

АСАУЛЕНКО

Захар Павлович

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО
РОСТКА МИЕЛОИДНОЙ ТКАНИ В БИОПСИЯХ КОСТНОГО МОЗГА
ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ
ТРОМБОЦИТЕМИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *JAK2* ИЛИ *CALR*

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научный руководитель:

Криволапов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Агеева Татьяна Августовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Кафедра патологической анатомии, профессор кафедры

Франк Георгий Авраамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» декабря 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 и на официальном сайте организации www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан «___» октября 2025 года

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.1.028.04
доктор медицинских наук, профессор



Лейдерман Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичный миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия относятся к группе Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний представляет наибольшие трудности при патоморфологическом исследовании биопсий костного мозга с признаками гиперплазии миелоидной ткани без выраженных диспластических изменений.

Диагностика первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии носит критериальный характер и зависит от результатов патоморфологического исследования, клинико-лабораторных данных и итогов молекулярно-генетического тестирования.

По данным литературы, у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией в 50–60% случаев обнаруживают мутацию в гене *JAK2*. В 2013 году открыта соматическая мутация в 9 экзоне гена *CALR*, которую диагностируют у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией в 20–35% случаев. Таким образом, случаи с подтвержденными мутациями *JAK2* или *CALR* охватывают ~80% популяции больных первичным миелофиброзом или эссенциальной тромбоцитемией.

К патоморфологическим диагностическим признакам первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии относят клеточность костного мозга, лейкоэритробластическое соотношение, наличие/отсутствие гиперплазии ростков кроветворения, количественные, топографические и морфологические аномалии мегакариоцитарного ростка, наличие и выраженность ретикулинового, коллагенового фиброза. При этом изменения мегакариоцитарного ростка служат отличительными особенностями этих двух болезней.

Несмотря на признание гистологического исследования костного мозга у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями «большим» диагностическим критерием, трактовка изменений миелоидной ткани субъективна и плохо воспроизводима. Объективизация оценки патоморфологических изменений с использованием морфометрических методов исследования позволяет улучшить качество дифференциальной диагностики и выявить связь клинико-лабораторных данных и мутационного профиля с патоморфологическими изменениями в костном мозге у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией.

Степень разработанности темы исследования

В последние 20 лет достигнуты значительные успехи в вопросах морфологической диагностики первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии. Разработанные «большие» и «малые» диагностические критерии облегчают постановку диагноза при слаженной работе мультидисциплинарной команды. Вместе с тем возможности гистологического исследования костного мозга врачом-патологоанатомом ограничены в связи с отсутствием четких сведений о диагностической значимости патоморфологических признаков, а также их чувствительности и специфичности. Результаты оценки патоморфологических изменений в костном мозге субъективны и плохо воспроизводимы. Сведения о связи

гистологической картины заболевания с остальными диагностическими критериями недостаточны. Необходима комплексная и объективная оценка качественных и количественных изменений в миелоидной ткани больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с учетом клинической картины заболевания и мутационного статуса.

Цель исследования

Дать оценку количественным и качественным аномалиям строения костного мозга и их связи с клинико-лабораторной картиной первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии с мутациями в гене *JAK2* или *CALR*.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать и сопоставить клинические и лабораторные данные у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией в гене *JAK2* или *CALR*.
2. Оценить возможность патоморфологической дифференциальной диагностики первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии на основе изменений эритроидного и гранулоцитарного ростка, степени ретикулинового и коллагенового фиброза и остеосклероза.
3. Провести морфометрический анализ гистотопографических и морфометрических характеристик мегакариоцитарного ростка в костном мозге у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией в гене *JAK2* или *CALR*.
4. Определить диагностическую значимость иммуногистохимического окрашивания мегакариоцитарного ростка для дифференциальной диагностики *JAK2*-позитивных или *CALR*-позитивных случаев первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии.

Научная новизна

В настоящем исследовании:

1. Выявлены клинико-лабораторные особенности первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии с мутацией в гене *JAK2* или *CALR*.
2. Подтверждена целесообразность оценки типовых изменений костного мозга у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией в гене *JAK2* или *CALR*.
3. Получены данные о качественных и количественных аномалиях мегакариоцитарного ростка и их связи с нозологической формой, стадией заболевания и мутационным статусом.
4. На основе результатов иммуногистохимического исследования разработан дополнительный дифференциальный признак первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обнаружены наиболее значимые гистотопографические и морфологические аномалии мегакариоцитарного ростка миелоидной ткани, позволяющие дифференцировать первичный

миелофиброз и эссенциальную тромбоцитемию. Выявлена связь патоморфологических изменений в костном мозге с типом драйверной мутации. Доказана прогностическая значимость ретикулинового и коллагенового фиброза в группе больных первичным миелофиброзом. При иммуногистохимическом окрашивании мегакариоцитарного ростка установлены дифференциальные диагностические пороговые значения его показателей у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией.

Методология и методы исследования

В работе использованы клинические, лабораторные, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией мутации в гене *JAK2* ассоциированы с более выраженным лейкоцитозом, эритроцитозом, повышенной концентрацией гемоглобина и большим числом случаев заболевания со спленомегалией, мутации в гене *CALR* связаны с молодым возрастом и более высоким количеством тромбоцитов в общем анализе крови.

2. Оценка количества мегакариоцитов, их расположения, числа и размеров мегакариоцитарных кластеров, строения ядер мегакариоцитов в совокупности с типовыми изменениями костного мозга: клеточностью, лейко-эритробластическим соотношением, степенью выраженности ретикулинового и коллагенового фиброза, остеосклероза позволяют дифференцировать случаи первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии с подтвержденными мутациями в гене *JAK2* или *CALR*.

