

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ – АНАЛИЗ 31 СЛУЧАЯ

Ершов Н. М.¹, Гаськова М. В.¹, Пшонкин А. В.¹, Ольшанская Ю. В.¹, Конохова Т. В.¹, Абрамов Д. С.¹, Левин П. А.¹, Полетаев А. В.¹, Серегина Е. А.^{1,2}, Плясунова С. А.¹, Масчан А. А.¹, Сметанина Н. С.^{1*}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) является редким расстройством в детском возрасте. При этом заболевании наблюдается увеличение количества тромбоцитов в периферической крови, связанное с пролиферацией атипичных мегакариоцитов в костном мозге.

Цель — анализ клинических особенностей течения ЭТ и ответа на проводимую терапию у больных детского и подросткового возраста.

Материалы и методы. Проведен анализ течения ЭТ у 31 больного в возрасте до 21 года. Диагноз ЭТ устанавливали на основании критериев ВОЗ, включавших оценку клинических данных, лабораторные исследования (общеклинические исследования; морфологические, генетические, гистологические исследования костного мозга), инструментальные исследования и оценку ответа на лечение.

Результаты. Средний возраст манифестации заболевания составил 9 лет 9 мес., медиана — 9 лет 6 мес. Органомегалия выявлена у 16 (52%) больных, из них у 6 (37,5%) — изолированная спленомегалия и у 6 (37,5%) — гепатоспленомегалия. Кровоточивость была у 6 (19,4%) больных с выраженным уменьшением ристоцетин кофакторной активности фактора фон Виллебранда (не более 15%), тромбоцитозом ($> 2000 \times 10^9/\text{л}$). От нарушений микроциркуляции (головные боли, головокружения, мелалгии) страдали 12 (38,7%) больных, у половины из них был тромбоцитоз $1000\text{--}2000 \times 10^9/\text{л}$, что соизмеримо с таковым у больных с бессимптомным течением заболевания. Тромбозы не были выявлены ни у одного из больных. Мутация *JAK2V617F* выявлена у 3 (9,7%) больных, мутации гена *CALR* — у 9 (29,0%), мутация гена *MPL* — у 1 (3,2%) больного, у остальных 18 (58,1%) больных отсутствовали повреждения типичных драйверных генов. У 1 (3,2%) больного выявлена транслокация $t(12;12)$. Полный или частичный ответ на однокомпонентную циторедуктивную терапию у больных молодого возраста составил 70–80%. Частота полных ответов при проведении терапии анагрелидом и интерферонами была выше, чем при терапии гидроксикарбамидом (42,9%, 47,4% и 0% соответственно). Гидроксикарбамид не использовали в первой линии терапии у детей.

Заключение. В детской популяции больных ЭТ преобладала группа «тройных негативных», что затрудняло дифференциальную диагностику с вторичными тромбоцитозами. По сравнению со взрослой популяцией у детей риск кровоточивости выше, что обусловлено большим числом больных с экстремально выраженным тромбоцитозом. При развитии геморрагического синдрома, микроциркуляторных нарушений, не отвечающих на лечение антиагрегантами, рекомендуется в качестве циторедуктивной терапии первой линии отдать предпочтение интерферону и гидроксикарбамиду, а не анагрелиду, что обусловлено особенностями фармакокинетики и потенциальным риском прогрессии миелофиброза при применении анагрелида.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, молодой возраст, дети, подростковый возраст, активность фактора фон Виллебранда, хроническое миелопролиферативное заболевание, *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: данное исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ершов Н.М., Гаськова М.В., Пшонкин А.В., Ольшанская Ю.В., Конохова Т.В., Абрамов Д.С., Левин П.А., Полетаев А.В., Серегина Е.А., Плясунова С.А., Масчан А.А., Сметанина Н.С. Эссенциальная тромбоцитемия у детей и подростков — анализ 31 случая. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4): 480–498. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-480-498>

ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS – ANALYSIS OF 31 CASES

Ershov N. M.¹, Gaskova M. V.¹, Pshonkin A. V.¹, Olshanskaya Yu. V.¹, Konyukhova T. V.¹, Abramov D. S.¹, Levin P. A.¹, Poletaev A. V.¹, Seregina E. A.^{1,2}, Plyasunova S. A.¹, Maschan A. A.¹, Smetanina N. S.^{1*}

¹Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, 119334, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Essential thrombocythemia is an extremely rare disorder in childhood. This disease is characterized by a persistent increase in the peripheral blood platelet count, associated with a proliferation of atypical megakaryocytes in the bone marrow.

Aim — to analyze the clinical features of the course of essential thrombocythemia (ET) and the response to therapy in pediatric and adolescent patients

Materials and methods. Thirty-one patients with ET under the age of 21 years were analyzed. All patients were diagnosed with ET in accordance with WHO criteria on the basis of an examination, including assessment of clinical data, laboratory tests (general clinical tests; morphological, genetic, and histological examinations of bone marrow), instrumental studies, and an assessment of response to treatment.

Results. The average age of disease onset was 9 years 9 months, with a median of 9 years 6 months. Organomegaly was recorded in 16 (52 %) patients, of whom 6 (37.5 %) had isolated splenomegaly and 6 (37.5 %) had hepatosplenomegaly. Bleeding was noted in 6 (19.4 %) patients with a deep decrease in vWF:RCo (no more than 15 %) and an extreme increase in platelets (PLT) (more than $2000 \times 10^9/L$). Twelve (38.7 %) patients suffered from microcirculation disorders (headaches, dizziness, melalgia), half of them had a platelet count of $1000-2000 \times 10^9/L$, which is comparable to asymptomatic patients. No thrombosis was registered in our group. The *JAK2V617F* mutation was detected in 3 (9.7 %) patients, a mutation in the *CALR* gene was found in 9 (29.0 %) of patients, there was a mutation in the *MPL* gene in one (3.2 %) patient, and in the remaining cases (18 (58.1 %) patients), there was no damage to typical driver genes. Translocation *t(12;12)* was revealed in 1 (3.2 %) patient. The response to one-component cytoreductive therapy (CR+PR) was found to be quite high in young patients and constituted about 70–80 %. The complete response rate (CR) was as follows, respectively: 42.9 % (3) — to anagrelide therapy (ANA), 47.4 % (9) — to interferon therapy (INF), and 0 % — to hydroxycarbamide (HU). However, HU was not used in the first line of therapy for the children in our group.

Conclusion. In the pediatric population, ET patients are dominated by the group of “triple-negative” disease, which somewhat complicates the differential diagnosis with secondary thrombocytosis. Compared to the adult population, the risk of bleeding is higher for pediatric patients, which is associated with the large number of patients with extremely high levels of platelets. In the case of hemorrhagic syndrome development or microcirculatory disorders that cannot be stopped by taking antiplatelet agents, we recommend giving preference to INF and HU as first-line therapy, due to the peculiarities of pharmacokinetics and the potential risk of progression of myelofibrosis during ANA therapy.

Keywords: essential thrombocythemia, children, adolescents, young age, von Willebrand factor activity, chronic myeloproliferative neoplasms, *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study had no sponsorship.

For citation: Ershov N.M., Gaskova M.V., Pshonkin A.V., Olshanskaya Yu.V., Konyukhova T.V., Abramov D.S., Levin P.A., Poletaev A.V., Seregina E.A., Plyasunova S.A., Maschan A.A., Smetanina N.S. Essential thrombocythemia in children and adolescents — analysis of 31 cases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2021; 66(4): 480–498 [in Russian]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-480-498>

Введение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — болезнь крови, относящаяся к группе Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), проявляющаяся увеличением количества тромбоцитов в периферической крови за счет избыточной клональной пролиферации мегакариоцитарного ростка кроветворения. Распространенность ЭТ составляет 1,03 на 100 000 (95 % доверительный интервал: 0,58–1,80) взрослого населения в год, тогда как у детей (до 16 лет включительно) встречается намного реже: 0,004–0,11 на 100 000 населения в год [1, 2, 3]. Исследования последних лет показали связь ЭТ, как и других Rh-негативных МПЗ, с соматическими, «драйверными» мутациями генов *JAK2* [4, 5], *MPL* [6] и *CALR* [7, 8]. У взрослых больных причиной ЭТ являются мутации *JAK2* в 50–60% случаев, *CALR* — в 15–24% случаев, *MPL* — в 4% случаев, оставшиеся 10–20% случаев относятся к «тройным негативным» случаям [9, 10]. Доля больных ЭТ среди детей и подростков, не имеющих мутаций ни *JAK2*, ни *CALR*, ни *MPL* генов, существенно больше [1, 10]. Вместе с тем у детей с ЭТ, в отличие от взрослых, крайне редко встречаются тромбозы [1, 10, 11].

Современная медикаментозная терапия ЭТ не является радикальной и не увеличивает продолжительность жизни. Клональная пролиферация гемопоэтической стволовой клетки при ЭТ является относительно стабильной, поэтому риск фиброзной трансформации достаточно низкий и составляет менее 10% в течение 20–40 лет заболевания, за исключением больных с мутацией гена *MPL* [12]. Основным показанием для лечения ЭТ является предотвращение тромботических и геморрагических событий, однако риск таких осложнений у педиатрических больных, по данным систематического обзора, составляет не более 5% (3,8% — для тромбозов, 5% — для кровотечений) [10]. Для большинства молодых больных ЭТ на сегодняшний день ведущими специалистами в области хронических МПЗ рекомендовано наблюдение или применение ацетилсалициловой кислоты (больным с мутированным *JAK2/MPL*) [13]. В случае назначения циторедуктивной терапии эксперты рекомендуют избегать применения новых лекарств, действие которых доказанно не меняет течение болезни, а последствия долгосрочного применения являются достаточно тревожными (например, руксолитиниб) [13]. Однако данные рекомендации основаны на анализе выборок больных, которые в большей части получали циторедуктивную терапию, следовательно достоверно судить о выживаемости без нее на сегодняшний день невозможно.

