© Коллектив авторов, 2015

А.В. Пшонкин[1], Н.М. Ершов[1], Н.С. Сметанина[1,2]

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

[1]Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева,
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ

A.V. Pshonkin[1], N.M. Yershov[1], N.S. Smetanina[1,2]

ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

[1]Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dm. Rogachev;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Встречаемость эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) у детей крайне редкая (0,1 на 1 млн детского населения в год). В публикациях последних лет достаточно подробно представлен механизм развития хронических миелопролиферативных заболеваний, включая ЭТ, у взрослых больных. Однако в связи с малочисленностью данных механизм развития заболеваний этой группы у пациентов моложе 18 лет не изучен. В данном обзоре приводятся современные критерии диагностики и возможная терапия ЭТ. Подробно изложены механизм действия и дозовый режим лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения ЭТ у пациентов старше 21 года. Цель – акцентировать внимание на этом крайне редком заболевании детского возраста, подчеркнуть необходимость корректной диагностики и адекватного выбора терапии, а также накопления данных для уточнения молекулярных механизмов развития ЭТ у детей и выработки алгоритма оценки рисков развития осложнений и терапии.

Ключевые слова: *эссенциальная тромбоцитемия, молекулярная генетика, лечение, дети.*

The incidence of essential thrombocythemia (ET) in children is very rare (0,1 per 1 million children per year). In recent publications presented detailed mechanism of chronic myeloproliferative disorders, including ET, in adult patients. However, due to paucity of data, the development mechanism of this diseases group in patients younger than 18 years has not been studied. This review summarizes current criteria for diagnosis and possible treatment of ET; provides detailed explanation of action mechanism and dosage regimen of drugs currently used for ET treatment in patients older than 21 years. Objective – to focus attention on this very rare disease in children; to emphasize the need for correct diagnosis and adequate treatment choice; to accumulate data to clarify the molecular mechanisms of ET in children and to develop a risk assessment algorithm for complications and treatment.

Keywords: *essential thrombocythemia, molecular genetics, treatment, children.*

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – хроническое злокачественное миелопролиферативное заболевание клональной природы, характеризующееся пролиферацией мегакариоцитов, стойким тромбоцитозом и высоким риском развития сосудистых осложнений [1].

Заболеваемость ЭТ у детей, по данным литературы, составляет 0,1 на 1 000 000 детского насе-

Контактная информация:
Пшонкин Алексей Вадимович – зав. отделением дневного стационара ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70,
E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru
Статья поступила 8.06.15,
принята к печати 23.09.15.

Contact Information:
Pshonkin Alexey Vadimovich – Head of Day Hospital Department,Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dm. Rogachev
Address: Russia, 117997, GSP7, Moscow, Samora Machel str., 1
Tel.: (495) 287-65-70,
E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru
Received on Jun. 8, 2015,
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Final_6_15.indd 120 26.11.2015 14:44:09

ления в год [2–4], у взрослых – 1 на 100 000 человек в год [5].

При ЭТ возможен исход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз (постХМПЗ-МФ) в течение первых 10 лет заболевания (3–10% взрослых больных), при течении заболевания более 10 лет (6–30% взрослых пациентов) [2, 6, 7] или трансформироваться в острый миелоидный лейкоз (постХМПЗ-ОМЛ), что наблюдается у 1–2,5% взрослых пациентов в течение первых 10 лет болезни и у 5–8% взрослых больных при длительности заболевания более 10 лет [6, 7]. В связи с крайней редкостью ЭТ у детей информации о течении заболевания и рисках трансформации ЭТ в постХМПЗ-МФ и в постХМПЗ-ОМЛ весьма мало. Исследование, проведенное Y. Dror и V.S. Blanchette [3], выявило, что в 8% случаев ЭТ была отмечена трансформация в постХМПЗ-ОМЛ через 3–6,5 лет от момента постановки диагноза и в 8% случаев – в постХМПЗ-МФ через 3–11 лет от момента постановки диагноза. Летальный исход от осложнений ЭТ (тромбозы, постХМПЗ-ОМЛ) был отмечен в 9,5% случаев [3].

