

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ Ph'-НЕГАТИВНИХ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ



Т. Ф. Любарець, І. М. Прокопенко,
С. В. Клименко, О. Ю. Міщенко

Адреса:

Любарець Тетяна Федорівна
Інститут клінічної радіології ДУ
«Національний науковий центр радіаційної
медицини НАМН України»,
03115, Київ, просп. Перемоги, 119–121
Тел.: (044) 452-01-48
E-mail: tliubarets@yahoo.com,
tliubarets@yandex.ru

Ключові слова: Ph'-негативні хронічні мієлопроліферативні захворювання, есенціальна тромбоцитемія, справжня поліцитемія, ідіопатичний мієлофіброз, гени, мутації, ангиогенез.

В огляді представлено сучасні погляди щодо механізмів розвитку, перебігу та діагностики Ph'-негативних хронічних мієлопроліферативних захворювань (ХМПЗ). Проаналізовано молекулярно-генетичні аспекти виникнення та існуючі класифікації таких варіантів ХМПЗ, як есенціальна тромбоцитемія, справжня поліцитемія, хронічний ідіопатичний мієлофіброз.

Хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМПЗ) — це група хвороб мієлоїдного походження, яка відповідно до класифікації ВООЗ (2001 р.) включає хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ), позитивну щодо Ph'-хромосоми, і так звані Ph'-негативні захворювання: хронічну нейтрофільну лейкемію, хронічну еозинофільну лейкемію/гіпереозинофільний синдром, есенціальну тромбоцитемію (ЕТ), справжню поліцитемію (СП), ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ) та некласифіковане мієлопроліферативне захворювання (Н-МПЗ) [1]. ЕТ, СП та ІМФ становлять основну частину захворювань у групі ХМПЗ. Вагається, що вищевказані захворювання зумовлені ураженням на рівні плюрипотентної стовбурової клітини з різним ступенем порушення до диференціювання того чи іншого паростка гемопоезу, об'єднані спільними патогенетичними механізмами, у тому числі мутацією *JAK2*^{V617F}.

Характерною ознакою ЕТ є збільшення кількості мегакаріоцитів (МГКЦ) у кістковому мозку (КМ), які мають широку цитоплазму та гіперсегментовані ядра [3]. У периферичній крові (ПК) виявляється значне зростання числа тромбоцитів (перевищують 450 Г/л, сягають до 1000–3000 Г/л), що підвищує ризик виникнення тромботичних та/або геморагічних ускладнень. Зміни мегакаріоцитарного паростка проявляються переважанням відносно частки гілобулярних форм МГКЦ, морфологічними змінами тромбоцитів (гігантські, мікро- та потворні форми), наслідком чого є функціональна неповноцінність останніх. Спленомегалія виявляється у невеликої кількості пацієнтів, гепатомегалія — ще рідше. Кількість лейкоцитів може бути помірно збільшена (до 10–20 Г/л), іноді відзначається зсув лейкоцитарної формули вліво. Анемія — звичайно помірна (гемоглобін у межах 90–120 г/л),

в ПК можуть зустрічатися нормобласти. Фіброз КМ має місце в 4% випадків.

Спленомегалія виявляється в 75% пацієнтів зі СП [3, 11]. Особливостями гемограми хворих на СП є тривале збереження нормоцитозу з нормохромією еритроцитів. Анізоцитоз та пойкилоцитоз з'являються пізніше, на стадії розвитку фіброзу КМ [3]. У 1/3 хворих на СП уже на момент діагностики має місце нейтрофільний лейкоцитоз (12–25 Г/л) з помірним зсувом формули вліво та збільшенням частки базофільних нейтрофілів. Кількість тромбоцитів зазвичай становить 450–800 Г/л, досить часто вони мають змінену форму.