3. При дифференциальной диагностике первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии необходимо учитывать, что *CALR*-позитивные случаи ассоциированы с более выраженной гиперплазией мегакариоцитарного ростка в костном мозге в сравнении со случаями с подтвержденной мутацией в гене *JAK2*.

4. Иммуногистохимические методы окрашивания мегакариоцитарного ростка в биопсиях костного мозга больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией могут быть использованы для морфологической дифференциальной диагностики этих болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности обеспечена проведением морфометрических и молекулярно-генетических исследований у большой группы больных (122 пациента с первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией), использованием методов, адекватных поставленным целям и задачам исследования, качеством изготовления гистологических препаратов костного мозга и проведения лабораторных анализов, использованием объективных гистотопографических и морфометрических инструментов для оценки особенностей гистологического строения костного мозга, статистической обработкой полученных результатов.

Материалы диссертации представлены на 22nd Congress of European Hematology Association (Мадрид, 2017), 29th European Congress of Pathology (Амстердам, 2017), 30th European Congress of Pathology (Бильбао, 2018), VIII ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы» (Санкт-Петербург, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 85-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург, 2017), Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания гематологической помощи», посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, профессора К.М. Абдулкадырова (Санкт-Петербург, 2017), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы – от диагностики к терапии» (Санкт-Петербург, 2019), Конкурсе научных работ молодых патологоанатомов Российского общества патологоанатомов, представленных на соискание премии имени М.М. Руднева (Санкт-Петербург, 2020), II Московской международной гематологической школе (Москва, 2022), научно-практической конференции «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2023).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получены 2 патента на изобретение.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов работы, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, который включает 8 отечественных и 184 зарубежных источников. Диссертационная работа содержит 64 рисунка и 39 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 63 больных первичным миелофиброзом (49 пациентов с мутацией *JAK2*, 14 — с мутацией *CALR*) и 59 больных эссенциальной тромбоцитемией (30 пациентов с мутацией *JAK2*, 29 — с мутацией *CALR*)

Исследование групп больных включало:

1. Анализ медицинской документации для сбора анамнестических данных, данных физикального, инструментального обследования с измерением размеров печени и селезенки,

показателей клинического анализа крови, оценки у больных первичным миелофиброзом групп риска по системам IPSS, DIPSS.

2. Гистологическое исследование биопсий костного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, азуром II и эозином с целью оценки клеточности костного мозга и лейкоэритробластического соотношения. Оценка степени выраженности ретикулинового, коллагенового фиброза в гистологических препаратах костного мозга, импрегнированных солями серебра по Гордону–Свитсу, окрашенных трихромовым методом по Массону. Оценка степени выраженности остеосклероза.

3. Анализ гистотопографических характеристик мегакариоцитарного ростка и морфометрических характеристик мегакариоцитов в гистологических препаратах костного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, азуром II и эозином, а также в реакции с антителами к CD42b.

Для морфологического, морфометрического и гистотопографического анализа использовали оцифрованные с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic 250 Flash III (3DHISTECH, Венгрия) гистологические препараты костного мозга, окрашенные гематоксилином и эозином, азуром II и эозином, а также в реакции с антителами к CD42b. Гистотопографический и морфометрический анализ мегакариоцитарного ростка выполняли в программе Pannoramic Viewer.

Для оценки особенностей пространственного расположения каждый мегакариоцит в препарате, окрашенном гистологическими красителями, выделяли точечной аннотацией, после чего координаты всех мегакариоцитов каждого среза экспортировали в MS Excel и конвертировали в txt-формат. Обработка координат с целью анализа особенностей расположения мегакариоцитов в костном мозге была выполнена с использованием языка программирования Python. В биопсиях костного мозга оценивали следующие характеристики: среднее количество мегакариоцитов в кластере, среднее количество мегакариоцитов и мегакариоцитарных кластеров в 1 мм^2 миелоидной ткани, среднее расстояние между мегакариоцитами и костными балками, доля мегакариоцитов, лежащих у костных балок в пределах 50 мкм (расстояние между мегакариоцитом и костной балкой ≤ 50 мкм расценивали как перитрабекулярное). Для анализа количества кластеров и количества мегакариоцитов в одном кластере использовали алгоритм кластеризации DBSCAN. Были заданы следующие параметры алгоритма: минимальное количество соседних мегакариоцитов, необходимых для образования кластера, – 3, максимальное расстояние между ними – 100 мкм, расстояние между мегакариоцитами – евклидово. Для оценки тропности мегакариоцитов к костным балкам определяли среднее значение расстояний между координатами каждого мегакариоцита и границами ближайших костных балок, выделенных по контуру вручную, отдельно проводили подсчет количества мегакариоцитов, лежащих у костных балок в пределах 50 мкм.

Для сравнения морфометрических параметров мегакариоцитов в каждом отсканированном биоптате костного мозга в зависимости от его размера случайным образом выбирали до 100 мегакариоцитов. В каждом мегакариоците вручную обводили ядра и контуры цитоплазмы, полученные значения периметров и площадей ядер и клеток экспортировали в MS Excel для морфометрического анализа. Оценивали следующие параметры мегакариоцитов: периметр ядра мегакариоцита (P_y), площадь ядра мегакариоцита (S_y), периметр мегакариоцита, площадь мегакариоцита ($S_{\text{мег}}$), ядерно-цитоплазматическое соотношение (определяли по формуле (1)):

$$S_y/S_{\text{мег}} \quad (1)$$

и коэффициент кривизны ядра ($F_{я}$), который определяли по формуле (2):