Основные причины летальности при ЭТ у взрослых больных – тромботические и геморрагические осложнения [7]. По данным R. Fu и соавт. [8], частота случаев тромбоза у детей – 0–11,1%, что существенно реже, чем у взрослых (12–22%). Риск развития тромботических осложнений у детей также существенно ниже, чем у взрослых (0–7,7 и 31% соответственно) [9, 10].

Патогенез эссенциальной тромбоцитемии

ЭТ развивается в результате автономной активации JAK-STAT сигнального пути, что обеспечивает высокую пролиферативную активность мегакариоцитарного ростка вне зависимости от связывания ростового фактора с рецептором, что приводит к повышению количества тромбоцитов периферической крови [5, 11–13]. JAK2 (Janus тирозинкиназа 2) – представитель семейства нерецепторных тирозинкиназ, структурно состоит из 7 гомологичных участков, формирующих 4 домена (рис. 1): киназный (JH1), псевдокиназный (JH2) – регуляторный домен, гомологичный Sarc онкобелку (SH2) – обеспечивающий связывание с другими белками и регулирующий активность FERM-домен, который

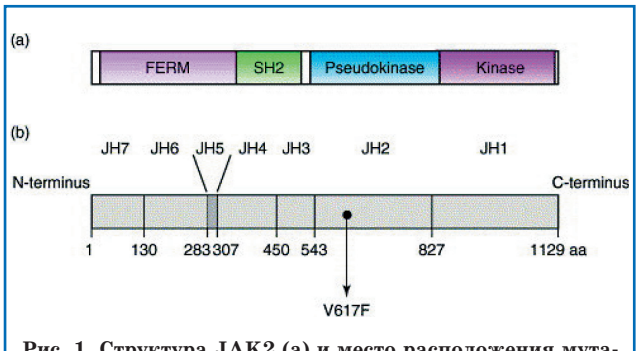

Рис. 1. Структура JAK2 (a) и место расположения мутации (b) [11].

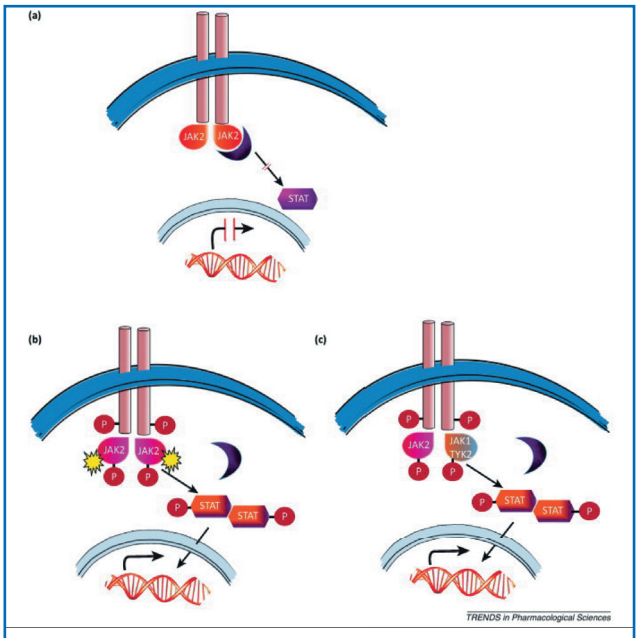

Рис. 2. Участие Janus-тирозинкиназ (JAK) в передаче цитокинового сигнала [11]: при активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух JAK-тирозинкиназ (a). JAK в свою очередь фосфорилирует внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов и также фосфорилируются JAK (b). Связывание STAT-белков с фосфором позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов (c).

взаимодействует с трансмембранными белками [11]. В клетке JAK тирозинкиназы располагаются в цитозоле рядом с эндосомами и клеточной мембраной вблизи цитокиновых рецепторов и участвуют в регуляции многих процессов, наиболее значимым из которых является передача сигнала от цитокина в ядро клетки посредством JAK-STAT сигнального пути (рис. 2) [11, 13], в результате происходит усиление пролиферации.