В связи с редкостью патологии в детском и подростковом возрасте нет каких-либо рекомендаций по диагностике и лечению ЭТ у больных молодого возраста. В клинической практике приходится использовать предложенные для взрослых больных клинические рекомендации [13, 14].

Цель настоящего исследования — анализ клинических особенностей течения ЭТ у детей и подростков, возможной терапии и ответа на нее.

Материалы и методы

Больные. Данное исследование одобрено Ученым советом и поддержано локальным этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включен 31 больной в возрасте 0,5–21 год (медиана — 10,5 года), из них 17 мальчиков и 14 девочек. Диагноз ЭТ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ 2016 г. [15]. Всем больным проведено обследование, исключившее вторичный генез увеличения количества тромбоцитов крови и семейную тромбоцитемию. Настоящее заболевание выявлено случайно при проведении планового исследования общего анализа крови, при сохранении количества тромбоцитов крови более $450 \times 10^9/\text{л}$ в трех последовательных анализах, больной направлялся на консультацию и обследование к гематологу.

Терапия. В соответствии с клиническими рекомендациями [14], больным с количеством тромбоцитов крови менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ проводили антиагрегантную терапию. Циторедуктивную терапию проводили только в случае развития кровоточивости или неэффективности антиагрегантной профилактики при микроциркуляторных нарушениях. Препаратами выбора для проведения циторедуктивной терапии у больных ЭТ являлись: пегелированный интерферон альфа-2а (Peg-INF), гидроксикарбамид (HU), анагрелид (ANA). Учитывая детский возраст, предпочтение отдавалось препаратам из группы интерферонов (INF) и ингибиторам фосфодиэстеразы. При отсутствии гематологического ответа или непереносимости одного из препаратов проводили альтернативную терапию первой линии (одним из вышеперечисленных) или их комбинацией. Peg-INF назначали в начальной дозе 3 мкг/кг еженедельно (максимальная разовая доза — 180 мкг), что сопоставимо с дозой, применяемой у больных гепатитом С до 18 лет. Больным с любым гематологическим ответом в результате терапии INF, назначенной по месту жительства, для уменьшения инъекционной нагрузки и лучшей переносимости производили смену получаемого препарата на пегелированную форму. При достижении любого гематологического ответа проводили постепенное уменьшение дозы до минимально эффективной. HU назначали в стандартной стартовой дозе 10–30 мг/кг/сут., округляя до целой капсулы по 500 мг. В дальнейшем производили коррекцию дозы до достижения гематологического ответа. ANA назначали больным старше 7 лет в стандартной начальной дозе по 0,5 мг 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до получения гематологического ответа и контролируя побочные эффекты.

Критерии ответа на терапию. В данном исследовании использовали критерии ответа на терапию ЭТ, предложенные European LeukemiaNet и International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment [16] для взрослых больных, т.к. критериев ответа на терапию у больных детского и подросткового возраста на сегодняшний момент нет.

Критериями полного ответа (ПО) являлись:

- значительное улучшение или полное отсутствие симптомов заболевания, включая пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки в течение 12 недель;
- устойчивая ремиссия по данным общего анализа крови, определяемая как: количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза в течение 12 нед.;
- отсутствие признаков прогрессии заболевания и каких-либо геморрагических или тромботических событий;
- гистологическая ремиссия костного мозга, определяемая как исчезновение гиперплазии мегакариоцитов и отсутствие ретикулинового фиброза более 1-й степени.

Частичный ответ (ЧО) устанавливали при соблюдении всех критериев, характерных для ПО без гистологической ремиссии по данным трепанобиопсии костного мозга. Отсутствие ответа (НО) устанавливали в случае любого ответа, не удовлетворявшего критериям ПО и ЧО [16].

Первую оценку ответа производили через 12 нед. от начала терапии, затем — через 6 мес. и далее 1 раз в 6 мес.

Исследование коагуляции. Исследования протромбина по Квику, фибриногена по Клауссу, международного нормализованного отношения, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, гомоцистеина, D-димера, активности фактора Виллебранда проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (Werfen, США) с использованием наборов согласно инструкции производителя.

Цитогенетическое исследование. Кариотипирование проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методам [17]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) с использованием ДНК-зонда Vysis LSI BCR/ABL dual color dual fusion translocation probe согласно инструкции фирмы-производителя (Abbott Molecular Inc, США).

Выделение ДНК. Родители как законные представители больных подписали информированное согласие на выделение и анализ ДНК. ДНК выделяли из нормализованных до 2×10^6 клеток суспензии мононуклеаров периферической крови и костного мозга на приборе MagNa Pure LC 2.0 с использованием набора MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I и с помощью набора InnuPrep (Analytic Jena, Германия). Концентрацию

ДНК измеряли с использованием набора dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit («Invitrogen»).

Секвенирование по Сэнгеру и фрагментный анализ. Для подтверждения выявленных при секвенировании следующего поколения мутаций проводили секвенирование по Сэнгеру на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems). Для обнаружения делеций/инсерций в 9-м экзоне гена *CALR* был выполнен фрагментный анализ с использованием GeneScan 500 LIZ Size Standard (Applied Biosystems).

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Для исследования протромботических полиморфизмов G20210A гена *F2* и G1691A (Leiden) гена *F5* использовали периферическую кровь. Исследование было проведено на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия) с использованием реагентов rs 6025 для гена *F5*, rs 1799963 — для гена *F2* (Синтол, Россия).

Статистический анализ. Описательная статистика включала расчет и сравнение средних величин и медиан с определением минимальных и максимальных значений, расчет процентных соотношений для разных категорий данных при помощи программ Microsoft Excel и XLSTAT by Addinsoft. Для визуального отображения результатов использовали диаграммы и ящичковые диаграммы. Ввиду несимметричности распределения лабораторных показателей для проверки гипотез о различии между выборками использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Первые проявления заболевания в виде увеличения количества тромбоцитов в клиническом анализе периферической крови более $450 \times 10^9/\text{л}$ в возрасте до 5 лет были отмечены у 9 из 31 больного (6 мес. — 5 лет), 6–14 лет — у 12 больных, 15–16 лет — у 6 подростков, 17–21 лет — у 4 больных. С момента возникновения клинических проявлений до постановки диагноза прошло 1–10 лет (медиана — 1,5 года). На момент данного исследования медиана длительности наблюдения составила 4 года (1–14 лет).

Типичная мутация гена *JAK2* выявлена у 3 из 31 (9,7%) больных с возрастом дебюта заболевания 1, 2 и 8 лет, все мальчики. Из них у одного больного (АИ, мальчик 8 лет) отмечались носовые кровотечения и мелалгии, у оставшихся 2 больных заболевание протекало бессимптомно. Спленомегалия зарегистрирована лишь у 1 больного, у которого выявили мутацию гена *JAK2* (больной АИ). В общем анализе крови у данных больных отмечалось большее количество эритроцитов — $5,24\text{--}5,52 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p = 0,008$ и $0,009$) (рис. 1). Во всех

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the patients

Больной/Patient	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Эпизоды Episodes			Увеличение Enlargement		14
											12	11	12	13	14	
	Пол/Gender	Возраст первых проявлений, годы/ Age at symptoms onset, years	Длительность болезни, годы/ Disease duration, years	Алельная нагрузка, %/ Mutant allele burden, %	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/л$	Гематокрит, г/л/ Hb, g/L	Гемоглобин, % Hct, %	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBC, $\times 10^9/L$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ NEU, $\times 10^9/L$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ PLT, $\times 10^9/L$	кровоотеченция/bleeding	нарушение микроциркуляции/ microcirculatory disturbances	печени/of the liver	селезенки/of the spleen	Терапия/Therapy	
1																
JAК2																
АИ	М/М	8	14	25	5,52	145	39,5	6,54	4,65	1200	носовые nasal	мелалгии melalgia	-	++	БЦТ/УСТ	
ТР	М/М	2	13	15	5,24	145	42,8	8,12	4,56	1100	нет/но	нет/но	-	-	ИНФ > ПО INF > CR	
ЧТ	М/М	1	1	12,5	5,51	122	36,7	12,08	3,88	1200	нет/но	нет/но	+	-	ИНФ > ПО INF > CR	
САIR																
АА	М/М	6	4	28	4,79	130	28,4	9,95	4,23	2600	нет/но	нет/но	-	+	АНА > ПО ANA > CR	
БА	М/М	0,5	3,5	59	5,18	140	38,1	12,29	3,76	1200	нет/но	нет/но	-	-	ИНФ > НО INF > NR	
БВ	Ж/Ф	15	2	НВ/П	4,19	126	36,5	9,93	6,43	950	нет/но	головные боли, мелалгии/headache, melalgia	+	-	АНА > ПО ANA > CR	
ГМ	Ж/Ф	21	4	НВ/П	4,75	141	41,9	9,90	6,06	1800	нет/но	головные боли headache	-	-	ИНФ > ПО INF > CR	
К-С	Ж/Ф	9	6	25	4,49	120	38,9	16,03	10,91	3300	после травм, удаления зубов posttraumatic, teeth extraction	нет/но	нет/но	+	АНА > ЧО; HU > ЧО ANA > PR; HU > PR	
КС	М/М	4	6	НВ/П	4,46	115	33,6	10,71	4,5	1400	нет/но	нет/но	+	+	ИНФ > ПО INF > CR	
КЯ	Ж/Ф	17	1,5	НВ/П	4,43	131	36,3	9,59	4,82	1000	нет/но	головокружения dizziness	-	-	БЦТ/УСТ	
ПЮ	М/М	15	2,5	19	4,54	135	38,9	9,9	7,09	2100	носовые nasal	нет/но	-	+	АНА > ЧО; ANA > PR	
ТД	М/М	16	4	НВ/П	4,94	139	41,7	8,53	5,35	1600	нет/но	головные боли, головокружения headache, dizziness	+	++	БЦТ/УСТ	

