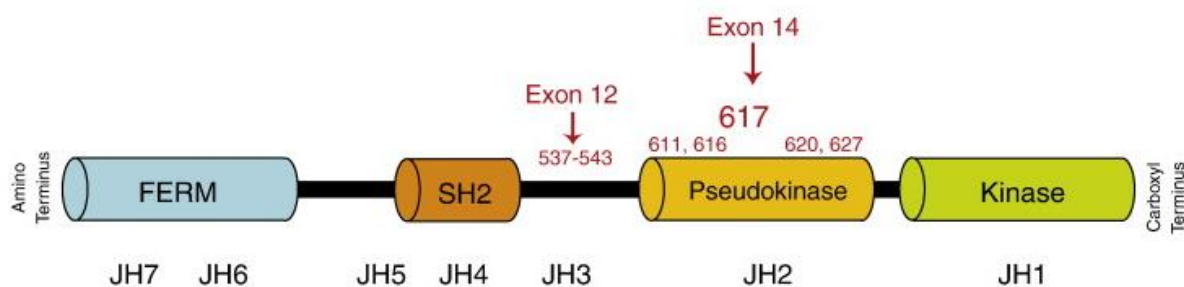


Рис. 3: Схематичне зображення доменів JAK2 з позначенням мутацій Екзон 12 та L611V та V617F — розташованих в Екзон 14 [66]

Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Об'єкт і матеріал дослідження

Дослідження проводилося у медичному центрі «Європейський радіологічний центр», Харків, Україна. Ця установа була обрана через можливість доступу до інформації, як співробітнику даного підприємства. У дослідження включені пацієнти віком від 18 років із підозрою або підтвердженим мієлопроліферативним захворюванням, які були консультовані лікарем-гематологом у ТОВ «Продіагностик Центр», м.Харків, Україна та проходили рекомендовані лабораторні дообстеження у лабораторіях ТОВ «Центр лабораторної медицини» («Pro Lab», м. Харків) та «CSD LAB» (м. Київ), у період з 22 грудня 2023 по 22 вересня 2025рр.

Загальна кількість проаналізованих випадків становила N=330, відбулося 426 візитів до лікаря, з яких 96 повторних. У всіх пацієнтів проводили загальний аналіз крові з метою визначення рівню еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також з метою оцінки морфологічних особливостей клітин крові. За наявності показань проводили лабораторні дообстеження у вигляді біохімічного аналізу крові (маркери ЛДГ, рівень феритину, заліза сироваткового, рівня фолієвої кислоти, вітаміну B12, сечової кислоти тощо), що дозволяло оцінити ступінь проліферації й функціональний стан системи кровотворення.

Для оцінки мутаційного статусу у 11 осіб проводили молекулярне дослідження периферичної крові на наявність мутацій гена *JAK2 V617F* та *L611V*. Аналіз виконували методом піросеквенування, який дозволяє визначити факт наявності мутації, кількісно оцінити відсоткове співвідношення мутантного та дикого алелів (алельне навантаження). Такий підхід є чутливим та специфічним, забезпечуючи високу достовірність результатів при МПН.

Для уточнення певного виду МПН та встановлення заключного діагнозу у 12 пацієнтів проводилася трепан-біопсія кісткового мозку, а у чотирьох

пацієнтів проводилась аспіраційна пункція кісткового мозку. Дослідження включало аналіз та оцінку кількості клітин кісткового мозку, характер і ступінь проліферації мегакаріоцитів, наявність ретикулінового чи колагенового фіброзу, а також оцінку відношення еритроїдних і гранулоцитарних паростків. У випадках із вираженим фіброзом при трепан-біопсії кісткового мозку спостерігалась «суха пункція».

Усі дані були систематизовані та поділені за таким принципом:

- за віковими групами (18–24; 25–34; 35–44; 45–54; 55 років і більше)
- за статтю — у кожній групі було визначено кількість чоловіків і жінок та порівняно їх співвідношення
- за певним типом мієлопроліферативного захворювання
- за наявністю чи відсутністю мутацій гену *JAK2*.

2.2. Схема дослідження

Схема дослідження була комплексною та поєднувала в собі наступні етапи:

1. Перший етап полягав у відборі пацієнтів віком від 18 років із підозрою на МПН або вже підтвердженим діагнозом. Усім пацієнтам проводився клінічний аналіз крові, або на момент консультації у пацієнтів вже був готовий «свіжий» результат ЗАК. Це було основою для попередньої оцінки проліферативних змін.

2. За відсутністю у пацієнтів — молекулярно-генетичне дообстеження із зразків периферичної крові на мутації *JAK2* методом піросеквенування.

3. Третій етап включав в себе проведення трепан- або аспіраційної біопсії кісткового мозку з подальшим патогістологічним дослідженням (за показаннями).

4. Четвертий етап включав статистичний аналіз та систематизацію даних за певними категоріями.

Щоб зберегти якість та правильність оформлення, отримані дані були ретельно перевірені, систематизовані та підготовлені до статистичного аналізу.

Для забезпеченості достовірності результатів дані було перевірено на повноту, узгодженість та правильність збору.

2.3. Методики дослідження

У дослідженні використано сучасні підходи клінічно лабораторної і молекулярно генетичної діагностики, що дозволили всебічно оцінити стан гемопоетичної системи та виявити мутації гена *JAK2*. Використовувались наступні методики:

1. Клінічний аналіз крові — проводили за допомогою автоматичних аналізаторів. У разі потреби здійснювали ручний підрахунок тромбоцитів за Фоніо — це мікроскопічний метод визначення кількості тромбоцитів у мазку крові шляхом їх підрахунку на кожну тисячу еритроцитів, що дає можливість оцінити розміри та морфологію, а також точну кількість тромбоцитів.

2.Трепан-біопсія/ аспіраційна біопсія кісткового мозку — зразки забирали за стандартною методикою, голкою для трепан-біопсії/ аспіраційної біопсії проводили забір кісткової тканини (стопчик довжиною 1,5–2 см — при трепан-біопсії, при аспіраційній — аспірат (0,5–1 мл рідкої частини кісткового мозку на скельце, якщо виконується лише мазок; для інших досліджень — 1–2 мл у пробірку з антикоагулянтом гепарином або ЕДТА при імунофенотипуванні, з гепарином при цитогенетичному дослідженні та з ЕДТА при проведенні молекулярного дослідження. Після чого матеріал направлявся в лабораторію «CSD» м.Київ, де проводилось виготовлення перпарату, фарбування та дослідження цитологічних/гістологічних зрізів (гематоксилін-еозин, сріблення для ретикулінових волокон, трихром Массона для колагену).

3. Виділення ДНК — зразки периферійної венозної крові збирали у пробірки з ЕДТА в об'ємі 2–3 мл. За допомогою комерційних комплектів (відповідно до інструкції виробника) проводили виділення геномної ДНК, яке складається з наступних етапів:

- Лізування — розпад клітин — клітинні оболонки та мембрани руйнуються, випускаючи ДНК у розчин. Це може здійснюватися механічно, хімічно чи за участю ферментів.
- Очищення — з лізату видаляються білки, РНК та інші домішки.
- Осадження ДНК — після очищення ДНК осаджують, зазвичай використовуючи етанол, що дозволяє її візуалізувати.

Якість та концентрацію ДНК оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі 260/280 нм. Отримані препарати ДНК зберігали при температурі -20°C до моменту використання у подальших реакціях.

4. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — застосовують для ампліфікації специфічних ділянок гена *JAK2*. Ампліфікацію виконували в програмованому за стандартними протоколами термоциклері, використовуючи специфічні праймери, що охоплюють ділянку екзону 12 та кодон 617. Продукти ПЛР перевіряли за допомогою електрофорезу у агарозному гелі з бромідом етидію, який дозволяв виявити специфічні смуги ДНК при візуалізації під ультрафіолетовим світлом.

5. Методика визначення мутацій — проводилась за допомогою піросеквенування — високоточний метод молекулярної діагностики, що дозволяє визначити присутність конкретних мутацій в генах, таких як V617F та L611V, що дозволяє точно визначати відсоток мутантного алеля та співвіднести його з клінічними проявами.

6. Статстична обробка отриманих даних — дані обробляли в Microsoft Excel і Statistica. Для підготовки результатів використовували описову статистику: середнє значення (M), медіану (Me), min-max, стандартне відхилення (SD) і відсотки для кількісних і категоріальних параметрів. Відмінності між групами за категоріями (наявність/відсутність мутацій *JAK2*, типи МПН, статеві групи, вікові категорії) оцінювали точним критерієм Фішера (Fisher's exact test), що є оптимальним при малих об'ємах вибірки та частотах у комірках < 5 . Числові показники між двома незалежними групами порівнювали

U-критерієм Манна-Вітні, оскільки обсяг вибірки обмежений. Зв'язок між навантаженням *JAK2* і показниками (лейкоцитоз, тромбоцитоз, рівень гемоглобіну) визначали ранговим кореляційним аналізом Спірмена (r_s) Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Розділ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього проаналізовано 330 осіб, з яких 70 (21,2 %) чоловіків та 260 (78,8 %) жінок.

Двісті сімдесят одна особа (82,1 %) з цього аналізу не мають онкологічних та передракових станів кровотворної системи. З них 47 (17 %) чоловіків таких вікових категорій: 18–24 роки – 4 (9 %); 25–34 років – 11 (23 %); 35–44 роки – 8 (17 %); 45–54 років – 11 (23 %); 55 років і більше – 13 осіб та 224 (83 %) жінки вікової категорії: 18–24 роки – 23 (10 %); 25–34 років – 48 (24 %); 35–44 роки – 57 (26 %); 45–54 років – 47 (21 %); 55 років і більше – 49 (22 %) осіб. Серед неонкологічних діагнозів перше місце посідають анемії різних видів (залізодефіцитні, постгеморагічні, В12- та фолієводефіцитна тощо) – 112 (41%) випадків (12 серед чоловіків, 100 серед жінок), а також найчастіше зустрічаються тромбоцито- та лейкопенії – 46 (17 %) випадків (11 серед чоловіків, 35 серед жінок); латентний залізодефіцит – 35 (13 %) випадків (всі серед жінок); лімфаденопатії реактивного характеру – 21 (8%) випадок (2 серед чоловіків, 19 серед жінок) та інші захворювання, що зустрічались поодинокі або випадки, коли неможливо встановити вірний діагноз через недостатність даних – 31 (11 %) випадок (17 серед чоловіків, 14 серед жінок). У тридцяти семи осіб (14 %) даних за гематологічну патологію не виявлено. З подальшого дослідження цих пацієнтів виключено.

