

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



ЈАК2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных

И.А. Ольховский^{1,2}, Ю.Г. Гарбер³, А.С. Горбенко¹, М.А. Столяр^{1,2},
О.М. Миллер³, Е.С. Костина³, Ю.Ю. Комаровский¹, В.В. Потылицина³

¹ Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, д. 50/45;

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, д. 50;

³ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Для контактов: Игорь Алексеевич Ольховский, e-mail: krashemcenter@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценка распространенности и патогенетической роли соматической мутации V617F JAK2 у беременных.

Материалы и методы. Работа представляет собой неинтервенционное исследование, выполненное в рамках рутинной практики. В исследование включены 1532 образца венозной крови беременных, обратившихся за медицинской помощью в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Использовались остатки крови после выполнения рутинных лабораторных тестов. После стандартного гематологического исследования образцов крови проводилась процедура их пулирования, обеспечивающая равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул включал по 7 отдельных образцов крови. Остающиеся после пулирования образцы замораживали и хранили при –20 °С до окончания тестирования пулов. Выявление мутации V617F JAK2 выполняли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Среди обследованного контингента выявлено 6 (0,4%) беременных с мутацией V617F JAK2. Три женщины с мутацией до поступления страдали от бесплодия (4, 5 и 10 лет), у двоих в анамнезе отмечались повторные потери плода в I триместре беременности. Женщины с выявленной мутацией не имели сопутствующих генетических полиморфизмов склонности к тромбофилии (факторы FII, FV), а также отклонений в рутинных коагулологических показателях. Анализ медицинских записей показал, что у двух женщин с выявленной мутацией регистрировалась гестационная гипертензия, у одной развилась клиническая картина преэклампсии, еще у одной из женщин с максимальным уровнем нагрузки мутантного аллеля в анамнезе имел место острый лимфобластный лейкоз с последующей стойкой ремиссией.

Заключение. Включение теста выявления мутации V617F JAK2 в меню лабораторных исследований может способствовать своевременному выявлению повышенного риска патологии беременности, а также своевременной диагностике онкогематологических заболеваний.

Ключевые слова: патология беременности, соматическая мутация V617F JAK2, клональный гемопоэз неопределенного потенциала

Статья поступила: 09.07.2019; в доработанном виде: 02.08.2019; принята к печати: 15.08.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование: бюджет проекта НИР Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и МИП «Формула гена». В работе было также использовано оборудование ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Ольховский И.А., Гарбер Ю.Г., Горбенко А.С., Столяр М.А., Миллер О.М., Костина Е.С., Комаровский Ю.Ю., Потылицина В.В. JAK2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):204–210. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210.

JAK2V617F-positive clonal hematopoiesis of indeterminate potential in pregnant women

Igor A. Olkhovskiy^{1,2}, Julia G. Garber³, Aleksey S. Gorbenko¹, Marina A. Stolyar^{1,2}, Olga M. Miller³, Ekaterina S. Kostina³, Yuriy Yu. Komarovskiy¹, Victoria V. Potilitsina³

¹ Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation; 50/45 Akademgorodok, Krasnoyarsk 660036, Russia;

² Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences»; 50 Akademgorodok, Krasnoyarsk 660036, Russia;

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2a Academician Kirenskogo St., Krasnoyarsk 660074, Russia;

Corresponding author: Igor A. Olkhovskiy, e-mail: krashemcenter@mail.ru

Abstract

Aim: to assess the prevalence of V617F somatic mutation of the JAK2 gene in pregnant women.

Materials and methods. This non-interventional study was performed in the framework of routine clinical practice and included 1532 samples of venous blood from pregnant women who applied for medical assistance at Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare. We used blood samples left after all routine laboratory tests had been done. These leftovers were pooled in the way that ensured an equal ratio of nucleated cells. Each pool contained 7 separate blood samples. The unused samples that remained after the pooling were frozen and stored at –20 °C until the end of entire testing procedure. The V617F JAK2 mutation was detected by the real-time allele-specific polymerase chain reaction test.