Основним клінічним проявом ІМФ уже на момент встановлення діагнозу або протягом першого року захворювання є спленомегалія (97–100% хворих) та гепатомегалія (50–75% пацієнтів) [38, 3]. У ПК хворих на ІМФ кількість лейкоцитів знаходиться в межах норми або помірно збільшена за рахунок зрілих гранулоцитів. Зміни мегакаріоцитарного паростка в КМ при ІМФ зумовлюють значний тромбоцитоз, появу в ПК гігантських тромбоцитів. Досить характерними є зміни червоного паростка гемопоезу вже на ранніх стадіях розвитку захворювання: в мазках ПК виявляють ядромісні червоні клітини, дакріоцити, анізо- та пойкилоцитоз еритроцитів [16].

Для трепанобіоптатів пацієнтів із ХМПЗ характерним є наявність різного ступеня гіперплазії всіх трьох паростків кровотворення. Гранулоцитопоез представлений зрілими або дозріваючими клітинами. Поряд зі спільними рисами, відповідно до варіанта захворювання, існують відмінності за гістоморфологічними показниками трепанобіоптатів КМ. ІМФ характеризується вираженою проліферацією мегакаріоцитарного паростка, у вогнищах фіброзної тканини зустрічаються скупчення МГКЦ із гіперсегментованими

гігантськими ядрами, до 30% клітин мають дегенеративні ознаки (пікноз, деформація ядер). Поряд з вогнищами мегакаріоцитарної гіперплазії виявляються ділянки ретикулінового фіброзу, часто зустрічається дифузне розростання ретикулярних клітин КМ. У розгорнутій стадії захворювання розвивається колагеновий грубоволокнистий фіброз, остеосклероз зі звуженням міжтрабекулярного простору, притаманний термінальній стадії захворювання [2–4]. Для СП характерним є виповнення міжбалкового простору трьохпаростковим проліфератом, слабкі ознаки ретикулінового та вогнищового колагенового фіброзу можуть з'являтися лише на останній, фібротичній стадії захворювання. Остеосклероз для СП не характерний [3].

Особливостями гістоморфологічної картини трепанобіоптатів КМ при ЕТ є збільшення абсолютної популяції МГКЦ із переважанням їх мікроформ. Розвиток периостального та перифокального ретикулінового фіброзу навколо вогнищевих скупчень МГКЦ спостерігається у розгорнутій та термінальній стадіях захворювання. Звуження міжтрабекулярного простору не спостерігається, остеосклероз не характерний або розвивається в термінальній стадії захворювання.

У патогенезі ХМПЗ провідна роль належить мутаціям тирозинкіназ та цитокінових рецепторів. Мутація тирозинкінази *JAK2* (*JAK2*^{617F}) при ІМФ та ряді інших Ph⁻-негативних ХМПЗ (ЕТ, СП) була виявлена в 2005 р. [15, 21, 25]. На теперішній час це молекулярне порушення діагностують у 50–90% хворих на Ph⁻-негативні ХМПЗ.

Кіназа *JAK2* є однією з чотирьох Janus-кіназ. Назва Janus походить від імені одного з богів в римській міфології — Януса-дволикого (Janus bifrons) і відповідає терміну «інші неправильні кінази», оскільки вони мають 2 гомологічні, одночасно функціонуючі домени. *JAK2* містить каталітично активну ділянку (*JH1*) та каталітично неактивну псевдокіназну ділянку (*JH2*), яка має аутоінгібіторну функцію та пригнічує кіназну активність *JH1* та кінази *JAK2* в цілому [17]. Мутація *JAK2*^{617F} [15, 17, 25, 40, 45] виникає внаслідок заміни нуклеотиду гуаніну на тимін, що призводить до синтезу амінокислоти фенілаланіну замість валіну в положенні 617 *JH2* ділянки [10].