Всього пацієнтів з онкологічними захворюваннями крові – 59 (18 %), з них: 16 (27 %) з мієлопроліферативними новоутвореннями: 7 випадків справжньої поліцитемії, 1 випадок есенціальної тромбоцитемії, 8 випадків первинного мієлофіброзу. Підозра або спростовані МПН – 6 випадків (10 %) (з них у двох пацієнтів при трепан-біопсії кісткового мозку МПЗ не підтвердилось, 4 особи не пройшли рекомендованого дообстеження або не надали результатів дообстеження лікарю. З них 3 чоловіки, 3 жінки). Підозра

або підтверджені інші онкологічні процеси крові – 37 (63 %) випадків (з них 14 чоловіків, 23 жінки).

Віковий розподіл усіх онкогематологічних пацієнтів: 18–24 роки – 1 (2 %); 25–34 років – 3 (5 %); 35–44 роки – 5 (9 %); 45–54 років – 13 (22 %); 55 років і більше – 37 (63 %) осіб. З них 23 чоловіки (39 %): по одному пацієнту (4 %) у категоріях 18–24, 25–34, 35–44 роки; 45–54 років – 5 осіб (22 %); 55 років і більше – 15 осіб (65 %). А також 36 жінок (61 %), віком 25–34 років – 2 (6 %); 35–44 роки – 4 (11 %); 45–54 років – 8 (22 %); 55 років і більше – 22 особи (61 %). Співвідношення чоловіків до жінок серед усіх випадків з онкологічними процесами кровотворної системи складає – 1,44 до 2,25.

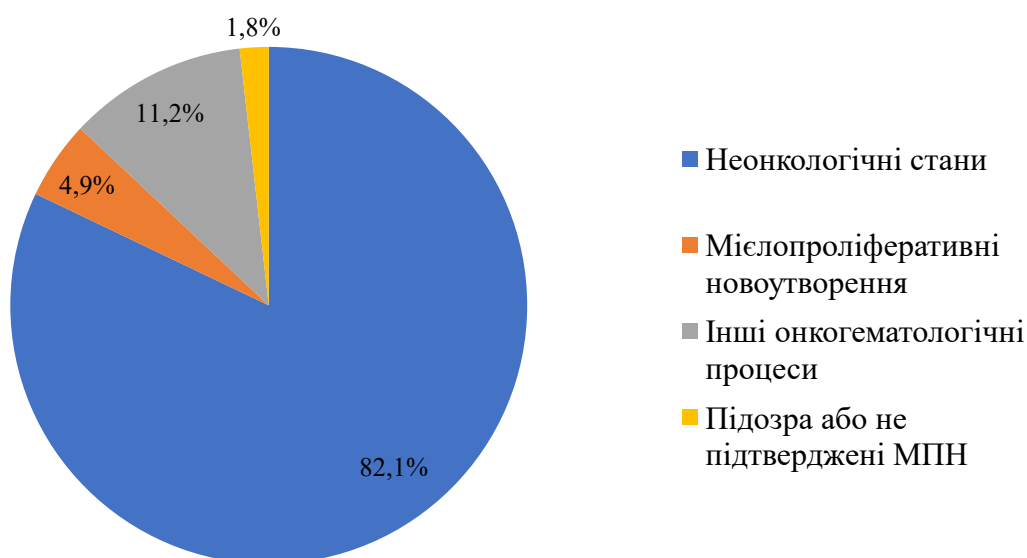


Рис. 4: Розподіл пацієнтів (n=330) за видами патології кровотворної системи

Отримані дані свідчать, що більшість обстежених пацієнтів не мали онкогематологічної патології, однак значна частка з них страждала на анемії та інші порушення кровотворення. Найбільш ураженою віковою категорією серед пацієнтів з онкологічними процесами є група 55 років та більше як серед чоловіків, так і серед жінок. Серед мієлопроліферативних новоутворень найчастіше діагностовано первинний мієлофіброз та справжню поліцитемію.

3.1. Частота мутацій *V617F* та *L611V* у вибірці пацієнтів

У групі пацієнтів з підозрою або підтвердженими онкогематологічними процесами було обстежено 11 осіб на наявність мутацій у гені *JAK2*. Серед них п'ять пацієнтів виявилися *JAK*-позитивними, тоді як шість — *JAK*-негативними. Додатково дванадцятьом хворим проведено трепан-біопсію кісткового мозку, при цьому всього було відомо 14 результатів трепан-біопсії кісткового мозку. Аспіраційна біопсія кісткового мозку виконана у чотирьох пацієнтів.

З шістнадцяти осіб з підтвердженням МПЗ, сімом пацієнтам (44 %) встановлено діагноз: Справжня поліцитемія. У цій групі переважали хворі віком 55 років і більше – шість осіб. Лише один випадок зафіксовано у віковій категорії 18–24 роки. За статевим розподілом було 3 чоловіки, серед них більшість у віці понад 55 років та більше – 2 особи та віком 18–24 роки – одна особа, а також 4 жінки, усі у віці 55+. Співвідношення чоловіків до жінок — 3 : 4. На наявність мутацій *JAK2* обстежено двох пацієнтів, з яких два були позитивними.

Серед хворих на МПН, одна пацієнтка, що увійшла в вікову категорію 35–44 роки, має підтверджену Есенціальну тромбоцитемію. Жінка *JAK*-позитивна, та діагноз підтверджено трепан-біопсією кісткового мозку.

П'ятдесят відсотків становлять пацієнти з Первинним мієлофіброзом. Серед восьми осіб із ПМФ віковий розподіл був таким: 25–34 років – 1; 35–44 роки – 1; 45–54 років – 3; 55 років і більше – 3 осіб.

За статевим розподілом: 3 чоловіки, переважно у вікових категоріях 45–54 років – 1 особа та 2 особи – 55 років і більше. А також 5 жінок, серед них найбільша частка у групі 45–54 роки – 2 особи, віком 25–34 років – 1; 35–44 роки – 1; 55 років і більше – 1 особа. Співвідношення чоловіків до жінок – 3 : 5. Загалом на мутації *JAK2* було обстежено 5 пацієнтів із ПМФ, з яких 2 мали позитивний результат, а 3 – негативний.

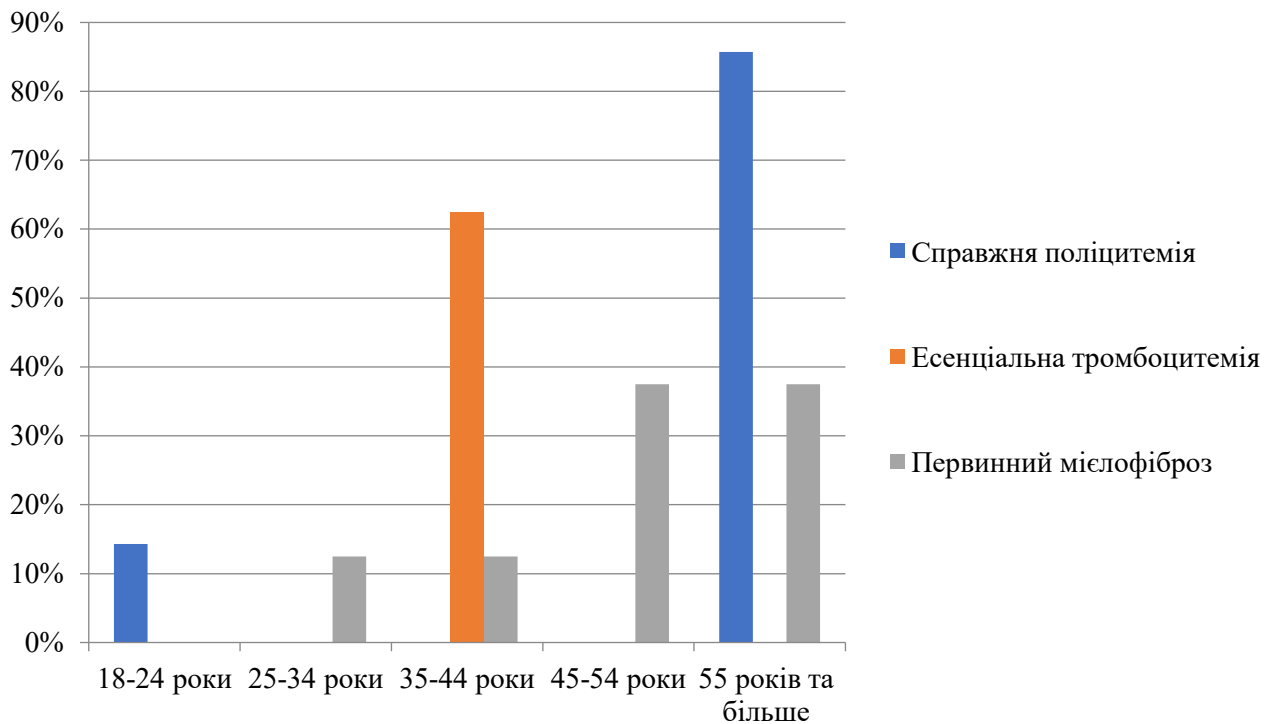


Рис. 5: Розподіл пацієнтів із мієлопроліферативними новоутвореннями (СП, ЕТ, ПМФ) за віковими категоріями (n=16)

Для оцінки вікових відмінностей між *JAK2*-позитивними (n=5) та *JAK2*-негативними (n=6) пацієнтами було застосовано непараметричний U-критерій Манна-Вітні. Рангова оцінка віку з подальшим розрахунком статистики та порівняння з критичними значеннями показали, що отримані відмінності не досягають рівня статистичної значущості ($p > 0,05$). Таким чином, у вибірці спостерігалася лише тенденція до більш старшого віку *JAK2*-позитивних пацієнтів, однак, за умов обмеженого обсягу вибірки (n=11), ці відмінності статистично не підтверджені та не можуть бути розцінені як статистично достовірні.

Для порівняння частоти мутацій *JAK2* при різних мієлопроліферативних новоутвореннях використовували точний критерій Фішера, згідно якому різниця не є статистично значущою при порівнянні СП з ПМФ ($p = 0,43 > 0,05$) та при порівнянні ЕТ з ПМФ ($p = 1,0 > 0,05$). Критерій Фішера при порівнянні СП з ЕТ не застосовувався. Хоча мутація *JAK2* трапляється з різною частотою:

у ста відсотках випадків при справжній поліцитемії та есенціальній тромбоцитопенії та в сорока відсотках при первинному мієлофіброзі, точний критерій Фішера статистично значущої різниці не виявив, через малий обсяг вибірки.

3.2 Клінічні прояви у пацієнтів з різними видами МПН та підтвердженими мутаціями

Клінічна картина та перебіг захворювання залежать від багатьох факторів, а саме: від типу мієлопроліферативного новоутворення, запущеності процесу, кількості формених елементів крові та можливих ускладнень, які виникають у людей з даними неоплазіями.

У багатьох хворих на МПН виникають симптоми — фізичні або психічні зміни, що пов'язані з захворюванням, обумовлені власне злоякісним процесом. В деяких випадках симптоми досягають тяжкого ступеня.

