

Особенности диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии у детей

П.В. Краличкин, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков, Г.А. Новичкова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Павел Викторович Краличкин pavel.kralichkin@dgoi.ru

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — это клональное Rh-негативное миелолипролиферативное новообразование с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом, а также высоким риском развития тромбозов и/или кровотечений. Клиническая картина при ЭТ у детей переменна: в отличие от взрослых, у которых на первый план выходят геморрагические и тромботические события, большинство пациентов детского возраста не имеет клинических проявлений, кроме изменений в гемограмме. Критерии, применяемые для диагностики, а также определения факторов риска у взрослых пациентов не применимы для пациентов детского возраста. Терапевтические рекомендации, используемые для взрослых пациентов с ЭТ также не могут однозначно применяться у пациентов детского возраста. Кроме того, генетический профиль ЭТ у детей радикально отличается от такового у взрослых, что выражается в различной частоте соматических драйверных мутаций и большем количестве трижды-негативных случаев.

Цель данной работы — продемонстрировать особенности клинико-лабораторной картины, течения и терапии ЭТ у детей и подростков.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, патогенез, терапия

Для цитирования: Краличкин П.В., Пшонкин А.В., Жарков П.А., Новичкова Г.А. Особенности диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):82–9.

Информация об авторах

П.В. Краличкин: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

А.В. Пшонкин: к.м.н., доцент ВАК, врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Pshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

П.А. Жарков: д.м.н., доцент ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России, e-mail: Novichkova.Galina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Вклад авторов

П.В. Краличкин: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи

А.В. Пшонкин, П.А. Жарков, Г.А. Новичкова: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

The features of the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia in children

P.V. Kralichkin, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov, G.A. Novichkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Essential thrombocythemia (ET) is a type of myeloproliferative neoplasm with uncontrolled production of megakaryocytes. It is characterized by the presence of large and giant megakaryocytes in the bone marrow, which leads to an increase in platelet count. This condition can cause both thrombosis and bleeding. In children, the clinical presentation of ET can vary. Unlike adults, who often experience hemorrhagic and thrombotic events, most pediatric patients do not have any symptoms. Instead, they may only have changes in their blood count. The diagnostic criteria and risk factors for ET in adults are not directly applicable to children. Similarly, the treatment recommendations for adults with ET cannot be directly applied to children. The genetic profile of ET in children also differs from that in adults, leading to differences in the frequency of specific driver mutations and the number of cases of the disease.

The aim of this study is to describe the clinical and laboratory features, course, and treatment of ET in children and adolescents.

Key words: essential thrombocythemia, pathogenesis, therapy

For citation: Kralichkin P.V., Pshonkin A.V., Zharkov P.A., Novichkova G.A. The features of the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):82–9.

Information about the authors

P.V. Kralichkin: Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Pshonkin@dgoi.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Novichkova.Galina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Authors' contribution

P.V. Kralichkin: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume, scientific editing of the article
A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov, G.A. Novichkova: article design development, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Ph-негативные миелолифолиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу заболеваний крови, характеризующихся клональной экспансией аномальных гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников, что приводит к избытку форменных элементов крови. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – это клональное Ph-негативное МПН с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге (КМ), тромбоцитозом, а также высоким риском развития тромбозов и/или кровотечений [1]. ЭТ является одним из трех классических *BCR::ABL*-негативных МПН, согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г., связанных с драйверными мутациями генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*, которые также включают истинную полицитемию (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ) [2, 3].

Помимо общей молекулярно-генетической основы данную группу *BCR::ABL*-негативных МПН объединяют схожая клиничко-лабораторная картина и исход по заболеванию.

По данным G. Varosi et al., примерно у 15 % пациентов с ЭТ и ИП с течением времени возможна трансформация в пост-ЭТ или пост-ИП миелофиброз [4].

МПН включены в категорию миелоидных новообразований и острых лейкозов Международной консенсусной классификации 2022 г., которая также включает острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС) [3, 5].

Цель работы – на основании доступных опубликованных данных продемонстрировать особенности клиничко-лабораторной картины, течения и терапии ЭТ у детей и подростков.

Эпидемиология

Заболеваемость ЭТ у детей, по данным метаанализа, проведенного G. Titmarsh et al., представлена в диапазоне от 0,004 до 0,11 на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 16 лет, в то время как заболеваемость у взрослых гораздо выше и составляет 1,03 на 100 000 населения (95 % доверительный интервал 0,58–1,80) [6].

Клиническая картина

Клиническая картина при ЭТ у детей вариабельна: в отличие от взрослых, у которых на первый план выходят геморрагические и тромботические события,

большинство пациентов детского возраста не имеют клинических проявлений, кроме изменений в гемограмме, однако у части больных детского возраста ЭТ может сопровождаться микрососудистыми нарушениями (цефалгия, головокружение и акральные парестезии). Трансформация заболевания во вторичный миелофиброз или ОМЛ у детей происходит редко [7, 8].

Патогенез

Ключевым в понимании патогенеза ЭТ стал 2005 г., так как впервые при ЭТ была описана точечная мутация в экзоне 14 гена *JAK*, приводящая к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 (V617F). Ген *JAK* расположен на длинном плече 9-й хромосомы в регионе 9p24 и кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу, играющую ключевую роль в передаче сигнала от различных рецепторов гемопоэтических факторов роста [9–12].

В дальнейшем были описаны дополнительные драйверные мутации при *BCR::ABL*-негативных МПН. Так, при *JAK2* V617F-отрицательной ИП была описана дополнительная драйверная мутация в экзоне 12 гена *JAK2* [13]. Другими драйверными мутациями при ЭТ являются мутации в генах *CALR* (расположен на коротком плече 19-й хромосомы в регионе 19p13.2) [14, 15] и *MPL* (расположен на коротком плече 1-й хромосомы в регионе 1p34) [16].