Results. Among the examined pregnant women, 6 (0.4 %) were identified as carriers of V617F JAK2 mutation. Three women with this mutation suffered from infertility for 4, 5, and 10 years; two of them had repeated miscarriages in the first trimester of pregnancy. The 6 women – carriers of this mutations had no concomitant genetic polymorphisms typical of thrombophilia (factors FII, FV), and no abnormal coagulation characteristics. Analysis of their medical records showed that in the past, two of these women had gestational hypertension, one developed a clinical picture of preeclampsia, and another one (with the maximum presence of the mutant allele) had a history of acute lymphoblastic leukemia followed by stable remission.

Conclusion. The routine laboratory detection of the V617F JAK2 mutation can facilitate timely identification of the increased risk of pregnancy pathology, as well as timely diagnosis of hematological cancer.

Key words: pregnancy pathology, JAK2 V617F somatic mutation, clonal hematopoiesis of indeterminate potential

Received: 09.07.2019; **in the revised form:** 02.08.2019; **accepted:** 15.08.2019.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding: the project was funded from the regular research budget of the Krasnoyarsk branch of the Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation and from «Formula Gene» SIE. The equipment of the Siberian Federal University was used in this study.

Authors contributed equally to this article.

For citation: Olkhovskiy I.A., Garber J.G., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Miller O.M., Kostina E.S., Komarovskiy Yu.Yu., Potilitsina V.V. JAK2V617F-positive clonal hemopoiesis of indeterminate potential in pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):204–210. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210.

Введение / Introduction

Клональный гемопоэз – процесс, при котором соматические мутации в кроветворных клетках приводят к накоплению в циркулирующей крови однородной субпопуляции клеточных элементов. В случае, когда потомки генетически измененной кроветворной клетки достигают высокодифференцированной стадии, клональный характер гемопоэза может сохраняться в течение многих лет у практически здоровых людей, что позволило обозначить это явление как «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) или сокращенно CHIP [1, 2]. Это явление практически отсутствует у детей, но прогрессивно увеличивается с возрастом. Соматические мутации, обуславливающие CHIP, ассоциированы с высоким риском лейкозной трансформации и сосудистыми тромбозами. Одной из наиболее частых мутаций в миелоидных клетках является мутация V617F янус-киназы 2 (JAK2), активирующая «JAK2-STAT сигнальный каскад», независимо от рецепторного взаимодействия с цитокинами или факторами роста. Известно, что данная мутация во многом обуславливает развитие хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований и миелодиспластического синдрома [3, 4]. Как правило, эти заболевания характерны для лиц старше 40 лет. Однако с увеличением возраста рожениц повышается также и доля тромботических осложнений беременности, обусловленных миелопролиферативными заболеваниями [5]. Вопросы ведения беременности при клинически выраженных миелопролиферативных новообразованиях детально разбираются в ряде отечественных [6, 7] и зарубежных [8, 9] обзорах. Вместе с тем не связанное с гематологическими проявлениями носительство V617F JAK2 (феномен CHIP) у беременных ранее целенаправленно не изучалось, хотя уже во многих работах показана ассоциация JAK2V617F-позитивного CHIP с сердечно-сосудистой патологией [1, 2, 10], артериальной гипертензией [11], с ишемическими инсультами [12, 13] и тромбозами абдоминальных вен [14].

Цель исследования: оценка распространенности и патогенетической роли соматической мутации V617F JAK2 у беременных.

Материалы и методы / Materials and methods

Для выявления распространенности мутации V617F JAK2 среди беременных, направленных для оказания медицинской помощи в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», использовали описанную ранее методику тестирования пулированных проб крови [15]. В исследование были включены 1532 образцов венозной крови пациенток.

Поскольку данное исследование имело эпидемиологические цели, сбор и обработку персональных данных не проводили. Работа представляла собой анонимное неинтервенционное исследование: в

рамках стандартной медицинской практики выполняли анализ распространенности соматической мутации в циркулирующих клетках крови на уровне «клинически неопределенного значения». Пациентам не проводили каких-либо дополнительных вмешательств (интервенции), поскольку в работе использовали остатки крови после выполнения рутинных лабораторных тестов. Материал после проведения ПЦР-исследований полностью утилизировали. Исследование проводили анонимно, в зашифрованных образцах биопроб, для анализа использовали только деперсонализованные данные. Результаты не передавались лечащим врачам или пациентам и не могли оказать потенциального влияния на тактику лечения.