Всю симптоматику поділяють на три групи:

1. Мікросудинні симптоми — викликані уповільненням кровоплину в капілярах.
2. Спленомегалія — симптоми, пов'язані зі збільшенням селезінки. При МПН кістковий мозок може втрачати здатність виробляти достатню кількість клітин крові. В такий момент інші органи тіла, такі як селезінка, беруть на себе цю роль та починають виробляти клітини крові замість кісткового мозку, при цьому збільшуючись в розмірах.
3. Конституційні симптоми — мають загальний характер, можуть бути обумовлені декількома факторами та є результатом захворювання, яке протікає в організмі.

Для виявлення таких симптомів, їх дослідження та оцінки, пацієнтам проводять спеціальне опитування (Табл. 1).

Таблиця 1.

Основні симптоми мієлопроліферативних новоутворень

(<https://thehematologist.org/mpn-total-symptom-score/>)[70]

№	Симптом	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Втома											
2	Рання ситість											
3	Біль у животі											
4	Зниження фізичної активності											
5	Порушення концентрації уваги											
6	Нічна профузна пітливість											
7	Свербіж											
8	Остеодинія (біль у кістках)											
9	Лихоманка											
10	Зниження маси тіла за останні 6 місяців на 10% і більше (ненавмисне)											
	ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ											

Одним із найвідоміших та найчастіше використовуваним опитувальників є MPN-10 (MPN Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MPN-SAF TSS) — форма оцінки симптомів МПН з обчисленням загального балу симптомів, що складається з 10 питань (Табл. 1).

За системою оцінювання від 0 до 10, оцінки QOL були встановлені як «клінічно незадовільні» у випадку, якщо бали становили 4 з 10. Крім того, пункти MPN-SAF TSS були вказані як «помірні», якщо симптоми оцінювалися як ≥ 4 з 10 або ≤ 6 з 10, і як «важкі», якщо симптоми оцінювалися як ≥ 7 з 10. MPN-SAF TSS має потенційний діапазон від 0 до 100. [70]

До типової клінічної картини та перебігу *Справжньої поліциємії* належать:

Суб'єктивні симптоми: у пацієнтів із СП спостерігається збільшення об'єму еритроцитів, що сприяє гіпервіскозності — підвищена в'язкість крові,

гіпоксії та тромбозу. Клінічні прояви справжньої поліцитемії включають головний біль, запаморочення, порушення зору, свербіж, нездужання, шум у вухах, парестезію, біль у животі, втрату апетиту, втрату ваги, кровотечі (найчастіше зі слизових оболонок, а також зі ШКТ) та симптоми, пов'язані з тромбозом — прояви виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, артеріальний або венозний тромбоз (інсульт, інфаркт міокарда, венозна тромбоемболія, поверхневий флеботромбоз, тромбоз вісцеральних вен, синдром Бадда-Кіарі — захворювання, що характеризується порушенням відтоку венозної крові з печінки через тромбоз або звуження печінкових вен). Пацієнти часто скаржаться на аквагенний свербіж (у 30–70 %), який проявляється свербіжем, поколюванням або печінням після теплої/гарячої ванни або душу.

Об'єктивні симптоми: гепато-/спленомегалія — пальпаторно визначається $\approx 70\%$, багрянний колір шкіри вушних раковин та обличчя (плетора), акроціаноз, поверхневий тромбофлебіт, подагричний артрит, еритроцитарна еритема кистей рук і стоп, гіперемія слизових оболонок ротової порожнини, кон'юктиви, гіпертензія вен очного дна.

Типовий перебіг захворювання характеризується тривалим безсимптомним періодом, який може тривати багато років. У своєму розвитку справжня поліцитемія проходить кілька клінічних стадій:

1) Преполіцитемічна стадія, для якої властиві помірний тромбоцитоз чи лейкоцитоз, дещо підвищені або біля верхньої межі норми показники гемоглобіну (Hb) та гематокриту (Ht).

2) Розгорнута (явна) стадія — характеризується прогресуючим еритроцитозом, збільшенням об'єму циркулюючої крові, тромбоцитозом і появою явищ екстрамедулярного гемопоезу, що клінічно проявляється гепато- та спленомегалією.

3) Стадія виснаження на якій захворювання може трансформуватися у мієлофіброз (постполіцитемічний мієлофіброз), який розвивається приблизно у 25 % пацієнтів протягом 20 років від початку хвороби. У таких випадках часто

формується анемічний синдром. Ймовірність переходу у фазу акселерації (трансформація в мієлодиспластичний синдром) або у бластну фазу (розвиток гострого мієлолейкозу з вмістом бластів у крові чи кістковому мозку понад 20 %) сягає понад 10 % через 20 років перебігу захворювання. [60][58]

Серед сімох пацієнтів хворих на справжню поліцитемію найчастіше зустрічались наступні скарги та симптоми:

- підвищений рівень гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів – у чотирьох осіб;
- підвищений рівень тромбоцитів та лейкоцитів у загальному аналізі крові – у трьох осіб;
- загальна слабкість, втом, свербіж шкірних покривів, що посилюється після прийняття теплої/гарячої душу, печіння та поколювання стоп та долонь, спленомегалія – у двох осіб;
- перебої у роботі серця (аритмії), пітливість, судоми у литкових м'язах, хрипіння, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, підвищення рівню феритину, лімфоцитів та еритроцитарних індексів, запаморочення, головний біль спостерігались у однієї особи.

У одного хворого скарги розпочались з дитинства, у двох за останній рік, у двох за останніх 5 років та у двох за останні 10 років.

У 100 % хворих онкологічний та гематологічний анамнези не обтяжені.

У двох пацієнтів з виявленою мутацією *JAK2*, спільним проявом хвороби є підвищений рівень еритроцитів та лейкоцитів.

Перебіг *Есенціальної тромбоцитемії*: у значної частини пацієнтів захворювання виявляють випадково під час рутинного клінічного обстеження або дослідження морфології крові, проведеного з іншої причини.

Клінічні прояви есенціальної тромбоцитемії варіюють від безсимптомного перебігу до різноманітних тромботичних і геморагічних епізодів. До ранніх симптомів, зумовлених мікроциркуляторними розладами,

належать парестезії у дистальних відділах кінцівок, головний біль, запаморочення, транзиторні порушення зору, скотоми та еритро мелалгія. Внаслідок утворення мікротромбів можуть виникати ішемічні ураження шкіри чи навіть гангрена.

Одним з найпоширеніших ускладнень при ЕТ є тромбоз великих судин. Найчастіше уражаються артеріальні судини (гострі коронарні синдроми, ішемічний інсульт), рідше — венозні (тромбоз ворітної вени, синдром Бадда-Кіарі). У 10–15 % пацієнтів одночасно спостерігаються як тромботичні, так і геморагічні прояви. Приблизно у 15 % хворих виникають кровотечі, переважно при надмірно високому рівні тромбоцитів ($>1-1,5$ млн/мкл). Вони пов'язані з порушенням функції тромбоцитів і розвитком набутого синдрому фон Віллебранда. Найчастіше кровотечі локалізуються зі слизових оболонок або з боку шлунково-кишкового тракту. У 10–15 % випадків при пальпаторному обстеженні виявляють помірну спленомегалію, рідше — гепатомегалію.

Перебіг захворювання: есенціальної тромбоцитемії може тривалий час протікати безсимптомно. Пізніше у пацієнтів розвиваються ускладнення у вигляді тромбозів, кровотеч або вторинних змін у кістковому мозку. Протягом 15 років у 5–10 % випадків можливий перехід у мієлофіброз (постесенціальнотромбоцитемічний мієлофіброз), а у 3 % пацієнтів — трансформація в мієлодиспластичний синдром (МДС) або гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), що проявляється підвищенням кількості бластів у крові чи кістковому мозку понад 20 %. [60][62]

У хворого на есенціальну тромбоцитемію спостерігались такі симптоми як свербіж шкірних покривів, що посилюється після прийняття теплої/гарячої душу, підвищений рівень тромбоцитів та лейкоцитів у клінічному аналізі периферичної крові, виявлена мутація *JAK2*. Скарги відмічаються протягом останніх 5 років.

Початкові прояви *Первинного мієлофіброзу* є неспецифічними та включають слабкість, підвищену втомлюваність (у 50–70 % пацієнтів), втрату апетиту (у 20 %), різке схуднення, субфебрильну температуру, задишку, тахікардію, нічну профузну пітливість, свербіж шкіри. У частини пацієнтів спостерігаються кістково-суглобові болі, особливо у нижніх кінцівках, що зумовлено підвищеною кістковою ремоделювальною. У пізніх стадіях може формуватися кахексія.

Головною клінічною ознакою ПМФ є спленомегалія, яка виявляється у понад 90 % пацієнтів, що спричиняє біль або відчуття дискомфорту у лівому підребер'ї, а іноді стає причиною інфаркту селезінки. Компресія вен селезінкою може призводити до набряків нижніх кінцівок і відчуття раннього насичення після прийому їжі. Гепатомегалія зустрічається у 40–70 % хворих і часто супроводжується портальною гіпертензією.

Екстрамедулярні вогнища кровотворення можуть локалізуватися у різних органах: у грудному відділі хребта (з розвитком компресії спинного мозку); у лімфатичних вузлах, плеврі або легенях (проявляється плевральним випотом і легеневою гіпертензією); у перикардії та очеревині (формування перикардіального випоту або асцити); у шкірі (у вигляді вузликів утворень); у сечовому міхурі (з дизуричними проявами). Згодом з'являються ознаки геморагічного діатезу, зумовленого тромбоцитопенією, що розвивається внаслідок виснаження кровотворення. Одночасно підвищується ризик венозного тромбозу (зокрема у венах черевної порожнини) і артеріальних тромботичних ускладнень.

Типовий перебіг ПМФ: початково захворювання може перебігати безсимптомно. З прогресуванням фіброзу кісткового мозку розвиваються анемія, тромбоцитопенія та явища мієлоїдної метаплазії у селезінці та печінці. На термінальній стадії домінують прояви тяжкої анемії та печінкової недостатності.

Медіана виживаності пацієнтів становить близько п'яти років. Приблизно у 20 % хворих відзначається перехід у фазу акселерації (з підвищенням

кількості бластів у крові або кістковому мозку понад 10 %) або у бластну фазу (трансформація у гострий мієлобластний лейкоз, коли частка бластів перевищує 20 %), що супроводжується різко несприятливим прогнозом.[60][63]

З восьми пацієнтів, хворих на первинний мієлофіброз, клінічні симптоми були наступні:

- підвищений рівень тромбоцитів у загальному аналізі крові, виражена загальна слабкість, втомлюваність, зниження толерантності до мінімальних фізичних навантажень — спостерігались у п'яти хворих;
- підвищення лейкоцитів та гемоглобіну, зміни у структурі кісток, що підтверджено дослідженнями комп'ютерної томографії – у трьох осіб;
- спленомегалія, свербіж шкірних покривів, що посилюється після прийняття теплого/гарячого душу, підвищена пітливість, підвищений рівень еритроцитів відмічається у двох хворих;
- в поодиноких випадках спостерігалися підвищення рівню ГГТ (гамма-глутаматтрансферази), різкі припливи жару, швидке насичення після прийому їжі, що виникали у однієї особи.