Среди этих 3 генов мутации в гене *JAK2* являются наиболее часто встречаемыми – около 98 % случаев при ИП (95 % мутация в гене *JAK2* V617F и 3 % мутация в экзоне 12 гена *JAK2*), 50–60 % случаев при ЭТ и 55–65 % случаев при ПМФ [17, 18]. Мутации генов *CALR* и *MPL* крайне редко встречаются при классической ИП [19, 20], в то время как при ЭТ частота встречаемости мутаций в этих генах оценивается в 20–25 % и 3–4 % соответственно, а при ПМФ – в 20–25 % и 6–7 % соответственно [21].

Генетический ландшафт у пациентов детского и взрослого возраста с ЭТ также сильно отличается. По данным M. Sobas et al., у взрослых пациентов с ЭТ соматическая драйверная мутация гена *JAK2* V617F была верифицирована у 48,5 %, мутация в гене *CALR* – у 14,5 %, мутация в гене *MPL* – у 0,9 % больных. Стоит отметить, что у 27 % пациентов взрослого возраста не была выявлена ни одна из вышеуказанных драйверных мутаций (так называемые трижды-негативные (ТН) формы Ph-негативных МПН). У пациентов детского возраста наблюдается большее количество ТН случаев

и меньший процент соматических драйверных мутаций генов *JAK2* V617F, *CALR*, а также *MPL* [22].

Как описывалось выше, по данным разных авторов, приблизительно у 10–15 % взрослых пациентов с ЭТ или ПМФ не детектируется ни одна из драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, описанных при *BCR::ABL*-негативных МПН. Стандартным методом детектирования драйверных мутаций является секвенирование по Сэнгеру, имеющее чувствительность по аллельной нагрузке от 20 %, при более низкой аллельной нагрузке выявить драйверную мутацию можно при проведении тестирования более высокочувствительными методами. Однако из-за низкой встречаемости во взрослой популяции ТН по драйверным мутациям *BCR::ABL*-негативных МПН (5–10 %), рутинной необходимости применения других, отличных от секвенирования по Сэнгеру, методов нет [18].

Одним из доказательств патогенетической роли драйверных мутаций при МПН является происхождение данных генетических событий на уровне стволовых клеток с постоянной активацией *JAK*–*STAT*-сигнального пути и индукции мутантного фенотипа МПН, управляемого генами *JAK2*, *CALR* и *MPL* у мышей [10, 23]. Имеются данные, что мутации генов *JAK2* и *MPL* напрямую активируют *JAK2*–*STAT*-сигнальный путь, что приводит к клональной миелолипролиферации, которая, в свою очередь, является цитокин-независимой или гиперчувствительной [16, 24].

Патогенез миелолипролиферации при мутации гена *CALR* менее ясен, однако одним из механизмов может являться связывание мутантного *CALR* с внеклеточным доменом *MPL* в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к димеризации и его переносу на поверхность клетки, а также к активации *JAK*–*STAT*-сигнального пути [25, 26]. В исследовании на мышинных моделях с мутантным *CALR* было показано, что ключевым эффектом было развитие тромбоцитоза и фенотипа ЭТ [27].

Согласно данным, представленным в литературе на сегодняшний день, фенотипическое разнообразие

вариантов МПН обусловлено дополнительными взаимодействиями с другими сопутствующими мутациями и различиями в конформациях специфических рецепторов цитокинов. Последние, в свою очередь, приводят к различным эффектам сигнализации для *EpoR* (рецептор эритропоэтина) и *MPL* [23, 25]. Дополнительные факторы, обуславливающие разнообразие фенотипов при драйверных событиях МПН, включают в себя вариации интенсивности сигнала, которые часто связаны с аллельной нагрузкой, а также специфичность сигналов от *STAT5*, *STAT1* и *STAT3* [28].

Исследования на мышинных моделях подтверждают различия в фенотипах, наблюдаемые у пациентов с различными мутациями [29, 30]. Однако основные механизмы, позволяющие данным мутациям приводить к различным фенотипам МПН, остаются недостаточно изученными [31–34].

Патогенетическая роль мутаций, отличных от мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, при *BCR::ABL*-негативных МПН остается менее понятной. Согласно имеющимся данным, мутации в генах, участвующих в эпигенетической (*ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*) или транскрипционной (*TP53*, *IKZF1*, *NF-E2*, *CUX1*) регуляции, а также регуляции РНК-сплайсинга (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*), могут способствовать прогрессированию заболевания и последующей бластной трансформации [35, 36].

Диагностика

Диагностика ЭТ должна основываться на комплексной оценке клинических, морфологических и лабораторных признаков согласно последним критериям ВОЗ от 2022 г. [3]. Критерии диагностики ЭТ представлены в табл. 1.

Для установления диагноза ЭТ необходимо наличие всех 4 больших критериев или первых 3 больших критериев и малого критерия. Данные критерии диагностики успешно применяются у взрослых, отдельно детских критериев для постановки диагноза ЭТ в настоящее время нет.