$$(4\pi \times S_{я}) / [P_{я}]^2. \quad (2)$$

Анализ мегакариоцитов, окрашенных в реакции с антителами к CD42b, выполнялся следующим образом: в оцифрованных гистологических препаратах выделяли 10 полей зрения площадью $0,1 \text{ мм}^2$ каждое с визуально наибольшей плотностью расположения мегакариоцитов. В отобранных полях зрения вручную обводили все CD42b-позитивные мегакариоциты, считали их количество. Параметрами сравнения служили средние значения периметра и площади мегакариоцитов в сечении, а также среднее число мегакариоцитов в одном поле зрения.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программах IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM, USA, 2015), GraphPad Prism v. 8.4.3 (GraphPad Software, USA, 2020). Распределения количественных признаков характеризовались с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Качественные признаки были представлены в виде абсолютных значений и относительных частот. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. В случае трех и более групп был применен критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение категориальных переменных было выполнено с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Для решения задач бинарной классификации проводили многофакторный дисперсионный анализ, а также строили модели логистических регрессий. Для выявления наиболее общих закономерностей распределения исследованных в работе случаев использовали метод главных компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

У 49 больных первичным миелофиброзом выявлена мутация *JAK2*, у 14 человек подтверждено наличие мутации *CALR*. Возраст больных первичным миелофиброзом с мутацией *JAK2* на момент взятия биопсии костного мозга варьировал от 28 до 76 лет, среднее значение составило 58 лет (стандартное отклонение – СО 12,4 года). Возраст больных первичным миелофиброзом с мутацией *CALR* на момент взятия биопсии костного мозга варьировал от 36 до 71 года, среднее значение составило 53,4 года (СО 11,9 года). Различия статистически не значимы (р-значение = 0,17).

В группе больных эссенциальной тромбоцитемией мутация *JAK2* обнаружена у 30 пациентов, у 29 больных выявлена мутация *CALR*. Возраст больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* на момент взятия биопсии костного мозга варьировал от 24 до 78 лет, среднее значение составило 59,6 года (СО 14,2 года). Возраст больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR* на момент взятия биопсии костного мозга варьировал от 19 до 79 лет, среднее значение составило 47,2 года (СО 16,7 года). Различия по средним возрастам статистически значимы (р-значение = 0,005).

На момент взятия биопсии костного мозга у больных первичным миелофиброзом с мутацией *JAK2* или *CALR* спленомегалия была обнаружена в 32,6% (16/49) и 42,9% (6/14) случаев, соответственно. У больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* или *CALR* спленомегалия встречалась реже: в 13,3% (4/30) случаев и 3,4% (1/29) случаев, соответственно. Различия статистически значимы (р-значение = 0,0031).

Гепатомегалия была подтверждена у 18,4% (9/49) больных первичным миелофиброзом с мутацией *JAK2* и у 28,6% (4/14) больных первичным миелофиброзом с мутацией *CALR*. В группе больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* гепатомегалия обнаружена в 16,7% (5/30) случаев. Во всех 29 случаях эссенциальной тромбоцитемии с мутацией *CALR* гепатомегалия отсутствовала (р-значение = 0,0517).

У больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* или *CALR* в общем анализе крови выявлены статистически значимые различия количества тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, концентрации гемоглобина (Таблица 1)

Таблица 1 – Лабораторная характеристика пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) с мутацией *JAK2* или *CALR*

Показатель	ПМФ <i>JAK2</i> ⁺ среднее (СО)	ПМФ <i>CALR</i> ⁺ среднее (СО)	ЭТ <i>JAK2</i> ⁺ среднее (СО)	ЭТ <i>CALR</i> ⁺ среднее (СО)	р-значение
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	680,8 (391,0)	888,6 (611,2)	819,6 (370,6)	1139,3 (529,1)	0,0010
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	15,50 (10,64)	9,00 (4,38)	11,63 (4,66)	8,17 (1,88)	< 0,0001
Эритроциты (10 ¹² /л)	5,49 (1,43)	3,98 (1,10)	5,53 (1,13)	4,47 (0,42)	< 0,0001
Гемоглобин (г/л)	143,6 (34,5)	116,1 (28,4)	145,4 (28,6)	131,7 (15,4)	0,0048

Примечание – Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскела–Уоллиса.

Особенности гистологического строения костного мозга у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией

У больных первичным миелофиброзом с мутацией *JAK2* клеточность костного мозга варьировала от 10 до 100%, среднее значение составило 82,5% (СО 19,0%). У пациентов с первичным миелофиброзом с мутацией *CALR* клеточность костного мозга варьировала от 60 до 100%, среднее значение составило 82,0% (СО 17,0%). В группе больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* клеточность костного мозга варьировала от 30 до 80%, среднее значение составило 53,5% (СО 14%). У пациентов с *CALR*-позитивной эссенциальной тромбоцитемией клеточность костного мозга была варьирована от 10 до 80%, среднее значение составило 44% (СО 16%). Различия статистически значимы (р-значение < 0,0001).

В группе больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* в 29 из 30 биопсий костного мозга (96,7%) находили нормальное соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков, в одном случае лейко-эритробластическое соотношение было понижено (<1,5:1). В группе больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR* в 93,1% случаев (27/29) соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков соответствовало норме, в одном случае

лейкоэритробластическое соотношение было ниже нормы ($<1,5:1$), в одном случае выше нормы ($>4:1$). У больных первичным миелофиброзом с аналогичными драйверными мутациями наблюдали большую долю пациентов с повышенным лейкоэритробластическим соотношением – 24,5% случаев (12/49) первичного миелофиброза с мутацией *JAK2* и 42,8% случаев (6/14) первичного миелофиброза с мутацией *CALR*. Различия статистически значимы (р-значение = 0,0019).

