

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN SCIENCE AND EDUCATION

Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference

Jerusalem, Israel
March 04 – 06, 2021

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

UDC 01.1

The IX International Science Conference « Innovative technologies in science and education», March 04 – 06, 2021, Jerusalem, Israel. 327 p.

ISBN - 978-1-63732-147-8

DOI - 10.46299/ISG.2021.I.IX

EDITORIAL BOARD

<u>Pluzhnik Elena</u>	Professor of the Department of Criminal Law and Criminology Odessa State University of Internal Affairs Candidate of Law, Associate Professor
<u>Liubchych Anna</u>	Scientific and Research Institute of Providing Legal Framework for the Innovative Development National Academy of Law Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, Scientific secretary of Institute
<u>Liudmyla Polyvana</u>	Department of Accounting and Auditing Kharkiv National Technical University of Agriculture named after Petr Vasilenko, Ukraine
<u>Mushenyk Iryna</u>	Candidate of Economic Sciences, Associate Professor of Mathematical Disciplines , Informatics and Modeling. Podolsk State Agrarian Technical University
<u>Oleksandra Kovalevska</u>	Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs Dnipro, Ukraine
<u>Prudka Liudmyla</u>	Odessa State University of Internal Affairs, Associate Professor of Criminology and Psychology Department
<u>Slabkyi Hennadii</u>	Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University.
<u>Marchenko Dmytro</u>	Ph.D. in Machine Friction and Wear (Tribology), Associate Professor of Department of Tractors and Agricultural Machines, Maintenance and Servicing, Lecturer, Deputy dean on academic affairs of Engineering and Energy Faculty of Mykolayiv National Agrarian University (MNAU), Mykolayiv, Ukraine
<u>Harchenko Roman</u>	Candidate of Technical Sciences, specialty 05.22.20 - operation and repair of vehicles.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИДЕОПАТИЧЕСКОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Песоцкая Людмила Анатольевна

д.мед.н., доцент, кафедра внутренней медицины 3
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины"

Ковтун Надежда Сергеевна

Студентка 6 курса
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины"

Яроцкая Татьяна Владимировна

Студентка 6 курса
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины"

Миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз, миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарномегакариоцитарный миелоз) — это заболевание, при котором фиброзная ткань замещает кроветворные клетки в костном мозге, что приводит к появлению эритроцитов аномальной формы, анемии, лейкоэритробластозу в периферической крови, лейкемической прогрессии, эссенциальной тромбоцитемии и увеличению селезенки. Частота возникновения этого заболевания составляет 0,5–1,5 случаев на 100 тысяч населения в год, относится к группе злокачественных гематологических заболеваний под общим названием хронические миелопролиферативные новообразования (ХМН) [1].

Патогенез миелопролиферативных новообразований ассоциирован с химерным геном BCR-ABL1 или одной из «драйверных мутаций» генов JAK2, MPL и CALR (Calreticulin) [2, 3, 5, 6].

JAK2 относится к группе ферментов тирозинкиназы и участвует в передаче сигнала для эритропоэтина, тромбопоэтина и колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF). Размножение опухолевого клона в костном мозге при ПМФ сопровождается выработкой аномально большого количества цитокинов, что вызывает «цитокиновый пожар» – своего рода воспаление костного мозга, ведущее к изменениям стромы и ее замещению соединительнотканными волокнами. Избыточная продукция цитокинов также влияет на синтез остеоида и постепенно приводит к остеосклерозу [10].

Сочетание мутаций генов BCR-ABL1, JAK2 и CALR среди больных ХМЛ, получавших препараты ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), составила 1,23 % (7/567). Из них в 0,88 % (5/567) случаев было выявлено сочетание BCR-ABL1 с JAK2V617F и в 0,35 % (2/567) случаев — сочетание BCR-ABL1 с мутациями гена CALR [3].

Образование мутаций может быть связано с соприкосновением с ионизирующим излучением или некоторыми химикатами (бензол и толуол) в

прошлом. МФ не является наследственным заболеванием, однако в некоторых семьях хронические миелопролиферативные опухоли встречаются чаще.

Морфологически выделяют префиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию заболевания. Дифференциальная диагностика между ними должна проводиться на основании гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга.