В одного хворого скарги розпочалися протягом останніх 10 років, у сімох – за останні 5 років.

У двох пацієнтів з підтвердженою мутацією *JAK2*, спільним клінічним проявом хвороби є загальна слабкість та швидка втомлюваність.

Для оцінки взаємозв'язку між наявністю мутації *JAK2* та клініко-лабораторними показниками (еритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз) було використано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s), за результатами якого встановлено позитивний зв'язок між наявністю мутації *JAK2* та збільшеним рівнем еритроцитів ($r_s = 0,48$) і лейкоцитів ($r_s = 0,46$). Це підтверджує, що *JAK2* стимулює надмірне виробництво клітин крові. Кореляція між наявністю *JAK2*-мутації та підвищеним рівнем тромбоцитів виявилась слабшою ($r_s = 0,38$), однак все ж позитивною. Водночас, у пацієнтів без мутації *JAK2* частіше

спостерігалися ознаки розвитку мієлофіброзу: збільшення селезінки, анемія та виражена загальна слабкість.

3.3 Лікування та моніторинг пацієнтів з МПН

Лікування пацієнтів із мієлопроліферативними новоутвореннями спрямоване на запобігання ускладненням, контроль ступеня клітинної проліферації, зменшення ризику розвитку тромбозів і геморагічних та інших станів, що прогресують під час МПН, а також на збереження та покращення якості життя пацієнтів. Вибір терапевтичного підходу залежить від типу захворювання, наявності мутацій (*JAK2*, *CALR*, *MPL*), віку пацієнта, його загального стану та індивідуальних факторів ризику.

3.3.1 Лікування та моніторинг Справжньої поліцитемії

Основні завдання терапії при істинній поліцитемії включають:

- забезпечення підтримки рівня гематокриту в межах цільових показників;
- запобігання тромбозам та емболіям;
- контроль симптомів, пов'язаних із гіпервіскозністю крові;
- профілактику переходу до постполіцитемічного мієлофіброзу або гострого мієлобластного лейкозу.[11]

Лікування істинної поліцитемії.

I. Флеботомія (кровопускання):

Флеботомія залишається основним методом лікування істинної поліцитемії, основна мета якого полягає у зниженні рівня гематокриту до оптимальних значень. У переважній більшості пацієнтів процедура проводиться один–два рази на тиждень, при цьому видаляють 300–450 мл крові за один сеанс до досягнення показника гематокриту < 45 %. Надалі, протягом підтримувального етапу терапії, частота процедури коригується відповідно до індивідуальних потреб з метою підтримання гематокриту на рівні нижче 45 %.

Для пацієнтів літнього віку або осіб із супутньою серцево-судинною патологією процедура кровопускання здійснюється менш часто та в зменшеному обсязі (100–150 мл). У разі виснаження запасів заліза, що визначається за рівнем феритину у сироватці крові, слід зменшити частоту процедур, уникаючи застосування препаратів заліза для замісної терапії.

II. Циторедуктивна терапія — орієнтована на регуляцію проліферації клітин кісткового мозку та зниження ризику виникнення тромбозів.

Показання до призначення:

- Пацієнти із високим тромботичним ризиком (віком понад 60 років або ті, що мають в анамнезі тромбози);
- Пацієнти з низьким ризиком за наявності таких клінічних станів, як:
 - непереносимість флеботомії (часті епізоди синкопи, страх перед процедурою або труднощі венозного доступу);
 - прогресивне збільшення селезінки (> 5 см за рік) після виключення мієлофіброзу;
 - стійкий лейкоцитоз ($> 20 \times 10^9/\text{л}$ протягом ≥ 3 місяців).

Додаткові критерії для розгляду циторедуктивного лікування:

- Подвоєння кількості лейкоцитів від їх початкового рівня ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) або ж їх приріст на $\geq 50\%$ при наявності $> 10 \times 10^9/\text{л}$, а також збереження показників $\text{WBC} > 15 \times 10^9/\text{л}$ протягом ≥ 3 місяців;
- Тривалий тромбоцитоз ($> 1500 \times 10^9/\text{л}$) разом із проявами геморагії;
- Потреба у проведенні ≥ 6 флеботомій щорічно протягом двох років для утримання гематокриту в нормальних межах.

Циторедуктивне лікування також може бути виправданим для пацієнтів із вираженими симптомами (наприклад, сильний свербіж або генералізований дискомфорт), які не піддаються контролю флеботомією і аспірином, а також для осіб із високим серцево-судинним ризиком.

Препарати першої лінії:

- Гідроксикарбамід: початкова доза становить 15–20 мг/кг на добу, після чого проводиться перехід на підтримувальну дозу (0,5–1,5 г на добу) після нормалізації лабораторних показників крові.[49]

- Пегільований інтерферон альфа (Peg-IFN- α): початкова доза складає 45 мкг – 1 раз на тиждень підшкірно з поступовим збільшенням до 180 мкг/тиждень при доброусталеній переносимості. Для молодих пацієнтів віком до 60 років, без тромбозів в анамнезі, терапія інтерфероном отримує пріоритет. [48] Ця терапія істотно скорочує потребу в повторних флеботоміях або навіть повністю її усуває. [49]

Препарати другої лінії:

У випадках непереносимості чи розвитку резистентності до препаратів першої лінії (наприклад, у разі нових тромбозів або збереження симптомів захворювання) рекомендовано використання руксолітинібу в дозуванні 10 мг двічі на добу або заміну попереднього препарату (перехід між гідроксикарбамідом та Peg-IFN- α). У пацієнтів похилого віку (понад 70 років) або з прогнозом очікуваної виживаності менш ніж 10 років може бути доцільним застосування бусульфану в дозах 2–4 мг на добу.[51]

Критерії ефективності терапії:

- Повна відповідь — усунення клінічних симптомів, досягнення гематологічної ремісії (гематокрит менш ніж 45 % без застосування флеботомій, кількість тромбоцитів $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$), відсутність тромбозів, кровотеч і прогресування захворювання, а також нормалізація морфології кісткового мозку протягом щонайменше 12 тижнів.

- Часткова відповідь — досягнення перших трьох критеріїв без настання гістологічної ремісії.

III. Антитромбоцитарна терапія:

Пацієнтам за відсутності протипоказань (алергія, геморагічний діатез, синдром фон Віллебранда) рекомендовано прийом ацетилсаліцилової кислоти у дозах 75–100 мг на добу. У разі виражених проявів гіперв'язкості крові чи високого ризику серцево-судинних ускладнень можливе підвищення дози до дворазового прийому.

IV. Симптоматичне лікування та заходи супроводу:

- Контроль рівня сечової кислоти для профілактики подагри за допомогою алопуринолу.
- Усунення свербіжів та еритромелалгії через застосування антигістамінних засобів, фототерапії або JAK-інгібіторів.
- Модифікація факторів ризику, зокрема контроль артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперліпідемії, досягнення зниження маси тіла та відмова від паління.

V. Лікування ускладнень:

- Тромбози — перевагу віддають низькомолекулярним гепаринам; за необхідності залучають антагоністи вітаміну К або нові оральні антикоагулянти (НОАК).
- Геморагічні ускладнення — тимчасове припинення антитромбоцитарної терапії, корекція тромбоцитопенії та лікування синдрому фон Віллебранда.
- Трансформація в мієлофіброз — терапевтична стратегія за принципами лікування первинного мієлофіброзу із використанням JAK-інгібіторів і підтримуючих підходів.

Моніторинг лікування передбачає регулярне спостереження за станом пацієнта після досягнення нормального рівня гематокриту. Залежно від клінічної потреби, аналіз морфології крові та оцінка можливих ускладнень, таких як прогресивне збільшення селезінки, можуть здійснюватися на періодичній основі, наприклад, кожні 2–6 місяців.[50][61]

3.3.2 Лікування та моніторинг Есенціальної тромбоцитемії

Лікування пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією визначається рівнем ризику розвитку тромботичних ускладнень. Стратегія терапії базується на стратифікації ризику за шкалою IPSET-thrombosis, яка класифікує пацієнтів на чотири категорії:

- 1) Дуже низький ризик — вік до 60 років, відсутність тромбозів в анамнезі та мутації *JAK2*.
- 2) Низький ризик — вік менш ніж 60 років, відсутність тромбозів, але наявна мутація *JAK2*.
- 3) Проміжний ризик — вік 60 років і більше, без тромбозів і мутації *JAK2*.
- 4) Високий ризик — вік 60 років і більше або присутні тромбози в минулому разом із мутацією *JAK2*.

I. Циторедуктивна терапія:

Основне завдання циторедукції полягає у зменшенні проліферативної активності кісткового мозку та зниженні ризику тромбозів. Лікування призначають пацієнтам із високим ризиком або тим, у кого спостерігаються наступні клінічні ситуації:

- кількість тромбоцитів перевищує 1,5 млн/мкл (ризик кровотеч);
- прогресуюча спленомегалія чи інші прояви мієлопроліферації;
- виражені загальні симптоми або мікроциркуляторні порушення, які не піддаються лікуванню ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- пацієнти середнього ризику, якщо консервативна терапія не забезпечує ефективного контролю захворювання.

Для груп із дуже низьким та низьким ризиком застосування циторедуктивної терапії зазвичай не передбачається.

Препарати першої лінії включають:

- Гідроксикарбамід (гідроксисечовина) — стандартна початкова доза становить 15 мг/кг/добу (приблизно 1000 мг/добу), з подальшим коригуванням

для підтримання рівня тромбоцитів менше $450 \times 10^9/\text{л}$, без анемії чи нейтропенії.[17]

- Інтерферон α — вводять у дозі 3–5 млн ОД тричі на тиждень підшкірно або використовують пегільовану форму препарату (Пег-ІФН- $\alpha 2\text{a}$) у дозі 45 мкг раз на тиждень із поступовим підвищенням до максимально переносимої дози.[48][52]

Препарати другої лінії — передбачають зміну ліків при непереносимості або резистентності до засобів першої групи (наприклад, за умови розвитку нових тромбозів чи збереження симптоматики): гідроксикарбамід можна замінити на інтерферон α і навпаки. Також можливе використання анагреліду в дозі 1,5–2 мг/добу для зниження кількості тромбоцитів. У пацієнтів літнього віку чи з короткою прогнозованою тривалістю життя дозволяється застосування бусульфану (2–4 мг/добу) або піпоброману. [52]

Ефективність лікування оцінюється на основі клінічних та лабораторних показників за стандартами для істинної поліцитемії.

