

На правах рукописи

САВРИЛОВА АЛСУ МУХАРЯМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ RH-НЕГАТИВНЫХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ
ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Научные руководители:

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук

Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Морозова Елена Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меликян Анаит Леоновна – доктор медицинских наук, руководитель отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 191024, г Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д.16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета 68.1.007.01

доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – группа заболеваний, диагностика которых достаточно долго основывалась только на данных клинико-гематологической и гистологической картины костного мозга.

Открытие мутации в гене янус-киназы (*JAK2*) совершило переворот в понимании патогенеза Rh-негативных МПН. Это позволило пересмотреть диагностические критерии, вопросы мониторинга лечения и критерии оценки ответа на терапию. Однако существуют и другие известные молекулярно-генетические механизмы развития Rh-негативных МПН – активация мутаций в гене рецептора тромбопоэтина *MPL* и недавно описанные соматические мутации в 9-м экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин. Они имеют достаточно важное диагностическое значение. Выявление данных мутаций подтверждает клональный характер заболевания и это помогает нам отдифференцировать истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) от ряда других миелоидных опухолей и вторичных эритроцитозов, и тромбоцитозов.

Рядом исследователей обсуждается не только наличие высокоспецифических мутаций, но и влияние величины аллельной нагрузки мутантного *JAK2*-гена на течение и результаты терапии Rh-негативных МПН.

Помимо драйверных мутаций (*JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*), значительная доля пациентов имеет также мутации генов эпигенетической регуляции. Они вызывают нарушения дифференцировки клеток. По данным различных авторов, обнаружение ряда эпигенетических мутаций (например, генов *ASXL1*, *EZH2*) ассоциировано со снижением общей выживаемости, независимо от наличия других факторов, в том числе и от типа драйверной мутации.

Изучение патогенетической роли различных генетических перестроек в развитии Rh-негативных МПН продолжается. Для клиницистов крайне актуальным и важным является понимание значимости генетических аномалий и их возможного влияния на прогноз и течение заболевания.

Вызывают также интерес возможные отличия молекулярно-генетических характеристик Rh-негативных МПН в различных регионах. До конца не изучено влияние на динамику и прогноз заболевания аллельной нагрузки гена *JAK2V617F*. Необходима комплексная оценка всех характеристик у больных Rh-негативными МПН.

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей течения Rh-негативных МПН и результатов терапии у больных с различными генетическими нарушениями в настоящее время крайне актуально. Это позволит дифференцированно подходить к лечению пациентов, учитывая их молекулярно-генетический статус, расширит возможности терапии и повысит частоту достижения глубоких молекулярных ответов и показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы получены данные о влиянии на патогенетические механизмы развития Rh-негативных МПН соматических и эпигенетических мутаций, различных аномалий кариотипа. Активно изучается их воздействие на течение заболевания, а также

их взаимосвязь с показателями общей выживаемости. Однако, несмотря на степень изученности данной нозологии, нет данных о комплексном влиянии всех факторов на течение и прогноз Ph-негативных МПН. Вместе с тем, практически нет данных о частоте встречаемости молекулярно-генетических аномалий в регионах РФ.

Цель исследования

Определить частоту встречаемости и влияние драйверных мутаций генов *JAK2V617F*, *MPL*, *CALR* и генов эпигенетической регуляции *EZH2*, *ASXL1* на особенности течения, прогноз и результаты терапии у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ особенностей течения заболевания и результатов терапии Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, протекающих с мутациями генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* и при их отсутствии.
2. Изучить динамику аллельной нагрузки *JAK2V617F* у пациентов с хроническими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в зависимости от применяемой терапии.
3. Разработать алгоритм диагностики Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с учетом молекулярно-генетических характеристик пациента.
4. Изучить особенности молекулярно-генетического статуса больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями Республики Татарстан.

Научная новизна исследования

Впервые проводилось комплексное генетико-эпидемиологическое обследование пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Республике Татарстан.

Впервые проанализирована зависимость клинико-гематологических характеристик от молекулярно-генетического статуса пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

Показаны отличия результатов терапии у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями с различными генетическими маркерами.

Впервые показано преимущество терапии интерфероном-альфа над гидроксикарбамидом для снижения аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F*.

Разработан алгоритм диагностики Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, основанный на результатах молекулярно-генетических исследований.

Впервые проведен анализ особенностей молекулярно-генетического статуса Ph-негативных миелопролиферативных новообразований в Республике Татарстан.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определена взаимосвязь молекулярно-генетических характеристик заболевания с общей выживаемостью пациентов с Ph-негативными МПН. На основании полученных данных разработан алгоритм стратификации пациентов по группам риска. Данный алгоритм может послужить дополнительным инструментом для выбора индивидуализированной терапии пациентов с Ph-негативными МПН.

Методология и методы исследования

В работе использовались анамнестические и клинические методы обследования пациентов; морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования биологического материала; статистические методики анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные с различными драйверными мутациями отличаются по клинико-гематологическим характеристикам при диагностике Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. Исходно более низкий уровень тромбоцитов и высокий уровень эритроцитов наблюдается у пациентов с мутацией гена *JAK2V617F* по сравнению с больными, имеющими другой мутационный статус, в наибольшей степени с наличием *CALR* тип 2. Более высокий уровень лейкоцитов и низкий уровень тромбоцитов выявляется у пациентов с тройным негативным статусом.
2. Мутационный статус пациента влияет на результаты терапии Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. Показатель общей выживаемости значимо ниже у больных с тройным негативным статусом. Применение терапии интерфероном-альфа позволяет достоверно снизить уровень аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F* в сравнении с терапией препаратом гидроксикарбамид.
3. Использование при диагностике Ph-негативных миелопролиферативных новообразований алгоритма, включающего исследование мутационного статуса пациентов, помогает выделить группу пациентов с высоким прогностическим риском – имеющих тройной негативный статус и/или эпигенетические мутации – а также индивидуализировать терапию.
4. У пациентов Республики Татарстан достоверно чаще определяется мутация *JAK2V617F* и значимо реже наличие тройного негативного статуса и мутации гена *ASXL1* по сравнению с группой сравнения больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями г. Санкт-Петербурга.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточно большим объемом (128 пациентов), использованием современных и информативных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных результатов. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (более 120 источников). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Данные представлены на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы» (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 года) и на III Конгрессе гематологов России (Москва, 14-16 апреля 2016 года).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты соответствуют направлениям исследований, обозначенным в п.п. 1, 3 и 6.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы гематологических отделений Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №16» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 4 из которых – статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведения всех этапов исследования, при формулировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях. Автором лично выполнялись сбор анамнеза, обследование больных, верификация диагноза, назначение терапии и последующий мониторинг методов лечения пациентов. Также автор участвовала в проведении и интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, глав обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования, обсуждения, практических рекомендаций и библиографии, изложена на 122 страницах машинописного текста. Всего в работе 37 таблиц и 18 рисунков. Библиографический указатель включает 129 наименований, из них 13 отечественных и 116 иностранных источников литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объект исследования

В исследование вошло 128 пациентов с Rh-негативными МПН (ИП – 70, ПМФ – 33, ЭТ – 25 пациентов), наблюдавшихся в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, а также, в качестве группы сравнения, 350 пациентов с Rh-негативными МПН – в г. Санкт-Петербурге. Среди них были 51 мужчина (39,8%) и 77 женщин (60,2%). Средний возраст пациентов – 56,0 лет (от 22 до 81 года).