Сигнальний шлях JAK/STAT [7, 42, 44] відіграє центральну роль в передачі сигналів від рецепторів гемопетичних факторів росту та цитокінів. *JAK2* передає сигнали гомодимерним рецепторам 1-го типу (рецептор еритропоетину (ЕПО-рецептор)), рецепторам гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора (Г-КСФ) та гена *MPL*, гетеромерним рецепторам 1-го, 2-го типу (рецептор інтерлейкіну (ІЛ-3)), рецептор

γ-інтерферону (ІФН) [7]. Приєднання цитокіну до відповідного рецептора індукуює трансфосфорилування двох *JAK2* протеїнів. Потім *JAK2* фосфорилує тирозинові залишки рецептора, а також фосфатидилінозитол-3 кіназу (PI3K), RAS та STAT5. Активовані молекули STAT проникають в ядро, де діють як фактори транскрипції, сприяючи активації або інгібіції відповідних генів, які є мішенями для факторів росту та цитокінів. Ці низхідні сигнали регулюють проліферацію клітин, їх диференціювання та апоптоз.

Дія *JAK2*^{617F}-кінази направлена переважно на еритроїдні, мегакаріоцитарні та гранулоцитарні клітини, що експресують рецептори 1-го типу. Регулюючи клітинний цикл, диференціювання клітин та протидіючи апоптозу, незалежно від впливу цитокінів, *JAK2*^{617F} відіграє роль в проходженні фаз G₁/S кровотворними клітинами [43]. Антиапоптозичний ефект *JAK2*^{617F} зумовлений гіперекспресією BCL_x як наслідком активації STAT5 [9] та зменшення частки клітин, які гинуть шляхом рецептор-опосередкованого апоптозу [42].

Суттєва роль в патогенезі ХМПЗ належить мутаціям гена *MPL*. Встановлено, що мутації гена *MPL* та рецептора Г-КСФ можуть призводити до активації сигнального шляху *JAK2*/STAT5, подібно до дії кінази *JAK2*^{617F} [12, 19, 31, 33, 36]. Мутація *MPL*^{W515L} виявляється в 5,5% хворих на ІМФ [30] і є виключно сприятливою для еволюції МГКЦ, на протилегу від мутації *JAK2*^{617F} [23].

Ангіогенез також є спільним патогенетичним механізмом виникнення ХМПЗ [8, 29]. Цей процес характеризується формуванням нових судин в тканинах і має місце під час ембріогенезу внаслідок травматизації тканин, а також при виникненні та проліферації пухлин. Молекулярні індуктори ангіогенезу (васкулярний ендотеліальний фактор росту — *VEGF*) продукуються злоякісно трансформованими мієломоноцитарними комітованими попередниками і є дифузним інтегральним сигналом для стимуляції лейкоцитозу змінених клітин-попередників [29]. Поліфункціональні специфічні рецептори для *VEGF* виявлені на поверхні ендотеліальних клітин, гемопоетичних стовбурових клітин, МГКЦ та тромбоцитів. При приєднанні *VEGF* до клітини задіяні 2 типи рецепторів: *VEGFR-1* (Flt-1) та *VEGFR-2*. Дані літератури свідчать про активацію гена *VEGF* мутантним *p53*, який набуває властивостей онкогена. Мутації останнього належать до домінуючих, в нормі для «дикого» (нормального) *p53* такі властивості не характерні.

В індукції ХМПЗ суттєву роль відіграють *Ras*-онкогени. *Ras*-протеїни знаходяться в центрі внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що передають

інформацію від рецепторів, активованих факторами росту, всередину клітини та ініціюють включення генів і синтез відповідних протеїнів — індукторів диспластичних змін. Повноцінне функціонування *Ras*-онкогенів (*N-Ras*, *H-Ras* і *K-Ras*) в клітині забезпечують специфічні ензими — фарнезилтрансферази [5, 24, 30, 34, 35].

Важливе значення в розвитку ХМПЗ належить інактивації генів-супресорів пухлин шляхом мутацій, транслокацій або їх втрати. Доведено, що транскрипційне «мовчання» генів-супресорів пухлин може бути спричинене їх патологічним метилюванням у промоторному регіоні [32]. На пізніх стадіях ХМПЗ виявляється метилювання *p15*^{INK4B}, *p16*^{INK4A} та рецептора β-ретиноевої кислоти [18, 22]. Ген *p15* є регулятором клітинного циклу та синтезує білок — інгібітор циклін-залежного кіназ (cyclin-dependent kinase — CDK) 4 та 6, експресія яких знижується під впливом трансформуючого фактора росту β. Гіперметилювання гена *p15* корелює зі збільшенням кількості бластних клітин та прогресією захворювання [22].