II. Антитромбоцитарна терапія:

Засоби антитромбоцитарної дії відіграють ключову роль у профілактиці тромбозів серед більшості пацієнтів. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) рекомендована для застосування в дозуванні 75–100 мг на добу, за винятком випадків, коли ризик тромбозів залишається дуже низьким або наявні абсолютні протипоказання, такі як набутий синдром фон Віллебранда, виражений геморагічний діатез чи гіперчутливість до препарату. У ситуаціях резистентності до терапії можливе призначення подвійного режиму прийому з дозою 75–100 мг двічі на добу. Водночас застосування АСК у комбінації з анагрелідом не рекомендоване через значний ризик кровотеч.[62]

III. Пацієнти з додатковими факторами ризику:

Хворим із наявністю венозних або артеріальних тромбозів в анамнезі показано застосування профілактичних заходів відповідно до чинних клінічних

протоколів. У разі розвитку тромбозу схема лікування базується на принципах, аналогічних до терапевтичного підходу щодо істинної поліцитемії.

IV. Додаткові терапевтичні підходи:

Тромбаферез рекомендується у випадках тяжких тромботичних або геморагічних ускладнень, коли необхідно швидко зменшити рівень тромбоцитів у крові. У разі трансформації у мієлофіброз терапія призначається за принципами лікування первинного мієлофіброзу. Реактивна тромбоцитемія, зазвичай, має безсимптомний характер та не потребує специфічного лікування; основний акцент робиться на терапії основного патологічного стану. Застосування антитромбоцитарних, антикоагулянтних чи циторедуктивних препаратів лише з огляду на підвищений рівень тромбоцитів без клінічної симптоматики не рекомендується.[62]

Моніторинг — контрольні огляди рекомендується проводити з періодичністю кожні 3–6 місяців.

3.3.3 Лікування та моніторинг Первинного мієлофіброзу

Лікувальна стратегія при первинному мієлофіброзі визначається загальним станом здоров'я пацієнта, клінічними симптомами, наявністю супутніх захворювань і прогнозом тривалості життя, який оцінюється за допомогою таких спеціалізованих прогностичних шкал, як IPSS, DIPSS або DIPSS plus. У сучасній медичній практиці все частіше використовуються новітні системи MIPSS70+ і GIPSS. Ці інструменти враховують прогностичне значення мутацій так званих «пасажирних генів» (наприклад, ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 тощо), що робить оцінку прогнозу більш точною.[71]

Єдиним радикальним способом лікування ПМФ залишається аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (алоТГСК). Інші методи в основному носять паліативний характер і спрямовані на полегшення симптомів і покращення якості життя пацієнтів.

У пацієнтів із низьким або проміжним–1 ризиком, які не мають яскраво виражених симптомів, зазвичай проводиться лише динамічне спостереження

без активного лікування. При виникненні клінічних проявів розглядається симптоматична терапія або застосування інгібіторів-JAK (наприклад, руксолітиніб). Для хворих із проміжним-2 або високим ризиком рекомендується алоТГСК, лікування за допомогою JAK-інгібіторів або участь у клінічних дослідженнях новітніх препаратів. У разі недоступності цих варіантів застосовуються традиційні терапевтичні підходи.

I. Протипухлинна терапія:

1) Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (алоТГСК). Це єдиний метод, який дає можливість досягти потенційного повного одужання. Основними показаннями для трансплантації є прогнозована виживаність менша за п'ять років, належність до груп високого або проміжного-2 ризику, а також наявність несприятливих мутацій, таких як ASXL1+ або «потрійно негативні» форми захворювання.

Для окремих пацієнтів із проміжним-1 ризиком таку трансплантацію також можна розглядати, якщо у них виявлено трансфузійну залежність або несприятливий цитогенетичний профіль.

П'ятирічна виживаність після виконання мієлоаблативної алоТГСК у пацієнтів молодших 45 років становить приблизно 45–50 %. Перед трансплантацією хворим із вираженою спленомегалією або наявністю системних симптомів рекомендують пройти курс лікування руксолітинібом терміном не менше двох місяців.[24]

2) Циторедуктивна терапія.

Цю терапію застосовують у разі наявності вираженого лейкоцитозу, тромбоцитозу, значної спленомегалії чи тяжких системних проявів захворювання.

Основні терапевтичні засоби включають:

- Інгібітори-JAK (руксолітиніб, федратиніб) — препарати, ефективні незалежно від присутності мутації *JAK2*, які зменшують розмір селезінки та інтенсивність симптомів.[53][23]

Початкова доза руксолітинібу визначається на основі кількості тромбоцитів: $200 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг двічі на добу; $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ – 15 мг двічі на добу; $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 5 мг двічі на добу.

- Гідроксикарбамід (початкова доза 500 мг через день) — використовується для контролю гіперплазії кровотворення.
- Інтерферон α або пегільований інтерферон $\alpha\text{--}2\text{a}$ — можуть застосовуватися у вибраних випадках.[63]

II. Підтримувальна терапія:

Основна мета підтримувальної терапії полягає у забезпеченні ефективного контролю анемії, корекції супутніх ускладнень і поліпшенні загальної якості життя пацієнтів.

1) Лікування анемії — у випадках, коли рівень гемоглобіну знижується до < 100 г/л, рекомендовано проведення трансфузій еритроцитарної маси (знезлейкоцитованої), використання стимуляторів еритропоезу, андрогенів (наприклад, даназол, тестостерон, флуоксиместерон), глюкокортикостероїдів (преднізон), а також імуно-модуючих препаратів, таких як талідомід і леналідомід (особливо за наявності делеції 5q-). Важливою умовою є виключення дефіциту заліза чи фолієвої кислоти перед початком терапії.

2) Спленектомія — процедура рекомендується у випадках тяжкої або болісної спленомегалії, якщо захворювання стійке до медикаментозного лікування або опромінення, а також за наявності симптоматичної портальної гіпертензії. Процедура пов'язана з ризиком смертності на рівні 5–10 %.

3) Опромінення селезінки — розглядається як альтернатива спленектомії у пацієнтів, яким протипоказане хірургічне втручання. Також застосовується для полегшення больового синдрому, пов'язаного з інфарктами селезінки.

4) Локальне опромінення вогнищ екстрамедулярного кровотворення. Проводиться з метою зменшення клінічної виразності проявів даних вогнищ.

5) Трансфузії тромбоцитарної маси — застосовуються у пацієнтів із тромбоцитопенією або активними кровотечами. У випадках трансфузійної резистентності (особливо за умов спленомегалії), можливе додаткове використання транексамової кислоти.

6) Лікування гіперурикемії — проводиться згідно зі стандартними протоколами лікування.

7) Хелатна терапія заліза — показана пацієнтам із посттрансфузійним перевантаженням залізом, щоб уникнути ускладнень, пов'язаних із його накопиченням.

8) Профілактика інфекцій — за умови рецидивуючих інфекцій у пацієнтів можливе призначення профілактичної антибіотикотерапії. Рекомендовано дотримання програми вакцинації згідно з національним календарем щеплень. Пацієнтам, які отримують руксолітиніб, слід проводити профілактику оперізувального герпесу (з використанням ацикловіру) та латентного туберкульозу.

9) Префіброзна стадія первинного мієлофіброзу — менеджмент пацієнтів із зазначеною стадією, особливо при встановленні проміжного–2 або високого ступеня ризику, має бути аналогічним стандартам лікування хворих із маніфестною формою ПМФ. У разі вираженого тромбоцитозу або лейкоцитозу застосовується гідроксикарбамід, а при наявності підвищеного серцево-судинного ризику або перенесених тромбозів можливе використання ацетилсаліцилової кислоти.[63]

Моніторинг — загальний аналіз крові та клінічна оцінка здійснюються з врахуванням ступеня поширення патологічного процесу та наявності симптоматичних ускладнень. Оптимальна періодичність таких заходів становить зазвичай кожні 3–6 місяців, залежно від клінічного стану пацієнта.

3.4 Зв'язок мутацій з прогнозом і відповіді на терапію

Прогноз при лікуванні Справжньої поліцитемії для пацієнтів старшого віку (понад 65 років) близький до середнього показника виживаності серед осіб

загальної популяції такого ж вікового діапазону. Водночас прогноз для молодших пацієнтів є менш сприятливим, що зумовлено переважно ризиком трансформації СП у мієлофіброз або мієлодиспластичний синдром/ гострий мієлоїдний лейкоз і розвитком тромбозів.

Для визначення прогнозу при терапії Есенціальної тромбоцитемії використовується Міжнародний прогностичний показник (IPSET):

- вік понад 60 років оцінюється в 2 бали
- рівень лейкоцитів у периферичній крові вище 11 000/ мкл – 1 бал,
- тромбоз в анамнезі – 1 бал.

Середня тривалість життя пацієнтів, які не мають цих факторів ризику, дорівнює середнім показникам у загальній популяції. Для пацієнтів із результатом 1–2 бали цей показник становить 25 років, а для тих, у кого результат дорівнює 3 балам — 14 років.

Прогноз лікування Первинного мієлофіброзу характеризуються порівняно несприятливим серед інших Мієлопроліферативних неоплазій. Тривалість життя пацієнтів значною мірою визначається ризиковою групою, до якої вони належать. Основними причинами смерті серед таких хворих є розвиток інфекційних захворювань, кровотеч, прогресія хвороби до лейкозу, а також ускладнення, пов'язані з портальною гіпертензією.[54]

Результати дослідження, описаного в даній роботі, демонструють важливу роль мутацій у гені *JAK2* у визначенні клінічного перебігу, прогнозу та ефективності терапії при мієлопроліферативних новоутвореннях. Серед 16 пацієнтів із встановленим діагнозом МПН — *JAK*-тестування пройшли 11 осіб (близько 69 %), з яких 5 (45,5 %) виявилися *JAK2*-позитивними. Наявність мутації *JAK2* асоціюється з активнішою формою захворювання, підвищеними показниками гематокриту, еритроцитозу та тромбоцитозу, а також з вищим ризиком розвитку тромбозів.

Вплив мутації JAK2 на прогноз: серед пацієнтів зі справжньою поліцитемією (СП) 100 % обстежених (2 із 7 осіб) були *JAK2*-позитивними, що

підтверджує значущість цієї мутації у патогенезі СП. Такі пацієнти відзначалися типовими симптомами гіпервіскозності крові, схильністю до тромботичних ускладнень і потребували циторедуктивної терапії. У *JAK2*-негативних хворих спостерігався стабільніший перебіг із менш вираженими змінами крові.

При есенціальній тромбоцитемії (ЕТ) позитивність на *JAK2* виявлено лише в одній пацієнтки віком 37 років із низьким ризиком тромбозів за шкалою IPSET-thrombosis. Хоча мутація була присутня, захворювання перебувало під контролем — терапія пегільованим інтерфероном $\alpha 2a$ сприяла зменшенню симптомів і стабілізації показників крові без розвитку ускладнень.

