ՀՏԴ 616.15–006.6
DOI: 10.54503/0514-7484-2026-66.3-26

Առաջնային միելոֆիբրոզի ժամանակակից ախտորոշում և բուժում

Ա.Ա. Ոսկանյան

ՀՀ առողջապահության նախարարության «Յոլյան» արյունաբանության և ուռուցքաբանության կենտրոն»
0014, Երևան, Ներսիսյան փ. 7

Բանալի բառեր. առաջնային միելոֆիբրոզ, JAK2 մուտացիա, CALR մուտացիա, MPL մուտացիա միելոպրոլիֆերատիվ նորագոյացություններ, ԱՄՖ ռիսկի գնահատում

Ներածություն

Առաջնային միելոֆիբրոզը (ԱՄՖ) ֆիլադելֆիա-բացասական միելոպրոլիֆերատիվ նորագոյացությունների շարքին պատկանող արյան համակարգային հիվանդություն է, որը բնորոշվում է ցողունային բջիջներից ծագող կլոնալ պրոլիֆերացիայով, ինչը հաճախ, բայց ոչ մշտապես ուղեկցվում է *JAK2*, *CALR*, *MPL* մուտացիաներով: ԱՄՖ-ին բնորոշ են նաև ոսկրածուծի ռետիկուլինային և/կամ կոլագենային ֆիբրոզը, բորբոքային ցիտոկինների աբերանտ էքսպրեսիան, հեպատոսպլենոմեգալիան, արտաոսկրածուծային արյունաստեղծումը, անեմիան, կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմները, կախեքսիան, լեյկեմիկ տրանսֆորմացիայի ռիսկը [12]:

Ախտորոշում և դասակարգում

ԱՄՖ-ն պատկանում է *JAK2* մուտացիա-գերակշռող միելոպրոլիֆերատիվ նորագոյացություններին (ՄՊՆ), ինչը ներառում է նաև իսկական պոլիցիտեմիան, էսենցիալ թրոմբոցիտեմիան և չճշտված ՄՊՆ-ը: Համաձայն 2022 թ. միջազգային կոնսենսուս դասակարգման (ICC)՝ ՄՊՆ-ները սուր միելոբլաստային լեյկեմիայի և միելոդիսպլաստիկ համախտանիշի հետ համատեղ ներառված են միելոիդ նեոպլազմների խմբի մեջ [16]: ICC-ի դասակարգումը տարբերվում է Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) դասակարգումից, որը ևս վերանայվել է 2022 թ.-ին: Համաձայն վերջինիս՝ ՄՊՆ-ներն առանձին խումբ են կազմում և ներառում են իսկական պոլիցիտեմիա(ԻՊ), էսենցիալ թրոմբոցիտեմիա (ԷԹ), առաջնային միելոֆիբրոզ (ԱՄՖ), քրոնիկական միելոլեյկոզ, քրոնի-

կական նեյտրոֆիլային լեյկոզ, քրոնիկական էոզինոֆիլային լեյկոզ, յուվենիլ միելոմոնոցիտար լեյկեմիա և չճշտված ՄՊՆ [7]: ԱՄՖ-ի ենթադասակարգումը երկու համակարգով էլ նույնն է և բաժանվում է երկու շրջանի՝ նախաֆիբրոտիկ և ֆիբրոտիկ (աղ. 1): ԻՊ-ով և ԷԹ-ով հիվանդների 15%-ի մոտ զարգանում է միելոֆիբրոզ, որն իր ընթացքով և բուժման տակտիկայով չի տարբերվում ԱՄՖ-ից, և առանձնացվում են համապատասխանաբար որպես հետ-ԻՊ և հետ-ԷԹ միելոֆիբրոզ (աղ. 2):

