

СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРНИ ДАВОЛАШДА JAK2 ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ (ХОМИЛАДОР АЁЛЛАР ВА БОЛАЛАРДА)

Жахонов Азизбек Холмирзаевич

Альфраганус университети, Тошкент давлат тиббиёт университети

Маматкулова Дилрух Файзуллаевна

Болалар гематологияси онкологияси ва клиник иммунология маркази

Аннотация: Сурункали миелопролифератив касалликлар (СМПК) патогенези, айниқса JAK–STAT сигнал йўлининг роли ва JAK2 ген мутациялари шароитида беморларда кузатиладиган клиник ҳодисалар таҳлил қилинади. Хомиладор аёллар ва болаларда бу касалликларни даволаш мураккаблиги, JAK2 ингибиторларининг самараси, хавф-хатарлари ва хавфсизлик профилига оид илмий маълумотлар умумлаштирилган. Мақолада бу дориларнинг фармакодинамикаси, фармакокинетикаси, қўлланиш мезонлари, эҳтиёт чоралари ва клиник кузатувлар таҳлили қилинади. Хулоса сифатида хомиладорлар ва болаларда JAK2 ингибиторларидан фойдаланишнинг чекланиши, эҳтимолий альтернативалар ва келажақдаги тадқиқотлар учун йўналишлар кўрсатилган.

Калит сўзлар: СМПК, JAK2 ингибиторлари, хомиладорлик, болалар онкогематологияси, миелофиброз, полициемия вера, эссенциал тромбоцитемия, JAK–STAT, рюксолитиниб.

1. Кириш

Сурункали миелопролифератив касалликлар (СМПК) – гемопозининг клонал бузилиши билан кечувчи, сурункали прогрессия қилувчи ва қон ҳосил қилувчи тугунларнинг назоратсиз ўсиши билан тавсифланадиган касалликлар гуруҳидир. Уларнинг асосий турлари қуйидагилар:

- Полициемия вера (PV)
- Эссенциал тромбоцитемия (ET)
- Бирламчи миелофиброз (PMF)

Сўнгги ўн йилликларда ушбу касалликлар патогенезида JAK2 V617F мутациясининг роли исботлангани JAK2 ингибиторлари каби янги терапевтик воситаларни амалиётга киритишга замин яратди. Бироқ хомиладор аёллар ва болаларда ушбу дориларнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича маълумотлар чекланган.

2. Патофизиологияси

2.1. JAK–STAT сигнал йўли

JAK–STAT каскади гемопоэз, иммун жавоб ва ҳужайра пролиферациясини назорат қилувчи асосий механизмлардан биридир. Цитокинлар ёки ўсиш омиллари рецепторларга боғланганда, JAK киназалари фаоллашади ва STAT факторларини фосфориллаб, уларни ядро томон йўналтиради. Натижада пролиферация ва дифференцияцияни рағбатлантирувчи генлар экспрессияси ошади.

2.2. JAK2 мутациялари

СМПКнинг 90–95% PV, 50–60% ET ва PMF ҳолларида **JAK2 V617F** мутацияси учрайди. Бу мутация:

- JAK2 киназанинг доимий фаоллашувига,
- Ҳужайра пролиферациясининг назоратдан чиқишига,
- Миелоид линия ҳужайраларининг ортиқча ишлаб чиқарилишига,
- Марров фиброзининг кучайишига,
- Тромбозлар хавфининг ошишига олиб келади.

2.3. Хомиладорликда патофизиология

Хомиладорлик даврида физиологик гиперкоагуляция ва қон ҳажмининг орттирилиши СМПКдаги тромбоз ва гемостаз бузилишларини янада кучайтиради. Шунинг учун терапия танлашда эҳтиёт бўлиш талаб этилади.

2.4. Болаларда патофизиология

Болаларда СМПК кам учрайди, аммо:

- Генетик омиллар,
- Конгенитал миелопролифератив синдромлар,
- Кальретикулин (CALR) ёки MPL мутациялари триггер бўлиши мумкин.

JAK2 мутациялари болаларда катталарга нисбатан камроқ учрайди.

3. СМПКда JAK2 ингибиторларининг роли

3.1. JAK2 ингибиторлари

Амалиётда қўлланилаётган асосий препаратлар:

- **Рюксолитиниб (Ruxolitinib)** – JAK1/2 ингибитори
- **Федратиниб (Fedratinib)** – селектив JAK2 ингибитори
- **Пакритиниб, Момелитиниб** – янги авлод препаратлари

Улар асосан миелофиброз ва рефрактер PVда самарали.

3.2. Таъсир механизми

- Патологик фаоллашган JAK2 ни тўсиб қўяди.
- Миелоид линия ҳужайраларининг ортиқча пролиферациясини секинлаштиради.

- Сплено- ва гепатомегалияни камайтиради.
- Қон кўрсаткичларини барқарорлаштиради.
- Ситокинларнинг патологик ўта фаоллигини камайтиради.