Серед восьми пацієнтів із первинним мієлофіброзом (ПМФ) двоє (25 %) виявилися *JAK2*-позитивними, решта — *JAK*-негативними. У позитивних пацієнтів спостерігали швидший фіброзний прогрес, виражену спленомегалію та яскравішу цитозалежну симптоматику. У випадку *JAK*-негативних осіб (зокрема з негативними мутаціями *CALR* та *MPL*) перебіг хвороби відзначався повільнішою динамікою та належністю до нижчих ризикових груп згідно зі шкалами DIPSS чи IPSS.

Відповідь на терапію — пацієнти з позитивним статусом *JAK2* показали хорошу початкову відповідь на циторедуктивну терапію гідроксикарбамідом або інтерфероном α . Це проявлялось зниженням рівня еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів упродовж 4–8 тижнів. Зокрема, у пацієнтів із СП та ПМФ з мутацією *JAK2* зменшення клітинних показників супроводжувалось покращенням загального стану здоров'я, ослабленням свербіжів та зниженням відчуття слабкості.

Негативні щодо *JAK2* пацієнти, особливо ті, у яких був діагностований префібротичний варіант ПМФ, зазвичай мали стабільні лабораторні показники і потребували лише симптоматичної терапії (ацетилсаліцилова кислота, регулярне спостереження, ексфузії крові).

Прогностичне значення мутацій — наявність мутації *JAK2* у пацієнтів із МПН пов'язана з підвищеним ризиком тромбозів, пришвидшеним розвитком фіброзу кісткового мозку і скороченням безподієвої виживаності. Проте своєчасна циторедуктивна або таргетна терапія (інгібітори-*JAK*) потенційно дозволяє досягти стійкої ремісії та значного контролю симптомів.

Це дослідження підтвердило важливість статусу *JAK2*-мутованості як ключового прогностичного маркера для оцінки ризиків та визначення оптимальної тактики лікування МПН. Пацієнти з позитивною мутацією потребують ретельнішого моніторингу, раннього призначення циторедуктивної терапії і профілактичних заходів для уникнення тромботичних ускладнень.

За критерієм Манна-Вітні виявлено тенденцію до кращої відповіді на терапію у хворих з наявністю *JAK2*-мутації, проте, через обмежену вибірку пацієнтів, відмінності не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$). Аналіз кореляції Спірмена показав помірний позитивний зв'язок між наявністю мутації *JAK2* і ступенем зниження рівня еритроцитів ($r_s = +0,52$), лейкоцитів ($r_s = +0,47$) та тромбоцитів ($r_s = +0,41$).

Результати свідчать, що позитивний статус *JAK2* пов'язаний з більш швидшою та вираженою відповіддю на циторедуктивне лікування, що пригнічує кількість клітин крові (гідроксикарбамід, Пег-ІФН- α), а також з більш ефективним полегшенням симптомів (свербіж, втома, гіперв'язкість крові). У пацієнтів з негативним результатом на позитивна динаміка була менш вираженою, частіше спостерігалися ознаки фіброзу кісткового мозку.

ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА

У цій роботі підсумовано сучасні знання про молекулярні механізми розвитку мієлопроліферативних новоутворень з акцентом на драйверні мутації гена JAK2 та їх клінічну значущість. Проведено власне дослідження частоти виявлення та фенотипічних кореляцій цих мутацій у групі досліджуваних пацієнтів та підтверджено, що мутаційний статус JAK2 є одним із ключових маркерів для діагностики, оцінки ризиків і вибору терапевтичної стратегії при BCR-ABL1-негативних МПЗ.

Основні підсумки виконаних завдань дослідження:

1. Аналіз літератури демонструє, що мутації JAK2 відіграють центральну роль у патогенезі класичних форм МПН (справжній поліцитемії, есенціальній тромбоцитемії та первинному мієлофіброзі). Псевдокіназний домен JH2 JAK2 виступає критичною регуляторною ланкою, де виявлено поширені варіанти мутацій, такі як V617F, а також рідкісніші зміни, включно з L611V та мутаціями екзону 12. Ці мутації порушують механізми аутоінгібіції JH1, що призводить до постійної активації сигнального шляху JAK-STAT, стимуляції проліферації мієлоїдних клітин і змін у їхньому епігенетичному статусі.

2. Частотність мутацій у дослідженій когорті: серед 330 обстежених індивідів онкогематологічна патологія була діагностована у 59 (18 %), з яких МПН виявлено у 16 осіб (7 – справжня поліцитемія, 1 – есенціальна тромбоцитемія, 8 – первинний мієлофіброз). Молекулярне тестування JAK2 проведено у 11 із 16 випадків (69 %). Серед них 5 осіб (45,5%) виявилися JAK2-позитивними. У підгрупі справжньої поліцитемії двоє протестованих пацієнтів мали JAK2-позитивний статус (100 % протестованих у цій групі). При первинному мієлофіброзі позитивними виявилися 2 із 5 обстежених (40 %). Єдина пацієнтка з есенціальною тромбоцитемією також була JAK2-

позитивною. Мутації детектувалися як варіант V617F, так і L611V методом піросеквенування (у деяких випадках специфічний тип мутації не деталізувався в протоколах тестування).

3. Клініко-генетичні зв'язки: наявність мутації JAK2 пов'язана з більш вираженими проявами мієлопроліферативного процесу: підвищенням рівня гематокриту, кількості еритроцитів і тромбоцитів, частішим виявленням симптомів гіперв'язкості крові та спленомегалії, що особливо характерно для СП і ПМФ. Пацієнти з JAK2-позитивним статусом частіше скаржаться на слабкість, свербіж, аквагенний прурит і знижену толерантність до фізичних навантажень. Своєю чергою, JAK2-негативні випадки загалом характеризуються більш млявим перебігом хвороби.

4. Прогностичне та діагностичне значення: було встановлено, що наявність JAK2-позитивного статусу збільшує ризик розвитку тромботичних ускладнень, особливо при СП та ЕТ. Крім того, у частини пацієнтів із ПМФ ця мутація сприяє швидшій фібротичній еволюції, що обумовлює необхідність раннього застосування циторедуктивної терапії або інгібіторів JAK у лікувальній стратегії. У випадку ЕТ доведено корисність стратифікації за шкалою IPSET-thrombosis з урахуванням статусу JAK2, а для ПМФ — важливість інтеграції мутаційного профілю в сучасні прогностичні шкали, такі як DIPSS, MIPSS і GIPSS.

Науковий і практичний внесок дослідження полягає у поєднанні глибокого теоретичного аналізу структурно-функціональної організації JAK2 з практичними даними, отриманими шляхом піросеквенування у співпраці з лабораторіями-партнерами. Найбільш вагомими практичними результатами є: підтвердження високої діагностичної цінності первинного скринінгу JAK2; встановлення зв'язку між JAK2-позитивністю та вираженістю симптомів захворювання; та аргументація на користь раннього застосування циторедуктивної або таргетної терапії у групах високого ризику з JAK2-позитивністю.

Практичні рекомендації для клінічного використання:

- У діагностиці підозри на МПН початковим етапом є тестування JAK2 V617F; при негативному результаті проводиться аналіз екзону 12 JAK2, а також генів CALR і MPL.

- Для пацієнтів зі СП необхідно підтримувати показник Ht нижче 45 % за допомогою флеботомії та прийому ацетилсаліцилової кислоти; при високому ризику або необхідності понад шести процедур флеботомії на рік слід додати циторедуктивну терапію (гідроксикарбамід або Peg-IFN- α); у випадку резистентності або непереносимості — застосовувати руксолітиніб.

- У лікуванні ET орієнтиром є шкала ризику IPSET-thrombosis: більшості пацієнтів рекомендується ацетилсаліцилова кислота; циторедуктивну терапію (гідроксикарбамід/інтерферон, за потреби анагрелід) слід призначати пацієнтам проміжного або високого ризику, а також у разі симптомів чи вираженого тромбоцитозу.

- Для ПМФ проводиться оцінка ризиків за шкалами DIPSS/MIPSS/GIPSS; пацієнтам із проміжним–2 або високим ризиком слід розглядати аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Для полегшення симптомів і редукції об'єму селезінки рекомендовано інгібітори JAK (руксолітиніб або федратиніб), незалежно від статусу JAK2. Анемію, тромбоцитопенію та гіперурикемію корегують відповідно до конкретного стану пацієнта.

- Для всіх категорій хворих важливо приділяти увагу агресивному менеджменту кардіоваскулярних факторів ризику та регулярно здійснювати моніторинг (ЗАК, оцінка симптомів за шкалою MPN-SAF TSS, спленомегалії) кожні 2–6 місяців залежно від нозологічної форми та інтенсивності терапії.

Обмеження дослідження включали помірний розмір підвибірки пацієнтів, протестованих на JAK2, у частини протоколів бракувало інформації про конкретні варіанти мутацій (V617F, L611V, екзон 12), що ускладнює стратифікований аналіз. Крім того, результати досліджень CALR, MPL та повні

цитогенетичні профілі були недоступними для всіх пацієнтів, що могло зменшити точність оцінки зв'язків між окремими мутаціями та їх клінічними проявами.

Перспективи подальших досліджень охоплюють кілька ключових напрямків:

1. Розширення вибірки пацієнтів із повним набором мутаційного аналізу (JAK2, CALR, MPL, а також «пасажирних» генів, як-от ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2);
2. Кількісний моніторинг алельного навантаження JAK2 у процесі лікування як маркера терапевтичної відповіді і мінімальної залишкової хвороби;
3. Проведення порівняльних досліджень ефективності Peg-IFN- α та інгібіторів JAK серед JAK2-позитивних груп із різним ризиком тромбозів;
4. Валідація клініко-генетичних скорів для місцевих популяцій.

ВИСНОВКИ

В роботі підтверджено, що мутації *JAK2*, особливо *V617F* (а також менш поширені варіанти *L611V*), є ключовими чинниками патогенезу мієлопроліферативних новоутворень. Вони визначають характер перебігу хвороби, ризик виникнення ускладнень і відповідь на терапію. Використання стандартизованого молекулярного тестування із можливістю кількісної оцінки алельного навантаження, разом із стратифікацією ризику та індивідуальним підбором методів лікування, дозволяє значно покращити процес менеджменту пацієнтів і досягти кращих клінічних результатів.

1. Сучасні дослідження вказують, що драйверні мутації *JAK2*, особливо *V617F*, меншою мірою екзон 12 та *L611V* у домені JH2, порушують аутоінгібіцію JH1, викликають постійну активацію шляху JAK–STAT, стимулюють проліферацію мієлоїдних клітин і визначають клінічний фенотип таких патологій як справжня поліцитемія (СП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) та первинний мієлофіброз (ПМФ). Статус *JAK2* має значну діагностичну, прогностичну та терапевтичну цінність.