Աղյուսակ 1

ԱՄՖ-ի ենթադասակարգում և ախտորոշման չափորոշիչներ

ԱՄՖ, ֆիբրոտիկ շրջան	**ԱՄՖ,նախաֆիբրոտիկ շրջան**
Մեծ չափորոշիչներ	**Մեծ չափորոշիչներ**
1.Տիպիկ մեգակարիոցիտար փոփոխություններ, ինչն ուղեկցվում է ≥ 2 աստիճանի ռետիկուլինային կամ կոլագենային ֆիբրոզով: 2.JAK2, MPL և CALR մուտացիաների կամ այլ կլոնալ մարկերների առկայություն կամ ոսկրածուծի ռեակտիվ ֆիբրոզի ապացույցների բացակայություն: 3. Այլ միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններին բնորոշ ԱՀԿ չափորոշիչների բացակայություն:	1. Տիպիկ մեգակարիոցիտար փոփոխություններ, ինչն ուղեկցվում է ≤ 1 աստիճանի ռետիկուլինային կամ կոլագենային ֆիբրոզով: 2. JAK2, MPL և CALR մուտացիաների կամ այլ կլոնալ մարկերների առկայություն կամ ոսկրածուծի ռեակտիվ ֆիբրոզի ապացույցների բացակայություն: 3. Այլ միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններին բնորոշ ԱՀԿ չափորոշիչների բացակայություն:
Փոքր չափորոշիչներ	**Փոքր չափորոշիչներ**
1.Այլ պատճառով չբացատրվող սակավարյունություն: 2. Լեյկոցիտոզ ≥11×10^9/Լ: 3. Շոշափվող սպլենոմեգալիա: 4. Լակտատդեհիդրոգենազայի քանակի բարձրացում: 5. Լեյկո-էրիթրոբլաստային արյունաստեղծման պատկեր (կորիզավոր կարմիր բջիջների, ոչ հասուն գրանուլոցիտների և դակրոցիտների առկայություն):	1. Այլ պատճառով չբացատրվող սակավարյունություն: 2. Լեյկոցիտոզ ≥11×10^9/Լ: 3. Շոշափվող սպլենոմեգալիա: 4. Լակտատդեհիդրոգենազայի քանակի բարձրացում:

ԱՄՖ-ի ախտորոշումը հաստատելու համար անհրաժեշտ է 3 մեծ և առնվազը մեկ փոքր չափորոշչի առկայություն:

Աղյուսակ 2

Հետ-ԻՊ և հետ-ԷԹ միելոֆիբրոզի ախտորոշման չափորոշիչներ

Հետ-ԻՊ միելոֆիբրոզ	Հետ-ԷԹ միելոֆիբրոզ
Անհրաժեշտ չափորոշիչներ ▪ Նախկինում հաստատված ԻՊ ▪ Ոսկրածուծի ֆիբրոզ՝ 2 աստիճան **Լրացուցիչ չափորոշիչներ** ▪ Անեմիա կամ ֆլեբոտոմիայի անհրաժեշտության բացակայություն ▪ Լեյկո-էրիթրոբլաստային արյան պատկեր ▪ Աճող սպլենոմեգալիա ▪ Կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմների առաջացում	**Անհրաժեշտ չափորոշիչներ** ▪ Նախկինում հաստատված ԷԹ ▪ Ոսկրածուծի ֆիբրոզ՝ 2 աստիճան **Լրացուցիչ չափորոշիչներ** ▪ Անեմիա կամ հեմոգլոբինի իջեցում≥2գ/դլ ▪ Լեյկո-էրիթրոբլաստային արյան պատկեր ▪ Աճող սպլենոմեգալիա ▪ Կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմների առաջացում ▪ Լակտատ դեհիդրոգենազայի քանակի բարձրացում

Ախտորոշումը հաստատվում է, երբ 2 անհրաժեշտ չափորոշիչների հետ մեկտեղ առկա են 2 և ավելի լրացուցիչ չափորոշիչներ։

Ռիսկի գնահատում

ԱՄՖ-ի ռիսկի գնահատման առաջին համակարգը մշակվել է 2009 թ.-ին, այն կոչվում է Միջազգային պրոգնոստիկ միավորների համակարգ (IPSS), որը ներառում է միմյանցից անկախ ցածր ապրելիության 5 գործոն՝ տարիք, հեմոգլոբինի մակարդակ, լեյկոցիտների քանակ, շրջանառող բլաստներ և կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմներ, կիրառվում է ախտորոշման հաստատման ժամանակ [1] (աղ. 3)։

ԱՄՖ ռիսկի գնահատման հաջորդ համակարգերը մշակվել են ՄՊՆ-ի հետազոտման և բուժման միջազգային աշխատանքային խմբի կողմից և դինամիկ պրոգնոստիկ մոդելներ են՝ **DIPSS և DIPSS+**, որոնք կիրառելի են հիվանդության ցանկացած փուլում: DIPSS համակարգը հիմնված է IPSS-ի նույն չափորոշիչների վրա, սակայն հեմոգլոբինի ցածր մակարդակը (<10 գ/դլ) գնահատվում է որպես 2 միավոր, ինչը թույլ է տալիս ավելի ճշգրիտ ռիսկի գնահատում: DIPSS-ը գնահատում է նաև տարիքը >65 տ, լեյկոցիտների >25 $\times 10^9$/լ քանակը, շրջանառող բլաստների >1 առկայությունը և կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմների ներկայությունը: Այս չափորոշիչների հիման վրա հիվանդները դասակարգվում են ցածր, միջանկյալ 1, միջանկյալ 2 և բարձր ռիսկային խմբերի, որոնց կանխատես-