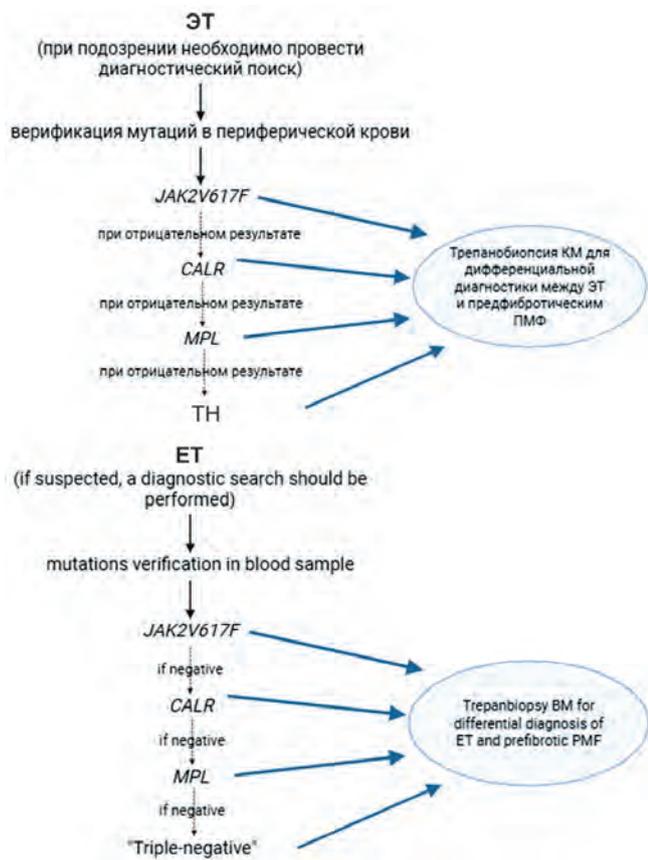
Таблица 1. Критерии диагностики ЭТ

Table 1. Diagnostic criteria for ET

Критерии Criteria	Описание Description
Большие Major	1. Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ 2. Морфологические особенности трепанобиоптата КМ: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с повышением числа увеличенных зрелых мегакариоцитов с гиперглобулированными ядрами. Нет лейкоцитоза или левого сдвига в гранулопоэзе, нет омоложения эритроидного ростка, очень редко незначительное (степень I) увеличение ретикулиновых волокон 3. Нет критериев ВОЗ для <i>BCR::ABL1</i> -позитивного хронического миелолейкоза, ИП, ПМФ, МДС или других миелоидных новообразований 4. Наличие мутаций <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> или <i>MPL</i>
Малый Minor	1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$ 2. Bone marrow (BM) biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage, with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated staghorn-like nuclei, infrequently dense clusters; no significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis; no relevant BM fibrosis 3. Diagnostic criteria for <i>BCR::ABL1</i> -positive CML, PV, PMF, or other myeloid neoplasms are not met 4. <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation
	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза Presence of a clonal marker or absence of evidence of reactive thrombocytosis

С учетом редкости представленной нозологии у пациентов младше 18 лет подавляющее большинство случаев тромбоцитоза в клинической практике имеют неклональную природу и связаны со спектром не связанных между собой состояний, таких как инфекции, воспаление, послеоперационный период, спленэктомия и дефицит железа, которые, в свою очередь, требуют проведения активных диагностических мероприятий и только при их исключении необходим поиск миелопролиферативного заболевания [7].

Основные этапы диагностики ЭТ представлены на рисунке.



Алгоритм диагностики ЭТ
ET diagnostic algorithm

Трепанобиопсия КМ с последующей морфологической верификацией необходима для постановки точного морфологического диагноза ЭТ и исключения других миелоидных новообразований, в частности префибротического ПМФ. Для морфологической картины КМ при ЭТ в большинстве случаев характерна нормальная общая клеточность с повышенным количеством мегакариоцитов. Мегакариоциты в основном имеют большой или гигантский размер, являются гипердольчатыми и распределены в «рыхлых» скоплениях, плотные скопления мегакариоцитов встречаются редко [3].

В отличие от ЭТ мегакариоциты при префибротическом ПМФ демонстрируют аномальное созревание с гиперхромными и нерегулярно складчатыми ядрами и образуют плотные скопления. Мегакариоцитарная атипия, наблюдаемая при префибротическом ПМФ, включает повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, нерегулярное скопление хроматина и луковичеобразный вид, часто связанный с повышенной «фоновой» гранулоцитарной пролиферацией и повышенным ретикулиновым фиброзом [37]. При дифференциальной диагностике ЭТ и префибротического ПМФ у взрослых необходимо также учитывать такие лабораторные показатели, как активность сывороточной лактатдегидрогеназы, средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците, а также морфологическую картину при оценке мазка периферической крови [37].

T. Barbui et al. в своем исследовании подтвердили прогностическую значимость отличия ЭТ и префибротического ПМФ [38]. Диагноз пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброза должен соответствовать критериям, опубликованным Международной рабочей группой по исследованиям и лечению МПН (табл. 2) [4].

Необходимо отметить тот факт, что описываемые гистологические особенности ЭТ, пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброза характерны для взрослых. У детей картина кроветворения, описываемая морфологами при *BCR::ABL*-негативных МПН, имеет особенности, связанные с возрастом пациента: у детей в отличие от взрослых отмечается повышенная клеточность КМ и не описывается миелофиброз [39].

Таблица 2. Критерии диагностики пост-ЭТ миелофиброза [4]

Table 2. Diagnostic criteria post-ET myelofibrosis [4]

Критерии Criteria	Описание Description
Большие Major	<ol style="list-style-type: none"> Наличие в анамнезе подтвержденного диагноза ЭТ Фиброз КМ grade ≥ 2 <ol style="list-style-type: none"> Previous established diagnosis of ET BM fibrosis of grade ≥ 2
Малый Minor	<ol style="list-style-type: none"> Анемия со снижением гемоглобина на ≥ 20 г/л от исходного уровня Лейкоэритробластический мазок периферической крови Спленомегалия с увеличением более чем на 5 см от инициального уровня Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови Развитие конституциональных симптомов <ol style="list-style-type: none"> Anemia and a > 20 g/L decrease from baseline hemoglobin concentration Leukoerythroblastosis Increase in palpable splenomegaly of > 5 cm from baseline or the development of a newly palpable splenomegaly Elevated lactate dehydrogenase level above the reference range Development of the following constitutional symptoms