Возникновение точечной мутации в 1849 положении гена *JAK2* в виде замены гуанина на тиамин (замена фенилаланина на валин в регуляторном JH2-домене) или делеций/вставок нуклеотидов в экзоне 12 приводит к независимой активации JAK-STAT сигнального пути [5, 12–15]. J. Veselovska и соавт., исследовав 12 детей с ЭТ, обнаружили, что мутация JAK2V617F определяется (как в ДНК, так и РНК) только в части эндогенных эритроидных и гранулоцитарно-макрофагальных колоний, которые имели способности расти в отсутствии ростовых факторов, а в периферической крови исследованных больных эта мутация не определялась ни одним методом [16]. Этот факт дает возможность предположить, что частота мутации JAK2V617F у детей с ЭТ недооценена. Не исключается и вероятность того, что молекулярные особенности развития ЭТ у детей и взрослых представляют различные стадии развития заболевания.

Две мутации гена *MPL*, расположенные в цитоплазматическом юкстамембранном участке – в положении 515: *W515L* (замена триптофана на

Final_6_15.indd 121 26.11.2015 14:44:09

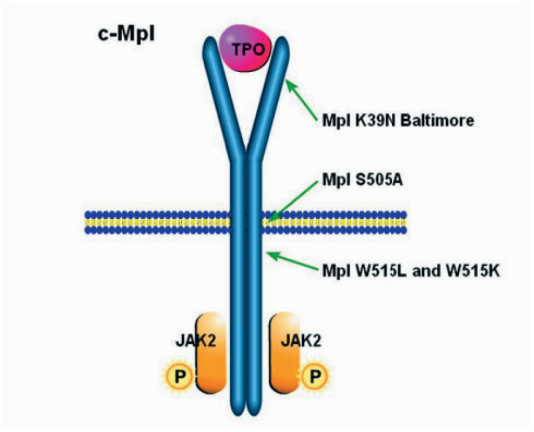

Рис. 3. Локализация аминокислотных замен в рецепторе тромбопоэтина (c-Mpl), приводящих к развитию ЭТ.

лейцин) и *W515K* (замена триптофана на лизин) (рис. 3), приводят к изменению конформационной структуры белка – рецептора тромбопоэтина, проявляющейся постоянной независимой от действия тромбопоэтина активацией JAK-STAT сигнального путии, в итоге гиперплазией миелоидного ростка [17–19]. Гомозиготность по мутации в гене *MPL* ассоциируется с быстрой трансформацией в миелофиброз [17].

Наличие мутации JAK2V617F обнаружено у 25–55% взрослых больных [4, 5, 8, 12, 20]. По данным Nakatani и соавт. и Teofilic и соавт., частота встречаемости этой мутации у детей, больных ЭТ, существенно ниже (около 20%) [10, 20]. Мутации гена *MPL* выявляются у 4–8% взрослых больных [4, 5, 8], у детей – только в одном случае [21]. В последнее время описана связь мутаций в других генах (табл. 1) с развитием у взрослых ЭТ других ХМПЗ (истинной полицитемии – ИП, первичного миелофиброза (МФ) [22]. По данным Ismael и соавт., мутация в гене *ASXL1* ответственна в развитии ЭТ у ребен-

Таблица 1

Частота повреждения различных генов, участвующих в развитии ХМПЗ [22]

Ген	Действие мутации	ИП, %	ЭТ, %	МФ, %	постХМПЗ-ОМЛ, %	Прогностическая значимость
JAK2 (V617F)	Сигнальный путь JAK/STAT	95–97	50–60	50–60	50*	
JAK2 (ex12)	Сигнальный путь JAK/STAT	1–2	0	0	Неизвестно	
CALR	Сигнальный путь JAK/STAT? Дисфункция эндоплазматического ретикулума?	0	25	30	Неизвестно	При ЭТ низкий риск тромбоза, при МФ лучше выживаемость
MPL	Сигнальный путь JAK/STAT	0	3–5	5–10	Неизвестно	
CBL	Сигнальный путь JAK/STAT	–	0–2	5–10	6–9	
SH2B3/LNK	Сигнальный путь JAK/STAT	2–10	2–6	3–6	10	
ASXL1	Эпигенетическая модификация	2	5–10	10–35	20	Низкая общая выживаемость, высокий риск трансформации в ОМЛ при МФ
EZH2	Эпигенетическая модификация	1–2	1–2	7–10	Неизвестно	Низкая общая выживаемость, высокий риск трансформации в ОМЛ при МФ
IDH1/2	Эпигенетическая модификация	2	1	5	10–25	Низкая общая выживаемость, высокий риск трансформации в ОМЛ при МФ
DNMT3a	Эпигенетическая модификация	5–10	2–5	8–12	10–15	
TET2	Эпигенетическая модификация	10–20	4–5	10–20	20	
SF3B1	Сплайсинги РНК	2	2	4	4	
SRSF2	Сплайсинги РНК	–	–	4–17	19–33	Низкая общая выживаемость, высокий риск трансформации в ОМЛ при МФ; неблагоприятный исход при постХМПЗ-ОМЛ
U2AF1	Сплайсинги РНК	<1	<1	1–8	Неизвестно	
ZRSR2	Сплайсинги РНК	<1	<1	<1	Неизвестно	
TP53	Восстановление ДНК	1–2	1–2	1–2	25	неблагоприятный исход при постХМПЗ-ОМЛ