Материалы исследования

Образцы ДНК из лейкоцитов периферической крови, препараты костного мозга.

Методы исследования

Выполнялись цитогенетический анализ клеток костного мозга, ПЦР анализ мутационного статуса генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH*, общий анализ периферической крови, морфологический анализ костного мозга, гистологические исследование биопсийного материала.

Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ SPSS (v.18.0). Для сравнения количественных показателей двух групп применялся критерий Манна – Уитни. При сравнении показателей трех и более групп применялся критерий Краскела – Уоллиса. Количественные показатели представлены в виде средних значений и Me (разброс), где Me – медиана исследуемой группы показателей. Для сравнения качественных показателей использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отличия полагались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты проведенного исследования

Результаты молекулярно-генетического и цитогенетического исследования пациентов с Rh-негативными МПН

Согласно полученным данным, распределение пациентов по молекулярно-генетическому фенотипу представлено на рисунке 1. *JAK2*-мутация (*JAK2*V617F + *JAK2* 12-й экзон) выявлена у 103/128 (80,5%) (при ИП – у 70/103 (68%), при ЭТ – у 13/103 (12,6%) и при ПМФ – у 20/103 (19,4%) больных)); *CALR*-мутация (*CALR*+) обнаружена у 18/128 (14,1%) обследованных, причем – тип 1 у 11/18 (61,1%), а тип 2 у 7/18 (38,8%) (n=7); *MPL*-мутация (*MPL*+) детектирована у 2/128 (1,6%). Тройной негативный (ТН) статус констатирован у 5/128 (3,9%).

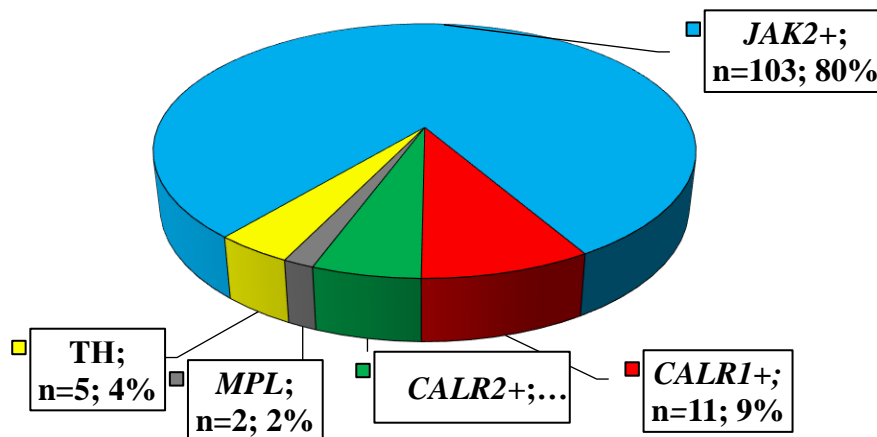


Рис. 1 – Частота выявления драйверных мутаций у пациентов с Rh-негативными МПН (n=128)

Встречаемость мутаций эпигенетической регуляции транскрипции оказалась крайне редким событием. Мутации *ASXL1* и *EZH2* генов определялись всего у 6/128 (4,7%) пациентов. При этом мутация *ASXL1* обнаружена у всех 6 больных, у одного из них (0,8%) – она сочеталась с мутацией гена *EZH2*.

В двух случаях мутации в гене *ASXL1* сочетались с соматическими мутациями в гене *CALR*+ и в одном случае – с мутацией в гене *MPL*. В остальных трех случаях

пациенты были с тройным негативным статусом (ТН) по мутационному статусу генов *JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*.

Исследование кариотипа проведено у 68/128 (53%) больных. Нормальный кариотип выявлен у 62/68 пациентов (91,2%); хромосомные aberrации – у 6/68 пациентов (8,8%): ПМФ – 3/33 случаев (9%); 1/25 случая – с ЭТ (4%); 2/ 70 случаев (2,9%)– у пациентов с ИП. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Абберрантные кариотипы в исследованной группе

Пациент	Нозология	ДМ	Кариотип
Г.	ЭТ	<i>CALR2+</i>	46,XY,der(22)[23]
М.	ПМФ	<i>JAK2+</i>	46,XY,+9[15]/47, XY,del(5)(q31q33)+der(5)(del(5)(q31q33))[3]/46,XY[5]
М.	ПМФ	<i>JAK2+</i>	45,X,i(16)(p10)[2]/46,XX[18]
Г.	ПМФ	<i>JAK2+</i>	46,X,t(X;7)(p21;q11) [9]/46,XX[14]
И.	ПостПМФ	<i>JAK2+</i>	46,XY, del(5)(q13;q21)[7]/46,XY[16]
Б.	ИП+ХМЛ	<i>JAK2+</i>	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[23]

Клинико-лабораторная характеристика исследуемой группы с различным молекулярно-генетическим фенотипом.

В процессе исследования были сопоставлены данные клинико-гематологических показателей пациентов, их гендерно-возрастных характеристик с молекулярно-генетическим фенотипом. Было отмечено, что в группах больных с различными драйверными мутациями отсутствуют статистически значимые гендерные различия ($p=0,730$). Не выявлены также возрастные различия ($p=0,730$): средний возраст пациентов с *JAK2+* составил 54,9 года; *CALR1+* – 51,1 года; *CALR2+* – 52,4 года; *MPL* – 53,5 года; ТН – 54,8 года.

Сопоставление клинической картины пациентов на этапе диагностики и молекулярно-генетического фенотипа представлено в таблице 2.

Наиболее выраженную клиническую симптоматику наблюдали у пациентов с *JAK2+* мутацией. Однако статистически значимые различия с другими группами выявить не удалось. Вероятно, это обусловлено малочисленностью остальных групп.

Уровень показателей гемограммы: гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов – также оценивали в группах с различным молекулярно-генетическим фенотипом (таблица 3).