Общая и бессобытийная выживаемость при эссенциальной тромбоцитемии

Исходя из данных, представленных в литературе, возраст является главным фактором, определяющим выживаемость при ЭТ. В исследовании N. Szuber et al. с участием 361 пациента (возраст ≤ 40 лет) с МПН (291 – с ЭТ, 79 – с ИП и 63 – с ПМФ) медиана выживаемости составила 37 лет для ИП, 35 лет – для ЭТ и 20 лет – для ПМФ. Соответствующие значения, примененные к более крупной базе данных из 3023 пациентов всех возрастов, составили 22, 22 и 8 лет соответственно для пациентов в возрасте 41–60 лет и 10, 11 и 3 года для возраста старше 60 лет ($p < 0,01$) [40].

В международном исследовании T. Barbui et al., включавшем более 1104 пациентов с ЭТ ($n = 891$) или префиброзным ПМФ ($n = 180$), 10-летняя и 15-летняя общая выживаемость составила 89%/76% и 80%/59% соответственно, показатели трансформации в острый лейкоз – 0,7%/2,1% и 5,8%/11,7% соответственно, прогрессирование в миелофиброз – 0,8%/9,3% и 12,3%/16,9% соответственно [38].

В этом же исследовании префибротическая морфологическая картина КМ, возраст старше 60 лет, количество лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$, анемия и тромбоз в анамнезе были выделены авторами как независимые факторы риска, влияющие на прогноз общей выживаемости. Факторами риска, ухудшающими прогноз бессобытийной выживаемости (БСВ) без трансформации в острый лейкоз, были префибротическая морфология ПМФ, тромбоз и экстремальный тромбоцитоз (тромбоциты $> 1000 \times 10^9/\text{л}$). Факторами риска, ухудшающими прогноз БСВ без трансформации в миелофиброз, являлись префибротическая морфология ПМФ, пожилой возраст и анемия. Наличие мутации *JAK2 V617F* было связано с более низким риском фиброзной трансформации [38]. В другом международном исследовании ВОЗ, включавшем 867 пациентов с ЭТ, независимыми факторами риска были возраст старше 60 лет, количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоз в анамнезе [41].

У детей с *BCR::ABL*-негативными МПН прогностические факторы в настоящее время не определены. Проводятся попытки поиска дополнительных миелодных мутаций с помощью высокопроизводительного секвенирования, углубленное изучение системы гемостаза, однако в связи с крайней редкостью данных заболеваний у пациентов младше 18 лет единичных факторов риска для детей и подростков пока не выявлено.

Факторы риска развития геморрагических осложнений

В настоящее время у взрослых пациентов риски развития тромбоцических осложнений при ЭТ оцениваются согласно пересмотренной шкале IPSET-тромбоз, разработанной для оценки вероятности развития тромбоза [42]. Данная шкала включает в себя 4 группы риска (представлены в табл. 3), однако вышеописанная шкала не может применяться у пациентов детского возраста.

Таблица 3. Шкала IPSET
Table 3. IPSET score

Риск Risk	Критерии Criteria
Очень низкий Very low	1. Возраст ≤ 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Дикий тип <i>JAK2</i> 1. Age ≤ 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> wild type
Низкий Low	1. Возраст ≤ 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Мутация <i>JAK2</i> 1. Age ≤ 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> mutations
Промежуточный Intermediate	1. Возраст > 60 лет 2. Отсутствие тромбоза в анамнезе 3. Дикий тип <i>JAK2</i> 1. Age > 60 years 2. No prior thrombosis 3. <i>JAK2</i> wild type
Высокий High	1. Возраст > 60 лет 2. Тромбоз в анамнезе 3. Мутация <i>JAK2</i> 1. Age > 60 years 2. Prior thrombosis history 3. <i>JAK2</i> mutations

При экстремальном тромбоцитозе, который определяется, как элевация количества тромбоцитов в венозной крови выше $900\text{--}1000 \times 10^9$, имеет место приобретенный синдромом фон Виллебранда (фВБ), который, в свою очередь, способен вызывать кровотечения, особенно на фоне назначения дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой [43].

Одним из потенциальных механизмов, лежащих в основе приобретенного синдрома фВБ, является повышенная деградация мультимеров фВБ, опосредованная ADAMTS13, которая в свою очередь поддается коррекции циторедуктивной терапией [44, 45]. Схожие данные по изменению мультимерного профиля фВБ были получены у детей с ЭТ [46].

В исследовании S. Janjetovic et al. 64 пациента с ЭТ и ИП были продиагностированы на предмет приобретенного синдрома фВБ. Потеря высокомолекулярных мультимеров фВБ была зарегистрирована у 51,4% больных с ИП и у 55,6% с ЭТ, она коррелировала с повышенным количеством тромбоцитов и лейкоцитов [46].

Терапия

Гидроксимочевина (ГМ), анагрелид и интерферон-альфа (ИФН- α), или пегилированный ИФН- α (пегИФН- α), считаются препаратами первой линии терапии для пациентов с ЭТ в любом возрасте.