վող ընդհանուր ապրելունակությունը տատանվում է 1,5 տարուց մինչև 14,2 տարի:

Աղյուսակ 3

Միջազգային պրոգնոստիկ միավորների համակարգ (IPSS)

Ռիսկի մոդել	**Չափորոշիչներ**	**Ռիսկի խմբեր**			
Միջազգային պրոգնոստիկ միավորների համակարգ (IPSS)		Ցածր ռիսկ	Միջանկյալ 1 ռիսկ	Միջանկյալ 2 ռիսկ	Բարձր ռիսկ
		0 միավոր	**1 միավոր**	**2 միավոր**	**≥3 միավոր**
	Տարիք >65տ 1 միավոր	Ընդհանուր ապրելիություն 11.3 տարի	Ընդհանուր ապրելիություն 7.9 տարի	Ընդհանուր ապրելիություն 4 տարի	Ընդհանուր ապրելիություն 2.3 տարի
	Հեմոգլոբինի մակարդակ <10գդլ 1 միավոր				
	Լեյկոցիտների քանակ>25 × 10(9)/լ 1 միավոր				
	Շրջանառող բլաստներ >1 1 միավոր				
	Կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմներ[1] 1 միավոր				

DIPSS+ համակարգում պահպանվում են DIPSS-ի բոլոր չափանիշները, սակայն ավելացվում են երեք լրացուցիչ ռիսկի գործոններ՝ թրոմբոցիտների <100 ×10^9/լ մակարդակը, էրիթրոցիտար զանգվածի ներարկումների անհրաժեշտությունը և անբարենպաստ կարիոտիպը: Այս փոփոխությունների շնորհիվ DIPSS+ մոդելն ապահովում է ավելի հստակ և ճշգրիտ կանխատեսում, հատկապես միջանկյալ և բարձր ռիսկի խմբերի համար: DIPSS+ համակարգով ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմում է 15,4 տարի, միջանկյալ 1 ռիսկի դեպքում՝ 6,5 տարի, միջանկյալ 2 ռիսկի դեպքում՝ 2,9 տարի, իսկ բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների համար՝ 1,3 տարի:

Այս երկու դինամիկ համակարգերը կարևոր են կլինիկական պրակտիկայում՝ հիվանդների ռիսկի գնահատման, բուժման տակտիկայի պլանավորման և ապագա հետազոտություններում ապրելիությունը կանխատեսելու համար:

Վերջին տարիներին մշակվել են նոր պրոգնոստիկ մոդելներ՝ **MIPSS70, MIPSS70+ և GIPSS**, որոնք՝ որպես պրոգնոստիկ գործոններ, ներառում են մուտացիաները, կարիոտիպը, ինչպես նաև սեռի հետ կապված հեմոգլոբինի մակարդակը: Այս մոդելները նախատեսված են՝ հիվանդության ցանկացած փուլում կիրառելու համար, և ապահովում են մոլեկուլյար և կլինիկական գործոնների համակցված գնահատում, ինչը բարձրացնում է ռիսկի գնահատման ճշգրտությունը [4, 13, 14]:

MIPSS70 մոդելը մշակվել է 70-ից երիտասարդ հիվանդների համար և առավել նպատակահարմար է օգտագործել փոխպատվաստման ենթակա հիվանդների ռիսկի գնահատման ժամանակ: Այն ներառում է 9 ռիսկի գործոն՝ 3 գենետիկ և 6 կլինիկական, ինչպիսիք են հեմոգլոբինի ցածր մակարդակը, լեյկոցիտների քանակը, շրջանառող բլաստները, կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմները, բարձր ռիսկի մուտացիաները և CALR մուտացիայի բացակայությունը: Մոդելը թույլ է տալիս հիվանդներին դասակարգել շատ ցածր, ցածր, միջանկյալ 1, միջանկյալ 2, բարձր և շատ բարձր ռիսկի խմբերի, կանխատեսվող կյանքի տևողությամբ՝ 6,3–3,1 տարի:

MIPSS70+ մոդելն ընդլայնում է MIPSS70-ի մոտեցումը՝ ներառելով 9 ռիսկի գործոն՝ 5 գենետիկ և 4 կլինիկական, այդ թվում՝ անբարենպաստ կարիոտիպ, ծանր և չափավոր անեմիա, ≥2 բարձր ռիսկի մուտացիաներ, 1 բարձր ռիսկի մուտացիա և CALR մուտացիայի բացակայություն: Հիվանդները դասակարգվում են ռիսկային խմբերի՝ 0–1 միավորից մինչև ≥9 միավոր, կանխատեսվող կյանքի տևողությամբ՝ 16,4–1,8 տարի:

GIPSS համակարգը հիմնված է բացառապես գենետիկ գործոնների վրա՝ գնահատելով անբարենպաստ կարիոտիպը, CALR մուտացիայի բացակայությունը, ինչպես նաև ASXL1, SRSF2 և U2AF1Q157 մուտացիաները: Հիվանդները դասակարգվում են 0–≥3 միավորի ռիսկային խմբերի մեջ, որոնց կանխատեսվող կյանքի տևողությունը տատանվում է 26,4–2 տարի:

Այս պրոգնոստիկ մոդելների հիմնական նպատակը բուժման տակտիկայի ճշգրիտ որոշումն է, հատկապես հեմատոպոետիկ ցողունային բջիջների ալոգեն փոխպատվաստման պլանավորման և անհատականացված բուժման ռազմավարությունների մշակման համար: Այս համակարգերն ապահովում են մոլեկուլյար-կլինիկական ռիսկի ճշգրիտ գնահատում, որը կարևոր է ինչպես կլինիկական պրակտիկայում, այնպես էլ հետազոտական գործունեության համար:

Բուժում

Ներկայումս ԱՄՖ-ի միակ պոտենցիալ բուժական մեթոդը ոսկրածուծի ալոգեն փոխպատվաստումն է (AHSCT), սակայն AHSCT-ն ԱՄՖ-ի ժամանակ կարող է ուղեկցվել 30% մահացությամբ՝ անկախ կոնդիցիոն ռեժիմի ինտենսիվությունից, ուստի բուժական մոտեցումը պետք է լինի շատ անհատական՝ համեմատելով փոխպատվաստման սպասվող ռիսկերը և ապրելիությունն առանց փոխպատվաստման: Մյուս կողմից պետք է հաշվի առնել, որ ժամանակակից դեղորայքային բուժումը պալիատիվ բնույթ է կրում. ոչ թե երկարում է ապրելիությունը, այլ թեթևանում են ախտանիշները:

Աղյուսակ 4

Փոխպատվաստման ցուցումներ

Ռիսկի խումբ	**Մոտեցում**
Շատ բարձր / Բարձր ռիսկ, **տրանսպլանտի թեկնածու**	Ալլոգեն ցողունային բջիջների տրանսպլանտացիա
Շատ բարձր / Բարձր ռիսկ, **ոչ թեկնածու**	Քննարկային (ինվեստիգացիոն) բուժում → Ախտանիշների թիրախավորված թերապիա
Միջին ռիսկ	Անհատականացված մոտեցում
Ցածր ռիսկ, ախտանիշային	Քննարկային բուժում (նախընտրելի տարբերակ)
Ցածր ռիսկ, առանց ախտանիշների	Միայն հսկողություն
Շատ ցածր ռիսկ, առանց ախտանիշների	Միայն հսկողություն

Ախտանշանային թերապիա

Անեմիայի կառավարում սիմպտոմատիկ սպլենոմեգալիայի բացակայության դեպքում:

Այն դեպքերում, երբ ԱՄՖ-ով պայմանավորված անեմիան չի ուղեկցվում սիմպտոմատիկ սպլենոմեգալիայով կամ ընդհանուր (կոնստիտուցիոնալ) ախտանշաններով, նախընտրելի է սկսել ոչ-JAKi դեղամիջոցներով: Դրանք ներառում են՝

- անդրոգեններ (օր.՝ թեստոստերոն էնանտատ 400–600 մգ/շաբաթը, միջմկանային կամ ֆլուքսոմեսթերոն՝ 10 մգ օրական 3 անգամ),
- պրեդնիզոլոն (0.5 մգ/կգ/օր),
- դանազոլ (600 մգ/օր),
- թալիդոմիդ (50 մգ/օր) ± պրեդնիզոլոն,
- լենալիդոմիդ (10 մգ/օր) ± պրեդնիզոլոն:

Էրիթրոպոեզը խթանող գործոնները (ESA) հաճախ անարդյունավետ են տրանսֆուզիա-կախյալ հիվանդների մոտ և կարող են նպաստել սպլենոմեգալիային: Վերևում նշված դեղամիջոցներն արդյունավետ են եղել հիվանդների 15–25%-ի մոտ, արդյունքը պահպանվել է 1–2 տարի:

2023 թ. սեպտեմբերին ՖԴԱ-ն JAKi մոմելոթինիբը հաստատել է որպես անեմիայով ուղեկցվող ԱՄՖ-ի բուժման առաջին գծի թերապիա: Մոմելոթինիբը՝ որպես JAK-STAT ազդանշանային համակարգի ինհիբիտոր, նաև ընկճում է ACVR1-ը, ինչը հեպսիդինի փոխանակության հիմնական ռեգուլյատորներից է: ԱՄՖ-ի ժամանակ ցիտոկինների հիպերպրոդուկցիան բերում է հեպսիդինի մակարդակի բարձրացման և երկաթի փոխանակության խանգարման՝ սահմանափակելով էրիթրոպոեզի համար անհրաժեշտ երկաթի հասանելիությունը, հանգեցնելով ԱՄՖ-ին ուղեկցող անեմիայի զարգացման: ACVR1-ի ընկճումը մոմելոթինիբի կողմից բերում է հեպսիդինի մակարդակի իջեցման, երկաթի հասանելիության բարձրացման՝ լավացնելով էրիթրոցիտների արտադրությունը [19]:

Անեմիայի կառավարում սիմպտոմատիկ սպլենոմեգալիայի առկայության դեպքում

Սիմպտոմատիկ սպլենոմեգալիայի և անեմիայի համակցության դեպքում բուժումն անցկացվում է JAKi-ներով, առավելությունը տրվում է մոմելոթինիբին: SIMPLIFY-1 հետազոտությամբ համեմատվել են միջանկյալ և բարձր ռիսկով բուժում չստացած ԱՄՖ-ով հիվանդների 2 խումբ, մի խումբը ստացել է 20մգ ռուքսոլիթինիբ՝ օրը 2 անգամ, մյուս խումբը՝ 200մգ մոմելոթինիբ՝ օրը մեկ անգամ: 24-րդ շաբաթում փայծաղի կրճատման ծավալը բարձր է եղել ռուքսոլիթինիբ ստացող խմբում (42,2% vs. 28,4%), սակայն տրանսֆուզիա ոչկախյալություն արձանագրվել է մոմելոթինիբ ստացող հիվանդների 66,5 %-ի մոտ, իսկ ռուքսոլիթինիբ ստացող խմբում՝ 49,3%-ի մոտ [8]:

Սպլենոմեգալիայի կառավարում անեմիայի բացակայության պայմաններում

Անեմիայի և կոնստիտուցիոնալ սիմպտոմների բացակայության դեպքում ԱՄՖ-ասոցացված սպլենոմեգալիայի, լեյկոցիտոզի կամ թրոմբոցիտոզի դեպքում ընտրության առաջին դեղորայքը հիդրոքսիուրեան է, որն արդյունավետ է 40% հիվանդների մոտ, արդյունքը պահպանվում է մոտ մեկ տարի: Հիդրոքսիուրեա-ռեֆրակտեր հիվանդների համար անեմիայի բացակայության պայմաններում երկրորդ գծի լավագույն թերապիա է համարվում ռուքսոլիթինիբը: Երկու ռանդոմիզացված հետազո-

տություններով համեմատվել է ռուքսոլիթինիբը հասանելի լավագույն թերապիայի և պլացեբոյի հետ, երկու դեպքում էլ ապացուցվել է ռուքսոլիթինիբի առավելությունը փայծաղի կրճատման առումով, սակայն կողմնակի բարդություններ՝ մասնավորապես անեմիա, թրոմբոցիտոպենիա, դիարեա առավել հաճախ են դիտվել: Ռուքսոլիթինիբի առավելությունն այլ JAKi-ից այն հիվանդների շրջանում, ովքեր կայուն են ոչ JAKi թերապիայի նկատմամբ և չունեն անեմիա, պայմանավորված է համեմատաբար քիչ տոքսիկությամբ [5, 18]:

JAKi-ների ընտրությունը ռուքսոլիթինիբ կայուն և թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդների մոտ:

Ռուքսոլիթինիբ կայուն հիվանդները կարող են արձագանքել ալտերնատիվ JAKi-ներին: Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ անեմիայով ուղեկցվող ռեզիստենտ ձևերի ժամանակ նպատակահարմար է բուժումն անցկացնել մոմելոթինիբով, սակայն, ըստ SIMPLIFY-2 հետազոտության տվյալների, մոմելոթինիբը փայծաղի կրճատում 35 տոկոսից ավել դիտվել է ընդամենը 7տոկոս հիվանդների մոտ [6]: Պակրիթինիբը ներկայումս հաստատված է <50 × 10(9)/L ցածր թրոմբոցիտների թվով հիվանդների համար, և վերջին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջինս նպաստում է նաև անեմիայի կորեկցիային ACVR1-ի ընկճման շնորհիվ [9]: Ներկայումս ֆեդրաթինիբը հաստատված է որպես ռուքսոլիթինիբ ռեզիստենտ կամ ինտոլերանտ հիվանդների համար, պատասխանի հավանականությունը գնահատվել է 31 տոկոս (աղ. 5) [6]:

JAKi-ների կողմնակի արդյունքներ

Աղյուսակ 5

JAKi-ների հիմնական կողմնակի բարդությունները հետևյալն են

Ռուքսոլիթինիբ	Պակրիթինիբ	Մոմելոթինիբ	Ֆեդրաթինիբ
Անեմիա Թրոմբոցիտոպենիա Ինֆեկցիաներ Հանման սինդրոմ՝ հիվանդության արագ պրոգրեսիայի կլինիկական արտահայտություններով	Սրտային երևույթներ Սուր դիարեա Սրտխառնոց Այտուց	Ծայրամասային նեյրոպաթիա Լյարդի ֆունկցիոնալ թեսթերի և ենթաստամոքսային գեղձի ֆերմենտների շեղում Թրոմբոցիտոպենիա Առաջին դոզայի արդյունք՝ գլխապտույտ, սրտխառ-	Վերնիկեի էնցեֆալոպաթի Անեմիա Թրոմբոցիտոպենիա Ստամոքսաաղիքային դիստրես Լյարդի ֆունկցիոնալ թեսթերի և

		նոց, գլխացավ, հիպոտենզիա	ենթաստամոքսային գեղձի ֆերմենտների շեղում

Հետազոտության մեջ գտնվող նոր ագենտներ

Նոր ագենտներն առանձին կամ ռուքսոլիթինիբի հետ համակցված (զուգակցված) այժմ կլինիկական հետազոտության փուլում են (*ClinicalTrials.gov*)։ Ներկայումս կլինիկական հետազոտության փուլում գտնվող ագենտներն են՝ PI3Kδ ինհիբիտորները, օր.՝ պարսակլիսիբ, LSD1 ինհիբիտորները՝ բոմեդեմստատը, BET ինհիբիտորներ (օր.՝ CPI-0610/պելաբրեսիբ), թելոմերազայի ինհիբիտորներ, օր.՝ իմետելստատ, պեգիլացված ինտերֆերոն ալֆա, լուսպատերսեպտ, BCL-2/BCL-Xլ ինհիբիտորներ, օր.՝ նավիտոկլքաս։ Ըստ նախնական տվյալների՝ նշված ագենտների արդյունավետությունը մոնոթերապիայի ձևով նշանակալի չէ, լրացուցիչ հետազոտություններ են անհրաժեշտ ռուքսոլիթինիբի հետ զուգակցված բուժման տոքսիկության և արդյունավետության գնահատման համար։ Ամենանշանակալի արդյունքը դիտվել է մուտացված CALR-ի մոնոկլոնալ հակամարմիններով իրականացված նախակլինիկական հետազոտության ժամանակ՝ INCA033989։ Նշված մարդկային մոնոկլոնալ հակամարմինները սելեկտիվ թիրախավորում են մուտացված CALR-ին և ընդհատում են թրոմբոպոետինի ռեցեպտորների դիմերիզացիան և ուռուցքածին ազդանշանները։ Հետազոտությունը ցույց է տվել նաև, որ դեղաչափից կախված՝ այս հակամարմինները կապվում են նաև CALR էքսպրեսող $CD34^+$ բջիջների հետ և ընկճում վերջիններիս պրոլիֆերացիան [11]։

Փայծաղի հեռացում և ճառագայթում

Դեղորայքի նկատմամբ ռեզիստենտ սիմպտոմատիկ սպլենոմեգալիայի դեպքում առաջարկվում է փայծաղի հեռացում [17]։ Փայծաղի հեռացման ցուցումներն են որովայնային ցավը, դիսկոմֆորտը, սիմպտոմատիկ պորտալ հիպերտենզիան, արտահայտված թրոմբոցիտոպենիան և էրիթրոցիտար զանգվածների հաճախակի ներարկումները։ Ըստ 314 սպլենէկտոմիայի ենթարկված ՄՖ-ով հիվանդների տվյալների վերլուծության՝ 75%-ի վիճակը բարելավվել է, որը միջինում տևել է մեկ տարի [19]։ Հիվանդների մոտ 50%-ը դարձել է տրանսֆուզիոն ոչ կախյալ, և դիտվել է թրոմբոցիտների քանակի ավելացում։ 28 %-ի մոտ դիտվել են վիրահատական բարդություններ, 9%-ը մահացել են վիրահատական բարդություններից։ 10%-ի մոտ զարգացել է պլրոգրեսիվ հեպատոմեգալիա, 29%-ի մոտ՝ թրոմբոցիտոզ։ 14%-ի մոտ դիտվել է լեյկեմիկ տրանսֆորմացիա,

սակայն այդ հիվանդների ապրելիությունը նույնն է եղել՝ համեմատած առանց լեյկեմիկ տրանսֆորմացիայի հիվանդների հետ:

Փայծաղի ճառագայթումը (100 cGy 5–10 ֆրակցիաներով) բերում է փայծաղի չափսերի կարճատև կրճատման և կարող է ասոցացվել սուր և երկարատև պանցիտոպենիայով [2]: JAKi ռեզիստենտ հիվանդների մոտ հնարավորության դեպքում առավել նախընտրելի է փայծաղի հեռացումը:

ԱՄՖ-ի փոխակերպումը բլաստային ֆազայի

ԱՄՖ-ի բլաստային տրանսֆորմացիայի հաճախականությունը 9,3% է միջինում ախտորոշումից 3.2 տարի անց: Հետ-ԱՄՖ սուր միելոբլաստային լեյկեմիան բնորոշվում է որպես բլաստային ֆազա, հաստատումը պահանջում է 20%-ից ավել շրջանառող կամ ոսկրածուծային բլաստային բջիջներ, մինչ 10–19%-ը գնահատվում է որպես աքսելերացիայի ֆազա: Տրանսֆորմացիայի ռիսկի գործոններն են *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* or *ASXL1* մուտացիաները, բարձր ռիսկի կարիոտիպը, 70 անց տարիքը, 3%-ից ավել շրջանառող բլաստները, անեմիան և թրոմբոցիտոպենիան: Ըստ այս գործոնների վրա հիմնված ռիսկի մոդելների՝ բարձր ռիսկի խմբում բլաստային տրանսֆորմացիայի հանդիպման հաճախականությունը 57% է, միջանկյալ ռիսկինը՝ 17%, ցածր ռիսկինը՝ 8% [17]: Բլաստային տրանսֆորմացիայի բուժումը մնում է խնդրահարույց: Ինչպես ինտենսիվ, այնպես էլ ոչ ինտենսիվ թերապիաները չեն ապահովում երկարատև ապրելիություն: Հիմնականում կիրառվում են ռուքսոլիթինիբ, հիպոմեթիլացնող ագենտներ, վենետոկլաքս:

Եզրակացություն

2005 թ. *JAK2*V617F մուտացիայի հայտնաբերումը նոր դարաշրջան բացեց միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների ախտորոշման և բուժման մեջ, ինչը բերեց JAK-ինհիբիտորների ստեղծման: Չնայած JAKi-ները բարելավում են կյանքի որակը, վերջիններս չեն բերում մոլեկուլյար ռեմիսիայի և առողջացման: Միելոֆիբրոզի հնարավոր առողջացման միակ ժամանակակից բուժման մեթոդը ոսկրածուծի ալոգեն փոխպատվաստումն է:

Ընդունված է 19.03.26

Современная диагностика и лечение первичного миелофиброза

А.А.Восканян

Первичный миелофиброз (ПМФ) представляет собой хроническое заболевание системы кроветворения, относящееся к группе филадельфия-негативных миелопролиферативных новообразований, характеризующееся клональной пролиферацией, происходящей из стволовых клеток. Заболевание часто, но не всегда, ассоциировано с мутациями генов JAK2, CALR и MPL.Патогенез ПМФ характеризуется развитием ретикулинового и/или коллагенового фиброза костного мозга, аберрантной экспрессией провоспалительных цитокинов, гепатоспленомегалией, экстрамедуллярным кроветворением, анемией, конституциональными симптомами, кахексией, а также повышенным риском лейкемической трансформации.

Диагноз основывается на гистологическом исследовании костного мозга и молекулярно-генетическом тестировании. Современное лечение включает гидроксимочевину, ингибиторы JAK и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Modern Diagnosis and Treatment of Primary Myelofibrosis

A. A. Voskanyan

Primary myelofibrosis (PMF) is a chronic hematologic disorder belonging to the group of Philadelphia chromosome–negative myeloproliferative neoplasms, characterized by clonal proliferation originating from hematopoietic stem cells. The disease is frequently, though not invariably, associated with mutations in the JAK2, CALR, and MPL genes.The pathogenesis of PMF is characterized by reticulin and/or collagen bone marrow fibrosis, aberrant expression of pro-inflammatory cytokines, hepatosplenomegaly, extramedullary hematopoiesis, anemia, constitutional symptoms, cachexia, and an increased risk of leukemic transformation.

Diagnosis is based on histological examination of the bone marrow and molecular genetic testing. Modern treatment includes hydroxyurea, JAK inhibitors, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT).

Գրականություն

1. *Cervantes F., Dupriez B., Pereira A., Passamonti F., Reilly JT., Morra E., Vannucchi AM., Mesa RA., Demory JL., Barosi G., Rumi E., Tefferi A.* New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood, 2009;113(13):2895-901.