Притаманні ХМПЗ фібротичні зміни КМ виникають внаслідок неефективного мегакаріоцитопоезу. Важливу роль у цьому процесі відіграють гени рецепторів тромбоцитарного фактора росту — альфа (*α*(*PDGFRA*)) та бета (*β*(*PDGFRB*)), плейотропний трансформуючий фактор росту β1 (TGF-β1 — transforming growth factor β1) та ген рецептора-1 фактора росту фібробластів (*FGFR1*). У підвищеній кількості цитокіни TGF-β1 та PDGFRB продукуються при клональній проліферації МГКЦ або моноцитів, в якій бере участь ядерний фактор росту В каппа (NF-κB) [13, 20], а також під впливом інтерлейкінів (ІЛ-3 та ІЛ-6). Обидва цитокіни (PDGFRB та TGF-β1) індукують мітотичну активність фібробластів та стимулюють ангіогенез [38].

Перебіг ХМПЗ включає 3 стадії: початкову, розгорнуту (виражені клінічні прояви) та термінальну, яка характеризується вираженим цитопенічним синдромом (ІМФ, СП) та/або розвитком бластної кризи (ІМФ, Н-МПЗ) [3, 6, 41]. Стадіювання ІМФ визначається за К.М. Абдулкадіровим (1983 р.), який визначив 3 стадії захворювання, та D.J. Thiele et al. (1999 р.), які додатково виділили префібротичну стадію ІМФ. Для діагностики ІМФ використовують:

- клініко-гематологічні критерії:

А) відсутність попередніх та супутніх захворювань, які зумовлюють розвиток вторинного фіброзу КМ;

В) спленомегалія, що визначається при пальпації, або розміри селезінки перевищують 11 см за даними ультразвукового дослідження чи комп'ютерної томографії;

С) тромбоцитемія (кількість тромбоцитів — понад 400 Г/л);

Д) анемія (гемоглобін нижчий 120 г/л);

Е) наявність лейко-еритробластичної картини крові та/або краплеподібних еритроцитів;

- гістоморфологічні критерії:

Ф) мегакаріоцитарна та гранулоцитарна проліферація, аномальне кластероутворення та збільшення кількості гігантських МГКЦ з полілобулярними ядрами та порушенням дозрівання ядер та цитоплазми;

Ф1) мегакаріоцитарна проліферація в КМ, ретикуліновий фіброз відсутній;

Ф2) помірно виражений ретикуліновий фіброз;

Ф3) висока щільність ретикулінових та наявність грубих колагенових волокон;

Ф4) остеосклероз, ендоліфтне утворення кісткової тканини.

Стадії ІМФ визначаються відповідно до вищевказаних критеріїв:

- префібротична (гіперклітинна) — А+В+С+D+F1 (клінічно подібна до ЕТ);
- стадія I — А+В+С+D+F2 (характеризує початковий, «ранній» ІМФ);
- стадія II — А+В+С+D+F3 (розгорнута, або стадія маніфестації ІМФ);
- стадія III — А+В+С+D+F3+(F4) (термінальна стадія з остеосклеротичними або остеомієлосклеротичними змінами та/або бластною кризою).

Встановлення діагнозу СП проводиться відповідно до рекомендацій Національної дослідницької групи з СП, які включають великі та малі критерії [3].

Великі критерії:

А1 — збільшення об'єму циркулюючих еритроцитів, який визначається за допомогою ⁵¹Cr, більш ніж на 25%;

А2 — відсутність причин для вторинного еритроцитозу;

А3 — селезінка, яка пальпується;

А4 — маркери клональності (на даний час ще не застосовуються).