В исследовании J. Mascarenhas et al. было продемонстрировано, что применение в течение 12 мес пегИФН- α и ГМ служит эффективным методом лечения ИП и ЭТ в отношении нивелирования клинических проявлений. Однако пегИФН- α является более эффективным препаратом в коррекции показателей гемограммы при ИП по сравнению с ЭТ, поскольку процент пациентов с ИП, достигших контроля гема-

токрита через 12 мес, был выше у больных, получавших терапию пегИФН- α , нежели у тех, кто лечился ГМ (65 % против 43 %). В то же время контроль тромбоцитов у больных ЭТ через 12 мес был схожим между этими группами пациентов (45 % против 46 %). Снижение аллельной нагрузки *JAK2 V617F*, наблюдаемое у больных, получавших ГМ, составило 5,3 %, тогда как у пациентов, лечившихся пегИФН- α , – 10,7 %. Примечательно, что медиана аллельной нагрузки *JAK2 V617F* снизилась к 48-му месяцу у пациентов, получавших терапию пегИФН- α , но увеличилась у больных, лечившихся ГМ, через 12 мес терапии. Поскольку считается, что пегИФН- α действует на уровне мутировавших стволовых клеток МПН [47], более частые гистологические ответы у пациентов, лечившихся ГМ, оставляют вопросы. Учитывая связь между дозой ГМ и скоростью гематологического ответа и изменения морфологической картины КМ, возможно, данное явление обусловлено миелосупрессивным эффектом ГМ. Также, исходя из данных, полученных J. Mascarenhas et al., изменение морфологической картины КМ возникало чаще у пациентов с ЭТ, чем с ИП, хотя клинико-гематологические ответы достигались чаще у больных ИП. Аллельная нагрузка нивелировалась у аналогичного числа пациентов, получавших любой из этих препаратов. Несоответствие между снижением аллельной нагрузки *JAK2 V617F* при использовании пегИФН- α и улучшением морфологической картины КМ при использовании ГМ остается предметом изучения. Число тромботических осложнений и случаев прогрессии в каждой группе было небольшим, что ограничивало возможность обнаружения различий в частоте развития тромбозов между лекарственными агентами. Оба препарата были связаны с небольшим количеством серьезных побочных эффектов. Мукозит и анорексия были более распространены в группе пациентов, получавших ГМ, тогда как применение пегИФН- α было связано с реакциями в месте инъекции, гриппоподобными симптомами, периферической сенсорной нейропатией, лейкопенией, депрессией и повышением уровня аланинаминотрансферазы [47].

Существует мало исследований, оценивающих наилучшую клиническую тактику ведения ЭТ у детей, в настоящее время публикуются только рекомендации, основанные на опыте отдельных исследовательских групп.

У детей, не имеющих клинических проявлений, чаще всего используется «выжидательный» подход, требующий строгого гематологического и клинического контроля. В исследовании M.C. Putti et al. при наблюдении пациентов от 3 до 30 лет не было описано никаких осложнений. Более того, способность антиагрегантных или циторедуктивных препаратов предотвращать серьезные тромбозы у детей остается неизученной проблемой [48].

Первоначально циторедуктивная терапия, включающая такие препараты, как ГМ, анагрелид

и ИФН- α , использовалась у детей с тромбоцитемией даже при отсутствии в анамнезе предшествующих тромбозов или клинических проявлений. Тщательный анализ литературы и опыта мировых научных сообществ привел к более осторожной, адаптированной к риску терапии, подразумевающей назначение лечения детям, которые имели тромботические осложнения и/или клинические симптомы. Поэтому педиатрические пациенты, которые уже перенесли тромботическое событие, нуждаются в проведении циторедуктивной терапии вместе с добавлением антитромботических препаратов [49]. Циторедуктивную терапию можно также рассматривать в случае детей с ЭТ с резистентными микрососудистыми нарушениями или склонностью к кровотечениям [48].

Таким образом, в настоящее время у пациентов младше 18 лет недостаточно клинических данных для формирования алгоритма выбора терапии.

Заключение

В настоящее время большинство исследований направлено на изучение особенностей течения и терапии ЭТ во взрослом возрасте, тогда как клинических данных касаясь молодых пациентов крайне мало. С учетом редкости описываемой нозологии, а также того, что дети нечасто имеют в анамнезе тромботические/геморрагические события, в настоящее время факторы риска и терапевтические рекомендации, используемые для взрослых пациентов с ЭТ, не могут однозначно применяться у больных детского возраста. Кроме того, генетический профиль ЭТ у детей радикально отличается от такового у взрослых, что выражается в различной частоте соматических драйверных мутаций и большем количестве ТН случаев.