Таблица 2 – Выраженность клинической симптоматики в группах больных с различным молекулярно-генетическим фенотипом

Симптомы заболевания, n (%)	<i>JAK2+</i> (n=103)	<i>CALR+</i>		<i>MPL</i> (n=2)	<i>TN</i> (n=5)
		<i>CALR1+</i> (n=11)	<i>CALR2+</i> (n=7)		
Спленомегалия	51 (49,5)	5 (45,5)	4 (57,1)	0 (0,0)	1 (20,0)
Похудание	9 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Аквагенный зуд	18 (17,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Эритромелалгия	17 (16,5)	1 (9,1)	3 (42,9)	0 (0,0)	2 (40,0)
Слабость	75 (72,8)	5 (45,5)	6 (85,7)	1 (50,0)	3 (60,0)

При сравнении полученных данных выявлено, что у женщин максимальный уровень гемоглобина зафиксирован в группе пациентов с *JAK2+* – $146,0 \pm 3,7$ г/л, что статистически достоверно превышало величину уровня гемоглобина в группе пациентов с *CALR1+* ($p=0,010$). Значимых отличий между другими группами не выявлено.

У мужчин имела место тенденция к более высокому уровню гемоглобина в группах с *JAK2+*- и *CALR1+*-мутациями, однако достоверных отличий не было получено.

Таблица 3 – Показатели гемограммы в группах пациентов с различным молекулярно-генетическим фенотипом

Исследуемый показатель, среднее значение (95% д.и.)	<i>JAK2+</i> (n=103)	<i>CALR+</i>		<i>MPL</i> (n=2)	<i>TN</i> (n=5)
		<i>CALR1+</i> (n=11)	<i>CALR2+</i> (n=7)		
Гемоглобин, г/л	$146,0 \pm 3,7$ (138,7; 153,3)	$109,4 \pm 7,9$ (90,2; 128,7)	$121,3 \pm 6,9$ (91,7; 150,9)	103	$122,5 \pm 15,5$
Женщины/ мужчины	$151,3 \pm 4,5$ (142,0; 160,5)	$140,3 \pm 6,9$ (118,4; 162,1)	$113,5 \pm 12,6$ (73,5; 153,5)	137	$112,3 \pm 14,0$ (52,2; 172,4)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$13,5 \pm 9,8$ (11,5; 15,5)	$9,01 \pm 7,5$ (7,3; 10,7)	$10,3 \pm 1,8$ (5,8; 14,8)	$8,1 \pm 1,5$	$38,5 \pm 10,6$ (8,9; 68,1)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	644 ± 327 (579; 709)	883 ± 206 (423; 1342)	1098 ± 198 (611; 1584)	1226 ± 573	216 ± 111 (93; 525)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$5,38 \pm 0,11$ (5,15; 5,6)	$4,14 \pm 0,21$ (3,66; 4,26)	$3,94 \pm 0,31$ (3,18; 4,7)	$4,02 \pm 0,33$	$3,91 \pm 0,25$ (3,21; 4,62)

Максимальное значение уровня эритроцитов выявлено в когорте пациентов с *JAK2+* – $5,38 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$, что статистически достоверно выше в сравнении с группами пациентов с другим мутационным статусом по драйверным мутациям ($p < 0,05$).

Максимальное значение уровня лейкоцитов выявлено в когорте пациентов с ТН статусом – $38,5 \cdot 10^9/\text{л}$, который значительно превышал данные показатели в остальных молекулярно-генетических группах ($p < 0,01$).

Медиана уровня тромбоцитов существенно превышала норму во всех исследуемых группах, кроме группы пациентов с отсутствием соматической мутации ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень тромбоцитов наблюдался в когорте больных с мутацией *CALR2+*, в сравнении с пациентами *JAK2+* выявлены достоверные отличия ($p=0,030$).

Частота встречаемости мутаций при различных нозологических формах Ph-негативных миелопролиферативных новообразований.

Частота встречаемости соматических мутаций проанализирована для отдельных нозологических форм – данные представлены в таблице 4.

При ИП мутация *JAK2V617F* выявлена у 70/70 пациентов (100%). У пациентов с ПМФ в 20/33 случаев (60,6%) также определяли мутацию в 14 экзоне гена *JAK2+*; у 6/33 больных (18,2%) – *CALR1+*; 3/33 пациента (9,1%) оказались носителями *CALR2+* мутаций; у 4/33 больных (12,1%) соматические мутации не выявлены.

Таблица 4 – Частота встречаемости соматических мутаций в отдельных нозологических группах

Нозологическая группа, n (%)	<i>JAK2+</i> (n=103)	<i>CALR+</i>		<i>MPL</i> (n=2)	<i>TN</i> (n=5)
		<i>CALR1+</i> (n=11)	<i>CALR2+</i> (n=7)		
Истинная полицитемия	70/70 (100)	0/70 (0,0)	0/70 (0,0)	0/70 (0,0)	0/70 (0,0)
Первичный миелофиброз	20/33 (60,6)	6/33 (18,2)	3/33 (9,1)	0/33 (0,0)	4/33 (12,1)
Эссенциальная тромбоцитемия	13/25 (52,0)	5/25 (20)	4/25 (16)	2/25 (8)	1/25 (4)

При ЭТ 13/25 пациентов (52,0%) имели мутацию *JAK2+*; 5/25 больных (20%) – носители *CALR1+*-мутации; у 4/25 пациентов (16%) определили *CALR2+*-мутацию; *MPL*-мутация была выявлена у 2/25 больных (8%); соматические мутации не определились в 1/25 случае (4%). Таким образом, *JAK2V617F*-мутация обнаруживается у всех пациентов с ИП, и ее встречаемость при данной нозологии достоверно выше, чем в других группах, что согласуется с данными других исследовательских центров.

При ПМФ выявлялись мутации *JAK2V617F* и в гене *CALR*. При ЭТ обнаруживались мутации во всех исследуемых генах.

Проанализирована также встречаемость эпигенетических мутаций генов *ASXL1* и *EZH2* у больных с различными нозологическими формами. В основном неблагоприятные эпигенетические мутации обнаруживались в группе больных с ПМФ у 4 из 33 (12,1%). При ЭТ *ASXL1*-мутация была детектирована у 2 из 25 (8%) больных. Пациенты с ИП показали негативные результаты.

Особенности клинического течения Rh-негативных хронических миелопролиферативных новообразований в зависимости от мутационного статуса и наличия эпигенетических мутаций

Наиболее серьезные осложнения Rh-негативных МПН – тромботические и геморрагические проявления. Проанализирована частота таких осложнений у пациентов, имеющих соматические мутации, и при их отсутствии.

Основная часть тромботических осложнений выявлялась в группе пациентов – носителей мутации в гене *JAK2V617F* (*JAK2+*) – 24/103 случаях (23,3%). В остальных группах наблюдались единичные случаи тромбозов, в группе носителей *CALR2+* таковых не было (рис. 2).