После рутинного гематологического исследования венозной крови на гематологическом анализаторе «Sysmex XT-2000i» (Sysmex Corporation, Япония) проводили пулирование (объединение) проб, обеспечивающее равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул был составлен из 7 объединенных отдельных образцов крови по 0,5 мл от разных женщин. Остатки венозной крови после гематологического анализа и отбора проб для пулирования были заморожены при -20°C и хранились до завершения исследований. По результатами исследования пулов в дальнейшем проводили тестирование индивидуальных проб. ДНК выделяли с помощью наборов «ДНК-сорб-В» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Мутацию V617F JAK2 выявляли полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени в соответствии с описанным ранее методом [16].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде значений медианы выборки (Me), а также минимального и максимального значений (мин. – макс.).

Результаты / Results

Половозрастной состав обследованных беременных и гематологические показатели проб их венозной крови представлены в **таблице 1**. Среди обследованных пациенток было выявлено 6 женщин (0,4 %) с мутацией V617F JAK2.

Беременные с выявленной мутацией статистически значимо не отличались по возрасту, хотя среди них не было женщин моложе 27 лет. Три женщины с мутацией до поступления страдали от бесплодия (4, 5 и 10 лет), у двоих в анамнезе отмечались повторные потери плода в I триместре беременности (**табл. 2**).

У 5 женщин на момент поступления был снижен уровень гемоглобина, отмечался умеренный лейкоцитоз. Однако в целом параметры развернутого гематологического анализа пациенток с мутацией не выходили за пределы средних значений, характерных для поступающих на госпитализацию женщин. Женщины с мутацией V617F JAK2 не имели сопутствующих генетических полиморфизмов склонности к тромбофилии (факторы FII, FV). На момент обследования у них не

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Table 1. Characteristics of patients included in the study.

Пациенты	Без мутации	С выявленной мутацией
Общее количество Total number	1532	6
Возраст, лет Age, years	30,3 (17–44)	36,0 (27–41)
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	11,6 (7,5–14,2)	11,1 (10,4–12,2)
Гематокрит, % Hematocrit, %	33,4 (24,8–40,6)	33,1 (30,8–37,7)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	3,94 (2,66–5,01)	3,93 (3,53–4,36)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	249 (75–402)	209 (193–213)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	8,9 (4,6–13,8)	6,9 (4,7–9,6)
Аллельная нагрузка мутации V617F JAK2, % V617F JAK2 mutant allele load, %	Нет No	0,07 (0,03–0,3)

наблюдали отклонений в рутинных коагулологических показателях.

При ретроспективном анализе электронных записей из базы данных лечебного учреждения выявлено, что у двух беременных с выявленной мутацией регистрировали гестационную гипертензию, и еще у одной развилась клиническая картина преэклампсии, потребовавшая проведения операции кесарева сечения. Следует также отметить, что у одной из женщин с максимальным уровнем нагрузки мутантного аллеля в анамнезе зарегистрирован перенесенный в подростковом возрасте острый лимфобластный лейкоз с последующей стойкой ремиссией.

Обсуждение / Discussion

Один из ключевых факторов, влияющих на исход беременности, включает в себя развитие и поддержание нормального кровотока в матке и адекватное развитие плаценты. Тяжелые осложнения беременности, такие как плацентарная отслойка, задержка внутриутробного развития и преэклампсия, напрямую связаны с маточно-плацентарной дисфункцией и обуславливают более частые потери плода у беременных с клинической манифестацией JAK2V617F-позитивной эссенциальной тромбоцитемии [17]. Причинами микроциркуляторных нарушений при носительстве мутации V617F JAK2 служат качественные изменения циркулирующих клеток: повышенная «липкость» мембраны эритроцитов [18], избыточная продукция свободных радикалов активированными нейтрофилами [19]. Было продемонстрировано, что показатели импедансной агрегометрии тромбоцитов у пациентов с мутацией V617F JAK2 повышаются независимо от уровня циркулирующих клеток и уровня нагрузки мутантного аллеля [20]. Вероятно, даже

небольшое количество измененных тромбоцитов может обуславливать повышенную склонность к локальным тромбозам. В нашем исследовании женщины не имели гематологических параметров, явно свидетельствовавших о возможном миелопролиферативном заболевании, отсутствовали показания для исследования трепанобиоптата костного мозга.