2. *Elliott MA., Chen MG., Silverstein MN., Tefferi A.* Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol., 1998;103(2):505-11.
3. *Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S., Van Dyke D., Hanson C., Wu W., Pardanani A., Cervantes F., Passamonti F., Tefferi A.* DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. J Clin Oncol., 2011;29(4):392-7.
4. *Guglielmelli P., Lasho TL., Rotunno G., Mudireddy M., Mannarelli C., Nicolosi M., Pacilli A., Pardanani A., Rumi E., Rosti V., Hanson CA., Mannelli F., Ketterling RP., Gangat N., Rambaldi A., Passamonti F., Barosi G., Barbui T., Cazzola M., Vannucchi AM., Tefferi A. MIPSS70. J Clin* Oncol., 2018;36(4):310-318.
5. *Harrison C., Kiladjian JJ., Al-Ali HK., Gisslinger H., Waltzman R., Stalbovskaya V., McQuitty M., Hunter DS., Levy R., Knoops L., Cervantes F., Vannucchi AM., Barbui T., Barosi G.* JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med., 2012;366(9):787-98.
6. *Harrison CN., Vannucchi AM., Platzbecker U., Cervantes F., Gupta V., Lavie D., Passamonti F., Winton EF., Dong H, Kawashima J, Maltzman JD, Kiladjian JJ, Verstovsek S.* Momelotinib versus best available therapy (SIMPLIFY-2). Lancet Haematol., 2018;5(2):e73-e81.
7. *Khoury JD., Solary E., Abla O. et al.* The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. Leukemia, 2022;36:1703-1719.
8. *Mesa RA., Kiladjian JJ., Catalano JV., Devos T., Egyed M., Hellmann A., McLornan D., Shimoda K., Winton EF., Deng W., Dubowy RL., Maltzman JD., Cervantes F., Gotlib J.* SIMPLIFY-1 trial. J Clin Oncol., 2017;35(34):3844-3850.
9. *Oh ST., Mesa R., Harrison C. et al.* Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with anemia benefit in myelofibrosis. Blood, 2022;140:1518-1521.
10. *Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi AM., Morra E., Rumi E., Pereira A., Guglielmelli P., Pungolino E., Caramella M., Maffioli M., Pascutto C., Lazzarino M., Cazzola M., Tefferi A.* Dynamic prognostic model (DIPSS). Blood, 2010;115(9):1703-8.
11. *Reis E., Buonpane R., Celik H., Marty C., Lei A., Jobe F., Rupar M., Zhang Y., DiMatteo D., Awdew R., Vainchenker W., Zhou J., Hitchcock I., Plo I., Nastri H., Mayes P.* Discovery of INCA033989 monoclonal antibody. Blood, 2022;140(Suppl 1):14-15.
12. *Tefferi A.*, Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol., 2023;98(5):801-821.
13. *Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho TL., Gangat N., Ketterling RP., Pardanani A., Vannucchi AM.* MIPSS70+ Version 2.0. J Clin Oncol., 2018;36(17):1769-1770.
14. *Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M., Mannelli F., Mudireddy M., Bartalucci N., Finke CM., Lasho TL., Hanson CA., Ketterling RP., Begna KH., Gangat N., Pardanani A., Vannucchi AM.* GIPSS. Leukemia, 2018;32(7):1631-1642.
15. *Tefferi A., Mesa RA., Nagorney DM., Schroeder G., Silverstein MN.* Splenectomy in myelofibrosis. Blood, 2000;95(7):2226-33.

16. *Thiele J., Kvasnicka HM., Orazi A., Gianelli U., Gangat N., Vannucchi AM., Barbui T., Arber DA., Tefferi A.* International consensus classification of myeloid neoplasms. Am J Hematol., 2023;98(1):166-179.
17. *Vallapureddy RR., Mudireddy M., Penna ., Lasho TL., Finke CM., Hanson CA., Ketterling RP., Begna KH., Gangat N., Pardanani A., Tefferi A.* Leukemic transformation in primary myelofibrosis. Blood Cancer J., 2019;9:12.
18. *Verstovsek S., Mesa RA., Gotlib J., Levy RS., Gupta V., DiPersio JF., Catalano JV., Deininger M., Miller C., Silver RT., Talpaz M., Winton EF., Harvey JH Jr., Arcasoy MO., Hexner E., Lyons RM., Paquette R., Raza A., Vaddi K., Erickson-Viitanen S., Koumenis IL., Sun W., Sandor V., Kantarjian HM.* Ruxolitinib placebo-controlled trial. N Engl J Med., 2012;366(9):799-807.
19. *Vlasakakis G., McCabe MT., Ho YL., Ferron-Brady G., Martin P., Bentley D., Ellis C., Antonysamy M., Visser SAG.* Momelotinib: mechanism of action. Clin Transl Sci., 2024;17(8):e70018.