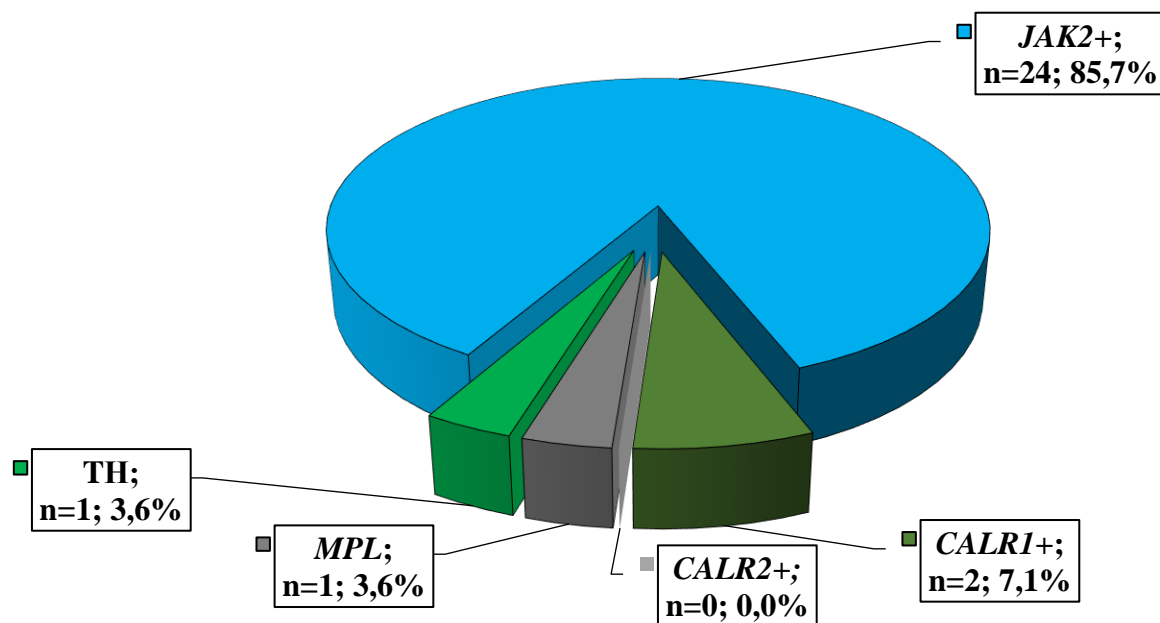


Рис. 2 – Частота встречаемости различных соматических мутаций у пациентов с тромботическими осложнениями

Большинство тромботических осложнений выявлялись еще до установления диагноза МПН, соответственно, они и послужили поводом для обращения пациентов к врачам соответствующих специальностей. Затем, в связи с выявленными изменениями в общем анализе крови, они направлены к врачу-гематологу. Наблюдали случаи острого инфаркта миокарда (ОИМ) у семи пациентов с ИП; тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) у двух больных с ЭТ и один у пациента с ПМФ; ОНМК у четырех пациентов с ИП, у двух пациентов с ЭТ и у двух с ПМФ; синдром Бадда – Киари у двух пациентов с ИП; тромбоз селезеночной вены – один случай у пациента с ИП, один – у пациента с ЭТ, четыре случая у больных с ПМФ.

После верификации диагноза чаще встречались эпизоды острого флеботромбоза: два случая у пациентов с ИП; один случай у пациента с ПМФ. Одна из пациенток с ПМФ в сочетании с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) умерла от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу через девять месяцев после постановки диагноза

Геморрагические осложнения у пациентов были редки – всего 4/128 (3%) случая. У пациента с *CALR1+* типа – один случай из 18 (5,6% от всех *CALR+*); *JAK2V617F* – один случай из 103 (1% от всех *JAK2+*); у пациентов с тройным негативным статусом – два случая из 5 (40% от всех не имеющих соматических мутаций). В группах пациентов – носителей *CALR2+* и *MPL* (*MPL+*) такие осложнения не выявлены. Эти данные позволяют предположить, что процент геморрагических осложнений у пациентов с ТН статусом существенно выше, чем в других группах, но малочисленность исследованной группы не позволяет это утверждать.

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации мутации в гене *JAK2V617F* (*JAK2+*) с более высоким риском развития тромботических осложнений. Ни одного случая тромбоза либо геморрагических проявлений не было зарегистрировано у *CALR2+*-пациентов.

В процессе наблюдения пациентов с Rh-негативными МПН было четыре беременности. Во всех случаях имели место неудачные исходы. У трех из четырех пациенток (две пациентки с ЭТ, одна больная с ИП) выявлена мутация *JAK2V617F*, в одном случае у больной с ЭТ соматических мутаций не обнаружено. Последующие беременности пациенток с *JAK2V617F* закончились родами без осложнений на фоне интерферонотерапии.

Прогрессия заболевания до бластного криза наблюдалась у пяти из 128 больных (3,9%). Из этих пяти случаев три – с ТН статусом и последующим летальным исходом. Развитие бластного криза также наблюдали у 1 пациента с *JAK2+* мутацией и у 1-го больного с *CALR1+* в сочетании с *ASXL1*-мутацией. Эти случаи закончились гибелью больных. Пациент с сочетанным мутационным статусом по эпигенетическим мутациям (*ASXL1* и *EZH2*) умер через 7,5 месяца с момента установления диагноза в бластной трансформации. У остальных пациентов с *ASXL1*-мутацией прогрессии заболевания не наблюдалось, они живы. В группах больных с *MPL+*- и *CALR2+*-мутациями прогрессии заболевания и смертей больных не зарегистрировано (таблица 5).

Таблица 5 – Частота смертельных исходов у больных с различным молекулярно-генетическим фенотипом

Группы (n/%)	Умерли n (%)	Живы n (%)
<i>JAK2+</i> (n=103)	3 (3%)	100 (97,1)
<i>CALR1+</i> (n=11)	1 (9%)	10 (90,9)
ТН (n=5)	3 (60%)	2 (40,0)
<i>CALR2+</i> (n=7)	0	7 (100%)
<i>MPL+</i> (n=2)	0	2 (100%)

Вторичный МФ в исходе ИП и ЭТ развился у двух больных с *JAK2+*-мутацией. Пациенты живы.

ОВ в группе пациентов с тройным негативным статусом оказалась статистически достоверно ниже показателей выживаемости в сравнении с каждой из остальных групп больных ($p < 0,001$) (рис. 3).