4. Хомиладор аёлларда JAK2 ингибиторлари

4.1. Хавфсизлик масалалари

Қатор тадқиқотларда JAK2 ингибиторлари плацентар барьердан ўта олиши аниқланган. Потенциал хавфлар:

- Эмбриотоксик таъсир
- Фетотоксик таъсир
- Гематопоезга салбий таъсир
- Тугма нуқсонлар хавфи (ҳайвонларда кузатилган)
- Плацентар перфузияни ўзгариши

Шунинг учун хомиладорликда JAK2 ингибиторлари тавсия этилмайди.

4.2. Хомиладорликка режалаштириш

Рюксолитиниб қабул қилаётган аёллар хомиладорликни камида 2 ойга кечиктириши керак. Даволаш жадвалида пролиферация ва тромбоз хавфини бошқариш кенгаши керак бўлади.

4.3. Хавфсиз терапевтик альтернативалар

Хомиладорлик даврида афзал:

- **Интерферон-α (peg-IFN-α)** – хавфсизлиги юқори, тератоген эмас
- **Ацетилсалицилат кислота (ASA)** паст дозада
- **Флеботомия (PVда)**
- **Гепарин (LMWH)** – тромбоз профилактикаси

4.4. Амалий тавсиялар

- JAK2 ингибиторлари туғилгунга қадар тўхтатилиши керак.
- Бемор гематолог ва акушер-наонатолог кўмагида кузатилиши лозим.

5. Болаларда JAK2 ингибиторлари

5.1. Педиатрияда қўлланиш хусусиятлари

Болаларда JAK2 ингибиторлари бўйича маълумот жуда чекланган. Бир нечта клиник кузатувларда рюксолитиниб PMF ёки резистент PV/ETда қўлланилган.

5.2. Самарадорлик

- Спленомегалия камайиши
- Симптомларни енгиллашиши
- Гемоглобин ва тромбоцитлар барқарорлашуви

5.3. Хавф-хатарлар

- Иммуносупрессия
- Анемия, тромбоцитопения
- Ўсишнинг секинлашиши эҳтимоли
- Инфекцияларга мойиллик

Шунинг учун фақат оғир, резистент ҳолларда қайд этилади.

5.4. Альтернатив терапия

- Интерферон- α
- Гидроксирея (эхтиёт билан)
- Симптоматик даволаш

6. Клиник кузатувлар ва тадқиқотлар

6.1. Хомиладорларда

Рюксолитиниб ва федратиниб бўйича хомиладорлик даврида аниқ клиник тадқиқотлар мавжуд эмас, чунки этик жиҳатдан ўтказилиши мумкин эмас. Ҳайвонларда:

- Эмбрио- леталлик
- Тугма нуқсонлар
- Охирги триместрда ўсишнинг секинлашуви каби жиҳатлар қайд этилган.

6.2. Болаларда

Охирги йилларда 20–40 бола қамраб олган кичик тадқиқотлар:

- Рюксолитиниб симптомларни камайтирган
 - Марров фиброзида фиброз даражаси пасайиши кузатилган
- Бироқ хавфсизлик профили катталарга нисбатан аниқ эмас.

7. Муҳокама

7.1. Хомиладорликда JAK2 ингибиторларини нега ишлатиб бўлмайди?

- Тератоген хавф
- Плацентар ўтиш
- Гематопоезга таъсир
- Моддалар алмашинувининг ўзгариши

7.2. Болаларда чеклов нима учун бор?

- Ўсиш-ривожланишга таъсири ўрганилмаган
- Узак муддатли хавфсизлик маълум эмас
- Дозалаш параметрлари катталарникидан фарқ қилади

8. Хулоса

JAK2 ингибиторлари сурункали миелопролифератив касалликларнинг замонавий ва самарали даво усулларида бири ҳисобланади. Бироқ уларнинг хомиладор аёллар ва болаларда қўлланилиши катта хавф билан боғлиқ.

Хомиладорликда:

- JAK2 ингибиторлари тавсия этилмайди.
- Интерферон- α — биринчи танлов.
- Антикоагулянтлар ва флеботомия эҳтиёт назорат билан қўлланилади.

Болаларда:

- Фақат оғир, резистент ҳолларда эҳтиёт билан ишлатилади.
- Келажақда катта қўламли тадқиқотлар ўтказилиши зарур.

Ҳар икки гуруҳда ҳам JAK2 ингибиторлари эҳтиёт билан ва фақат юқори малакали мутахассислар назоратида қўлланилиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар (намунали)

1. Mesa RA, Verstovsek S, et al. *Ruxolitinib in myelofibrosis: long-term safety and efficacy*. Blood, 2019.
2. Tefferi A, Vannucchi AM. *JAK2 mutations and MPN pathogenesis*. Lancet Haematology, 2020.
3. Harrison CN, et al. *Management of MPNs in pregnancy*. British Journal of Haematology, 2018.
4. Mullally A, et al. *JAK–STAT pathway in hematologic malignancies*. Nature Reviews Cancer, 2021.
5. Gupta V, et al. *Pediatric myeloproliferative neoplasms*. Pediatr Blood Cancer, 2022.
6. Verstovsek S, et al. *Fedratinib therapy for MPNs*. J Clin Oncol, 2020.
7. Bose P, Verstovsek S. *JAK inhibitors: current use and future directions*. Clin Adv Hematol Oncol, 2021.