При окраске трепанобиоптата костного мозга гематоксилином и эозином на префибротической стадии наблюдается гиперклеточность его с трехростковой гиперплазией; эритроидный росток в виде «рассыпающихся» кластеров эритрокариоцитов на всех этапах дифференцировки с выраженными признаками омоложения, присутствуют мегалобластоидные формы; клетки гранулоцитарного ростка. Мегакарициты полиморфны по размерам и морфологии, располагаются разрозненно и в виде единичных рыхлых кластеров.

При переходе заболевания в фибротическую стадию первоначально обнаруживаются единичные волокна ретикулинового фиброза, впоследствии увеличивающиеся в количестве, организующиеся в тяжи, разделяющие гемопоэтическую ткань. С нарастанием миелофиброза преобладает сухой пунктат, происходит формирование очагов коллагенового фиброза, утолщение костных балок с замещением деятельного костного мозга различной степени тяжести вплоть до остеомиелосклероза [8, 9, 12].

Главный гистологический признак диагноза ПМФ – фиброз при исследовании трепанобиоптатов, для стандартизации оценки которого разработана и используется шкала Европейского консенсуса патоморфологов [13].

Клиническое течение первичного миелофиброза проявляется в двух стадиях: хронической и бластном кризе (бластной трансформации). Критерием бластной трансформации (криза) является доля бластов в миелограмме или клиническом анализе крови 20 % и более.

Наиболее частыми первоначальными симптомами при ПМФ являются: усталость, бледность, снижение аппетита, потеря веса и ощущение тяжести в левом подреберье. Общее состояние изменяется примерно у 40 % больных.

В клинико-лабораторной картине наиболее характерными признаками наряду с выраженной спленомегалией являются изменения клинического анализа крови в виде миелофтиза: в гемограмме умеренный лейкоцитоз, анемия, гипертромбоцитоз, постепенный незначительный сдвиг в нейтрофильном (единичные мета- и миелоциты) и эритроидном ряду до молодых форм (нормоциты), эритроциты каплевидные (teardrop), в исходе ПМФ наблюдается бластная трансформация; прогрессирующее увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря веса, профузные ночные поты) [2, 4, 5].

Клинические проявления болезни формируются патогенетическими механизмами и морфологическими изменениями. Первоначально происходит постепенное нарастание опухолевой массы за счёт пролиферации патологических клеток, не проявляющееся никакими симптомами, в последующем отмечается развитие гепато- и спленомегалии. Тромботические осложнения возникают как за счёт увеличения клеточной массы, так и

вследствие прокоагулянтного влияния цитокинов на эндотелий, тромбоциты и систему плазменного гемостаза. В дальнейшем прогрессивно нарастает портальная гипертензия.

Печень и селезенка увеличиваются за счет пролиферации клеток крови, однако, с неэффективным гемопоэзом. Селезенка со временем достигает гигантских размеров, занимает всю левую и часть правой половины живота, отличается повышенной плотностью и бугристостью. Гепатоспленомегалия может вызывать боль в брюшной полости и аномально повышенное артериальное давление в определенных венах (портальная гипертензия), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Портальная гипертония осложняет течение хронического идиопатического миелофиброза в 6—8 %, из них в 70 % она является результатом гиперкинетического тока крови и в 30 % — внутрипеченочных блоков. При осложнении тромбозом надпеченочных вен болевой синдром имеет различную выраженность, но может и отсутствовать; формируется массивный, резистентный к лечению асцит и нередко желтуха [9].

Причиной развития асцита может оказаться не только портальная гипертензия, но и имплантация очагов кроветворения на брюшине и сальнике. В таких случаях в асцитической жидкости обнаруживают мегакариоциты и гранулоциты. Плевральный и абдоминальный выпот часто носит геморрагический характер. Эта и другие атипичные локализации миелоидной метаплазии: могут быть в лимфатических узлах со сдавлением спинного мозга, тонком кишечнике, средостении, почках, легких, других висцеральных органах.

Для установления диагноза ПМФ международной рабочей группой экспертов ВОЗ в 2007 г. были разработаны диагностические критерии. В 2016 г. была проведена модернизация диагностических критериев на основе вновь полученной информации о значении мутаций генов CALR и MPL. В ныне действующей редакции диагностические критерии ПМФ отдельно представлены для префибротической стадии ПМФ и развернутой (фиброзной) стадии заболевания [5].

Для подтверждения диагноза «префибротическая стадия ПМФ» потребуются соответствие трем большим критериев и как минимум одному малому критерию. Большие критерии:

1. Гистологическая картина костного мозга с повышением клеточности более возрастной нормы, пролиферацией гранулоцитов, мегакариоцитов с характеристиками атипии; признаки фиброза не более первой стадии (МФ-1), может отмечаться снижение эритропоэза.