Медиана выживаемости в группе TH составила 7,5 месяца. В других группах медиана не достигнута. Все случаи смерти связаны с прогрессией заболевания. В итоге, к моменту анализа данных живы 9 пациентов с *MPL*+ и *CALR2*+ мутациями, 2/2 и 7/7 соответственно; 100/103 (97,1%) – с мутациями *JAK2*+; 10/11 (90,9%) – с *CALR1*+; 2/5 (40%) – с тройным негативным статусом.

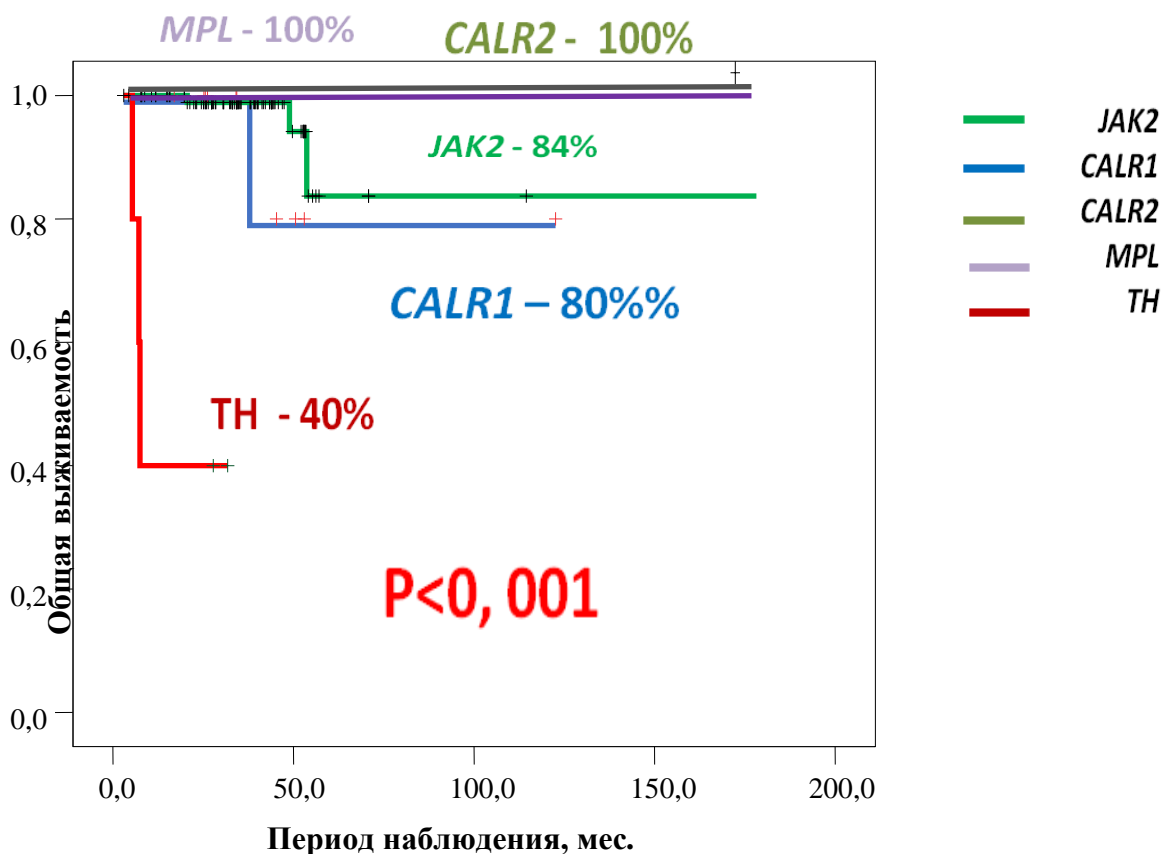


Рис. 3 – Показатели общей выживаемости у пациентов с различным молекулярно-генетическим фенотипом

Оценка эффективности терапии в зависимости от исходных клинико-гематологических показателей и молекулярно-генетического фенотипа

В процессе терапии все пациенты получали антиагрегантную терапию. Подавляющее большинство из них также получали гидроксикарбамид – 96 пациентов (75%), интерферон – 24 пациента (19%). Не получали циторедуктивную терапию в процессе наблюдения восемь пациентов (6%). Смена циторедуктивного препарата не проводилась. Полученные данные о результатах лечения проанализированы отдельно для каждой нозологической группы Rh-негативного МПН (таблицы 6-8).

В результате лечения пациентов с ИП к моменту анализа данных ПГО достигли 43 пациента, из них 33 – благодаря терапии гидроксикарбамидом, 9 – ИФН- α , 1 пациент был без циторедуктивной терапии. ЧГО достигли 26 пациентов, из них 21 на терапии гидроксикарбамидом, 3 – интерфероном-альфа, двое больных только на гемоэкспузии.

Двум пациентам в связи с соматической патологией и возрастным фактором (78 и 77 лет) циторедуктивная терапия отменена. У одного пациента, получавшего гидроксикарбамид, ответ достигнут не был (таблица 6). Анализ достоверно показал, что

достижение ПГО при терапии гидроксикарбамидом менее вероятно у пациентов пожилого возраста ($p=0,003$). Уровень лейкоцитов у больных, достигших ПГО, при применении гидроксикарбамида в дебюте был ниже, чем у пациентов, достигших лишь ЧГО ($p=0,011$).

Других достоверно значимых факторов, влияющих на результаты терапии гидроксикарбамидом пациентов с ИП, выявить не удалось. Невозможно было обнаружить каких-либо зависимостей между исходными клинико-гематологическими показателями и результатом терапии интерфероном-альфа из-за малочисленности группы.

Таблица 6 – Клинико-гематологическая характеристика больных (в дебюте ИП), достигших различных уровней клинико-гематологического ответа

Показатель	Гидроксикарбамид n=55			ИФН- α n=12			Без циторедуктивной терапии n=3		
	ПГО n=33	ЧГО n=21	Без ответа n=1	ПГО n=9	ЧГО n=3	Без ответа n=0	ПГО n=1	ЧГО n=2	Без ответа n=0
Возраст (лет)	54,7 $\pm 1,8$	62,9 $\pm 1,7$	55	45,2 $\pm 3,1$	37,0 $\pm 4,4$	-	60	74,5 $\pm 2,5$	-
Гемоглобин, г/л	158,5 $\pm 4,6$	161,6 $\pm 4,5$	112	156,9 $\pm 8,4$	169,0 $\pm 10,4$	-	175	169,0 ± 16	-
Эритроциты, $*10^{12}/л$	5,68 $\pm 0,17$	6,04 $\pm 0,17$	5,2	5,51 $\pm 0,31$	5,43 $\pm 0,39$	-	8,7	6,2 $\pm 0,1$	-
Лейкоциты, $*10^9/л$	11,3 $\pm 0,6$	14,4 $\pm 1,1$	35,8	9,7 $\pm 1,4$	11,9 $\pm 2,6$	-	9,1	11,0 $\pm 2,9$	-
Тромбоциты, $*10^9/л$	642,9 $\pm 57,9$	670,2 $\pm 73,4$	1500	549,1 $\pm 57,9$	502,3 $\pm 111,0$	-	478	417,3 $\pm 111,0$	-

В результате лечения пациентов с ЭТ к моменту анализа данных ПГО достигли 18 пациентов, из которых шестеро больных, получавших терапию гидроксикарбамидом, 7 – интерферон-альфа и 5 пациентов – без циторедуктивной терапии. ЧГО достигнут у семи больных, из них терапию гидроксикарбамидом получали 5 человек и двое – терапию интерфероном. Пациентов с отсутствием гематологического ответа в группах не было (таблица 7).