Малі критерії:

В1 — тромбоцитоз понад 400 Г/л;

В2 — нейтрофільний лейкоцитоз понад 10 Г/л;

В3 — збільшення селезінки за даними інструментальних обстежень;

В4 — знижений рівень еритропоєтину або типовий характер бурст-утворюючих одиниць.

Встановлення діагнозу СП базувалося на наявності критеріїв: А1 в поєднанні з А2 та А3 або А1 в поєднанні з А2 і будь-якими іншими критеріями з категорії В.

У 2006–2007 рр. ряд дослідників [6, 11, 12] рекомендували нові класифікаційні схеми з урахуванням наявних мутацій гена *JAK2* та інших мутацій. А. Tefferi [39] запропонував «напівмолекулярну» класифікацію ХМПЗ (табл. 1).

У 2006 р. Європейська група з вивчення ХМПЗ запропонувала оновлені

критерії діагностики, класифікації та стадіювання Ph⁻-негативних захворювань мієлоїдної природи [28]. Критерії включали ранню стадію ХМПЗ і диференціювання ЕТ, СП та префібротичної стадії ІМФ з урахуванням гетерогенності цих захворювань в клінічному та діагностичному аспектах. Було виділено *JAK2*^{V617F}-негативну та *JAK2*^{V617F}-позитивну ЕТ. Остання характеризується суттєво вищими рівнями гемоглобіну, гематокриту, більшою кількістю нейтрофілів ПК та клітинністю КМ у поєднанні з нижчим рівнем еритропоєтину та сироваткового феритину порівняно з першою формою. Запропоновані додаткові критерії діагностики (наявність мутації *JAK2*^{V617F} та її підваріантів, рівень сироваткового еритропоєтину) дозволяють диференціювати на ранніх стадіях ЕТ, ІМФ та СП.

Низка інших доповнень до існуючих класифікацій [14, 26, 27] надала змогу

експертами ВООЗ [37, 39] створити нову класифікацію Ph⁻-негативних ХМПЗ (2008) (табл. 2, 3).

Виключення діагнозу СП базується на визначенні рівня гемоглобіну та гематокриту, зміни кількості червоних клітин ПК не є обов'язковими. Важливе значення має визначення сироваткового феритину для обмеження ускладнень терапії препаратами заліза. Для виключення діагнозу ІМФ потрібно встановити відсутність фіброзу, лейко/еритробластозу в ПК, типових гістологічних змін, характерних для ІМФ. Переглянуті критерії ВООЗ для ІМФ наведено в табл. 3.

Відповідно до нових критеріїв ІМФ зміни мегакаріоцитарного паростка характеризуються аберантністю ядерно-/цитоплазматичного співвідношення та гіперхроматозом, наявністю гіперлобулярних ядер МГКЦ. Виключаються причини вторинного фіброзу внаслідок наявності інфекційних процесів, аутоімунних захворювань

Таблиця 1. «Напівмолекулярна» класифікація ХМПЗ

Класичні ХМПЗ	Атипові ХМПЗ
<i>BCR/ABL</i> -позитивна ХМЛ	Хронічна мієломоноцитарна лейкемія Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія (з рідкісними мутаціями <i>PTP11</i> , <i>NF1</i> , <i>RAS</i>)
<i>BCR/ABL</i> -негативна ХМЛ	Хронічна нейтрофільна лейкемія (~20% <i>JAK2</i> ^{V617F+}) Хронічна еозинофільна лейкемія
Справжня поліцитемія (~90% <i>JAK2</i> ^{V617F+})	ХМПЗ <i>PDGFRA</i> -реаранжування (<i>FIP1L1 PDGFRA</i>)
Есенціальна тромбоцитемія (~50% <i>JAK2</i> ^{V617F+})	<i>PDGFRB</i> -реаранжування (<i>TEL/ETV6 PDGFRA</i>) <i>FGFR1</i> -реаранжування (<i>ZNF198/FIM/RAMP/FGFR1</i>) або 8p11 мієлопроліферативний синдром
Ідіопатичний мієлофіброз (~50% <i>JAK2</i> ^{V617F+})	Молекулярно неідентифіковані ХМПЗ: гіпереозинофільний синдром, хронічна базофільна лейкемія Системний мастоцитоз <i>PDGFRA</i> -реаранжування (<i>FIP1L1 PDGFRA</i>) <i>KIT</i> -мутація (<i>KITD816V</i>) молекулярно неідентифікований
	Некласифіковані ХМПЗ (~20% <i>JAK2</i> ^{V617F+}) Змішані/перехрестні мієлодиспластичний синдром/ХМПЗ ХМЛ-подібні, <i>BCR/ABL</i> -негативні