Также в настоящее время не решен вопрос о роли снижения аллельной нагрузки драйверной мутации у педиатрических пациентов при использовании циторедуктивной терапии. С учетом более раннего возраста дебюта вопрос формирования тромбогеморрагических осложнений и бластной трансформации заболевания является крайне актуальным в данной группе пациентов. Так, при экстраполяции данных выживаемости и осложнений течения ЭТ у взрослых можно предполагать, что данные события могут возникать гораздо раньше у тех больных, у которых диагноз установлен в детском возрасте, что может резко ограничивать продолжительность жизни и снижать ее качество. На сегодняшний день в литературе нет данных о долгосрочных результатах, переносимости, факторах риска развития тромбогеморрагических осложнений, токсичности специфической терапии ЭТ у детей, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении, результаты которых могут лечь в основу формирования алгоритмов выбора подходов к ведению педиатрических пациентов с ЭТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Suborczeva I.H., Shuvaev V.A., Afanashev B.V., Ageeva T.A., Baikov V.V., Vinogradova O.Yu., Golenkov A.K., Griцаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капранов К.Д., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Рн-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Afanasyev B.V., Ageeva T.A., Baikov V.V., Vinogradova O.Yu., Golenkov A.K., Gritsaev S.V., Zaritskey A.Yu., Kaplanov K.D., Lomaia E.G., Martynkevich I.S., Morozova E.V., Pospelova T.I., Sokolova M.A., Sudarikov A.B., Turkina A.G., Shatokhin Yu.V., Savchenko V.G. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of PhNegative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2018). Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiologia. 2018;63(3):275–315. (In Russ.).]
- Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A., Gianelli U., Gangat N., Vannucchi A.M., Barbui T., Arber D.A., Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2023;98(3):544–5. doi: 10.1002/ajh.26821.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.-M., Wang S.A., Bagg A., Barbui T., Branford S., Bueso-Ramos C.E., Cortes J.E., Dal Cin P., DiNardo C.D., Dombret H., Duncavage E.J., Ebert B.L., Estey E.H., Facchetti F., Foucar K., Gangat N., Gianelli U., Godley L.A., Gökbüget N., Gotlib J., Hellström-Lindberg E., Hobbs G.S., Hoffman R., Jabbour E.J., Kiladjan J.-J., Larson R.A., Le Beau M.M., Loh M.L.-C., Löwenberg B., Macintyre E., Malcovati L., Mullighan C.G., Niemeyer C., Odenike O.M., Ogawa S., Orfao A., Papaemmanuil E., Passamonti F., Porkka K., Pui C.-H., Radich J.P., Reiter A., Rozman M., Rundel M., Savona M.R., Schiffer C.A., Schmitt-Graeff A., Shimamura A., Sierra J., Stock W.A., Stone R.M., Tallman M.S., Thiele J., Tien H.-F., Tzankov A., Vannucchi A.M., Vyas P., Wei A.H., Weinberg O.K., Wierzbowska A., Cazzola M., Döhner H., Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
- Barosi G., Mesa R.A., Thiele J., Cervantes F., Campbell P.J., Verstovsek S., Dupriez B., Levine R.L., Passamonti F., Gotlib J., Reilly J.T., Vannucchi A.M., Hanson C.A., Solberg L.A., Orazi A., Tefferi A. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia. 2008;22(2):437–8. doi: 10.1038/sj.leu.2404914.
- Orazi A., Hasserjian R.P., Cazzola M., Döhner H., Tefferi A., Arber D.A. International Consensus Classification for myeloid neoplasms at-a-glance. Am J Hematol. 2023;98:6–10. doi: 10.1002/ajh.26772.
- Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., Rorke M.O., Mesa R., Vocht F.D., Horan S., Fritschi L., Clarke M., Anderson L.A. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014;90(9):1–7. doi: 10.1002/ajh.23690.
- Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:697–718. doi: 10.1002/ajh.27216.
- Fu R., Zhang L., Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. Br J Haematol. 2013;163:295–302. doi: 10.1111/bjh.12530.
- Levine R.L., Wadleigh M., Cools J., Ebert B.L., Wernig G., Huntly B.J.P., Boggon T.J., Wlodarska I., Clark J.J., Moore S., Adelsperger J., Koo S., Lee J.C., Gabriel S., Mercher T., D'Andrea A., Fröhling S., Döhner K., Marynen P., Vandenberghe P., Mesa R.A., Tefferi A., Griffin J.D., Eck M.J., Sellers W.R., Meyerson M., Golub T.R., Lee S.J., Gilliland D.G. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387–97. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.
- James C., Ugo V., Le Couédic J.-P., Staerk J., Delhommeau F., Lacout C., Garçon L., Raslova H., Berger R., Bennaceur-Griscelli A., Villeval J.L., Constantinescu S.N., Casadevall N., Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature. 2005;434(7037):1144–8. doi: 10.1038/nature03546.
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., Teo S.-S., Tiedt R., Passweg J.R., Tichelli A., Cazzola M., Skoda R.C. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779–90. doi: 10.1056/NEJMoa051113.
- Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S., Vassiliou G.S., Bench A.J., Boyd E.M., Curtin N., Scott M.A., Erber W.N., Green A.R. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. (London, England) 2005;365(9464):1054–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
- Scott L.M., Tong W., Levine R.L., Scott M.A., Beer P.A., Stratton M.R., Futreal P.A., Erber W.N., McMullin M.F., Harrison C.N., Warren A.J., Gilliland D.G., Lodish H.F., Green A.R. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007;356(5):459–68. doi: 10.1056/NEJMoa065202.
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., Nivarthi H., Rumi E., Milosevic J.D., Them N.C.C., Berg T., Gisslinger B., Pietra D., Chen D., Vladimer G.I., Bagninski K., Milanese C., Casetti I.C., Sant'Antonio E., Ferretti V., Elena C., Schischlik F., Cleary C., Six M., Schalling M., Schönegger A., Bock C., Malcovati L., Pascutto C., Superti-Furga G., Cazzola M., Kralovics R. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
- Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., Nice F.L., Gundem G., Wedge D.C., Avezov E., Li J., Kollmann K., Kent D.G., Aziz A., Godfrey A.L., Hinton J., Martincorena I., Van Loo P., Jones A.V., Guglielmelli P., Tarpey P., Harding H.P., Fitzpatrick J.D., Goudie C.T., Ortman C.A., Loughran S.J., Raine K., Jones D.R., Butler A.P., Teague J.W., O'Meara S., McLaren S., Bianchi M., Silber Y., Dimitropoulou D., Bloxham D., Mudie L., Maddison M., Robinson B., Keohane C., Maclean C., Hill K., Orchard K., Taurio S., Du M.-Q., Greaves M., Bowen D., Huntly B.J.P., Harrison C.N., Cross N.C.P., Ron D., Vannucchi A.M., Papaemmanuil E., Campbell P.J., Green A.R. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
- Pikman Y., Lee B.H., Mercher T., McDowell E., Ebert B.L., Gozo M., Cuker A., Wernig G., Moore S., Galinsky I., DeAngelo D.J., Clark J.J., Lee S.J., Golub T.R., Wadleigh M., Gilliland D.G., Levine R.L. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7):e270. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270.
- Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2 V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007;21(9):1960–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810.
- Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R., Finke C., Wassie E.A., Pieri L., Gangat N., Fjerza R., Belachew A.A., Lasho T.L., Ketterling R.P., Hanson C.A., Rambaldi A., Finazzi G., Thiele J., Barbui T., Pardanani A., Vannucchi A.M. 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.
- Pardanani A., Lasho T.L., Finke C.M., Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 12 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. Am J Hematol. 2011;86(8):701–2. doi: 10.1002/ajh.22058.
- Broséus J., Park J.-H., Carillo S., Hermouet S., Girodon F. Presence of calcitriol mutations in JAK2-negative polycythemia vera. Blood. 2014;124(26):3964–6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583161.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016;91(1):50–8. doi: 10.1002/ajh.24221.
- Sobas M., Kiladjan J.-J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., Devos T., Krochmalczyk D., Galli S., Bieniaszewska M., Seferynska I., McMullin M.F., Armatys A., Spalek A., Waclaw J., Zdrengeha M., Legros L., Girodon F., Lewandowski K., Angona Figueras A., Samuelsson J., Abuin Blanco A., Cony-Makhoul P., Collins A., James C., Kusec R., Lauerannova M., Noya M.S., Skowronek M., Szukalski L., Szmigielska-Kaplon A., Wöndergem M., Dudchenko I., Gora Tybor J., Laribi K., Kulikowska de Nalecz A., Demory J.-L., Le Du K., Zweegman S., Besses Raebel C., Skoda R., Giraudier S., Griesshammer M., Harrison C.N., Ianotto J.-C. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. Blood Adv. 2022;6(17):5171–83. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
- Vainchenker W., Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):667–79. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940.