У пациентов с первичным миелофиброзом и мутацией *JAK2* степень выраженности ретикулинового фиброза (MF 0–3) распределялась следующим образом: MF 0 обнаружена в 6,1% случаев (3/49), MF 1 – в 46,9% (23/49), MF 2 – в 18,4% (9/49), MF 3 – в 28,6% (14/49). В группе первичного миелофиброза с мутацией *CALR* MF 1 наблюдали у 42,8% пациентов (6/14), MF 2 – у 21,4% (3/14), MF 3 – у 35,7% (5/14). Для эссенциальной тромбоцитемии с мутацией *JAK2* было характерно отсутствие фиброза костного мозга MF 0 (56,7%, 17/30), тогда как MF 1 и MF 2 встречались реже (40,0% и 3,3% соответственно), случаи с MF 3 обнаружены не были. У больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR* MF 0 выявлялся в 75,9% случаев (22/29), MF 1 – в 24,1% (7/29), случаи с MF 2–3 не встретились. Различия статистически значимы (р-значение $< 0,001$).

Выраженный коллагеновый фиброз (Coll-2–3) был характерной особенностью случаев первичного миелофиброза. В группе первичного миелофиброза с мутацией *JAK2* Coll-0 был обнаружен у 59,2% больных (29/49), Coll-1 – у 22,4% (11/49), Coll-2 – у 12,2% (6/49), Coll-3 – у 6,1% (3/49). Среди *CALR*-позитивных случаев первичного миелофиброза Coll-0 выявлен у 64,3% пациентов (9/14), Coll-1 – у 28,6% (4/14), Coll-2 – у 7,1% (1/14), случаи с Coll-3 отсутствовали. У всех больных эссенциальной тромбоцитемией (*JAK2*+ и *CALR*+) коллагеновый фиброз отсутствовал (Coll-0 – 100%). Различия статистически значимы (р-значение = 0,0002).

Гистотопографические и морфометрические особенности мегакариоцитов у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *JAK2* или *CALR*

Гистотопографический анализ мегакариоцитарного ростка в костном мозге продемонстрировал, что в группе больных первичным миелофиброзом с мутацией *JAK2* или *CALR* встречается большее количество мегакариоцитов в 1 мм^2 миелоидной ткани, чем в группе больных эссенциальной тромбоцитемией с аналогичным мутационным статусом. В четырех сравниваемых группах обнаружены статистически значимые различия количества кластеров мегакариоцитов в 1 мм^2 миелоидной ткани, а также количества мегакариоцитов в одном кластере. У больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR* обнаружен больший процент перитрабекулярно расположенных мегакариоцитов, чем у *JAK2*-позитивных пациентов. Морфометрическая оценка особенностей строения мегакариоцитов и их ядер продемонстрировала наличие статистически значимых различий периметра ядра мегакариоцитов и коэффициента кривизны ядра (Таблица 2).

Таблица 2 – Гистотопографические и морфометрические особенности мегакариоцитов у больных первичным миелофиброзом (ПМФ) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) с мутацией *JAK2* или *CALR*

Параметр	ПМФ <i>JAK2</i> ⁺ среднее (CO)	ПМФ <i>CALR</i> ⁺ среднее (CO)	ЭТ <i>JAK2</i> ⁺ среднее (CO)	ЭТ <i>CALR</i> ⁺ среднее (CO)	p-значение
Мегакариоциты в 1 мм ²	58,2 (36,8)	61,4 (30,3)	39,9 (19,2)	50,3 (20,0)	0,0292
Кластеры мегакариоцитов в 1 мм ²	3,3 (1,4)	4,1 (1,8)	3,3 (1,3)	4,1 (1,1)	0,0275
Количество мегакариоцитов в кластере	8,2 (4,9)	7,7 (1,4)	5,9 (2,4)	7,2 (2,9)	0,0023
Процент перитрабекуляр- ных мегакарио- цитов	3,7 (3,9)	5,6 (2,2)	3,8 (1,9)	4,49 (1,4)	0,0443
Периметр ядра (мкм)	56,1 (11,1)	60,1 (6,2)	61,2 (10,1)	66,8 (12,3)	0,0005
Коэффициент кривизны ядра	0,53 (0,08)	0,53 (0,10)	0,49 (0,08)	0,46 (0,07)	0,0055

Примечание – Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскела–Уоллиса.

При проекции у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией гистотопографических и морфометрических характеристик мегакариоцитов в биоптатах костного мозга на первые две главные компоненты исследованные в нашей работе случаи продемонстрировали разделение на несколько групп (Рисунок 1).

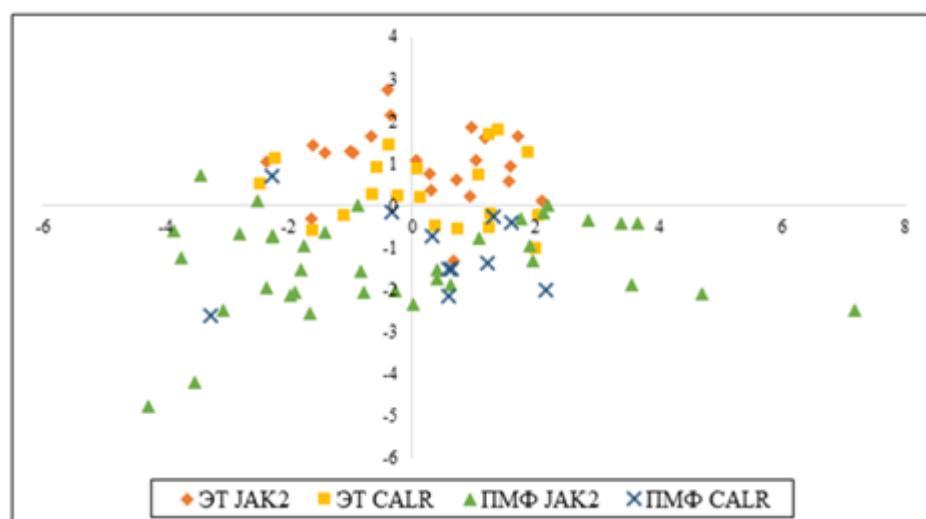


Рисунок 1 – Распределение исследованных случаев в пространстве двух первых главных компонент (по оси абсцисс – значения второй главной компоненты, по оси ординат – значения первой главной компоненты)

Для оценки связи между значениями двух главных компонент (PC1 и PC2) и диагнозом использован метод логистической регрессии. Значимость модели логистической регрессии с включением отобранных параметров равна $\chi^2 = 64,808$, р-значение = 0,0001, Nagelkerke $R^2 = 68,0\%$. Точность модели логистической регрессии с включенными двумя независимыми переменными составляет 78,0%.