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Эпизоды Episodes		Увеличение Enlargement		14
											12	11	12	13	
Больной/Patient	Пол/Gender	Возраст первых проявлений, годы/ Age at symptoms onset, years	Длительность болезни, годы/ Disease duration, years	Аллельная нагрузка, %/ Mutant allele burden, %	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/L$	Hb, г/л/Hb, g/L	Hct, %	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBC, $\times 10^9/L$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ NEU, $\times 10^9/L$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ PLT, $\times 10^9/L$	кровоотеченная/bleeding	нарушение микроциркуляции/ microcirculatory disturbances	печени/of the liver	селезенки/of the spleen	Терапия/Therapy
КА	Ж/F	16	3,5	НВ/IP	4,58	133	37,2	8,18	5,6	1050	нет/no	нет/no	-	-	БЦТ/WCT
ТРОЙНЫЕ НЕГАТИВНЫЕ/TRIPLE NEGATIVE															
БАГ	Ж/F	15	1		5,07	139	36,4	10,1	7	1300	нет/no	нет/no	-	-	БЦТ/WCT
ВЭ	Ж/F	13	11		4,33	130	37,5	11,02	8,06	2300	после травм, менструации posttraumatic, menstrual	нет/no	+	-	ANA > ЧО; INF > ПО ANA > PR; I NF > CR
ВА	Ж/F	8	5		4,54	129	36,3	6,48	2,56	1650	нет/no	головные боли headache	-	-	INF > ПО INF > CR
ЕА	М/M	12	5		4,76	129	38,4	12,59	8,32	2650	нет/no	головные боли headache	+	-	INF > НО; НУ > ЧО INF > NR; HU > PR
ЕВ	М/M	17	1		4,79	128	39,1	8,09	4,36	1150	нет/no	головные боли headache	-	-	БЦТ/WCT
ЖИ	М/M	10	4,5		4,29	116	41,7	13,58	8,15	1960	нет/no	нет/no	-	++	INF > ЧО INF > PR
КЕ	М/M	9	3		4,72	125	36,2	9,3	4,82	1450	нет/no	головные боли, головокружения headache, dizziness	-	-	INF > ЧО INF > PR
КИ	Ж/F	14	9		4,05	123	36,5	7,56	4,59	2000	носовые nasal	нет/no	+	+	INF > ПО; ANA > ПО INF > CR; ANA > CR
МП	Ж/F	9	2,5		4,4	122	35,1	7,7	4,85	1850	нет/no	головные боли, головокружения headache, dizziness	-	-	INF > ЧО INF > PR

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

Болезнь/Patient	Пол/Gender	Возраст первых проявлений, годы/ Age at symptoms onset, years	Длительность болезни, годы/ Disease duration, years	Аллельная нагрузка, %/ Mutant allele burden, %	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/L$	Hb, г/л/Hb, g/L	Hct, %	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBC, $\times 10^9/L$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ NEU, $\times 10^9/L$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ PLT, $\times 10^9/L$	Эпизоды Episodes		Увеличение Enlargement		Терапия/Therapy	
											кровоотеченная/bleeding	нарушение микроциркуляции/ microcirculatory disturbances	печени/of the liver	селезенки/of the spleen		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	11	12	13	14	
ME	Ж/F	4	4,5		5,01	140	43,9	8,2	3,36	1450	нет/по	нет/по	-	-		INF с 08/18 — ЧО, PEG с 04/20 — ЧО INF since 08/18 — PR, PEG since 04/20 — PR
MB	М/M	10	8		5,07	127	39,1	9,58	6,32	2700	после травм posttraumatic	нет/по	-	+		INF > ПО; ANA > ЧО INF > CR; ANA > PR
MA	М/M	1	3		4,99	136	39,5	10,3	3,02	1200	нет/по	нет/по	-	-		БЦТ/WCT
CP	М/M	15	4		5,11	145	43,8	12,31	7,45	3450	нет/по	головные боли, мелалгии headache, melalgia	-	+		INF > HO; HU > ЧО INF > NR; HU > PR
CB	Ж/F	11	6,5		4,91	128	39,9	9,53	7,34	1000	нет/по	головные боли/headache	+	+		INF > ЧО INF > PR
FA	М/M	5	4		4,64	120	35,1	9,17	5,12	1850	нет/по	нет/по	-	-		INF > HO; HU > ЧО INF > NR; HU > PR
XP	Ж/F	5	1,5		4,91	143	40	6,35	2,07	1000	нет/по	нет/по	-	-		БЦТ/WCT
CD	М/M	11	7		5,19	152	45	8,3	4,62	1850	после травм posttraumatic	нет/по	после травм posttraumatic	+		INF > ПО INF > CR
SD	Ж/F	4	6,5		4,54	126	38,5	10,91	7,09	2100	нет/по	нет/по	-	-		INF > HO; HU > ПО INF > NR; HU > CR

Примечания. Hb — концентрация гемоглобина, HCT — гематокрит, INF — интерферон, ANA — анагрилид, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, HO — нет ответа, БЦЛ — без циторедуктивного лечения, JAK2 — ген янус-тирозинкиназы 2, CALR — ген калретинулина, MPL — ген тромбопоэтинового рецептора, тройные негативные — отсутствие мутаций генов JAK2, CALR и MPL, HB — аллельную нагрузку определить невозможно в виду характера мутации.

Notes. RBC — erythrocytes, Hb — hemoglobin concentration, HCT — hematocrit, WBC — white blood cells, PLT — platelet count, INF — interferon, ANA — anagrelide, CR — complete response, PR — partial response, NR — no response, WCT — without cytoreductive therapy, JAK2 — Janus-kinase 2 gene, CALR — calreticulin gene, MPL — gene encoding thrombopoietin receptor, Triple negative — no mutation of JAK2, CALR and MPL genes, IP — determination of the mutant allele burden impossible due to mutation status.

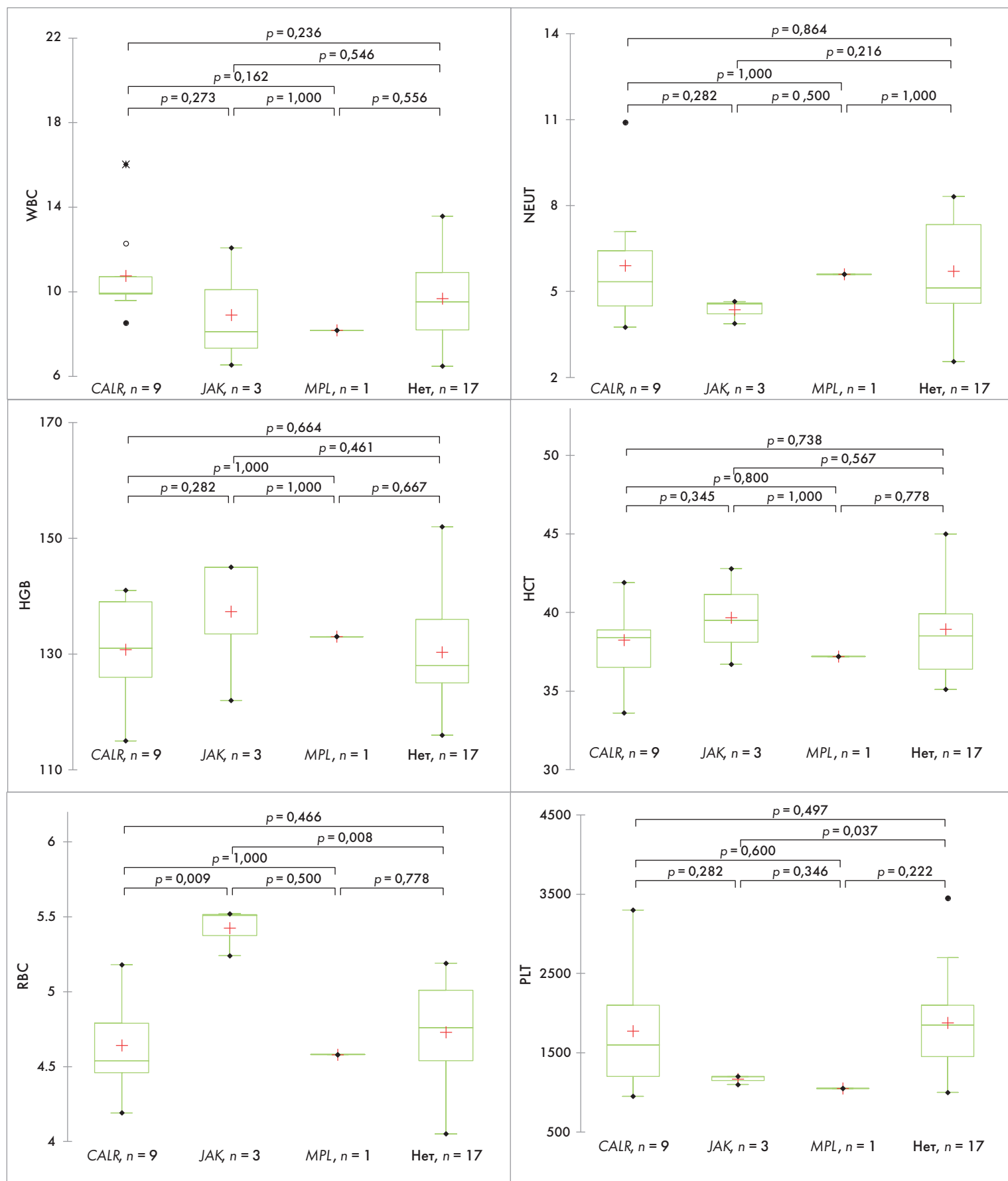


Рисунок 1. Количество эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$), лейкоцитов (WBC, $\times 10^9/л$), нейтрофилов (NEU, $\times 10^9/л$), тромбоцитов (PLT, $\times 10^9/л$), концентрация гемоглобина (Hb, г/л) и гематокрит (HCT, %) у больных ЭТ в зависимости от мутационного статуса. Отмечены минимальные и максимальные значения, медиана значений — зеленая линия внутри прямоугольника, среднее значение — красный «+»

Figure 1. Dependence of RBC ($\times 10^{12}/L$), WBC ($\times 10^9/L$), neutrophils (NEU, $\times 10^9/L$), platelets (PLT, $\times 10^9/L$), hemoglobin (Hb, g/L) and hematocrit (HCT, %) on mutational status. The minimum and maximum values are marked, the median of the values is a green line inside the rectangle, the average value is a red «+».