24. Dupont S., Massé A., James C., Teyssandier I., Lécluse Y., Larbret F., Ugo V., Saulnier P., Koscielny S., Le Couédic J.P., Casadevall N., Vainchenker W., Delhommeau F. The *JAK2V617F* mutation triggers erythropoietin hypersensitivity and terminal erythroid amplification in primary cells from patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;110(3):1013–21. doi: 10.1182/blood-2006-10-054940.
25. Constantinescu S.N., Vainchenker W., Levy G., Papadopoulos N. Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. *HemaSphere*. 2021;5(6):e578. doi: 10.1097/HS9.0000000000000578.
26. Pecquet C., Papadopoulos N., Balligand T., Chachoua I., Tisserand A., Vertenoel G., Nédélec A., Vertommen D., Roy A., Marty C., Nivarthi H., Defour J.-P., El-Khoury M., Hug E., Majoros A., Xu E., Zagrijtschuk O., Fertig T.E., Marta D.S., Gisslinger H., Gisslinger B., Schalling M., Casetti I., Rumi E., Pietra D., Cavalloni C., Arcaini L., Cazzola M., Komatsu N., Kihara Y., Sunami Y., Eda Hiro Y., Araki M., Lesyk R., Buxhofer-Ausch V., Heibl S., Pasquier F., Havelange V., Plo I., Vainchenker W., Kralovics R., Constantinescu S.N. Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(8):917–29. doi: 10.1182/blood.2022016846.
27. Balligand T., Achouri Y., Pecquet C., Gaudray G., Colau D., Hug E., Rahmani Y., Stroobant V., Plo I., Vainchenker W., Kralovics R., Van den Eynde B.J., Defour J.-P., Constantinescu S.N. Knock-in of murine *CALR del52* induces essential thrombocythemia with slow-rising dominance in mice and reveals key role of *CALR* exon 9 in cardiac development. *Leukemia*. 2020;34(2):510–21. doi: 10.1038/s41375-019-0538-1.
28. Vainchenker W., Constantinescu S.N. *JAK/STAT* signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32(21):2601–13. doi: 10.1038/onc.2012.347.
29. Benlabiod C., Cacemiro M. da C., Nédélec A., Edmond V., Muller D., Rameau P., Touchard L., Gonin P., Constantinescu S.N., Raslova H., Villeval J.-L., Vainchenker W., Plo I., Marty C. *Calreticulin del52* and *ins5* knock-in mice recapitulate different myeloproliferative phenotypes observed in patients with MPN. *Nat Commun*. 2020;11(1):4886. doi: 10.1038/s41467-020-18691-3.
30. Toppaldoddi K.R., da Costa Cacemiro M., Bluteau O., Panneau-Schmaltz B., Pioch A., Muller D., Villeval J.-L., Raslova H., Constantinescu S.N., Plo I., Vainchenker W., Marty C. Rare type 1-like and type 2-like *calreticulin* mutants induce similar myeloproliferative neoplasms as prevalent type 1 and 2 mutants in mice. *Oncogene*. 2019;38(10):1651–60. doi: 10.1038/s41388-018-0538-z.
31. Tiedt R., Hao-Shen H., Sobas M.A., Looser R., Dirnhofner S., Schwaller J., Skoda R.C. Ratio of mutant *JAK2-V617F* to wild-type *JAK2* determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111(8):3931–40. doi: 10.1182/blood-2007-08-107748.
32. Prick J., de Haan G., Green A.R., Kent D.G. Clonal heterogeneity as a driver of disease variability in the evolution of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol*. 2014;42(10):841–51. doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.268.
33. Li J., Kent D.G., Godfrey A.L., Manning H., Nangalia J., Aziz A., Chen E., Saeb-Parsy K., Fink J., Sneade R., Hamilton T.L., Pask D.C., Silber Y., Zhao X., Ghevaert C., Liu P., Green A.R. *JAK2V617F* homozygosity drives a phenotypic switch in myeloproliferative neoplasms, but is insufficient to sustain disease. *Blood*. 2014;123(20):3139–51. doi: 10.1182/blood-2013-06-510222.
34. Chen E., Beer P.A., Godfrey A.L., Ortmann C.A., Li J., Costa-Pereira A.P., Ingle C.E., Dermitzakis E.T., Campbell P.J., Green A.R. Distinct clinical phenotypes associated with *JAK2V617F* reflect differential *STAT1* signaling. *Cancer Cell*. 2010;18(5):524–35. doi: 10.1016/j.ccr.2010.10.013.
35. Rampal R., Ahn J., Abdel-Wahab O., Nahas M., Wang K., Lipson D., Otto G.A., Yelensky R., Hricik T., McKenney A.S., Chiosis G., Chung Y.R., Pandey S., van den Brink M.R.M., Armstrong S.A., Dogan A., Intlekofer A., Manshoury T., Park C.Y., Verstovsek S., Rapaport F., Stephens P.J., Miller V.A., Levine R.L. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(50):e5401–10. doi: 10.1073/pnas.1407792111.
36. Chen E., Schneider R.K., Breyfogle L.J., Rosen E.A., Poveromo L., Elf S., Ko A., Brumme K., Levine R., Ebert B.L., Mullally A. Distinct effects of concomitant *Jak2V617F* expression and *Tet2* loss in mice promote disease progression in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2015;125(2):327–35. doi: 10.1182/blood-2014-04-567024.