Общая оценка согласия модели и реальных данных проводилась с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова (Хи-квадрат = 8,273, число степеней свободы = 8, р-значение = 0,407).

Гистотопографический и морфометрический анализ имmunогистохимических препаратов, окрашенных антителами к CD42b

Выполненное ручное морфометрическое исследование мегакариоцитов в иммуногистохимических препаратах, окрашенных в реакции с антителами к CD42b, продемонстрировало наличие статистически значимых различий количества мегакариоцитов в 1 мм^2 , средней площади и периметра мегакариоцита (Таблица 3).

Таблица 3 – Качественные и структурные характеристики CD42b-позитивных мегакариоцитов при первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии

Показатель	Первичный миелофиброз среднее (CO)	Эссенциальная тромбоцитемия среднее (CO)	р-значение
Мегакариоциты в 1 мм^2	211,6 (65,5)	149,7 (50,8)	< 0,0001
Площадь мегакариоцита (мкм^2)	607,7 (109,7)	547,1 (89,9)	0,0123
Периметр мегакариоцита (мкм)	96,6 (9,8)	89,8 (7,7)	0,0016

Примечание – Для сравнения независимых выборок применен U-критерий Манна–Уитни.

Для выявления связи между характеристиками мегакариоцитарного ростка, маркированного антителами к CD42b, и диагнозом был использован метод логистической регрессии. Характеристики переменных, включенных в модель логистической регрессии: количество мегакариоцитов в 1 мм^2 площади среза – отношение шансов 1,245 (95% доверительный интервал 1,137–1,389, р-значение < 0,0001), площадь мегакариоцита – отношение шансов 1,119 (95% доверительный интервал 1,018–1,250, р-значение = 0,8935), периметр мегакариоцита – отношение шансов 0,999 (95% доверительный интервал 0,990–1,008, р-значение = 0,0296). Значимость модели логистической регрессии с включением отобранных параметров равна $\chi^2 = 46,767$, р-значение = 0,001, Nagelkerke $R^2 = 46,9\%$.

Как видно из Таблицы 4, точность модели логистической регрессии с включенными независимыми переменными составляет 76,85%.

Таблица 4 – Процент корректных предсказаний диагноза на основе переменных, включенных в модель логистической регрессии

Диагноз	Предсказанный диагноз		Процент корректных предсказаний
	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	
Эссенциальная тромбоцитемия	43	12	78,18%
Первичный миелофиброз	13	40	75,47%
Общий процент			76,85%

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова (Хи-квадрат = 2,164, число степеней свободы = 8, р-значение = 0,9755).

Для демонстрации зависимости количества верно классифицированных диагнозов одного заболевания от количества неверно классифицированных диагнозов другого заболевания была проведен ROC-анализ (Рисунок 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,84 (95% ДИ 0,7782–0,9199), р-значение < 0,0001.

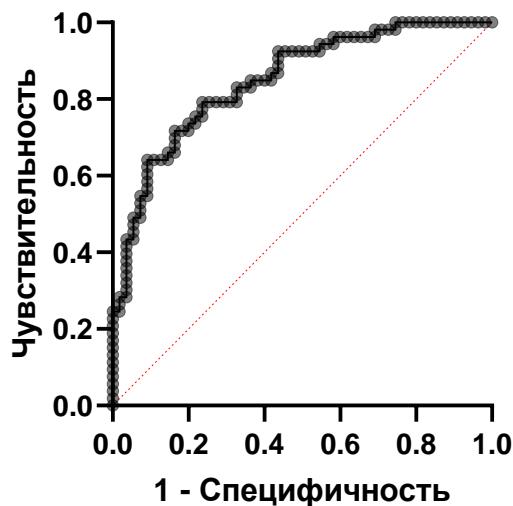


Рисунок 2 – Кривая ошибок (операционная характеристика приемника) для оценки эффективности модели логистической регрессии

Рассчитаны оптимальные дифференциальные пороговые значения средних величин площади и периметра CD42b-позитивных мегакариоцитов, а также их количества в 1 мм^2 площади среза, позволяющие разграничить первичный миелофиброз и эссенциальную тромбоцитемию, — 566 $\mu\text{мм}^2$ (р-значение = 0,0098), 92 $\mu\text{мм}$ (р-значение = 0,0017) и 170 мегакариоцитов в 1 мм^2 площади среза, соответственно (р-значение < 0,0001).