постХМПЗ-ОМЛ – трансформация ХМПЗ в острый миелоидный лейкоз; *ХМПЗ с наличием мутации JAK2V617F часто трансформируются в JAK2V617F-отрицательный ОМЛ.

Final_6_15.indd 122 26.11.2015 14:44:10

ка [23]. Для взрослых больных ЭТ известно, что если заболевание обусловлено мутациями в гене *CALR*, риск развития тромботических осложнений или риск прогрессии в постХМЗП-МФ или постХМПЗ-ОМЛ существенно ниже [24]. В связи с малочисленностью пациентов детского возраста данных о связи ЭТ с мутациями в других генах в настоящее время нет.

Изменение стромы костного мозга развивается вследствие повышения содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин 6), некоторых хемокинов и металлопротеаз, что приводит к фиброзу костного мозга и цитопении в периферической крови [25]. Вместе с тем аномальная секреция цитокинов приводит к возникновению симптомов опухолевой пролиферации — нарастанию слабости, снижению массы тела, лихорадки, выраженной потливости. Развитию миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза способствуют трансформирующий фактор роста β миелоидных предшественников (TGFβ), вырабатываемый тромбоцитами ростовой фактор (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [25].

Часто у больных ЭТ, как у взрослых, так и детей, обнаруживается патологически высокая экспрессия CD177 (предыдущее название – PRV-1-рецептор активатора плазминогена урокиназного типа – urokinase-type plasminogen activator receptor), что сочетается с резким повышением риска развития сосудистых осложнений и крайне высоким риском эволюции ЭТ в ИП у взрослых, для пациентов детского возраста степень риска развития осложнений или эволюции в ИП не определена в виду малого числа наблюдений (обследовано 6 детей с JAK2V617F-позитивной ЭТ, у всех отмечена высокая экспрессия CD177) [9, 26, 27].

Наблюдаемое при ЭТ значительное увеличение количества тромбоцитов способствует их взаимодействию друг с другом и лейкоцитами, приводя к спонтанной агрегации, несмотря на снижение активности стимулированной агрегации тромбоцитов, что сопровождается повышением риска тромбозов [28]. Вклад в увеличение риска тромбозов вносит также и увеличение концентрации прокоагулянтных микрочастиц, продуцируемых как тромбоцитами, так и эндотелиальными клетками [28].

Клиническая картина ЭТ

Клиническое течение заболевания, как у детей, так и у взрослых, может быть различным. Бессимптомное течениев момент постановки диагноза было отмечено в 57% случаев заболевания у детей и молодых взрослых, которое сохранялось в течение 9 мес–10 лет (медиана 48 месяцев) [3]. Из клинических симптомов спленомегалия встречается в 44% случаев, гепатомегалия – 22%, интенсивные кровотечения (желудочно-кишечные, после хирургических вмешательств) – 9,5%, легкие и умеренные кровотечения – 14,3%, тяжелые артериальные тромбозы (средняя мозговая артерия, коронарные артерии) – 9,5%, тяжелые венозные тромбозы (мозговой венозный синус, воротная вена, мезентериальная вена, печеночная вена) – 4,8%, интенсивная головная боль с парестезиями конечностей и эритромилалгией – 4,8% [3]. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов у взрослых составляет 5% при продолжительности заболевания 5 лет и 14% при 10-летнем анамнезе ЭТ. Предположительно риск развития тромбозов при ЭТ у детей аналогичен [3, 8]. Отмечена более высокая частота венозных тромбозов у взрослых больных с наличием мутации JAK2V617F [12].