37. Tefferi A., Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135–44. doi: 10.1056/NEJMcip1816082.
38. Barbui T., Thiele J., Passamonti F., Rumi E., Boveri E., Ruggeri M., Rodeghiero F., d'Amore E.S.G., Randi M.L., Bertozzi I., Marino F., Vannucchi A.M., Antonioli E., Carrai V., Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Müllauer L., Carobbio A., Gianatti A., Gangat N., Hanson C.A., Tefferi A. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179–84. doi: 10.1200/JCO.2010.34.5298.
39. Тараканова А.В., Абрамов Д.С., Пшонкин А.В., Коновалов Д.М. Патоморфологическая диагностика Ph-негативных хронических миелолифферативных новообразований у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(3):123–9. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129. [Tarakanova A.V., Abramov D.S., Pshonkin A.V., Konovlov D.M. Pathomorphological diagnosis of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in children. *Voprosy gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(3):123–9. (In Russ.)].
40. Szuber N., Vallapureddy R.R., Penna D., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Ketterling R.P., Pardanani A., Gangat N., Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1474–84. doi: 10.1002/ajh.25270.
41. Passamonti F., Thiele J., Girodon F., Rumi E., Carobbio A., Gisslinger H., Kvasnicka H.M., Ruggeri M., Randi M.L., Gangat N., Vannucchi A.M., Gianatti A., Gisslinger B., Müllauer L., Rodeghiero F., d'Amore E.S.G., Bertozzi I., Hanson C.A., Boveri E., Marino F., Maffioli M., Caramazza D., Antonioli E., Carrai V., Buxhofer-Ausch V., Pascutto C., Cazzola M., Barbui T., Tefferi A. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012;120(6):1197–201. doi: 10.1182/blood-2012-01-403279.
42. Barbui T., Vannucchi A.M., Buxhofer-Ausch V., De Stefano V., Betti S., Rambaldi A., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., Randi M.L., Bertozzi I., Gisslinger H., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Falcone C., Tefferi A. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.
43. van Genderen P.J., van Vliet H.H., Prins F.J., van de Moesdijk D., van Strik R., Zijlstra F.J., Budde U., Michiels J.J. Excessive prolongation of the bleeding time by aspirin in essential thrombocythemia is related to a decrease of large von Willebrand factor multimers in plasma. *Ann Hematol*. 1997;75(5–6):215–20. doi: 10.1007/s002770050345.
44. Kubo M., Sakai K., Hayakawa M., Kashiwagi H., Yagi H., Seki Y., Hasegawa A., Tanaka H., Amano I., Tomiyama Y., Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022;20(7):1589–98. doi: 10.1111/jth.15717.
45. Lancellotti S., Dragani A., Ranalli P., Petrucci G., Basso M., Tartaglione R., Rocca B., De Cristofaro R. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1226–37. doi: 10.1111/jth.12967.
46. Janjetovic S., Rolling C.C., Budde U., Schneppenhem S., Schafhausen P., Peters M.C., Bokemeyer C., Holstein K., Langer F. Evaluation of different diagnostic tools for detection of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2022;218:35–43. doi: 10.1016/j.thromres.2022.08.002.
47. Mascarenhas J., Kosiorek H.E., Prchal J.T., Rambaldi A., Berenson D., Yacoub A., Harrison C.N., McMullin M.F., Vannucchi A.M., Ewing J., O'Connell C.L., Kiladjian J.-J., Mead A.J., Winton E.F., Leibowitz D.S., De Stefano V., Arcasoy M.O., Kessler C.M., Catchatourian R., Rondelli D., Silver R.T., Bacigalupo A., Nagler A., Kremyanskaya M., Levine M.F., Arango Ossa J.E., McGovern E., Sandy L., Salama M.E., Najfeld V., Tripodi J., Farnoud N., Penson A.V., Weinberg R.S., Price L., Goldberg J.D., Barbui T., Marchioli R., Tognoni G., Rampal R.K., Mesa R.A., Ducek A.C., Hoffman R. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931–41. doi: 10.1182/blood.2021012743.
48. Putti M.C., Bertozzi I., Randi M.L. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6147):1–14. doi: 10.3390/cancers13236147.
49. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T., Chan A.K.C., Hanson S., Male C., Meerpoohl J., Newall F., O'Brien S.H., Raffini L., van Ommen H., Wiernikowski J., Williams S., Bhatt M., Riva J.J., Roldan Y., Schwab N., Mustafa R.A., Vesely S.K. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292–316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.