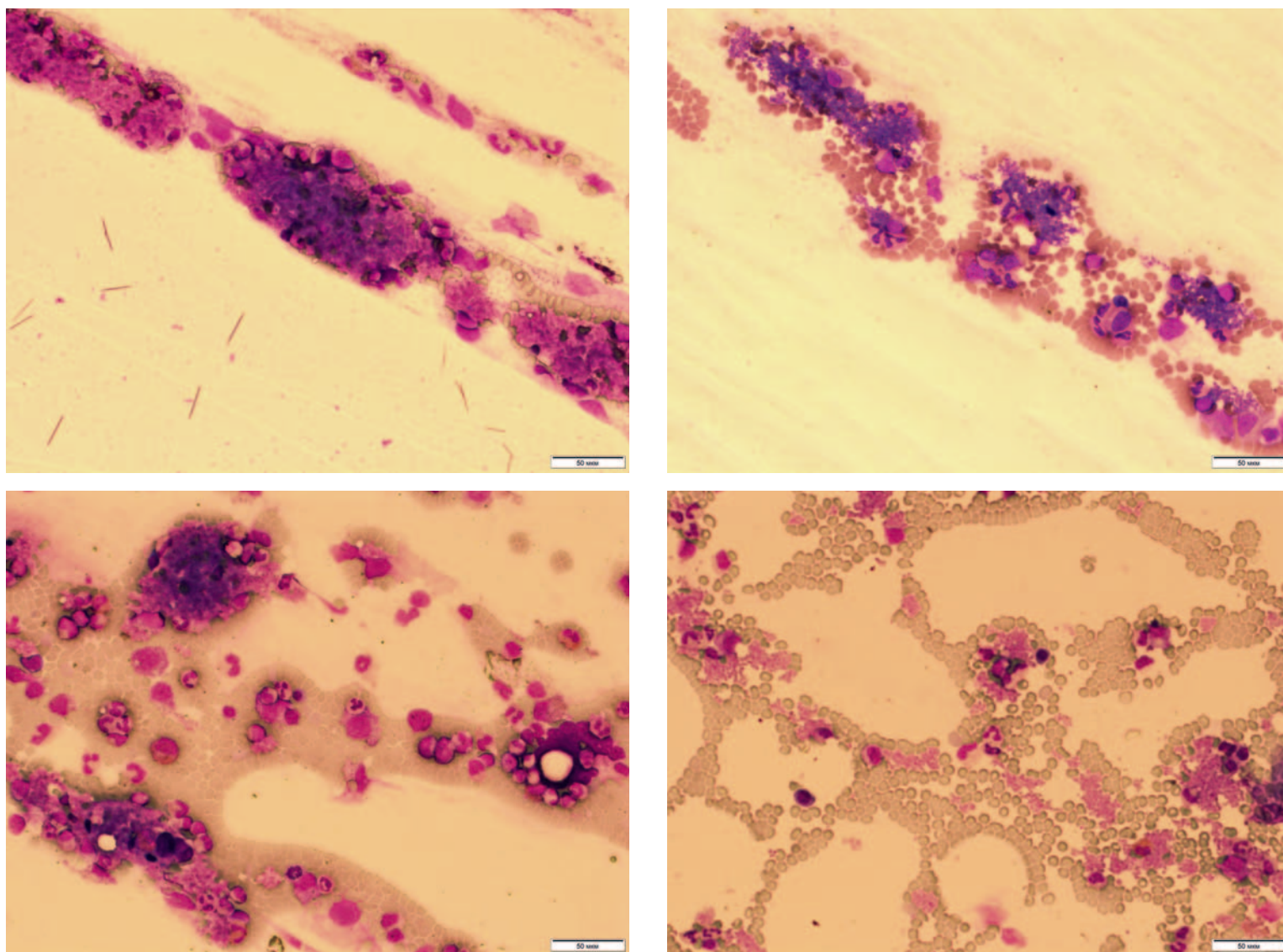


Рисунок 2. Агрегаты тромбоцитов в мазке костного мозга (окраска по Романовскому – Гимзе, ув. 10×20)
Figure 2. Platelet aggregates in bone marrow smear (Romanovsky – Giemsa staining, magnification 10×20)

случаях — типичная мутация *JAK2V617F* (с. 1849G>T). Аллельная нагрузка на момент диагностики заболевания составила 12,5%, 15% и 25% соответственно.

Мутация гена *CALR* обнаружена у 9 из 31 (29,0%) больных с возрастом дебюта ЭТ от 6 мес. до 21 года (медиана — 15 лет), из них 5 мальчиков и 4 девочки. Нарушения микроциркуляции в виде головных болей, мелалгии, головокружений отмечены у 4 больных с возрастом дебюта заболевания 15–21 год, эпизоды кровоточивости (спонтанные экхимозы, носовые кровотечения, длительное кровотечение при экстракции зуба) — у одного больного с возрастом дебюта ЭТ 9 лет, сочетанные микроциркуляторные нарушения и носовые кровотечения — у одного больного с возрастом дебюта заболевания 15 лет, бессимптомное течение ЭТ — у 3 больных с возрастом дебюта 6 мес., 4 года и 6 лет. Спленомегалия различной выраженности выявлена у 5 больных, из них у 3 — в сочетании с незначительной гепатомегалией,

у 1 больной (БВ, девочка) — незначительная гепатомегалия, данная больная также страдала синдромом Жильбера. У 3 больных (БА, ГМ и КЯ) органомегалии при обследовании не выявлено. В гемограмме у всех больных отмечено увеличение количества тромбоцитов крови ($950\text{--}3300 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов ($3,76\text{--}10,91 \times 10^9/\text{л}$), у 3 больных (БА, К-С и КС) — также увеличение количества лейкоцитов ($10,71\text{--}16,03 \times 10^9/\text{л}$). У 3 больных (БВ, ГМ, КС, КЯ, ТД) выявлена мутация гена *CALR* 1-го типа (с.1099–1148del52). Аллельная нагрузка не могла быть достоверно определена в связи с ограничением методики фрагментного анализа. У больной БВ обнаружена дополнительная мутация гена *CALR* (с.1090_1091delinsAG), приводящая к изменению аминокислоты в последовательности белка E364R. Мутация гена *CALR* 2-го типа обнаружена у 2 больных (АА, ПЮ) с аллельной нагрузкой 28 и 19% соответственно. У больной К-С выявлен тип 2-подобная мутация (type 2-like)

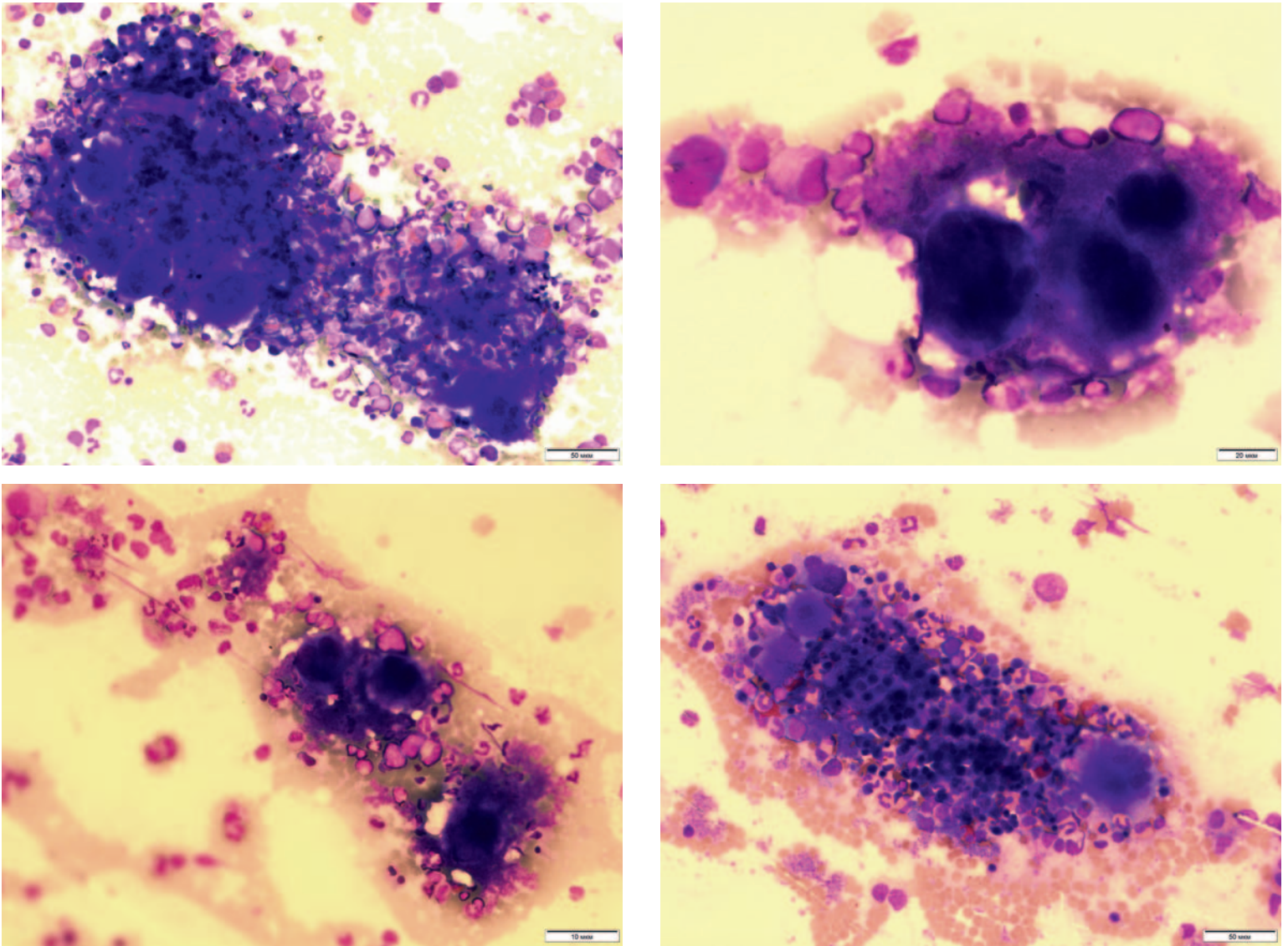


Рисунок 3. Плотные группы мегакариоцитов в мазке костного мозга (окраска по Романовскому – Гимзе, ув. 10×20)
Figure 3. Dense groups of megakaryocytes in a bone marrow smear (Romanovsky – Giemsa staining, magnification 10×20)

c.1143_1154delinsTCCTTGTC, приводящая к изменению белка E383fs*48 с аллельной нагрузкой 25%; у больного БА — c.1135delG, которая приводит к сдвигу рамки считывания при трансляции триплетов в белке E379fs*40 с аллельной нагрузкой ~59%. Таким образом, 78% больных, у которых выявлены мутации гена *CALR*, имели стандартные мутации 1-го и 2-го типов (делеция 52 п. н., инсерция 5 п. н.), что соизмеримо со взрослой популяцией.