2. Тестування *JAK2* проведено у 11 осіб з діагностованими мієлопроліферативними новоутвореннями, при цьому 5 з 11 пацієнтів були *JAK2*-позитивними. Серед пацієнтів зі справжньою поліцитемією мутацію виявлено у 2 з 2 обстежених, при первинному мієлофіброзі – у 2 з 5 обстежених, при есенціальній тромбоцитопенії – у 1 з 1.

3. Наявність мутації *JAK2* у п'яти *JAK2*-позитивних пацієнтів супроводжувалась більш вираженою мієлопроліферацією (вищі показники Hb/Ht, еритроцитоз і тромбоцитоз), сильнішим симптомним навантаженням (аквагенний свербіж, слабкість) і частішою спленомегалією. *JAK2*-негативні випадки характеризувалися загалом менш важким перебігом.

4. У трьох пацієнтів із наявністю *JAK2*-мутантного статусу, які отримували гідроксикарбамід або інтерферон α , спостерігалася позитивна

динаміка лабораторних показників, зокрема зниження рівня еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів. Це підтверджує ефективність циторедуктивної терапії в цій групі. Для хворих із резистентністю або непереносимістю лікування препаратами першої лінії позитивний ефект показали інгібітори JAK (наприклад, руксолітиніб): зменшення симптомів спленомегалії та значне покращення якості життя.

5. Практична рекомендація: визначення *JAK2*-статусу повинно стати обов'язковим етапом діагностики мієлопроліферативних новоутворень. Генотипування дозволяє не лише точно встановити діагноз, але й прогнозувати перебіг патології, оцінити ризик ускладнень та підібрати найбільш відповідну терапевтичну тактику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer*. 2009 Sep 01;115(17):3842–7, 2009.
2. Myeloproliferative Neoplasms. NCCN Guidelines for Patients. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network Foundation; 2024. 75 p.
3. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Guidelines for Patients. Version 3.2024. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network Foundation; 2024. 74 p.
4. Abid A., Malone M.A., Curci K. Mastocytosis. *Prim Care*. 2016 Sep; 43(3):505–18.
5. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):11–23.
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., Bloomfield C.D., Cazzola M., Vardiman J.W.. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
7. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z., O'Brien S., Kurzrock R., Kantarjian H.M. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15; 341(3):164–72.
8. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140 (11): 1200–1228, 2022.
9. Marchioli R/, Finazzi G/, Landolfi R/ та ін.: Судинний та неопластичний ризик у великій когорті пацієнтів із справжньою поліцитемією . *J.Clin Oncol* 23 (10): 2224–32, 2005.

10. Chait Y., Condat B., Cazals-Hatem D., et al.: Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br.J.Haematol* 129 (4): 553–60, 2005
11. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al.: Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br.J.Haematol* 189 (2): 291–302, 2020.
12. Srour S.A., Devesa S.S., Morton L.M., Check D.P., Curtis R.E., Linet M.S., Dore G.M.. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br.J.Haematol.* 2016 Aug;174(3):382–96.
13. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., et al.: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369 (25): 2379–90, 2013.
14. Rotunno G., Mannarelli C., Guglielmelli P., et al.: Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 123 (10): 1552–5, 2014.
15. Campbell P.J., Green A.R.: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355 (23): 2452–66, 2006.
16. Passamonti F., Thiele J., Girodon F., et al.: A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 120 (6): 1197–201, 2012.
17. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M., et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 332 (17): 1132–6, 1995.
18. Hultcrantz M., Björkholm M., Dickman P.W., et al.: Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 168 (5): 317–325, 2018.
19. Boddu P., Masarova L., Verstovsek S., et al.: Patient characteristics and outcomes in adolescents and young adults with classical Philadelphia

- chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol* 97 (1): 109–121, 2018.
20. Harrison C.N., Bareford D., Butt N. та ін.: Керівництво з обстеження та лікування дорослих та дітей з тромбоцитозом. *Br J Haematol* 149 (3): 352–75, 2010.
21. Cazzola M., Kralovics R.: From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123 (24): 3714–9, 2014.
22. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G., et al.: The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 28 (9): 1804–10, 2014.
23. Verstovsek S.: Janus-activated kinase 2 inhibitors: a new era of targeted therapies providing significant clinical benefit for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 29 (7): 781–3, 2011.
24. Діг Х.Дж., Гулі Т.А., Флауерс М.Є. та ін.: Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин при мієлофіброзі. *Blood* 102 (12): 3912–8, 2003.
25. Silver, R. T., & Tefferi, A. (2007). *Myeloproliferative disorders: Biology and management*. CRC Press.
26. Levine, R. (2012). *Non-CML Myeloproliferative diseases, an issue of hematology/Oncology clinics of North America*. Elsevier Health Sciences.
27. Melo, J., & Goldman, J. (2007). *Myeloproliferative disorders*. Springer Science & Business Media.
28. Bain, B. J. (2003). *Chronic Myeloproliferative disorders: Cytogenetic and molecular genetic abnormalities*. Karger Medical and Scientific Publishers.
29. Mughal, T., & Goldman, J. M. (2013). *Chronic Myeloproliferative disorders*. CRC Press.
30. Symeonidis, A., & Germing, U. (2023). Hybrid or mixed Myelodysplastic / Myeloproliferative disorders: Current trends in diagnosis and treatment. *Frontiers Media SA*.

31. Pahl, H., & Petrides, P. (2012). Molecular basis of chronic Myeloproliferative disorders. Springer Science & Business Media.
32. Wallweber H.J.A., Tam C., Franke Y., Starovasnik M.A., Lupardus P.J. Structural basis of recognition of interferon- α receptor by tyrosine kinase 2. *Nat Struct Mol Biol* (2014) 21:443–8. doi:10.1038/nsmb.2807.
33. Ferrao R., Wallweber H.J.A., Ho H., Tam C., Franke Y., Quinn J., et al. The structural basis for class II cytokine receptor recognition by JAK1. *Structure* (2016) 24:897–905. doi:10.1016/j.str.2016.03.023.
34. Zhang D., Wlodawer A., Lubkowski J. Crystal structure of a complex of the intracellular domain of interferon λ receptor 1 (IFNLR1) and the FERM/SH2 domains of human JAK1. *J Mol Biol* (2016) 428(23):4651–68. doi:10.1016/j.jmb.2016.10.005.
35. Fukunaga R., Ishizaka-Ikeda E., Pan C.X., Seto Y., Nagata S. Functional domains of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *EMBO J* (1991) 10:2855–65.
36. Murakami M., Narazaki M., Hibi M., Yawata H., Yasukawa K., Hamaguchi M., et al. Critical cytoplasmic region of the interleukin 6 signal transducer gp130 is conserved in the cytokine receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1991) 88:11349–53. doi:10.1073/pnas.88.24.11349
37. O’Neal K.D., Yu-Lee L.Y. The proline-rich motif (PRM): a novel feature of the cytokine/hematopoietin receptor superfamily. *Lymphokine Cytokine Res* (1993) 12:309–12.
38. Ceccarelli D.F.J., Song H.K., Poy F., Schaller M.D., Eck M.J. Crystal structure of the FERM domain of focal adhesion kinase. *J Biol Chem* (2006) 281:252–9.
39. A protein tyrosine kinase in the interferon $\alpha\beta$ signaling pathway / L. Velazquez et al. *Cell*. 1992. T. 70, № 2. C. 313–322. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90105-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90105-1)

40. McNally R., Toms A. V., Eck M. J. Crystal structure of the FERM-SH2 module of human jak2. *Plos one*. 2016. Vol. 11, no. 5. P. e0156218. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156218>.
41. Ferrao R., Lupardus P. J. The janus kinase (JAK) FERM and SH2 domains: bringing specificity to jak–receptor interactions. *Frontiers in endocrinology*. 2017. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00071>.
42. Ferrao R. D., Wallweber H. J., Lupardus P. J. Receptor-mediated dimerization of JAK2 FERM domains is required for JAK2 activation. *ELife*. 2018. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.7554/elife.38089>.
43. Saharinen P., Takaluoma K., Silvennoinen O. Regulation of the jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Molecular and cellular biology*. 2000. Vol. 20, no. 10. P. 3387–3395. URL: <https://doi.org/10.1128/mcb.20.10.3387-3395.2000>.
44. Structural basis of recognition of interferon- α receptor by tyrosine kinase 2 / H. J. A. Wallweber та ін. *Nature structural & molecular biology*. 2014. Т. 21, № 5. С. 443–448. URL: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2807>.
45. Hubbard S. R. Mechanistic insights into regulation of JAK2 tyrosine kinase. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00361>.
46. Tefferi A. JAK2 mutations and clinical practice in myeloproliferative neoplasms. *The cancer journal*. 2007. Vol. 13, no. 6. P. 366–371. URL: <https://doi.org/10.1097/ppo.0b013e318159467b>.
47. Рудюк Т.О., Новосад О.І. Мієлопроліферативні та лімфопрولیферативні захворювання: сьогодення та новітні можливості лікування (огляд літератури) // Практична онкологія. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 16–22.
48. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T., et al.: Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 27 (32): 5418–24, 2009.

49. Yacoub A., Mascarenhas J., Kosiorek H., et al.: Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood* 134 (18): 1498–1509, 2019.
50. Tremblay D., Kosiorek H.E., Dueck A.C., et al.: Evaluation of Therapeutic Strategies to Reduce the Number of Thrombotic Events in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Front Oncol* 10: 636675, 2020.
51. Harrison C.N., Nangalia J., Boucher R., et al.: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 41 (19): 3534–3544, 2023.
52. Quintás-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshouri T., et al.: Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 122 (6): 893–901, 2013.
53. Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A., et al.: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 363 (12): 1117–27, 2010.
54. EmPendum: сучасний підручник внутрішньої медицини. Розділ «Хвороби кровотворних органів» [<http://empendum.com/ua/compendium>]. —EmPendum, 2025.
55. Мієлопроліферативні новоутворення: справжня поліцитемія. *EmPendum*. Режим доступу: <https://empendum.com/ua/chapter/B27.II.15.2>.
56. Есенціальна тромбоцитемія. *EmPendum*. Режим доступу: <https://empendum.com/ua/chapter/B27.II.15.4>.
57. Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень. *Health UA*. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/6503-zastosuvannya-modernzovano-klasifkatc-vooz-2016-dlya-dagnostiki-mlodnih-nov>
58. Первинний мієлофіброз. *EmPendum*. Режим доступу: <https://empendum.com/ua/chapter/B27.II.15.6>.