Отсутствие специфической клинической симптоматики и гематологических сдвигов при выявлении низких уровней нагрузки мутантного аллеля следует отнести к феномену CHIP. Молекулярно-генетический синдром CHIP («клональный гемопоэз неопределенного потенциала») характеризуется наличием в периферической крови клеток клонального миелопоэза с соматическими мутациями в генах *JAK2*, *TET2*, *DNMT3A* и *ASXL1* при отсутствии критериев диагноза онкогематологического заболевания, в настоящее время рассматривается как потенциальный независимый фактор риска сосудистой патологии [1, 2].

До сих пор лишь в одном сообщении E. Grandone с соавт. оценивали наряду с ролью генетических полиморфизмов FV Leiden и протромбина G20210A также и вклад в неблагоприятный исход беременности соматической мутации V617F JAK2 у беременных [21]. Только в одной из 3097 обследованных проб крови был обнаружен положительный результат на соматическую мутацию V617F JAK2. К сожалению, авторы статьи не приводят уровень выявленной аллельной нагрузки у данной женщины и не указывают предел аналитической чувствительности использованного метода детекции, поэтому нельзя исключить, что в этом исследовании лабораторный тест выявлял только клинически значимую для онкогематологического процесса аллельную нагрузку (более 1%). Другое объяснение заключается в использовании различных выборок пациентов. В нашем

Таблица 2. Индивидуальные характеристики и показатели гемограммы у беременных с мутацией V617F JAK2.

Table 2. Individual characteristics and hemograms of pregnant women with the V617F/JAK2 mutation.

Возраст, лет Age, years	Бесплодие (длительность), лет Duration of infertility, years	Всего беременностей Number of pregnancies	В том числе: Including:			Гемограмма при поступлении Hemogram at admission					Аллельная нагрузка V617F JAK2, % mutant allele load, %
			потеря в I триместре miscarriage in I trimester	после ЭКО after IVF	завершились родами resulted in childbirth	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	Гематокрит, % Hematocrit, %	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	
39	5	1	0	1	1	3,98	10,4	30,8	11,1	205	0,3
33	Нет No	5	2	Нет No	3	3,88	10,7	32,7	7,0	199	0,1
27	4	1	0	Нет No	1	3,53	11,2	32,6	14,4	213	0,1
29	Нет No	2	0	Нет No	2	3,67	11,1	33,4	10,0	231	0,03
41	Нет No	4	2	1	1	4,36	12,2	37,7	10,0	193	0,02
41	10	2	0	Нет No	1	4,15	11,1	34,1	11,2	218	0,03

Примечание: красным жирным шрифтом отмечены значения, выходящие за пределы нормального диапазона.

Note: values outside the normal range are marked in red bold.

случае были обследованы женщины, поступившие на консультацию в связи с бесплодием и патологий протекания беременности, в то время как в исследование E. Grandone с соавт. [21] включали всех беременных независимо от наличия патологии.

Как правило, клинические и гематологические проявления клональных миелопролиферативных новообразований выявляются у пациентов при увеличении аллельной нагрузки свыше 1–2 %.

Вместе с тем в популяционном проспективном исследовании C. Nielsen с соавт. показано, что у пациентов с минимальным уровнем детектируемой мутации без каких-либо специфических гематологических проявлений наблюдалось прогрессивное увеличение аллельной нагрузки с возрастом и последующим развитием онкогематологического заболевания [22].

Очевидно, выявление даже низких уровней клональных клеток, имеющих мутацию V617F JAK2, поможет раннему выявлению онкологического риска и предупреждению тромбогенных осложнений избыточной миелопролиферации. Хотя прийти к выводу об ассоциации JAK2V617F-позитивного CNP с бесплодием или большей частотой осложнений беременности на имеющейся выборке не представляется возможным, полученные данные не исключают такой вероятности и требуют дополнительных исследований. Учитывая невысокую стоимость обследования методом пулированных проб, полученные нами данные свидетельствуют в пользу целесообразности скрининга на латентное носительство мутации V617F JAK2 при невынашивании и патологии беременности.