Соматическая мутация гена *MPL* (p.Trp515_Pro518delinsLysThr) выявлена только у одной больной (КА, девочка) с возрастом дебюта ЭТ в 16 лет и бессимптомным течением. В гемограмме — тромбоциты $1050 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели были в пределах референсных значений.

Группу «тройных негативных» составили 18 больных, у которых отсутствовали мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*, с медианой возраста дебюта заболевания 10 лет (1 год — 17 лет), из них 9 мальчиков и 9 де-

вочек. Бессимптомное течение ЭТ было у 7 больных с медианой возраста дебюта 5 лет (1–15 лет), проявления нарушений микроциркуляции (головные боли, головокружения, мелалгии) отмечены у 6 больных с медианой возраста дебюта 11 лет (8–17 лет), у 3 больных были геморрагические проявления в виде посттравматических кровотечений, меноррагий, носовых кровотечений с возрастом дебюта 10, 13 и 14 лет, у одного больного (ЧД, мальчик) были посттравматическая кровоточивость и микроциркуляторные нарушения (головокружения, головные боли). В гемограмме у всех больных отмечен тромбоцитоз до $1000\text{--}3450 \times 10^9/\text{л}$, увеличение количества лейкоцитов более референсных значений ($11,02\text{--}13,58 \times 10^9/\text{л}$) — у 4 больных, увеличение количества гранулоцитов ($6,32\text{--}8,32 \times 10^9/\text{л}$) — у 8 больных.

При исследовании пунктатов костного мозга (каждому больному выполнена пункция костного мозга из 2 точек) не было отмечено ни в одном случае соче-

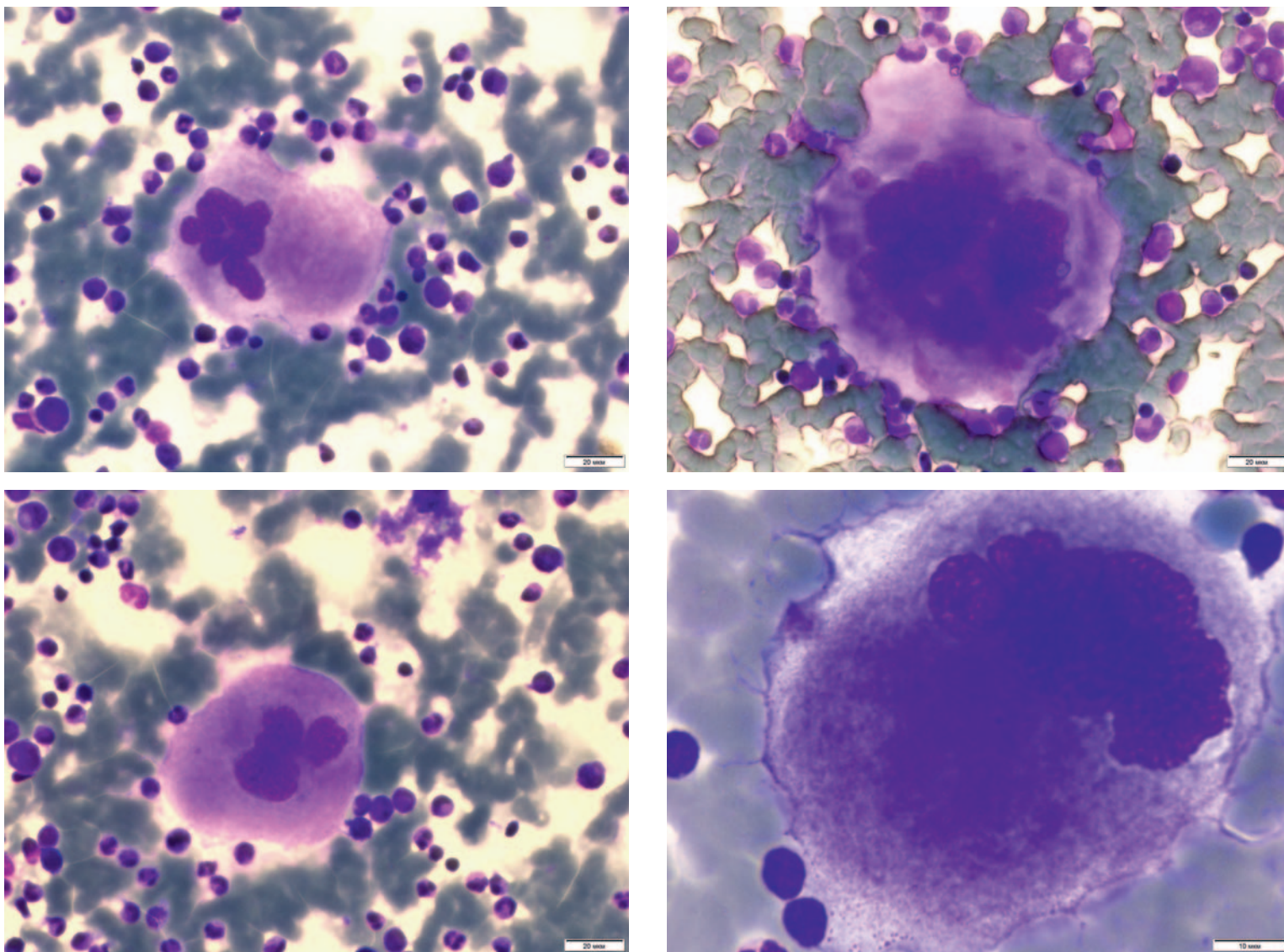


Рисунок 4. Разрозненно лежащие мегакариоциты в мазке костного мозга (окраска по Романовскому – Гимзе, ув. 10×20)

Figure 4. Scattered megakaryocytes in a bone marrow smear (Romanovsky – Giemsa staining, magnification 10×20)

тания выраженной гиперплазии кроветворной ткани с резким увеличением количества мегакариоцитов, как и у большинства взрослых больных ЭТ.

Выраженная гиперплазия тромбоцитарного ростка, представленная наличием массивных агрегатов тромбоцитов, расположенных преимущественно в дорожках мазка (рис. 2), расположением мегакариоцитов плотными группами на фоне тромбоцитарных агрегатов и скоплений миелокариоцитов (рис. 3), наличием множественных разрозненно расположенных мегакариоцитов (рис. 4) отмечалась у 5 больных (МВ, КС, ПЮ, ФА и ТР), имевших различную клеточность пунктатов костного мозга.

У 1 больного (КС) оба исследованных пунктата имели повышенную клеточность, у 2 больных (ПЮ и ТР) оба пунктата были нормоклеточные, и у 2 больных (МВ, ФА) один из пунктатов — со сниженной клеточностью. Во всех пунктатах количество мегакариоцитов было более 100–200 в препарате.

При анализе сохранных клеток активно выраженное явление «отшнуровки» тромбоцитарных пластин с выраженной гиперплазией тромбоцитарного ростка отмечено у 3 больных, в остальных случаях явление «отшнуровки» было в небольшой доле мегакариоцитов. У большинства больных в составе преобладали мегакариоциты средних размеров (30–80 мкм), крупные мегакариоциты, средний объем которых превышал 110–120 мкм, и микроформы с очень плотным и часто разделенным на доли ядром. В 50% случаев встречались немногочисленные мононуклеарные формы и мегакариоциты с двудольчатым ядром.

При анализе морфологических особенностей клеток нейтрофильного ряда отмечалась тенденция к гипогранулярности. Размеры эритроидного ростка оставались в пределах референсных значений или имелась тенденция к их сужению.

С целью исключения миелодиспластического синдрома/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцито-

зом выполнили цитохимическое исследование костного мозга на негемовое железо в нормобластах — кольцевые сидеробласты не обнаружили ни у одного больного.

Всем больным провели стандартное кариотипирование костного мозга и цитогенетическое исследование методом FISH t(9;22). Лишь у одной девочки (СВ) с возрастом манифестации заболевания 11 лет выявлена цитогенетическая аномалия при нормальном кариотипе: 46, XX, t(12;12)(q21;q24), что составило 3,2% случаев выборки.