Превышение пороговых значений количества мегакариоцитов в 1 мм^2 площади среза, а также их размеров достоверно чаще наблюдали в гистологических препаратах костного мозга больных первичным миелофиброзом (Рисунок 3). Пороговые значения количества мегакариоцитов в одном поле зрения при увеличении $\times 400$ приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Пороговые значения количества CD42b-позитивных мегакариоцитов в одном поле зрения при увеличении $\times 400$ у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией

Диаметр поля зрения (мм)	Площадь (мм ²)	N мегакариоцитов в одном поле зрения ×400	
		Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
0,40	0,126	< 21	> 21
0,45	0,159	< 27	> 27
0,50	0,196	< 33	> 33
0,55	0,237	< 40	> 40
0,60	0,283	< 48	> 48
0,65	0,332	< 56	> 56

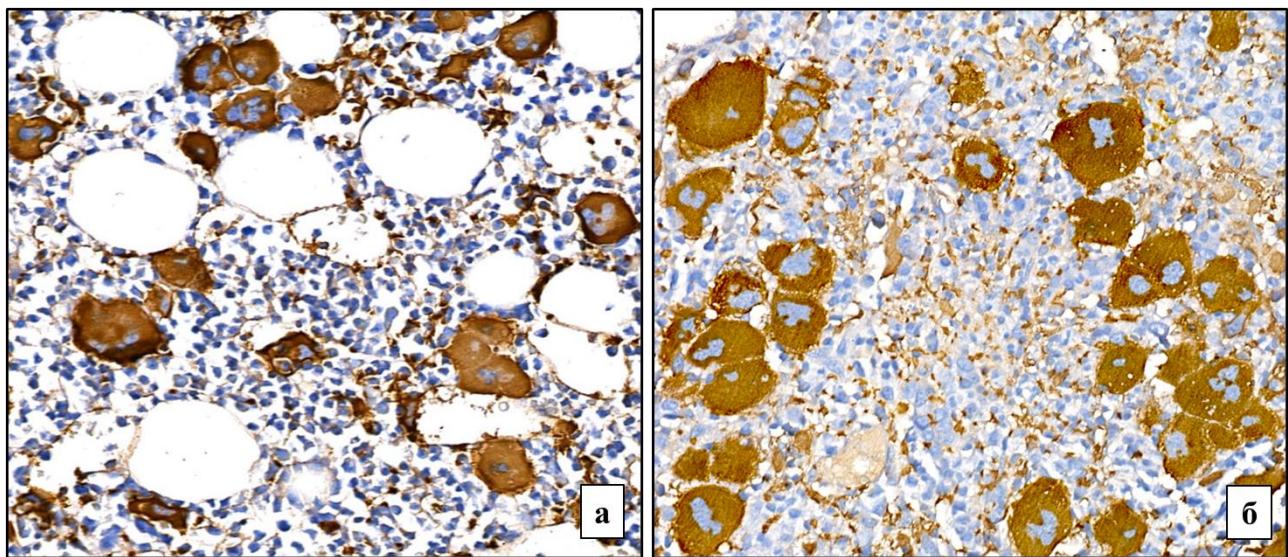


Рисунок 3 – Кластеры мегакариоцитов маркированы антителами к CD42b, $\times 400$
 а — эссенциальная тромбоцитемия, б — первичный миелофироз

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационной работы демонстрируют наличие большого количества патоморфологических признаков, позволяющих дифференцировать первичный миелофиброз и эссенциальную тромбоцитемию: клеточность костного мозга, лейкоэритробластическое соотношение, степень выраженности ретикулинового и коллагенового фиброза, пространственные особенности расположения мегакариоцитов, особенности строения их ядер и др. Являясь статистически значимыми, многие из представленных показателей не могут считаться значимыми диагностически, так как практически не различимы глазом врача-патологаанатома при микроскопическом исследовании.

Анализ групп пациентов, разделенных в зависимости от мутационного статуса, показал, что пересечение случаев первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии в двухмерном пространстве, образованном первыми двумя главными компонентами, происходит преимущественно за счет больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR*. Это

означает, что характеристики пространственного расположения мегакариоцитов и особенности их строения у больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией *CALR* имеют наибольшее сходство с первичным миелофиброзом, что демонстрируют результаты проведенного нами гистотопографического и морфометрического анализа. Поэтому возможности морфологической дифференциальной диагностики *CALR*-позитивных случаев первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии могут быть ограничены или даже невозможны без катамнестических сведений и детального анализа клинико-лабораторных показателей.

Выявленные статистически значимые различия количества CD42b-позитивных мегакариоцитов в 1 мм^2 площади среза, а также средней величины площади и периметра мегакариоцитов позволили вычислить дифференциальные пороговые значения характеристик мегакариоцитарного ростка миелоидной ткани в трепанобиоптатах костного мозга у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией.

ВЫВОДЫ

1. Выраженность тромбоцитоза, лейкоцитоза в общем анализе крови, а также наличие спленомегалии по данным инструментального исследования (35% случаев первичного миелофиброза и 8,5% случаев эссенциальной тромбоцитемии, $p = 0,0004$) служат дифференциально-диагностическими признаками первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии.

2. В дифференциальной диагностике первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии оценка гистотопографических характеристик мегакариоцитарного ростка имеет больший диагностический вес, чем анализ особенностей строения мегакариоцитов и их ядер. Анализ аномалий мегакариоцитарного ростка в совокупности с изменениями клеточности костного мозга, лейкоэритробластического соотношения, степени выраженности ретикулинового и коллагенового фиброза, остеосклероза позволяют разграничить эти два заболевания (процент корректных предсказаний на основе переменных, включенных в модель логистической регрессии – 78,0%, $p = 0,0001$).

3. Иммуногистохимический метод исследования биоптатов костного мозга у пациентов с первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией с использованием антител к CD42b показал различия количественных и размерных характеристик мегакариоцитов. ROC-анализ ($AUC = 0,84$, 95% ДИ 0,7782–0,9199) обосновывает включение этих параметров в дифференциально-диагностическую панель в качестве дополнительного критерия.

4. Влияние драйверных мутаций в гене *JAK2* или *CALR* на клинико-лабораторные показатели, особенности гистологического строения костного мозга, в частности пространственные особенности расположения мегакариоцитарного ростка, требует учета мутационного статуса при оценке гистологических изменений костного мозга у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Гистологическое исследование костного мозга у больных первичным миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией следует проводить с учетом результатов молекулярно-генетического исследования.