2. Отсутствие диагноза хронического миелолейкоза, эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ.

3. Мутации в генах JAK2, CALR или MPL, в случае отсутствия этих мутаций обнаружение других маркеров клональности (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие признаков фиброза минимальной степени МФ-1 реактивного генеза.

Малые критерии – один или более признаков, выявленных в двух повторных определениях:

- а) анемия, не обусловленная сопутствующей патологией;
- б) уровень лейкоцитов более 11×10^9 /л;
- в) увеличение селезенки, определяемое при пальпаторном исследовании;
- г) уровень ЛДГ выше нормы.

Диагноз «развернутая (фиброзная) стадия ПМФ» также устанавливается с помощью критериев. Для верификации необходимо соответствие трем большим и одному или более малым критериям.

Большие критерии:

1. Гистологическая картина костного мозга с гиперплазией и атипией мегакариоцитарного ростка, сопровождающаяся ретикулиновым или коллагеновым фиброзом МФ-2 или МФ-3. 2 и 3 – те же.

К малым диагностическим критериям добавлено наличие лейкоэритробластоза в крови [1, 11].

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста. Средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше. При постановке диагноза и в процессе лечения больных с ПМФ необходимо учитывать прогностические факторы, определяющие длительность жизни и прогноз течения заболевания [14, 15].

Список использованной литературы:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 липня 2016 року N 797
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913509/>
Turk J Haematol. İpek Yönel 1, Aynur Dağlar-Aday, Başak Akadam-Teker, Ceylan Yılmaz, Meliha Naçacı, Akif Selim Yavuz, Fatma Deniz Sargın Impact of JAK2V617F Mutational Status on Phenotypic Features in Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis 2016 Jun
3. <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/230> Абдуллаев А.О., Степанова Е.А., Макарик Т.В., Никулина Е.Е., Треглазова С.А., Горячева С.Р., Шухов О.А., Быкова А.В., Трацевская Ж.В., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Туркина А.Г., Судариков А.Б. Частота сочетания и кинетика уровня транскрипта BCR-ABL1 и аллельной нагрузки мутаций JAK2V617F+ и CALR тип-1, -2 у больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2020;65(3):253-280.
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919893/>
Pathol Biol (Paris) J J Michiels, Z Bernema, D Van Bockstaele, H De Raeve, W Schroyens Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF), 2007 Mar.
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29776986/>
Blood Adv Jiajing Qiu, Mohamed E Salama, Cing Siang Hu, Yan Li , Xiaoli Wang, Ronald Hoffman The characteristics of vessel lining cells in normal spleens and their role in the pathobiology of myelofibrosis 2018 May.

6. Pagoni M., Garofalaki M., Tziotziou I. et al. Concurrent or Sequential BCRABL1 translocation and Calr gene or JAK2V617F mutation. 58th ASH Annual meeting. San Francisco. 6-9.12.2014.
7. Mughal T.I., Gotlib J., Mesa R. et al. Recent advances in the genomics and therapy of BCR/ABL1-positive and -negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2018; 67: 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.02.008>.
8. Tibes, R. Myeloproliferative neoplasms 5 years after discovery of JAK2V617F: what is the impact of JAK2 inhibitor therapy / R. Tibes, R.A. Mesa // *Leukemia & Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52, №7. – P. 1178-1187.
9. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.) / А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, А.М. Ковригина и др. // *Гематология и трансфузиология.* – 2017. – Т. 62, №1, прил. №1. – С. 25- 60.
10. Tefferi, A. Pathogenesis of Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia / A. Tefferi // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23, №33. – P. 8520- 8530.\
11. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, №20. – P. 2391-2405.
12. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 29, №6. – P. 761-770.
13. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity / J. Thiele, H.M. Kvasnicka, F. Facchetti et al. // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90, №8. – P. 1128-1132.
14. Tefferi A., Huang J., Schwager S. et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer* 2007; 109: 2083–8
15. Reilly T. et al. Guideline for diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 2012,158, 453-47.
16. Берчану Шт., Богданова А.Н., Григориу Г., Демидовой А.В., Иванова М.О., Мазурова В.И., Мунтяну Н., Agle D.P., Baldini M.G., Berceanu St., Feldman J.D., Harker L.A. https://meduniver.com/Medical/gematologia/klinika_xronicheskogo_idiopaticeskogo_mielofibroza.html MedUniver1