При гистологических и гистохимических исследованиях костного мозга межтрабекулярные пространства были заполнены гиперклеточной гемопоэтической тканью (общая клеточность составила 60–100%), жировые клетки неравномерно распределялись по всем костномозговым пространствам. Клеточный состав был представлен всеми ростками кроветворения вплоть до зрелых форм, в основном расположенных в виде небольших скоплений. Клетки эритропоэза располагались разрозненно и в виде небольших островков эритрона, часто отмечался левый сдвиг созревания с наличием промежуточных форм без нарушения цитологии. Мегакарициты были увеличены в количестве, неравномерно распределялись по всем межтрабекулярным пространствам, очень часто формировали скопления до 10–15 штук, имели признаки нарушения ядерной организации с наличием гиперлобулированных форм, ядер в виде «оленьих рогов». Гранулоцитарный пул был представлен зрелыми нейтрофилами и эозинофилами, а также промежуточными формами. При импрегнации солями серебра трепанобиоптата костного мозга на момент постановки диагноза у всех больных степень ретикулинового фиброза не превышала стадии миелофиброза (МФ) 1. Однако у 3 больных (ЕА, КЕ, СВ) на фоне терапии INF при повторном гистологическом исследовании выявлен миелофиброз (МФ) 2 до 30% и в одном (СР) — МФ 2 до 50%. Данные больные относились к группе «тройных негативных», один из них имел цитогенетическую транслокацию t(12;12). Эти данные могут свидетельствовать о наличии у больных префиброзной/ранней стадии первичного МФ, тем не менее у 2 больных (СР, ЕА) была произведена смена терапии на НУ, и при повторном гистологическом исследовании через 6 мес. отмечена регрессия степени миелофиброза до МФ 1. Еще 2 больных (КЕ, СВ) продолжили терапию INF, у них отмечен хороший гематологический ответ (нормальные показатели периферической крови, отсутствие увеличения сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы и органомегалии), в связи с чем было принято решение о дальнейшем наблюдении без изменения диагноза и лечебной тактики.

Больным проводили исследования гемостаза на различных этапах наблюдения. Отмечена обратная зависимость ристоцетин кофакторной активности фактора фон Виллебранда (vWF:RCo) от количества тромбоцитов. Больные были разделены на 2 когорты в зави-

симости от референсных значений vWF:RCo: с группой крови 0 (I) и с группами крови А (II), В (III), АВ (IV). В первой когорте были проанализированы 28 измерений у 14 больных ЭТ и группой крови 0 (I). Корреляция между значениями vWF:RCo и количеством тромбоцитов составила –0,65. Проведен линейный регрессионный анализ значений vWF:RCo и количества тромбоцитов, который показал линейную связь между величинами: –0,041 (95% доверительный интервал (ДИ): [–0,06; –0,022]; $p < 0,0001$) (рис. 5), уравнение регрессии: $vWF:RCo = 90,4 - 0,041 \times PLT$.

Во второй когорте больных проанализированы 34 измерения у 16 больных с группами крови А (II), В (III) и АВ (IV). Корреляция между vWF:RCo и количеством тромбоцитов составила –0,78, т.е. имелась сильная обратная связь. Регрессионный анализ также выявил сильную линейную связь между этими показателями: коэффициент корреляции составил –0,051 (95% ДИ: [–0,066; –0,037]; $p < 0,0001$) (рис. 6). Уравнение регрессии: $vWF:RCo = 122,5 - 0,051 \times PLT$. Выборки, по которым строились регрессионные модели, являлись смещенными, т.к. в когортах было несколько значений одних и тех же больных.

Проявлениями геморрагического синдрома были посттравматические экхимозы, кровоточивость после экстракции зубов, частые носовые и обильные менструальные кровотечения. Кровоточивость была у 6 (19,4%) больных с глубоким уменьшением vWF:RCo (не более 15%), увеличением количества тромбоцитов более $2000 \times 10^9/л$ (рис. 7).

Все больные получили циторедуктивную терапию, в результате проведения которой отмечено нивелирование кровоточивости, нормализация количества тромбоцитов и vWF:RCo. Больной АИ с мутацией гена

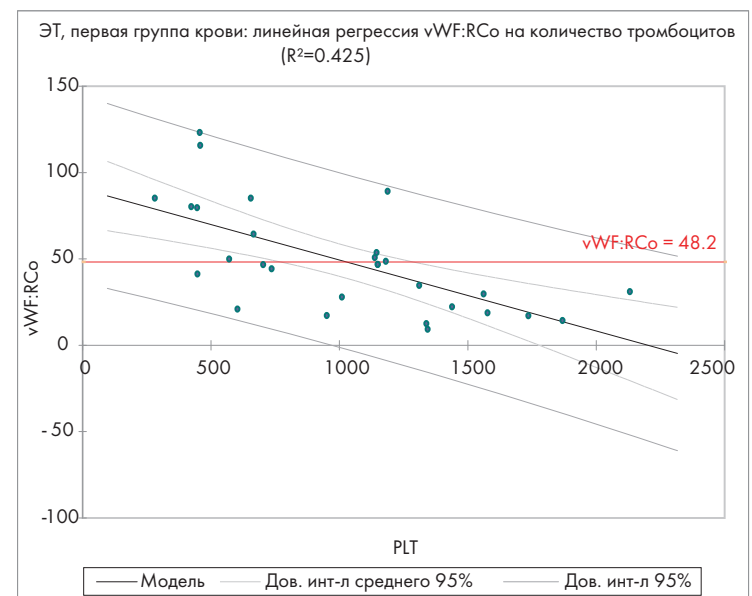


Рисунок 5. Зависимость ристоцетин кофакторной активности фактора Виллебранда от количества тромбоцитов для группы крови 0 (I)

Figure 5. Dependence of von Willebrand factor activity (ristocetin cofactor test) on platelet count for blood group 0 (I)

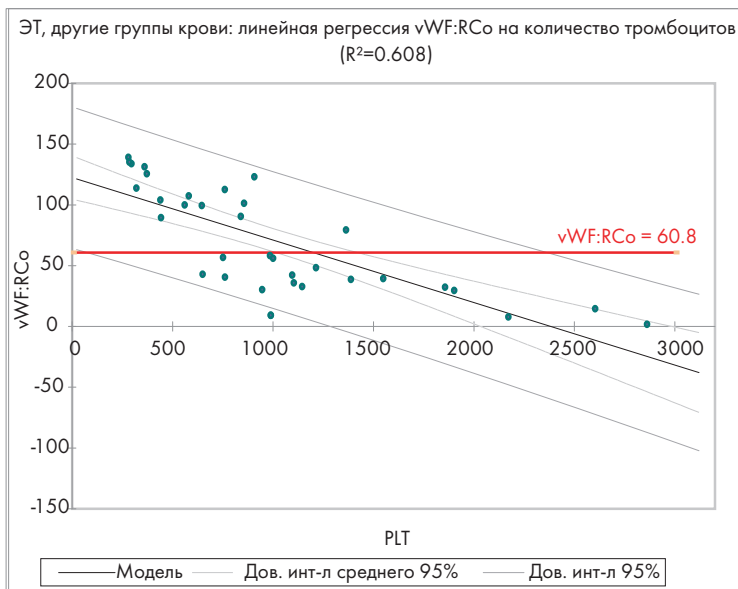


Рисунок 6. Зависимость ристоцетин кофакторной активности фактора Виллебранда от количества тромбоцитов для групп крови А (II), В (III) и АВ (IV)

Figure 6. Dependence of von Willebrand factor activity (ristocetin cofactor test) on platelet count for blood group A (II), B (III) and AB (IV)

ЛК2, страдавший от носовых кровотечений и микроциркуляторных нарушений, был исключен из данной группы, т.к. кровоточивость у него была обусловлена патологической извитостью сосудов в зоне Киссельбаха. Однако у данного больного было зарегистрировано значительное уменьшение vWF:RCo до 9,1%, что связано с длительностью тромбоцитоза (9,5 года). Оценить эффект циторедукции и ее значимость в нивелировании геморрагического синдрома в связи с отказом больного и его законного представителя от лечения не удалось.

Таким образом, кровоточивость в детском возрасте возникает при более выраженном тромбоцитозе, соответственно, более низких показателях vWF:RCo, чем у взрослых больных [13]. Данное наблюдение показывает также важность изменений не только тромбоцитарного, как было показано ранее [18], но и плазменного звеньев гемостаза. Геморрагический синдром у данных больных не являлся жизнеугрожающим, не требовал госпитализации в стационар и переливания компонентов крови, что представляет большой интерес, учитывая выраженное уменьшение vWF:RCo, и требует дальнейшего изучения.

От микроциркуляторных нарушений, проявлявшихся интенсивными головными болями, головокружениями, нарушениями зрения, периодически возникающими болями и жжением в пальцах верхних конечностей, страдали 12 (38,7%) больных. Из них у 4 (33,3%) больных не получен ответ на антиагрегантную терапию. При назначении циторедуктивной терапии все больные отметили исчезновение симптомов. Четверо (33%) больных не получали циторедуктивную терапию и регистрировали исчезновение симптомов в результате приема ацетилсалициловой кислоты. В анализах крови у большинства больных с нарушениями микроциркуляции количество тромбоцитов находилось в интервале от 1000 до 2000 × 10⁹/л, что соизмеримо с тромбоцитозом у больных с бессимптомным течением ЭТ. Значения vWF:RCo у данной группы больных не были менее 22%, кроме больного АИ (9,8%).

Тромбозов у больных в исследуемой выборке не было, несмотря на выявленную тромбофилию у 2 больных, страдавших микроциркуляторными нарушениями.