2. Патоморфологическую дифференциальную диагностику первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии необходимо выполнять в несколько этапов: в первую очередь оценить основные характеристики миелоидной ткани: клеточность костного мозга и лейкоэритробластическое соотношение. На втором этапе с помощью гистохимических методов окрашивания определить степень выраженности ретикулинового и коллагенового фиброза. Анализ изменений мегакариоцитарного ростка рекомендуется проводить в последнюю очередь – это связано с его комплексностью и субъективностью.

3. В случаях, когда результаты анализа изменений мегакариоцитарного ростка не позволяют принять однозначного решения в пользу первичного миелофиброза или эссенциальной тромбоцитемии, большее диагностическое значение следует придавать гистотопографическим характеристикам мегакариоцитарного ростка: количеству мегакариоцитов в поле зрения, числу мегакариоцитов в кластере, проценту перитрабекулярно расположенных мегакариоцитов.

4. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии рекомендовано использование иммуногистохимических методов исследования в срезах костного мозга для маркировки мегакариоцитов и анализа их количества в полях зрения с наибольшей плотностью расположения.

5. Морфологическую дифференциальную диагностику *CALR*-позитивных случаев эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза в префибротической стадии следует проводить с учетом катамнестических сведений и клинико-лабораторных показателей, что связано со сходными изменениями мегакариоцитарного ростка в биоптатах костного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современные достижения в области анализа медицинских изображений и развитие методов искусственного интеллекта открывают новые перспективы для объективизации и стандартизации оценки патоморфологических изменений трепанобиоптатов костного мозга при миелопролиферативных новообразованиях. Качественный и количественный анализ гистоархитектоники миелоидной ткани с учётом клинико-лабораторных данных способствует упрощению диагностического процесса и повышению воспроизводимости между экспертами.

Актуальность разработки программных алгоритмов с применением методов машинного обучения, включая глубокие нейронные сети для сегментации и распознавания объектов в оцифрованных гистологических препаратах костного мозга больных миелопролиферативными новообразованиями, обусловлена достаточной информативностью стандартных гистологических и гистохимических красителей для постановки диагноза. Вместе с тем, ограничивающим фактором остаётся наличие артефактов, вызванных отсутствием единых стандартов и недостаточным контролем качества на преаналитическом и аналитическом этапах, что может снижать точность работы автоматизированных решений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полушкина Л.Б. Современные генетические модели оценки прогноза при первичном миелофиброзе / Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Криволапов Ю.А., Белякова Е.А., Асауленко З.П., Мотыко Е.В., Мартыненко Л.С., Бакай М.П., Цыбакова Н.Ю., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В., Мартынкевич И.С. // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12. – №. 4. – С. 391-7.
2. Асауленко З.П. Морфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии с использованием компьютерного кластерного анализа мегакариоцитарного ростка миелоидной ткани / Асауленко З.П., Полушкина Л.Б., Лепский А.И., Криволапов Ю.А. // Биофизика. — 2020. — Т. 65. — №. 4. — С. 792–797.
3. Асауленко З.П. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2022 г. (5-е издание): миелоидные и гистиоцитарные новообразования / Асауленко З.П., Спиридов И.Н., Барам Д.В., Криволапов Ю.А. // Архив патологии. – 2023. – Т. 85. – №. 5. – С. 36-44.
4. Асауленко З.П. Иммуногистохимический метод окрашивания мегакариоцитарного ростка в трепанобиоптатах костного мозга как дополнительный дифференциально-диагностический признак первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии / Асауленко З.П., Криволапов Ю.А. // Архив патологии. – 2025. – Т. 87. – №. 1. – С. 22-27.
5. Асауленко З.П. Влияние мутационного профиля на морфометрические параметры мегакариоцитов при хронических миелопролиферативных заболеваниях / Асауленко З.П., Корин Ю.Ю., Криволапов Ю.А. // Трансляционная Медицина. Приложение №3. Апрель 2016. Тезисы VIII ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов. – 2016. – С. 47-48.
6. Асауленко З.П. Различия морфометрических параметров мегакариоцитов у больных эссенциальной тромбоцитемией в зависимости от наличия мутации JAK2 или CALR / Асауленко З.П., Полушкина Л.Б., Криволапов Ю.А. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. XIII. – №. 2. – С. 37.
7. Полушкина Л.Б. Комплексная оценка молекулярно-генетических и цитогенетических маркеров прогноза у пациентов с первичным миелофиброзом / Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Фоминых М.С., Криволапов Ю.А., Асауленко З.П., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. XIII. – №. 2. – С. 69-70.
8. Асауленко З.П. Особенности строения мегакариоцитов в биоптатах костного мозга при первичном миелофиброзе в префибротической и фибротической стадиях у пациентов с мутацией JAK2 / Асауленко З.П., Криволапов Ю.А. // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. – 2017. – С. 32-33.
9. Полушкина Л.Б. Генетические модели оценки прогноза у пациентов с первичным миелофиброзом / Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Фоминых М.С., Криволапов Ю.А., Асауленко З.П., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. XIII. – №. 3. – С. 58-59.

