

Патогенез и клиническая картина миелофиброза

Патогенез

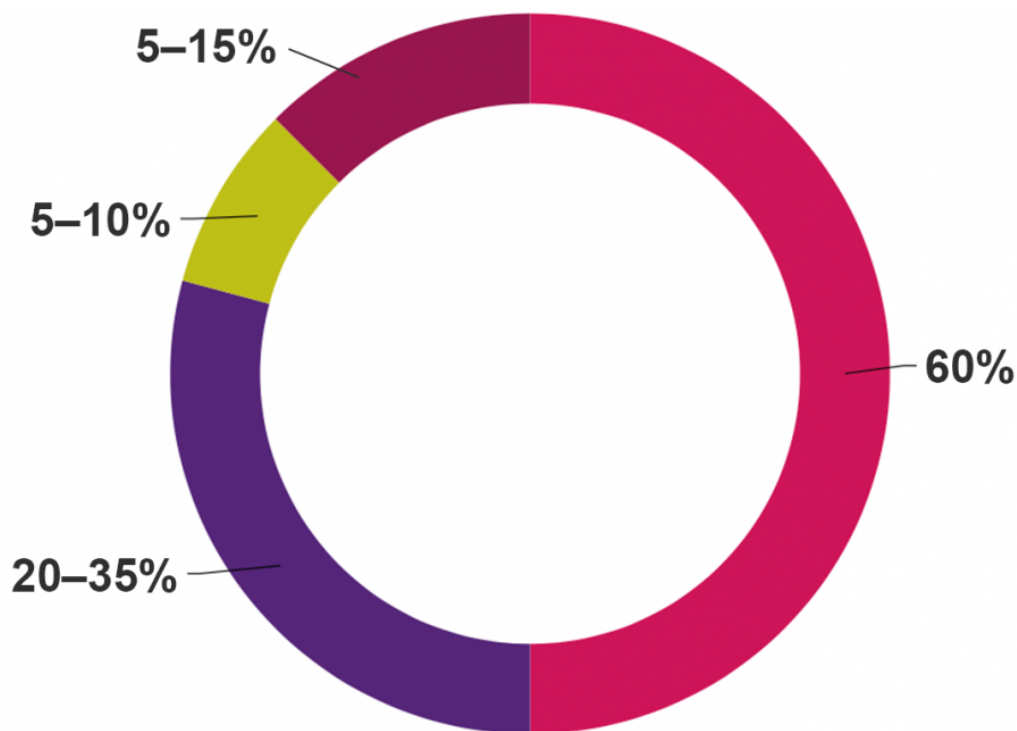
Чаще всего, но не всегда, в основе [первичного миелофиброза \(ПМФ\)](#) лежит молекулярная аномалия — драйверная мутация генов янус-киназы 2 (JAK2)^{1,2}.

Основная функция янус-киназ заключается в передаче цитокинового сигнала в ядро клетки, который запускает ее пролиферацию посредством JAK-STAT сигнального пути². При возникновении точечной мутации в нуклеотиде гена JAK2 происходит независимая активация фосфорилирования янус-тирозинкиназы даже при отсутствии стимуляции рецепторов. Это приводит к пролиферации клеток миелоидного роста^{1,2}.

[Миелопролиферативные заболевания](#) могут развиваться вследствие мутации тромбопоэтинового рецептора MPL или кальретикулина (CALR). Мутации CALR и JAK2 являются, как правило, взаимоисключающими. Мутация в гене тромбопоэтинового рецептора (MPL) вызывает усиленную пролиферацию мегакариоцитов. Клональная пролиферация сопровождается образованием экстрамедуллярных очагов кроветворения, большей частью в селезенке, и развитием фиброза костного мозга. Кроме того, медиаторы воспаления и цитокины, вырабатываемые трансформированным клоном и клетками костномозгового микроокружения, вызывают неспецифическую воспалительную реакцию^{1,2}.

Рисунок 1. Частота различных мутаций при ПМФ²

Image



■ JAK2 V612F ■ CALR ■ MPL ■ Гетерогенные мутации

Клиническая картина

Типичные клинические признаки ПМФ включают прогрессирующую анемию, симптоматическую спленомегалию как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомы опухолевой интоксикации и различные конституциональные симптомы (кахексию, пониженную температуру)³. Спленомегалия служит в качестве основной причины осложнений. Она вызывает раннее ощущение сытости, боль в животе и дискомфорт, одышку, кашель, иногда диарею. При отсутствии лечения спленомегалия приобретает прогрессирующий характер³.

Фазы ПМФ

В клиническом течении ПМФ выделяют фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, терминальная фаза бластной трансформации или бластный криз (табл. 1)⁴.

Таблица 1 — Фазы первичного миелофиброза⁴

Image

Хроническая фаза	• начальная стадия • диагностируется у большинства (более 90%) пациентов • изменения клинического анализа крови (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания) • увеличение размеров печени и селезенки • наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря веса, профузная ночная потливость)
Фаза акселерации	• бласты 10–19% в костном мозге или периферической крови
Бластный криз	• $\geq 20\%$ бластных клеток в периферической крови или костном мозге

Стадии ПМФ

- Префиброзная/ранняя стадия характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (MF-0, MF-1 по Европейской системе градации).
- Фиброзная стадия морфологически характеризуется ретикулиновым, коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом (MF-2, MF-3 по Европейской системе градации), редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоза. Клиническая картина характеризуется спленомегалией, анемией, повышением концентрации ЛДГ, лейкоэритробластозом в гемограмме, появлением каплевидных эритроцитов.

Оценка степени фиброза костного мозга проводится по шкале от 0 до 3⁵:

- MF-0 редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;
- MF-1 неплотная сеть ретикулина с множеством пересечений, особенно в периваскулярных зонах;
- MF-2 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями, изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом;
- MF-3 диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями с пучками коллагена, часто связанными со значительным остеосклерозом³.

Список литературы

1. Meier B., Burton J.H. Myeloproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):1029-1044. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.007
2. Gilani J.A., Ashfaq M.A., Mansoor A.E. et al. Overview of the Mutational Landscape in Primary Myelofibrosis and Advances in Novel Therapeutics. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(6):1691-1699. Published 2019 Jun 1. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1691
3. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1551-1560. doi: 10.1002/ajh.25230
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Myeloproliferative neoplasms version 1.2020-May 21.2020.
5. Thiele J et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* — 2003. Vol. 90 № 5. — P. 1125-1132.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/myeloproliferative-diseases/pervichniy-myelofibrosis/patogenesis>