В общем анализе крови большинства детей с ЭТ (62%) число тромбоцитов стойко было выше $1000 \cdot 10^9$/л, при этом у некоторых больных отмечалось эпизодическое повышение числа тромбоцитов более $2000 \cdot 10^9$/л, в остальных случаях число тромбоцитов – $600–1000 \cdot 10^9$/л. При этом мегакариоциты и тромбоциты имеют морфологические и качественные дефекты. Ядро мегакариоцитов при ЭТ в виде рога. Тромбоциты в периферической крови имеют различные формы и размеры, часто достигают гигантских размеров, превышая размеры эритроцитов. Экспрессия рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa и Ib, а также адренергических рецепторов снижена. Отмечают снижение количества α-гранул в цитоплазме, уменьшение количества в сочетании с аномалией псевдоподий, трубочек и открытой канальцевой системой. Функциональные дефекты заключаются в удлинении времени агрегации с коллагеном в ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом и адреналином. Вместе с тем в отличие от нормы при ЭТ отмечают спонтанную агрегацию тромбоцитов и их агрегацию с лейкоцитами [2, 3, 8]. В костном мозге как у детей, так и у взрослых с ЭТ часто присутствует гиперклеточность с увеличением количества мегакариоцитов, нередко описываются аномалии мегакариоцитов в виде гиперсегментации, черт диспоэза, необычно крупных и/или юных форм, может быть незначительно повышено количество ретикулиновых волокон [3, 23, 28, 29].

В 2012 г. на основании анализа всех случаев ЭТ у взрослых пациентов старше 19 лет была предложена шкала оценки риска развития осложнений при ЭТ – IPSET (International Prognostic Score for ET) [30], которая представлена в табл. 2. Учитывая более редкое развитие осложнений ЭТ у детей, чем у взрослых, необходимо продолжить накопление данных по течению этого заболевания у детей для составления шкалы оценки риска развития осложнений у детей.

Симптоматика в фазе постХМПЗ-ОМЛ сходна с клинической картиной острого лейкоза и складывается из опухолевой интоксикации, анемического, геморрагического синдромов, инфекционных осложнений и экстрамедуллярной лейкемической пролиферации.

Final_6_15.indd 123 26.11.2015 14:44:10

Таблица 2

Расчет риска развития осложнений по шкале IPSET [30]

Признаки	Балл по шкале
Возраст ≥60 лет	2
Число лейкоцитов >11 · 10^9/л	1
Тромбозы в анамнезе	1

Низкий риск – 0 баллов, средняя продолжительность жизни неограничена; промежуточный риск – 1–2 балла, средняя продолжительность жизни – 24,5 лет; высокий риск – 3–4 балла, средняя продолжительность жизни – 13,8 лет.

Таблица 3

Расчет риска тромботических осложнений по шкале IPSET-thrombosis [35]

Признаки	Отношение рисков	Балл по шкале
Возраст старше 60 лет	1,50	1
Сердечно-сосудистые факторы риска*	1,56	1
Тромбозы в анамнезе	1,93	2
JAK2V617F	2,04	2

*Сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение; 0–1 балл – низкий риск; 2 балла – промежуточный риск; 3 балла и выше – высокий риск.

Диагностические критерии ЭТ

Британский комитет по стандартизации в гематологии (BCSH – British Committee for Standardsin Haemotology) опубликовал в журнале «Blood» в 2010 г. критерии, предложенные Международной рабочей группой по диагностике и лечению ЭТ. Для установления диагноза ЭТ необходимо наличие следующих признаков [31]:

- постоянный тромбоцитоз более 450 · 10^9/л;
- наличие приобретенных (соматических) патогенетических мутаций (например, *JAK2* или *MPL*);
- исключение истинной полицитемии, первичного миелофиброза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома и других миелоидных новообразований;
- отсутствие реактивного тромбоцитоза и признаков воспалительного процесса и дефицита железа;
- в препарате костного мозга – пролиферация в основном мегакариоцитарного ростка с повышенным количеством зрелых, больших размеров, мегакариоцитов, без значимого расширения или сдвига влево нейтрофильного гранулоцитопоэза или эритропоэза.

Диагноз ЭТ правомочен при наличии 4 из 5 вышеперечисленных признаков. Наличие Ph-хромосомы или перестройки BCR/ABL – характерных для хронического миелолейкоза, исключает диагноз ЭТ.