Таблиця 2. Переглянуті критерії ВООЗ для есенціальної тромбоцитемії

Критерії діагностики ЕТ*
1 Постійний рівень тромбоцитів вищий 450 Г/л
2 Кістково-мозкова біопсія виявляє головним чином збільшення клітин мегакаріоцитарного паростка зі значним переважанням зрілих МГКЦ при інших незмінених показниках
3 Не визначені критерії ВООЗ, необхідні для верифікації СП, ІМФ, ХМЛ, мієлодиспластичного синдрому та інших мієлоїдних неоплазій
4 Виявлення маркера <i>JAK2</i> ^{V617F} або іншого клонального маркера або за відсутності маркера — брак причин для реактивного тромбоцитозу

Примітка. * — діагноз ЕТ встановлюють за наявності всіх 4 критеріїв.

Таблиця 3. Переглянуті критерії ВООЗ для ідіопатичного мієлофіброзу

Критерії діагностики ІМФ
1 Наявність мегакаріоцитарної проліферації та атипії, що зазвичай супроводжується ретикулярним і/або колагеновим фіброзом, або за його відсутності — суттєвим ретикуліновим фіброзом. Зміни мегакаріоцитопоезу мають супроводжуватися швидким збільшенням клітинності КМ із розширенням гранулоцитопоезу та звуженням еритропоєзу (префібротична стадія хвороби)
2 Не виявляються критерії ВООЗ для СП, ЕТ, мієлодиспластичного синдрому або інших мієлоїдних неоплазій
3 Виявлення маркера <i>JAK2</i> ^{V617F} або інших клональних маркерів або за відсутності клональних маркерів — брак даних щодо вторинного характеру фіброзу КМ

Малі критерії

1 Лейко-еритробластоз
2 Підвищення рівня сироваткової лактатдегідрогенази
3 Анемія
4 Пальпаторно визначена спленомегалія

Примітка. * — діагноз ІМФ встановлюють за наявності 3 головних і 2 малих критеріїв.

або інших хронічних запалень, лімфопрولیферативних захворювань, метастатичного ураження, токсичної (хронічної) мієлопатії. Рівень гемоглобіну та розміри селезінки відриваються від норми.