В целом, понимание механизмов, лежащих в основе связи между клональным гемопоэзом, обусловленным соматическими мутациями, и патологией беременности и родов, будет весьма актуально в контексте персонализированной медицины, поскольку это может предоставить ключевую информацию для разработки новых профилактических и терапевтических стратегий.

Заключение / Conclusion

Выполнение скрининга беременных на носительство соматической мутации V617F JAK2 в экономически целесообразной модификации метода тестирования пулированных образцов венозной крови позволило оценить распространенность данной мутации среди обследованного контингента. Среди женщин с различными видами патологии беременности частота выявления мутации V617F JAK2 составила 0,4%.

Использование данного теста может способствовать выявлению лиц с повышенным тромбогенным риском, а также ранней диагностике миелопролиферативных новообразований.

Литература:

- Silver A., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res.* 2019;141:85–128. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.003.
- Libby P., Ebert B. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). *Circulation.* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/circulationaha.118.034392.
- Patterson-Fortin J., Moliterno A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and gender. *Curr Hematol Malign Rep.* 2017;12(5):424–31. DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0.
- Smith B., Savona M., Komrokji R. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):1–8. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.019.
- Skeith L., Carrier M., Robinson S. et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129(8):934–9. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006.
- Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Ахмедова А.И. и др. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелолипролиферативными новообразованиями. *Акушерство и гинекология.* 2017;(12):46–51. DOI: 10.18565/aig.2017.12.46-51.
- Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология.* 2017;62(прил. 1):1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
- Robinson S.E., Harrison C.N. The management and outcome of pregnancy in patients with myeloproliferative neoplasms. In: Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy. A guide to management. Eds. H. Cohen, P. O'Brien. *London: Springer,* 2012. 185–195.
- Lavi N., Horowitz N., Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(3):255–66. DOI: 10.2217/whe.14.17.
- Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
- Tuchayi A., Sheth S., Smith R. The evaluation of cardiac disorders and systemic hypertension in JAK2V617F positive patients at a multicenter institution. *J Hematol Thromb.* 2016;2(1):4. DOI: 10.13188/2380-6842.1000014.
- Passamonti S., Biguzzi E., Cazzola M. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):998–1003. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04719.x.
- Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Частота обнаружения мутации V617F в гене JAK2 у лиц, перенесших ишемический инсульт. IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2017»: сборник трудов. М., 2017. 75–8.
- Smalberg J., Arends L., Valla D. et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012;120(25):4921–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-376517.
- Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С. и др. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ диспансерного и профилактического осмотров. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(5):275–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278.
- Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н. и др. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янус-киназы-2) в пулах проб венозной крови. *Лабораторная служба.* 2016;5(1):19–25. DOI: 10.17116/labs20165119-25.
- Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–7. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
- Nemer W., Grandis M., Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S107–S111. DOI: 10.1016/s0049-3848(14)50018-7.
- Coucelo M., Caetano G., Sevilas T. et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol.* 2014;99(1):32–40. DOI: 10.1007/s12185-013-1475-9.
- Ольховский И.А., Столяр М.А. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с мутацией в гене JAK2: гендерные отличия и эффект ацетилсалициловой кислоты. *Гематология и трансфузиология.* 2014;59(1):11–4.
- Grandone E., Colaizzo D., Tiscia G. et al. Impact of common thrombophilias and JAK2 V617F on pregnancy outcomes in unselected Italian women. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):496–501. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04183.x.
- Nielsen C., Bojesen S., Nordestgaard B. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica.* 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631.

References:

- Silver A., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res.* 2019;141:85–128. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.003.
- Libby P., Ebert B. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). *Circulation.* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/circulationaha.118.034392.
- Patterson-Fortin J., Moliterno A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and gender. *Curr Hematol Malign Rep.* 2017;12(5):424–31. DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0.
- Smith B., Savona M., Komrokji R. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):1–8. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.019.
- Skeith L., Carrier M., Robinson S. et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129(8):934–9. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006.
- Shmakov R.G., Polushkina E.S., Akhmedova A.I. et al. Principles of pregnancy management in women with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. [Principy vedeniya beremennosti u zhenshchin s Ph-negativnymi mieloproliferativnymi novoobrazovaniyami]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;12:46–51. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.12.46-51.
- Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevanij (istinnaya policitemiya, essencional'naya tromboticemiya, pervichnyj mielofibroze)]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2017;62(прил. 1):1–60. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
- Robinson S.E., Harrison C.N. The management and outcome of pregnancy in patients with myeloproliferative neoplasms. In: Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy. A guide to management. Eds. H. Cohen, P. O'Brien. *London: Springer,* 2012. 185–195.
- Lavi N., Horowitz N., Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(3):255–66. DOI: 10.2217/whe.14.17.
- Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
- Tuchayi A., Sheth S., Smith R. The evaluation of cardiac disorders and systemic hypertension in JAK2V617F positive patients at a multicenter institution. *J Hematol Thromb.* 2016;2(1):4. DOI: 10.13188/2380-6842.1000014.
- Passamonti S., Biguzzi E., Cazzola M. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):998–1003. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04719.x.
- Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P. et al. Frequency of V617F mutation detection in JAK2 gene in persons after ischemic stroke. [Chastota obnaruzheniya mutacii V617F v gene JAK2 u lic,

- perenessih ishemiceskij insul't]. IX Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017»: sbornik trudov. Moskva, 2017. 75–6. (In Russ.).
14. Smalberg J., Arends L., Valla D. et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120(25):4921–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-376517.
 15. Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenco A.S. et al. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617F JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. [Vyavlyayemost' pacientov s onkogennoj somaticheskoy mutaciej yanuskinyazy-2 (V617F JAK2) v ramkah programm dispansernogo i profilakticheskogo osmotrov]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):275–8. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278.
 16. Gorbenco A.S., Stolyar M.A., Subbotina T.N. et al. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. [Razrabotka metoda opredeleniya allel'noj nagruzki somaticheskoy mutacii V617F v gene JAK2 (yanus-kinazy-2) v pulah prob venoznoj krovi]. *Laboratornaya sluzhba*. 2016;5(1):19–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/labs20165119-25.
 17. Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–7. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
 18. Nemer W., Grandis M., Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 2):S107–S111. DOI: 10.1016/s0049-3848(14)50018-7.
 19. Coucelo M., Caetano G., Sevivas T. et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol*. 2014;99(1):32–40. DOI: 10.1007/s12185-013-1475-9.
 20. Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A. Features of platelet aggregation in patients with JAK2 gene mutation: gender differences and aspirin effect. [Osobnosti agregacionnoj aktivnosti trombocitov u pacientov s mutaciej v gene JAK2: gendernye otlichiya i effekt acetilsalicilovoj kisloty]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1):11–4. (In Russ.).
 21. Grandone E., Colaizzo D., Tiscia G. et al. Impact of common thrombophilias and JAK2 V617F on pregnancy outcomes in unselected Italian women. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):496–501. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04183.x.
 22. Nielsen C., Bojesen S., Nordestgaard B. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica*. 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631.

Сведения об авторах:

Ольховский Игорь Алексеевич – к.м.н., директор Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: krashemcenter@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Гарбер Юлия Григорьевна – зам. главного врача по акушерско-гинекологической работе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: kkkc@pericentr.ru.

Горбенко Алексей Сергеевич – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: al_gorb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>.

Столяр Марина Александровна – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: marisha_st91@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>.

Миллер Ольга Михайловна – биолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: 0406197811@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4363>.

Костина Екатерина Сергеевна – биолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: kesdal@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-107X>.

Комаровский Юрий Юрьевич – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: yurich92@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>.

Потылицина Виктория Витальевна – врач клинической лабораторной диагностики КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3168-4105>.

About the authors:

Igor A. Olkhovskiy – MD, PhD, Director of the Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: krashemcenter@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Julia G. Garber – Deputy Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: kkkc@pericentr.ru.

Aleksey S. Gorbenco – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: al_gorb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>.

Marina A. Stolyar – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: marisha_st91@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>.

Olga M. Miller – Researcher, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: 0406197811@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4363>.

Ekaterina S. Kostina – Researcher, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: kesdal@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-107X>.

Yuriy Yu. Komarovskiy – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: yurich92@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>.

Victoria V. Potilitsina – Clinical Laboratory Specialist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3168-4105>.