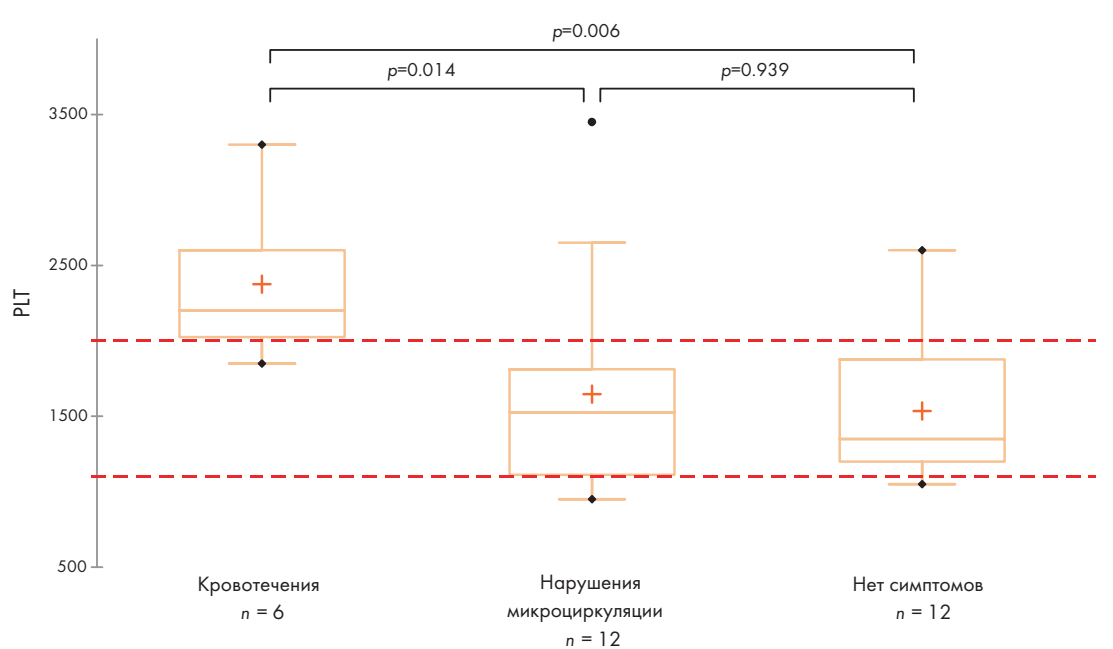


Рисунок 7. Зависимость кровоточивости и микроциркуляторных нарушений от количества тромбоцитов. Отмечены минимальные и максимальные значения, медиана значений — зеленая линия внутри прямоугольника, среднее значение — красный «+»

Figure 7. Dependence of bleeding and microcirculatory disturbances on platelet count. The minimum and maximum values are marked, the median of the values is a green line inside the rectangle, the average value is a red «+»

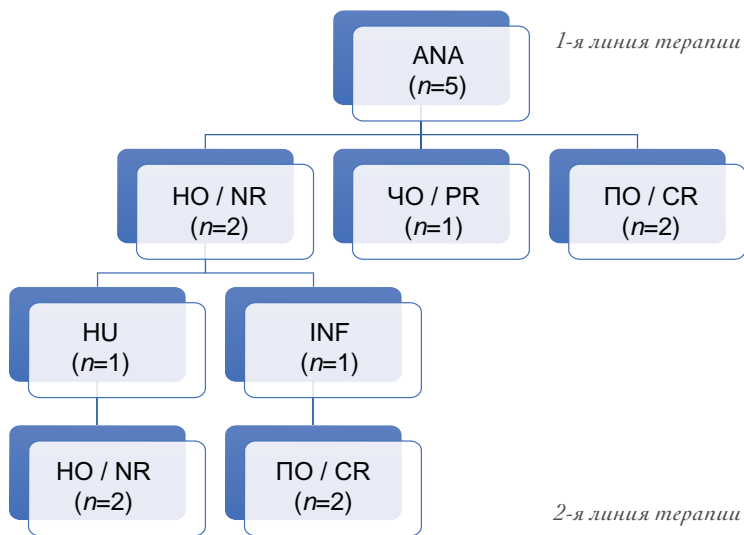


Рисунок 8. Терапия анагрелидом (ANA): HO — нет ответа, ЧО — частичный ответ, ПО — полный ответ, HU — гидроксикарбамид, INF — интерферон

Figure 8. Anagrelide therapy (ANA): NR — no response, PR — partial response, CR — complete response, HU — hydroxycarbamide, INF — interferon

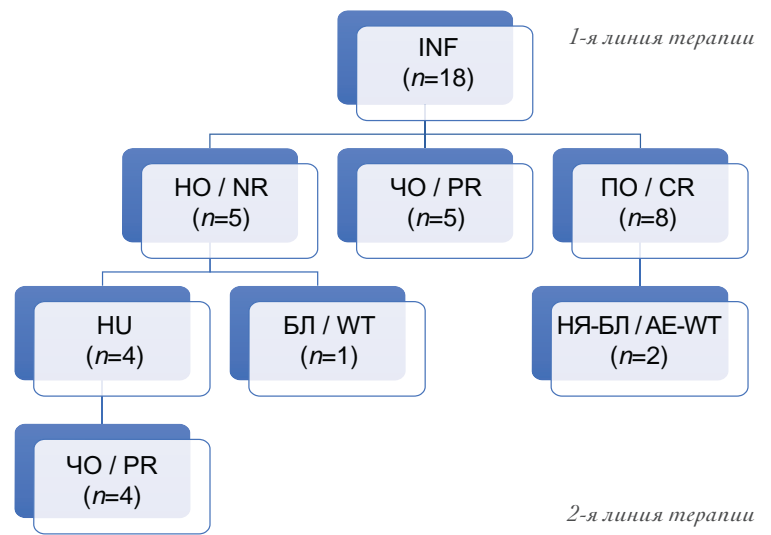


Рисунок 9. Терапия препаратами INF: HO — нет ответа, ЧО — частичный ответ, ПО — полный ответ, БЛ — без лечения, НЯ — нежелательные явления (серьезные побочные эффекты), HU — гидроксикарбамид, ANA — анагрелид

Figure 9. Interferon therapy (INF): NR — no response, PR — partial response, CR — complete response, WT — without treatment, AE — Adverse Event (serious side effect), HU — hydroxycarbamide, ANA — anagrelide

Эти больные не получали первичную антитромботическую профилактику антиагрегантами ввиду отсутствия мутаций генов *JAK2* и *MPL* (законные представители первого больного подписали информированное согласие на проведение терапии PEG-INF, второй больной отказался от любой терапии). У больного ТД выявлена гипергомоцистеинемия, у больной ВА — гетерозиготное носительство мутации гена *F5 Leiden*.

Под наблюдением без каких-либо назначений без ухудшения состояния находится 8 больных с бессимптомным течением ЭТ.

ANA в качестве первой линии терапии получали 5 больных (рис. 8), из них 2 (AA и БВ) — с мутацией гена *CALR* и аллельной нагрузкой у AA 28% — достигли полного ответа, оставшихся 2 больных (К-С — с мутацией гена *CALR* и аллельной нагрузкой 25% и ВЭ — с тройным негативным мутационным статусом) не достигли гематологического ответа, что потребовало смену терапии на INF в одном случае (ВЭ) с достижением полного ответа и на HU (дефицит лекарственного обеспечения у К-С) с сохранением частичного ответа и полным купированием геморрагического синдрома. У больного ПЮ с мутацией гена *CALR* (аллельная нагрузка 19%) достигнут частичный гематологический ответ и купирование геморрагических проявлений, в связи с чем продолжена терапия ANA.

Терапию INF в первой линии получили 18 больных (рис. 9), из них полного ответа достигли 8 больных, частичного ответа — 5 больных, не ответили на терапию 5 больных. В качестве терапии второй линии у этих неответивших больных был HU, что позволи-

ло у 1 больного достичь полного ответа и в 4 случаях — частичного ответа. У 2 больных отмечено достижение полного гематологического в результате терапии INF. При отмене терапии, связанной с плохой переносимостью PEG-INF (у ВЭ — развитие ревматоидного заболевания, у ВА — системная лимфаденопатия, плохо купируемый гриппоподобный синдром, психические нарушения), у больных на протяжении длительного времени (более 3 лет) количество тромбоцитов в последующих исследованиях сохранялось менее $500 \times 10^9/\text{л}$, при повторных гистологических исследованиях костного мозга данных за наличие хронического МПЗ не получено.

В результате терапии HU отмечен быстрый регресс (в течение 6 мес.) степени ретикулинового фиброза в костном мозге у больных с МФ 1–2. У больных, получавших терапию INF, зарегистрирована только стабилизация ретикулинового фиброза или его прогрессия (СР, СВ, ЕА, КЕ).

Обсуждение

Клинические проявления ЭТ у включенных в исследование больных были идентичны ранее описанным [19]. В обследованной когорте у 1 больного (ПЮ) развилась лимфома Ходжкина, что составляет 3,2% и соизмеримо с данными, приведенными F. Giona и соавт. [20], согласно которым при анализе 34 больных ЭТ в возрасте младше 19 лет у 1 из 34 (2,6%) больных развилась солидная опухоль. У больных с мутацией гена *JAK2* количество тромбоцитов было меньше, чем в группах больных, имевших мутации гена *CALR*,

или которые относились к «тройному негативному» мутационному статусу, но вместе с этим отмечалось существенное увеличение гематокрита и концентраций гемоглобина, эритроцитов. Интересным оказалось примерно одинаковое значение всех параметров в группах с мутациями гена *CALR* и «тройным негативным» мутационным статусом. Аллельная нагрузка была более значима у больных с более длительным «стажем» болезни.

В терапии больных ЭТ ацетилсалициловую кислоту рекомендовали при выявлении микроциркуляторных нарушений и/или мутаций генов *JAK2* или *MPL*. Терапию рекомендовали проводить с осторожностью у больных с экстремальным тромбоцитозом ($\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$) и/или со сниженной $vWF:RCO < 30\%$ ввиду крайне высокого риска жизнеугрожающих кровотечений, а также лицам младше 12 лет, учитывая риск развития синдрома Рея, ввиду крайне высокого риска жизнеугрожающих кровотечений [20–23]. Однако полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о необходимости пересмотреть вышеописанные показатели для больных детского возраста.

При анализе ответа на терапию оказалось, что использование в первой линии INF было сопоставимо с ANA (44,4% против 40% полного ответа, соответственно). Несколько меньший ответ на терапию ANA по сравнению со взрослыми больными объясняется особенностями фармакокинетики препарата у детей. Проведенные исследования фармакокинетики ANA при приеме натощак детьми и подростками с ЭТ в возрасте 7–14 лет показали меньшие величины C_{max} в плазме крови и площади под кривой «концентрация — время» (AUC), нормализованные по дозе и массе тела, у детей/подростков, чем у взрослых больных [24]. Была выявлена тенденция к меньшему уровню воздействия активного метаболита [24]. Эти отличия свидетельствуют о более эффективном метаболическом клиренсе ANA в молодом возрасте. Возможно увеличение риска прогрессии миелофиброза, отмеченное после одобрения ANA Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США с 1997 г., уменьшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессии МФ при применении данного препарата [25]. Поэтому рационально не рассматривать в дальнейшем ANA как препарат первой линии терапии ЭТ у больных детского и подросткового возраста.