Проанализировав данные, достоверно значимых факторов, влияющих на результаты терапии у пациентов с ЭТ гидроксикарбамидом и интерфероном-альфа, выявить не удалось, но, тем не менее, уровень лейкоцитов у пациентов на терапии гидроксикарбамидом, достигших ПГО, был несколько ниже. Других, достоверно значимых факторов, влияющих на терапию интерфероном-альфа и гидроксикарбамидом у пациентов с ЭТ, в связи с достаточно малым числом пациентов в группах выявить не

удалось. Невозможно было выявить и каких-либо зависимостей между исходными клинико-гематологическими показателями и результатом терапии интерфероном-альфа из-за малочисленности группы получавших интерферон-альфа (n=3).

Таблица 7 – Клинико-гематологическая характеристика больных (в дебюте ЭТ), достигших различных уровней клинико-гематологического ответа

Показатель	Гидроксикарбамид n=11			ИФН-α n=9			Без циторедуктивной терапии n=5		
	ПГО n=6	ЧГО n=5	Без ответа n=0	ПГО n=7	ЧГО n=2	Без отве та n=0	ПГО n=5	ЧГО n=0	Без отве та n=0
Возраст (лет)	64,2 ±3,9	58,4 ±5,9	-	40,9 ±3,6	30,0 ±8,0	-	34,8 ±5,6	-	-
Гемоглобин, г/л	124,3 ±8,1	119,4 ±7,0	-	139,7 ±6,9	120,0 ±0,0	-	136,8 ±3,8	-	-
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,16 ±0,33	4,4 ±0,5	-	4,63 ±0,3	4,3 ±0,1	-	4,5 ±0,1	-	-
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,1 ±0,5	10,9 ±1,8	-	9,5 ±0,8	9,0 ±0,8	-	8,2 ±0,8	-	-
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	941,6 ±163	1258,8 ±192,2	-	1184,3 ±220	1236,5 ±84,5	-	784,4 ±220	-	-

В результате лечения пациентов с ПМФ к моменту анализа данных ПГО достигли 9 пациентов, из которых 7 больных, получавших терапию гидроксикарбамидом, и 2 – терапию интерфероном-альфа. ЧГО достигнут у 14 пациентов, их этих больных 13 – при терапии гидроксикарбамидом и 1 пациент – при интерферонотерапии. 10 пациентов, получавших гидроксикарбамид, не достигли гематологического ответа (таблица 8).

Анализ данных относительно пациентов на терапии гидроксикарбамидом показал, что достоверно значимы лишь различия, связанные с уровнем гемоглобина и эритроцитов. Уровень гемоглобина у пациентов, достигших ПГО, при применении гидроксикарбамида в дебюте был выше, чем у пациентов с ЧГО (p=0,035), и у больных с отсутствием гематологического ответа (p=0,008).

Показатели эритроцитов в дебюте заболевания у больных, достигших ПГО, были достоверно выше, чем у пациентов без ответа (p=0,025). Также они были выше в группе пациентов с ЧГО, чем в группе без гематологического ответа (p=0,031).

Других достоверно значимых факторов, влияющих на результаты терапии у пациентов с ПМФ гидроксикарбамидом, выявить не удалось. Невозможно было выявить и каких-либо зависимостей между исходными клинико-гематологическими показателями и результатом терапии интерфероном-альфа из-за малочисленности группы получавших интерферон-альфа (n=3).

Таблица 8 – Клинико-гематологическая характеристика больных (в дебюте ПМФ), достигших различных уровней клинико-гематологического ответа

Показатель	Гидроксикарбамид n=30			ИФН-α n=3			Без циторедуктивной терапии n=0		
	ПГО n=7	ЧГО n=13	Без ответа n=10	ПГО n=2	ЧГО n=1	Без ответа n=0	ПГО n=0	ЧГО n=0	Без ответа n=0
Возраст (лет)	57,3 ±3,4	55,4 ±3,5	61,3 ±3,4	43,5 ±6,5	40	-	-	-	-
Гемоглоби н, г/л	127,7 ±3,2	111,2 ±5,0	101,2 ±6,8	141,0 ±3,0	154	-	-	-	-
Эритроцит ы, *10 ¹² /л	4,31 ±0,28	4,38 ±0,29	3,51 ±0,19	4,9 ±0,3	4,6	-	-	-	-
Лейкоциты , *10 ⁹ /л	15,8 ±2,1	22,5 ±6,5	19,8 ±6,0	10,7 ±1,3	5,7	-	-	-	-
Тромбоцит ы, *10 ⁹ /л	410,4 ±81,8	625,6 ±140,5	344,5 ±96,1	742,3 ±26	177	-	-	-	-

Динамика аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F* в процессе терапии Rh-негативных миелопролиферативных новообразований

Проанализирована эффективность циторедуктивной терапии у 28 пациентов с *JAK+* Rh-негативными МПН с определенной исходно и прослеженной в динамике аллельной нагрузкой *JAK2* мутантного гена. Из них 20 пациентов – с ИП, 6 – с ЭТ, 2 – с ПМФ. Основные гендерно-возрастные показатели при диагностике заболевания представлены в таблице 9.

Группы были идентичны по гендерному соотношению. Однако пациенты, получившие терапию интерфероном, были моложе в сравнении с больными на терапии гидроксикарбамидом ($p=0,011$).

Интерферон-альфа получали 9/70 (13%) пациентов с ИП и 6/25 (24%) пациентов с ЭТ, гидроксикарбамид – 11/70 (15,7%) пациентов с ИП и 2/33 (6%) больных с ПМФ. Распределение по нозологическим формам представлено в таблице 10.

Таблица 9 – Гендерно-возрастная характеристика пациентов, получавших интерферон-альфа и гидроксикарбамид

Исследуемый фактор	Всего (n=28)	Интерферо н-альфа (n=15)	Гидроксикарбами д (n=13)
Мужчины/женщин ы, число/%		4/11, 26,7%/73,3 %	7/6, 58,3%/46,2%
Возраст (лет)		45,6±2,6	55,2±2,2

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями пациенты получали терапию гидроксикарбамидом в дозе 10 мг/кг в сутки (рекомендуемая доза

составляла от 10-30 мг/кг в сутки). При увеличении дозы более 10 мг/кг/сутки возникали жалобы на ухудшение качества жизни. Интерферон-альфа применялся в дозе 3000000 ЕД 3 раза в неделю.