Очевидно, що існуючі класифікаційні системи ХМПЗ потребують подальшого вдосконалення. Однак з урахуванням всього вищенаведеного можна стверджувати, що розуміння патогенезу та діагностики даної групи захворювань на сьогодні досягло якісно нового рівня. Поглиблення існуючих знань щодо становлення та перебігу ХМПЗ сприятиме впровадженню в гематологічну практику таргетної терапії і, як наслідок, покращенню якості та подовженню життя цієї категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А., Абраменко И.В. (2001) Классификация Всемирной организации здравоохранения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. Семинары по гематологии, К., 8. 35 с.
2. Любарець Т.Ф. (2010) Закономірності формування хронічних мієлопроліферативних захворювань та мієлодиспластичного синдрому в опромінених осіб у віддаленому періоді після аварії на Чорнобильській АЕС. удосконалення діагностики та тактики лікування: Автореф. дис. д-ра мед. наук: Київ, 38 с.
3. Онкология (2008) / Под ред. Д. Касчиано. М.: Практика: 673–696.
4. Прокопенко І.М. (2008) Особливості мегакариоцитарного паростка гемопоєзу у хворих на мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Дис. кандидата мед. наук: Київ, 188 с.
5. Blum R., Cox A.D., Kloog Y. (2008) Inhibitors of chronically active ras: potential for treatment of human malignancies. Recent Patents Anticancer Drug Discov., 3: 31–37.
6. Campbell P.J., Green A.R. (2006) The myeloproliferative disorders. New Engl. Med. J., 355: 2452–2460.
7. Capello D., Deambrogi C., Rossi D. (2008) Epigenetic inactivation of suppressors of cytokine signalling in Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. Br. J. Haematol., 141: 504–511.
8. Fayette J., Soria J.C., Armand J.P. (2005) Use of angiogenesis inhibitors in tumour treatment. European J. Cancer., 41: 1109–1116.
9. Gaikwad A., Orchal J.T. (2007) Study of two tyrosine kinase inhibitors on growth and signal transduction in polycythemia vera. Exp. Hematol., 35: 1647–1656.
10. Green A., Campbell P., Scott L. (2005) JAK2 V617F mutation identifies a biologically distinct subtype of essential thrombocythemia which resembles polycythemia vera. Program and abstracts of the 2005 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Abstr. 253.
11. Haferlach T., Bacher U., Kern W. (2007) Diagnostic algorithm in chronic myeloproliferative diseases (CMPD). Med. Klin., 102(9): 770–777.
12. Harir N., Pecquet C., Kerényi M. (2007) Constitutive activation of Stat5 promotes its cytoplasmic localization and association with PI3-kinase in myeloid leukemias. Blood., 109: 1678–1686.
13. Hookham M.B., Elliott J., Suesmuth Y. (2007) The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3. Blood., 109: 4924–4929.
14. Hussein K., Bock O., Kreipe H. (2007) Histological and molecular classification of chronic myeloproliferative disorders in the age of JAK2: persistence of old questions despite new answers. Pathobiol., 74 (2): 72–80.
15. James C., Ugo V., Le Couédic J.-P. (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature., 434: 1144–1148.
16. James C., Kreil S., Zoi K. (2005) A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. Trends. Mol. Med., 11: 546–554.
17. Jones A.V., Kreil S., Zoi R. (2005) Widespread occurrence of the JAK2 V617 mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood., 106: 2162–2168.
18. Jost E., de O'N., Dahl E. et al. (2007) Epigenetic alterations complement mutation of JAK2 tyrosine kinase in patients with BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. Leukemia, 21: 505–510.
19. Kiladjan J.J., Cervantes F., Leebeek F.W.G. et al. (2008) The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood., 111: 4922–4929.
20. Komura E., Tonetti C., Penard-Lacronique V. et al. (2005) Role for the nuclear factor kappa B factor in transforming growth factor-beta1 production in idiopathic myelofibrosis: possible relationship with FK506 binding protein 51 overexpression. Cancer Res., 65: 3281–3289.
21. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. (2005) A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N. Eng. J. Med., 352: 1779–1790.
22. Kumagai T., Tefferi A., Jones L. et al. (2005) Methylation analysis of the cell cycle control genes in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Leuk. Res., 29: 511–515.
23. Lasho T.L., Pardanani A., McClure R.F. et al. (2006) Concurrent MPL515 and JAK2V617F mutations in myelofibrosis. Br. J. Haematol., 135: 683–687.
24. Lauchle J.O., Braun B.S., Loh M.L. et al. (2006) Inherited predispositions and hyperactive Ras in myeloid leukemogenesis. Pediatr. Blood Cancer, 46: 579–585.
25. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. (2005) Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell., 7: 387–397.
26. Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F. et al. (2007) Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). Leuk. Res., 31(6): 737–740.
27. Mesa R.A. (2007) Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. Hematology, 93: 355–362.
28. Michels J.J., De Raevé H., Berneman Z. et al. (2006) The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. Semin. Thromb. Hemost., 32: 307–340.
29. Ni H.H., Barosi G., Hoffman R. (2006) Quantitative evaluation of bone marrow angiogenesis in idiopathic myelofibrosis. Am. J. Clin. Pathol., 126: 241–247.
30. Knauf J.A., Ouyang B., Knudsen E.S. et al. (2006) Oncogenic RAS induces accelerated transition through G₂/M and promotes defects in the G₂ DNA damage and mitotic spindle checkpoints. J. Biol. Chem., Vol. 281: 3800–3809.
31. Pardanani A.D., Levine R.L., Lasho T. et al. (2006) MPL515 mutation in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. Blood., Vol. 108: 3472–3476.
32. Passamonti F., Rumi E., Pietra D. et al. (2006) Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34⁺ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. Blood., 107: 3676–3682.
33. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. (2006) MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Biol. Med., 3: 270.
34. Schubbert S., Bollag G., Lyubynska N. et al. (2007) Biochemical and functional characterization of germ line KRAS mutations. Mol. Cell. Biol., 27: 7765–7770.
35. Smith R.A., Dumas J., Adnane L. et al. (2006) Recent advances in the research and development of RAF kinase inhibitors. Curr. Top. Med. Chem., 6(6): 1071–1089.
36. Staerk J., Lacout C., Sato T. et al. (2006) An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction presents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. Blood., 107: 1864–1871.
37. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. (2007) Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an international expert panel. Blood., 110(4): 1092–1097.
38. Tefferi A. (2005) Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J. Clin. Oncol., 23: 8520–8530.
39. Tefferi A. (2006) Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F. Hematology, 92: 674–677.
40. Theocharides A., Boissinot M., Girodon F. et al. (2007) Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. Blood., 110: 375–379.
41. Vannucchi A.M., Masala G., Antonioli E. et al. (2009) Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 18: 2068–2073.
42. Villeval J.L., James C., Pisani D.F. et al. (2006) New insights into the pathogenesis of JAK2V617F-positive myeloproliferative disorders and consequences for the management of patients. Semin. Thromb. Hemost., 32: 341–351.
43. Walz C., Crowley B.J., Hudon H.E. et al. (2006) Activated Jak2 with the V617F point mutation promotes G₁/S phase transition. J. Biol. Chem., 281: 18177–18183.
44. Xing S., Wanting T.H., Zhao W. et al. (2008) Transgenic expression of JAK2V617F causes myeloproliferative disorders in mice. Blood., 111: 5109–5117.
45. Xu X., Zhang Q., Luo J. et al. (2005) JAK2^{V617F}: prevalence in a large Chinese hospital population. J. Biol. Chem., 280: 22788–22792.