59. Polycythemia Vera. *NCBI Bookshelf*. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65852/#CDR0000062927_5
60. Essential Thrombocythemia. *NCBI Bookshelf*. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/>
61. Myelofibrosis. *NCBI Bookshelf*. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65852/#CDR0000062927_14
62. Есенціальна тромбоцитемія (клінічні аспекти). *EmPendum*. Режим доступу: <https://empendum.com/ua/chapter/B27.II.15.7>
63. Первинний мієлофіброз. *EmPendum*. Режим доступу: <https://empendum.com/ua/chapter/B27.II.15.8>.
64. Myelofibrosis (патогенез). *NCBI Bookshelf*. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65852/#CDR0000062927_9
65. JAK2 gene overview. *Perplexity*. Режим доступу: <https://www.perplexity.ai/search/jak2-C95DfXbOSSCgeLVkXKSmiw>
66. Smith C.A., Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Human Pathology*. 2008;39(6):795–810. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.02.004. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817708000841>]
67. Jak2 structural analysis. *ScienceDirect*. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820731285>
68. Protein structure of JAK2 (4Z32). *RCSB Protein Data Bank*. Режим доступу: https://www.rcsb.org/structure/4Z32?utm_source=chatgpt.com
69. Кушнір С. та ін. JAK2-мутації у гематологічній практиці. *Медичні науки*. Режим доступу: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.5.1.2022.75>
70. MPN Total Symptom Score (MPN-SAF TSS). *The Hematologist*. Режим доступу: <https://thehematologist.org/mpn-total-symptom-score/>
71. MIPSS70+ version 2.0 — прогностична система для ПМФ. Режим доступу: <http://www.mipss70score.it/>

72. UCSC Genome Browser. Human genome assembly hg38: локус chr9p (JAK2). Режим доступа: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr9%3A4523503%2D8924748&hgid=3155132860_fUpcuk8Qfjl2Dji9dnv3zcWEYhwK
73. JAK2 gene (Gene ID: 3717). *NCBI Gene Database*. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3717>

ДОДАТКИ

Приклади досліджуваних пацієнтів: клінічні прояви, діагностика та лікування пацієнтів з МПН обстежених на мутацію JAK2.

З 16 пацієнтів, із становленим МПН, відомо:

- Пацієнтка, 78 років, JAK-позитивна, при первинному зверненні: рівень еритроцитів – 6,58, тромбоцитів – 1988, лейкоцитів – 16,18. В анамнезі — кровотеча із варикозно розширеного вузла вен нижніх канцівок. Встановлений діагноз: Справжня поліцитемія. На постійній основі приймає Кардіомагніл 75 мг один раз на добу. Пройшла ексфузію крові в умовах гематологічного стаціонару. Було розпочато циторедукційну терапію препаратами першої лінії – Гідроксикарбамід 500 мг на добу та симптоматичне лікування – Алопурінол 300 мг на добу – з позитивним ефектом. При повторному огляді рівень еритроцитів – 6,8, тромбоцитів – 1818, лейкоцитів – 13,5. В подальшому — рівень еритроцитів – 6,86, тромбоцитів – 867, лейкоцитів – 11,05. Далі рівень еритроцитів – 6,05, тромбоцитів – 754, лейкоцитів – 8,86. Що говорить про позитивну відповідь на терапію та подальший прогноз.

- Пацієнтка, 37 років, при первинному зверненні: рівень еритроцитів – 4,96, тромбоцитів – 619, УЗД селезінки — норма. Скарги на свербіж шкіри після прийому гарячого душу. Проведено трепан-біопсію кісткового мозку — кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (MF-1), морфологічні зміни відповідають ураженню МПЗ. Обстежео на JAK, результат позитивний. Встановлений діагноз: Есенціальна тромбоцитемія. За шкалою IPSET-thrombosis, ризик низький. Призначена антитромбоцитарна терапія: Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу. Враховуючи планування вагітності, призначено терапію пегільованими інтерферонами $\alpha 2a$ (Пегасіс) у дозі 90 мкг/0,5 мл підшкірно один раз на добу. **УЗНАТЬ РЕЗУЛЬТАТИ**

- Пацієнтка, 51 рік, JAK-позитивна, при первинному зверненні: рівень лейкоцитів – 14,29; нейтрофіли – 9,81; моноцити – 3,5; базофіли – 0,51.

Повторні результати клінічного аналізу крові: рівень лейкоцитів – 9,52; нейтрофіли – 5,59; моноцити – 0,47; базофіли – 0,58. Скарги на свербіж та поколювання шкіри тіла, що особливо посилюється під час прийняття душу, посилену пітливість, виражену загальну слабкість. Проведено трепан-біопсію кісткового мозку: Кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового і колагенового фіброзу (MF-3), морфологічні зміни відповідні ураженню мієлопроліферативним захворюванням, з урахуванням клінічних даних найбільш ймовірним є хронічний ідіопатичний мієлофіброз (склеротична фаза). Встановлений діагноз: Первинний мієлофіброз/ хронічний ідіопатичний мієлофіброз, склеротична фаза. Призначено симптоматичне лікування симптомів свербіжу — Гідроксизин 25 мг на добу, з можливістю титрувати дозу до 100 мг за один прийом на добу.

- Пацієнт, 47 років, JAK2-позитивний, при первинному зверненні: рівень еритроцитів – 5,99; гемоглобіну – 169; тромбоцитів – 809; лейкоцитів – 9.97. УЗД периферичних лімфатичних вузлів — збільшені підщелепні (25 x 7,7 мм) та пахові (25,6x10,4 мм), звичайні ехогенності, зі збереженням структурою, чітким контуром. Постійно приймає Аспірін кардіо 100 мг на добу. Специфічних гематологічних скарг не висловлював, періодично — згальна слабкість, підвищена пітливість. Проведено трепан-біопсію кісткового мозку - Кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (MF-1), морфологічні зміни відповідні ураженню мієлопроліферативним захворюванням, з урахуванням клінічних даних найбільш ймовірним є хронічний ідіопатичний мієлофіброз (гіперклітинна фаза). Встановлений діагноз: Первинний мієлофіброз, JAK2 позитивний, низької групи ризику за DIPSS.

Повторний клінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів за Фоніо: еритроцити – 6,33; гемоглобін – 172; тромбоцити – 837; тромбоцити за Фоніо – 785; лейкоцити – 10,4. Враховуючи збільшення кількості клітин крові усіх трьох ростків кровотворення, рекомендовано розпочати циторедукційну терапію препаратами першої лінії — Гідроксикарбамід 500 мг на добу та

симптоматичне лікування — Алопурінол 300 мг на добу, Аспірин кардіо 100 мг на добу. Пройшов стаціонарне лікування у гематологічному відділенні, призначено лікування інтерферонами α -2b — Альфарекін 3 млн 3 рази на тиждень — з подальшими результатами: еритроцити — 3,86; гемоглобін — 129; тромбоцити — 604; лейкоцити — 4,78. Враховуючи відсутність ефекту на рівень тромбоцитів, та помірне зниження лейкоцитів у загальному аналізі крові після лікування Альфарекіном, не рекомендовано його подальше застосування. Продовжено терапію у вигляді — Гідроксикарбамід 500 мг двічі на добу та симптоматичне лікування — Алопурінол 300 мг на добу, Аспірин кардіо 100 мг на добу. При останньому обстеженні: еритроцити — 4,89; гемоглобін — 164; тромбоцити — 521; лейкоцити — 10,01.

- Пацієнт, 59 років, JAK-негативний, при первинному зверненні: рівень еритроцитів — 5,53; гемоглобіну — 164; тромбоцитів — 229; лейкоцитів — 9,2; Еритропоєтин — 4,39; ЛДГ — 160; бета-2-мікроглобулін — 1982. Скарги на виражену загальну слабкість, втому, хиткість у рухах. КТ голови — Зміни структури кісток склепіння та основи черепа, а також видимих відділів шийних хребців нижньої щелепи не дозволяють виключити множинну мієлому. Проведено трепан-біопсію кісткового мозку — Кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (MF-1), морфологічні зміни відповідні ураженню мієлопроліферативним захворюванням. Встановлений діагноз: Первинний мієлофіброз, префібротична стадія, мутації JAK2 L611V, JAK2 L617F — негативні, низької групи ризику за IPSS. Для профілактики тромбозів призначено Аспірин кардіо 100 мг на добу. Не протипоказано застосування процедури аутологічного плазмафарезу. Кількість процедур 3-5 в залежності від показників загального аналізу крові.

- Пацієнт, 75 років, JAK-необстежаний, при первинному зверненні: рівень еритроцитів — 4,97; гемоглобіну — 151; тромбоцитів — 760; лейкоцитів — 13,69; ГГТ — 109,9. Специфічних гематологічних скарг не висловлював, в анамнезі — перенесення ТІА, спостереження та лікування у невролога. КТ ОГК,

ОЧП та ОМТ — Структура кісток на рівні дослідження неоднорідна, місцями із заміщенням щільності жирового кісткового мозку на більш м'якотканинну. Ознак остеолітичного ураження кісток не виявлено. Спленомегалія. Проведено трепан-біопсію кісткового мозку: Кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (MF-1), морфологічні зміни відповідні ураженню мієлопроліферативним захворюванням, з урахуванням клінічних даних найбільш ймовірним є хронічний ідіопатичний мієлофіброз (гіперклітинна фаза). Повторний клінічний аналіз крові: еритроцити – 5,32; гемоглобін – 156; тромбоцити – 737; лейкоцити – 14.41. Розпочато циторедукційну терапію препаратами першої лінії — Гідроксикарбамід 500 мг на добу. Для профілактики тромбозів призначено Аспірин кардіо 100 мг на добу.

- Пацієнтка, 53 роки, JAK-негативна, при трепан-біопсії кісткового мозку встановлений діагноз: Первинний мієлофіброз, префібротична фаза, група низького ризику за DIPSS(0 балів), JAK2, MPL, CALR — негативний. При звернені: еритроцити – 5.85; гемоглобін – 153; тромбоцити – 578; лейкоцити – 8.50. Повторний аналіз крові: еритроцити – 6.51; гемоглобін – 165; тромбоцити – 634; лейкоцити – 9.18. Рекомендовано — ексфузії крові раз на 2-3 місяці в залежності від результатів загального аналізу крові.

- Пацієнта, 39 років, JAK2-негативнай, при первинному звернені: еритроцити – 4.07; гемоглобін – 131; тромбоцити – 535; лейкоцити – 10.37. Скарги на періодичний свербіж шкіри вночі та взимку. Трепан-біопсія кісткового мозку: Кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (MF-1), морфологічно змінений відповідно ураженню мієлопроліферативним захворюванням, з ураженням клінічних даних найбільш ймовірним є хронічний ідіопатичний мієлофіброз (гіперклітинна фаза). Встановлений діагноз: Хронічне мієлопроліферативне захворювання, ідіопатичний мієлофіброз, префібротична стадія, низької групи ризику за DIPSS. Враховуючи відсутність скарг, наявність вагітності та рівень тромбоцитів — не показане спеціальне лікування. Симптоматично для

профілактики тромбозів призначено Аспірін кардіо 1 таблетка кожних 24 години.