Таблица 10 – Распределение пациентов, получавших интерферонотерапию и гидроксикарбамид, по нозологическим формам

Исследуемый фактор, количество	Интерферон-альфа (n=15)	Гидроксикарбамид (n=13)
ИП	9	11
ЭТ	6	0
ПМФ	0	2

У всех пациентов оценена аллельная нагрузка *JAK2V617F* на этапе диагностики и через 12 месяцев от начала терапии. Данные по показателям среднего уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F* представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Уровень аллельной нагрузки в зависимости от терапии

Исследуемый показатель, %	<i>JAK2V617F</i> , в дебюте	<i>JAK2V617F</i> , через 12 месяцев
Интерферон-альфа (n=15)	39,78%	24,61%
Гидроксикарбамид (n=13)	42,78%	34,99%

Терапия интерфероном-альфа оказала значимое влияние на динамику аллельной нагрузки у пациентов ($p=0,014$). В группе больных, получавших гидроксикарбамид, статистически значимых отличий в исследуемых группах не выявлено ($p=0,242$).

Сравнение частоты встречаемости соматических и эпигенетических мутаций у пациентов Республики Татарстан и г. Санкт-Петербурга

Выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости драйверных мутаций у больных Rh-негативными МПН в Республике Татарстан и пациентов, проживающих в г. Санкт-Петербурге. Данные представлены в таблице 12.

По частоте встречаемости мутации *JAK2V617F* у больных Rh-негативными МПН Республики Татарстан и Санкт-Петербурга были получены значимые различия ($p=0,007$): 80% (103 из 128) и 68% (237 из 350) соответственно. Выявляемость мутаций в генах *CALR* и *MPL* не отличалась в исследуемых группах. При этом больные Rh-негативными МПН г. Санкт-Петербурга достоверно чаще были с тройным негативным статусом: пять из 128 случаев (3,9%) в сравнении с 46 из 350 (13,1%) ($p=0,004$).

Таблица 12 – Частота встречаемости соматических мутаций в Республике Татарстан и г. Санкт-Петербурге

Регион	<i>JAK2</i> + n (%)	<i>CALR</i> + n (%)		<i>MPL</i> n (%)	ТН n (%)	Всего n (%)
		<i>CALR1</i> +	<i>CALR2</i> +			
Республика Татарстан	103/128(80,5)	11/128 (8,6)	7/128 (5,5)	2/128 (1,6)	5/128(3,9)	128 (100,0)
Санкт-Петербург	237/350 (67,7)	29/350 (8,3)	29/350(8,3)	9/350 (2,6)	46/350 (13,1)	350 (100,0)
p	0,007	0,917	0,305	0,522	0,004	

Особого внимания заслуживают факты наличия семейного носительства мутаций гена *JAK2*+ в Республике Татарстан. Один из них – доказанная *JAK2*+ИП у двух родных сестер. Второй – Rh-негативный МПН у матери и дочери: доказанные *JAK2*+ИП и *JAK2*+ЭТ. У третьей пациентки с *JAK2*+ЭТ родная сестра страдает ХМЛ Rh-позитивным.

Анализ частоты встречаемости эпигенетических мутаций показал, что *ASXL1*-мутации обнаруживались у 36/350 пациентов (10,3%) в г. Санкт-Петербурге и у 6/128 больных (4,7%) в Республике Татарстан (таблица 13).

Таблица 13 – Частота встречаемости эпигенетических мутаций в Республике Татарстан и г. Санкт-Петербурге

Регион	<i>ASXL1</i> n (%)	<i>EZH2</i> n (%)	Всего n (%)
Республика Татарстан	6/128 (4,7%)	1/128 (0,8)	128 (100,0)
Санкт-Петербург	36/350 (10,3%)	8/350 (2,3)	350 (100,0)
p	0,047	0,228	

Различия были достоверными ($p=0,047$). Статистически значимой разницы встречаемости эпигенетической мутации в гене *EZH2* в г. Санкт-Петербурге и Республике Татарстан не выявлено.

Алгоритм диагностики у пациентов с Rh-негативными миелопрлиферативными новообразованиями

На основании полученных результатов предложен алгоритм диагностики пациентов с Rh-негативными МПН (рис. 4). Он может быть использован в дополнении к стандартным методикам оценки риска и поможет клиницисту оценить степень влияния молекулярно-генетических мутаций на прогноз течения заболевания.