Современные аспекты патогенеза и диагностики Ph⁻-негативных хронических миелолиферативных заболеваний

Т.Ф. Любарец, И.Н. Прокопенко, С.В. Клименко, О.Ю. Мищенко
 ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

Резюме. В обзоре представлены современные взгляды на механизмы развития, течения и диагностики Ph⁻-негативных хронических миелолиферативных заболеваний (ХМПЗ). Анализируются молекулярно-генетические аспекты возникновения и существующие классификации таких вариантов ХМПЗ, как эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, хронический идиопатический миелофиброз.

Ключевые слова: Ph⁻-негативные хронические миелолиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз, гены, мутации, ангиогенез.

Modern aspects of pathogenesis and diagnosing of Ph⁻-negative chronic myeloproliferative disorders

T.F. Liubarets, I.M. Prokopenko, S.V. Klymenko, O.I. Mischenyuk
 SI «National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv

Summary. Modern views on inducing mechanisms, clinical courses and diagnosing of Ph⁻-negative chronic myeloproliferative disorders (CMPD) are presented. Molecular, genetic aspects of origin and existing classifications such variants of CMPD as essential thrombocythemia, polycythemia vera, chronic idiopathic myelofibrosis are analysed.

Key words: Ph⁻-negative chronic myeloproliferative disorders, essential thrombocytaemia, polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis, genes, mutations, angiogenesis.