Частота отмены Peg-INF из-за нежелательных побочных эффектов составила 11,1%. Однако данные больные достигли полного гематологической ремиссии после отмены препарата. У 100% больных отмечались нежелательные явления в виде гриппоподобного синдрома, данное состояние было купировано в течение месяца терапии самостоятельно, за исключением одной больной, описанной ранее. Другие побочные реакции, проявлявшиеся токсическим гепатитом, болями

в животе, психологическими нарушениями (депрессиями), выявлены у 9 (50%) больных, являлись дозозависимыми, слабовыраженными, хорошо корригировались сопроводительной терапией (гепатопротекторы, антидепрессанты) и не требовали отмены препарата. Все больные, использовавшие INF, были переведены на лечение пролонгированной формой препарата, что уменьшило количество побочных эффектов и инъекционную нагрузку.

В исследовании 8 больных с медианой количества тромбоцитов $1175 \times 10^9/\text{л}$ ($1000\text{--}1600 \times 10^9/\text{л}$) не получали ни какой-либо терапии, из них у 4 больных (ХП, МА, БАГ и КА) с длительностью заболевания 1–3,5 года не было каких-либо клинических проявлений заболевания, у 2 больных (ЕВ и КЯ) с длительностью заболевания 1 год и 1,5 года соответственно были эпизоды микроциркуляторных нарушений, купированные приемом антиагрегантов, 2 больных (АИ и ТД) с длительностью заболевания 14 лет и 1 год соответственно отказались от лечения, несмотря на имеющуюся у них органомегалию и клинические проявления в виде мелалгии или эпизодов головной боли и головокружений. При последующем наблюдении ни у кого из этих больных не отмечено ухудшения состояния.

Таким образом, у детей в отличие от взрослых больных ЭТ протекает чаще всего с экстремальным тромбоцитозом, что потенциально сопровождается более высоким риском кровоточивости вследствие более глубокого дефицита фактора фон Виллебранда. Несмотря на данный феномен, течение ЭТ в детском и подростковом возрасте более мягкое, тромботические и геморрагические состояния, требующие госпитализации/переливания компонентов крови, наблюдаются реже, поэтому целесообразно придерживаться выжидательной тактики. На сегодняшний день исследователи предполагают, что показаниями к проведению циторедуктивной терапии являются: геморрагические осложнения; микроциркуляторные нарушения, купирующиеся приемом антиагрегантов, степень миелофиброза в костном мозге \geq МФ 1–2 и более. В качестве терапии первой линии целесообразно использовать препараты INF, отдавая предпочтение пегелированным формам, что минимизирует дискомфорт ребенка от лечения. Исключение составляют больные младше 3 лет, учитывая данные из официальной инструкции к препарату (бензиловый спирт, входящий в состав препарата, может вызвать неврологические и другие осложнения, иногда фатальные). При непереносимости/отсутствии эффекта от INF, а также больным до 3 лет лучше предлагать HU. Канцерогенность, как и риск снижения фертильности при использовании данного препарата, не доказаны и маловероятны [26, 27]. Не стоит забывать и о тератогенном эффекте данного препарата при назначении его девушкам подросткового возраста, учитывая длительность предполагаемой терапии.

Литература

1. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systemic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014; 89(6): 581–7. DOI: 10.1002/ajh.23690.
2. Barbui T., Thiele J., Ferrari A., et al. The new WHO classification for essential thrombocythemia calls for revision of available evidences. *Blood Cancer J.* 2020; 10(2): 22. DOI: 10.1038/s41408-020-0290-9.
3. Stockklauser C., Duffert C.M., Cario H., et al. Thrombocytosis in children and adolescents — classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol.* 2021; 100(7): 1647–65. DOI: 10.1007/s00277-021-04485-0.
4. James C., Ugo V., Le Couédic J.-P., et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005; 434(7037): 1144–8. DOI: 10.1038/nature03546.
5. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005; 352(17): 1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
6. Pardanani A.D., Levine R.L., Lasho T., et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood.* 2006; 108(10): 3472–6. DOI: 10.1182/blood-2006-04-018879.
7. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
8. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
9. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(1): 133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303.
10. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019; 104(8): 1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832.
11. Teofili L., Giona F., Martini M., et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1048–53. DOI: 10.1200/jco.2006.08.6884.
12. Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R., et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124(16): 2507–13. DOI: 10.1182/blood-2014-05-579136.
13. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8(1): 2. DOI: 10.1038/s41408-017-0041-8.
14. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопротиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1, Прил. 1): 1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
15. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
16. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013; 121(23): 4778–81. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478891.
17. Czepulkowski B., Bhatt B., Rooney D. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukaemic blood. In: *Human cytogenetics. Malignancy and acquired abnormalities.* 2nd ed. Vol. 2. New York, NY: Oxford University Press; 1992; 1–25.

References

1. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systemic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014; 89(6): 581–7. DOI: 10.1002/ajh.23690.
2. Barbui T., Thiele J., Ferrari A., et al. The new WHO classification for essential thrombocythemia calls for revision of available evidences. *Blood Cancer J.* 2020; 10(2): 22. DOI: 10.1038/s41408-020-0290-9.
3. Stockklauser C., Duffert C.M., Cario H., et al. Thrombocytosis in children and adolescents — classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol.* 2021; 100(7): 1647–65. DOI: 10.1007/s00277-021-04485-0.
4. James C., Ugo V., Le Couédic J.-P., et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005; 434(7037): 1144–8. DOI: 10.1038/nature03546.
5. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005; 352(17): 1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
6. Pardanani A.D., Levine R.L., Lasho T., et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood.* 2006; 108(10): 3472–6. DOI: 10.1182/blood-2006-04-018879.
7. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
8. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
9. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(1): 133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303.
10. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019; 104(8): 1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832.
11. Teofili L., Giona F., Martini M., et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1048–53. DOI: 10.1200/jco.2006.08.6884.
12. Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R., et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124(16): 2507–13. DOI: 10.1182/blood-2014-05-579136.
13. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8(1): 2. DOI: 10.1038/s41408-017-0041-8.
14. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M., et al. Clinical recommendations for diagnoses and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythaemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2017; 62(1 Suppl. 1): 1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60. (In Russian).
15. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
16. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013; 121(23): 4778–81. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478891.
17. Czepulkowski B., Bhatt B., Rooney D. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukaemic blood. In: *Human cytogenetics. Malignancy and acquired abnormalities.* 2nd ed. Vol. 2. New York, NY: Oxford University Press; 1992; 1–25.

18. Polokhov D.M., Ershov N.M., Ignatova A.A., et al. Platelet function and blood coagulation system status in childhood essential thrombocythemia. *Platelets*. 2020; 31(8): 1001–11. DOI: 10.1080/09537104.2019.1704710.
19. Rongfeng Fu, Lei Zhang, Renchi Yang. Paediatric essential thrombocythaemia: Clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol*, 2013; 163(3): 295–302. DOI: 10.1111/bjh.12530.
20. Giona F., Teofili L., Moleti M.L., et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: Clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012; 119(10): 2219–27. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371328.
21. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011(1): 215–21. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.215.
22. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: The John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leuk Res*. 2012; 36(12): 1481–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.08.011.
23. Awada H., Voso M.T., Guglielmelli P., Gurnari C. Essential thrombocythemia and acquired von Willebrand syndrome: The shadowlands between thrombosis and bleeding. *Cancers*. 2020; 12(7): 1746. DOI: 10.3390/cancers12071746.
24. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020333s017lbl.pdf
25. Tefferi A., Szuber N., Vallapureddy R.R., et al. Decreased survival and increased rate of fibrotic progression in essential thrombocythemia chronicled after the FDA approval date of anagrelide. *Am J Hematol*. 2019; 94(1): 5–9. DOI: 10.1002/ajh.25294.
26. Steinberg M.H., McCarthy W.F., Castro O., et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17,5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010; 85(6): 403–8. DOI: 10.1002/ajh.21699.
27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xromi-epar-public-assessment-report_en.pdf; p. 109.

Информация об авторах

Ершов Николай Михайлович, врач-гематолог отделения стационара краткосрочного лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 4268516@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Гаськова Марина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: marina.gaskova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Пшонкин Алексей Вадимович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением стационара кратковременного лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Information about the authors

Nikolay M. Ershov, Hematologist at the Outpatient Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: 4268516@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Marina V. Gaskova, Doctor of clinical and laboratory diagnostics at the Cytogenetic and Molecular Genetic Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: marina.gaskova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Alexey V. Pshonkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Ольшанская Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Yuliya.Olshanskaya@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Конюхова Татьяна Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tatiana.konyuhova@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

Абрамов Дмитрий Сергеевич, врач-гистолог патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dmitry.abramov@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Левин Павел Александрович, ведущий специалист информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: pavel.levin@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Полетаев Александр Владимирович, заведующий лабораторией клинического гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: aleksandr.poletaev@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Серегина Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник, ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, e-mail: elena.seregina@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Плясунова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая клиничко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: plyasunova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Yulia V. Olshanskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cytogenetic and Molecular Genetic Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: Yuliya.Olshanskaya@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Tatiana V. Konyukhova, Doctor of clinical and laboratory diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: tatiana.konyuhova@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

Dmitry S. Abramov, Histologist at the Pathology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: dmitry.abramov@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Pavel A. Levin, Leading Researcher at the Information and Analytics Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: pavel.levin@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Alexander V. Poletaev, Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: aleksandr.poletaev@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Elena A. Seregina, Research Assistant of the Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Research Assistant, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science, e-mail: elena.seregina@fccho-mocsow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Svetlana A. Plyasunova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: plyasunova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: amaschan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Сметанина Наталия Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

***Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 24.06.2021

Принята в печать: 11.10.2021

Alexei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, CEO of Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: amaschan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Nataliya S. Smetanina*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

***Corresponding author**

Received 24.06.2021

Accepted 11.10.2021