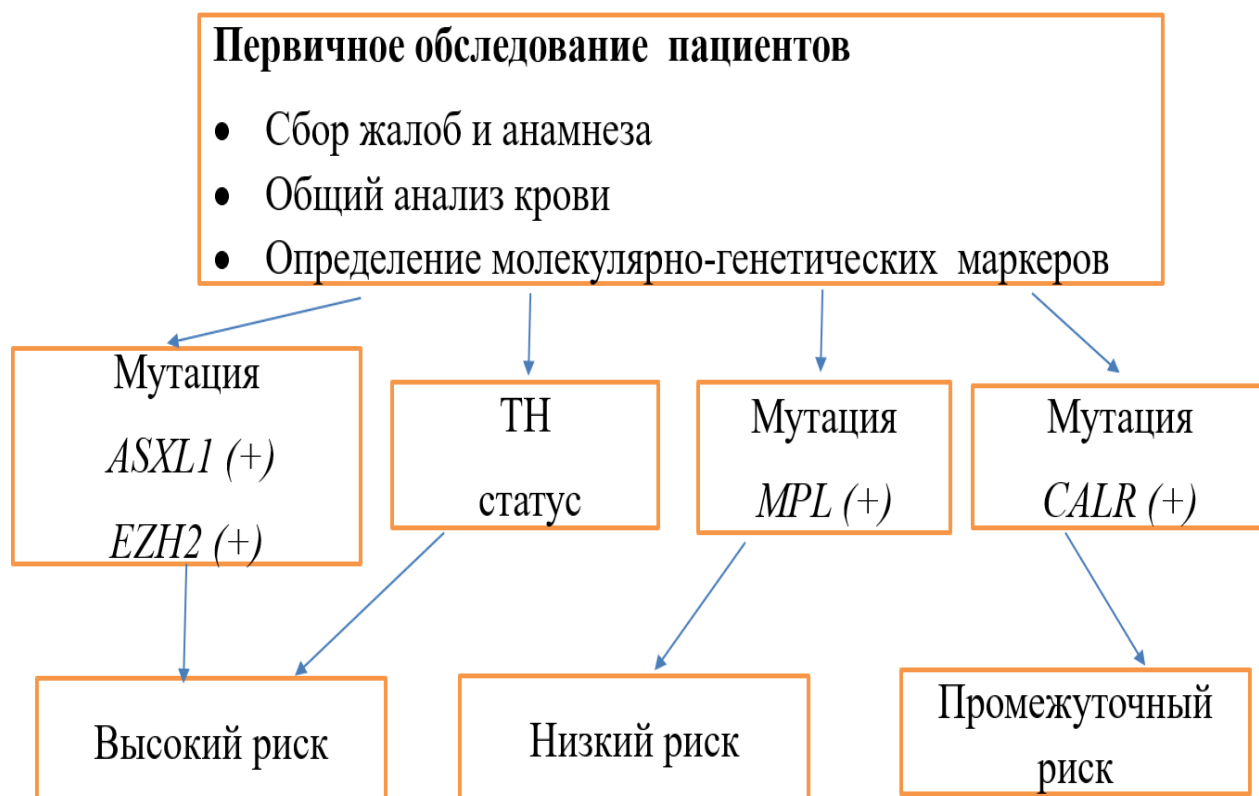


Рис. 4 – Алгоритм диагностики пациентов с Rh-негативными МПН

ВЫВОДЫ

1. Больные Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями с различными драйверными мутациями отличаются особенностями клинической картины при диагностике:

– значимо выше ($p=0,03$) уровень тромбоцитов у пациентов с наличием мутаций в гене *CALR*²⁺ и выше ($p<0,05$) уровень эритроцитов у больных с мутацией *JAK2V617F* по сравнению с исследуемыми группами с другим мутационным статусом;

– более высокий уровень лейкоцитов ($p<0,01$) и низкий уровень тромбоцитов ($p<0,05$) при тройном негативном статусе в сравнении с группами пациентов, имеющих драйверные мутации.

Показатели общей выживаемости значимо ниже ($p<0,01$) при тройном негативном статусе, чем при наличии драйверных мутаций.

2. Терапия ИФН- α Rh-негативных миелопролиферативных новообразований с мутацией *JAK2V617F* имеет значимые преимущества ($p=0,014$) для снижения аллельной нагрузки в сравнении с терапией гидроксикарбамидом.

3. Алгоритм, включающий молекулярно-генетическое тестирование драйверных и эпигенетических мутаций генов, способствует улучшению диагностики Rh-негативных миелопролиферативных новообразований и имеет определяющее значение в прогнозировании течения заболевания и индивидуализации терапии пациентов.

4. У пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями Республики Татарстан достоверно чаще встречается мутация гена *JAK2V617F* ($p=0,007$), в то же время, значимо реже – тройной негативный статус ($p=0,004$) и мутации гена *ASXL1* ($p=0,047$) в сравнении с контрольной группой больных г. Санкт-Петербурга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями в клинической практике целесообразно использовать диагностический алгоритм, включающий драйверные и эпигенетические мутации.
2. Подбор терапии необходимо осуществлять с учетом риска прогрессирования заболевания.
3. Рекомендуются у молодых больных Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями с мутацией в гене *JAK2V617F* при выборе тактики лечения между интерфероном-альфа и гидроксикарбамидом, отдавать предпочтение интерферону-альфа, учитывая высокую вероятность достижения молекулярного ответа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саврилова, А.М., Выявление мутации *JAK2V617F* при хронических Rh-миелопролиферативных заболеваниях / А.М. Саврилова, А.Р. Ахмадеев, А.В. Костерина // Практическая медицина. – 2014. – №4. – С.114-117.
2. Саврилова, А.М. Аномалии кариотипа при хронических миелопролиферативных неоплазиях / А.М. Саврилова, А.Р. Ахмадеев, А.С. Хайруллов, С.Н. Терехова // Практическая медицина. – 2015. – Т №4-2. – С.101-103.
3. Саврилова, А.М. Сочетание пароксизмальной ночной гемоглобинурии и миелопролиферативного заболевания / А.М. Саврилова, А.Р. Ахмадеев, И.С. Мартынкевич // Практическая медицина. – 2015. – №4-2. – С.99-100.
4. Полушкина, Л.Б. Молекулярно-генетические и цитогенетические особенности первичного миелофиброза / Л.Б.Полушкина, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев, М.С. Фоминых, Е.В. Карягина, А.М. Саврилова, К.М. Абдулкадыров // Гены и клетки. – 2016. – Т.11. – №3. – С.113-122.
5. Polushkina, L. Prognosis in primary myelofibrosis patients according to cytogenetic and molecular testing results / L. Polushkina, I. Martynkevich, V. Shuvaev, M. Fominykh, D. Shikhbabaeva E. Motyko, L. Martynenko, M. Ivanova, N. Cybakova, E. Shabanova, A. Zhernyakova, A. Savrilova, K. Abdulkadyrov // Blood. – 2016. – Vol.128. – №22. – P.5467. – Режим доступа: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/5467>
6. Полушкина, Л.Б. Молекулярно-генетический профиль пациентов с первичным миелофиброзом. / Л.Б. Полушкина, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев, М.С., Фоминых Д.И. Шихбабаева, Е.В. Петрова, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, Н.Ю. Цыбакова, Е.С. Шабанова, А.А. Жернякова, А.М. Саврилова, К.М. Абдулкадыров // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61. – Прил. №1. – С.63.
7. Polushkina, L. Molecular and cytogenetic profile of patients with primary myelofibrosis / L. Polushkina, I. Martynkevich, V. Shuvaev, E. Petrova, L. Martynenko, N. Cybakova, M. Ivanova, E. Shabanova, I. Zotova, T. Zamotina, A. Zhernyakova, A. Savrilova, D. Shikhbabaeva, M. Fominykh, K. Abdulkadyrov // Haematologica. – 2016. – Vol.101. – Suppl. 1. – P.804.
8. Саврилова, А.М., Особенности течения Rh-негативных миелопролиферативных новообразований с различными драйверными мутациями у пациентов Республики Татарстан. / А.М. Саврилова, И.С. Мартынкевич, Л.Б. Полушкина, О.Ю.

Виноградова, А.В. Костерина, М.А. Кунст, А.В. Багаутдинов // Практическая медицина. – 2019. – №6. – С.94-99.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ASXL1 – ген ядерного белка-регулятора additional sex combs like 1

EZH2 – ген H3K27 метилтрансферазы (Enhancer of zeste homolog 2)

CALR – ген, кодирующий белок кальретикулин

JAK2 – Янус-киназа

JAK2V617F – мутация в гене янус-киназы рецепторов цитокинов

MPL – ген рецептора тромбопоэтина