10. Асауленко З.П. Морфометрическая характеристика мегакариоцитарных кластеров в биоптатах костного мозга при «Ph-» хронических миелопролиферативных новообразованиях у пациентов с мутацией JAK2 / Асауленко З.П., Криволапов Ю.А., Полушкина Л.Б., Селентьева А.А., Спиридовон И.Н. // Тезисы. Форум «белые ночи». – 2018. – С. 123.
11. Асауленко З.П. Характеристики гистотопографии мегакариоцитов у больных эссенциальной тромбоцитемией в зависимости от наличия мутации JAK2 или CALR / Асауленко З.П., Спиридовон И.Н., Селентьева А.А., Полушкина Л.Б., Лепский А.И., Криволапов Ю.А. // Вестник гематологии. — 2019. – Т. XV. – №. 4. – С. 16.
12. Асауленко З.П. Оценка тропности мегакариоцитов к костным балкам в миелоидной ткани больных эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом с мутацией JAK2 / Асауленко З.П., Полушкина Л.Б., Лепский А.И., Болотов М.А., Кириченко С.А., Криволапов Ю.А. // Вестник гематологии. – 2019. – Т. XV. – №. 4. – С. 30.
13. Асауленко З.П. Оценка колокализации мегакариоцитов и сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах костного мозга у больных эссенциальной тромбоцитемией с мутацией JAK2 или CALR / Асауленко З.П., Спиридовон И.Н., Селентьева А.А., Полушкина Л.Б., Лепский А.И., Криволапов Ю.А. // Вестник гематологии. – 2019. – Т. XV. – №. 4. – С. 17.
14. Асауленко З.П. Применение методов машинного обучения для распознавания CD42b-положительных мегакариоцитов в костном мозге при первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии / Асауленко З.П., Криволапов Ю.А., Балаева А.М., Деев Р.В. // Вопросы морфологии XXI века: Сборник научных трудов: «Иновационные технологии в исследованиях, диагностике и преподавании». 2022. – В. 7. – С. 228-232.
15. Асауленко З.П. Особенности строения мегакариоцитов и мегакариоцитарных кластеров в биоптатах костного мозга при первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии с мутациями в гене JAK2 или CALR / Асауленко З.П., Полушкина Л.Б., Булыгин И.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. S1. – С. 25-26.
16. Asaulenko Z. Megakaryocytic morphometric parameters in patients with JAK2 V617F, MPL and CALR mutated primary myelofibrosis / Asaulenko Z. // 2nd International medical Congress for young doctors and students organized by SSS of AMU on 6-7 November, at 09:00 in 5th Department of AMU. – 2016. – P. 76.
17. Polushkina L. A comprehensive assessment of molecular and cytogenetic markers of prognosis in patients with primary myelofibrosis / Polushkina L., Martynkevich I., Shubaev V., Motyko E., Fominykh M., Krivolapov I., Asaulenko Z., Martynenko L., Ivanova M., Cybacova N., Shikhbabaeva D., Zhernyakova A., Voloshin S., Bessmelcev S., Chechetkin A. // Haematologica. – 2017. – Vol. 102. – Supplement 2. – P. 538-537.
18. Krivolapov Y. Differences in morphometric parameters of megakaryocytes in patients with essential thrombocythemia with detected JAK2 or CALR mutation / Krivolapov Y., Asaulenko Z., Polushkina L. // Virchows Arch. – 2017. – Vol. 471. – Suppement 1. – S1–S352.
19. Krivolapov Y. The morphometric characteristic of bone marrow megakaryocyte clusters in Ph-negative JAK2 mutated chronic myeloproliferative neoplasms / Krivolapov Y., Asaulenko Z., Spiridonov I., Selentreva A., Polushkina L. // Virchows Arch. – 2018. – Vol. 473. Supplement 1. PS-08-024.
20. Krivolapov Y. The assessment of bone marrow megakaryocytes and microvessels co-localisation in patients with JAK2 or CALR-positive essential thrombocythemia / Krivolapov Y.,

Asaulenko Z., Spiridonov I., Selentreva A., Polushkina L. // Virchows Arch. – 2018. – Vol. 473. Supplement 1. E-PS-10-027.

21. Krivolapov Y. Histotopographic characteristics of megakaryocytes in Ph-negative JAK2 mutated chronic myeloproliferative neoplasms / Krivolapov Y., Asaulenko Z., Spiridonov I., Selentreva A., Polushkina L., Lepsky A. // Virchows Arch. – 2019. – Vol. 475 Supplement 1. PS-07-007.

22. Asaulenko Z.P. Morphological Differential Diagnosis of Primary Myelofibrosis and Essential Thrombocythemia with Computer Cluster Analysis of a Megakaryocytic Lineage in Myeloid Tissue / Asaulenko Z.P., Polushkina L.B., Lepsky A.I., Krivolapov Y.A. // BIOPHYSICS. – 2020. – Vol. 65. – P. 676–680.

23. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024682149 Российская Федерация. Программное обеспечение для гистотопографического анализа мегакариоцитарного ростка миелоидной ткани в биоптатах костного мозга : № 2024680664 : заявл. 05.09.2024 : опубл. 18.09.2024 / З. П. Асауленко, Ю. А. Криволапов, Д. В. Гирдюк, В. К. Верендеев. – EDN GOBDTU.

24. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024682253 Российская Федерация. Программное обеспечение для вычисления тропности мегакариоцитов к костным балкам в трепанобиоптатах костного мозга : № 2024681272 : заявл. 10.09.2024 : опубл. 19.09.2024 / З. П. Асауленко, Ю. А. Криволапов, Д. В. Гирдюк, В. К. Верендеев. – EDN RIQEMX.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ph	филадельфийская хромосома
ПМФ	первичный миелофиброз
ЭТ	эссенциальная тромбоцитемия
<i>JAK2</i>	ген янус-киназы второго типа
<i>CALR</i>	ген кальретикулина
CD	клuster дифференцировки (Cluster of Differentiation)
IPSS	международная прогностическая шкала для первичного миелофиброза (International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis)
DIPSS	динамическая международная прогностическая шкала для первичного миелофиброза (Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis)
ROC-анализ	анализ рабочей характеристики приемника (Receiver Operating Characteristic)
AUC	площадь под кривой ROC (Area Under the Curve)
CO	стандартное отклонение