Вместе с этим необходимо исключить случаи семейной (первичной) тромбоцитемии и реактивного повышения числа тромбоцитов [8, 32]. Алгоритм диагностики ЭТ представлен на рис. 4 [33].

Лечение ЭТ

Цель современной терапии ЭТ – профилактика сосудистых осложнений, сдерживание прогрессии заболевания и улучшение качества жизни больных. Для взрослых больных общепринято при низком риске проводить антиагрегантную терапию малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, при высоком риске – циторедуктивную терапию в сочетании с антиагрегантной терапией [34]. Однако данные методы показали свою эффективность у взрослых пациентов, в настоящее время как в зарубежной, так и в отечественной клинической практике отсутствуют общепринятые стандарты лечения ЭТ у детей.

Терапия ЭТ включает профилактику тромботических осложнений, циторедукцию и/или таргетную терапию и лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии) [4, 8].

Профилактика тромботических осложнений. Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни при ЭТ, является развитие тромбозов и тромбоэмболий. Для определения риска тромботических осложнений используется международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ (IPSET-thrombosis) (табл. 3) [35]. Данная шкала разработана и используется для взрослых больных.

Лекарственная терапия, направленная на снижение активности агрегации тромбоцитов, у большинства больных традиционно проводится с помощью постоянного приема ингибиторов каскада арахидоновой кислоты — нестероидных противовоспалительных препаратов: малые дозы ацетилсалициловой кислоты (50–300 мг/сут) и дипиридамола (максимальная доза 75 мг/сут). Более низкие дозы недостаточно эффек-

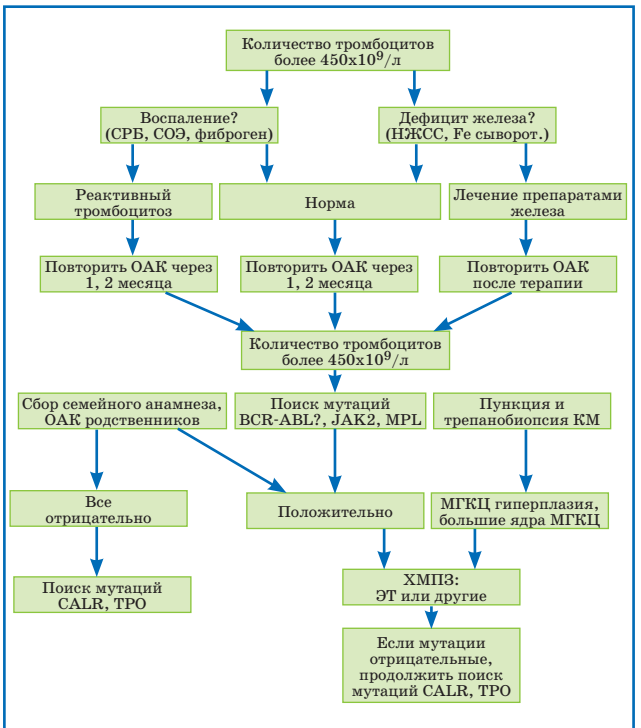

Рис. 4. Алгоритм диагностики ЭТ [33].

Final_6_15.indd 124 26.11.2015 14:44:10

тивны, а более высокие сопровождаются значимыми побочными эффектами (развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ингибирование синтеза простациклина и др.). У детей использование малых доз ацетилсалициловой кислоты в случае тяжелых микроциркуляторных нарушений или тромбозов, за исключением детей до года, случаев с числом тромбоцитов $\geq 1500 \cdot 10^9$/л, снижения активности ристоцетин-кофактора<30% или наличия в анамнезе эпизода сильного кровотечения на фоне приема ацетилсалициловой кислоты [36–38].

При наличии противопоказаний или непереносимости ацетилсалициловой кислоты антиагрегантная терапия может проводиться с помощью клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–750 мг/сут), но их применение ограничено возрастом старше 18 лет, так как данных по эффективности и безопасности их использования у детей недостаточно [1].

Циторедуктивная терапия. Согласно рекомендациям European Leukemia Net использование циторедуктивных препаратов у детей может быть применено в случаях прогрессирующей спленомегалии, неконтролируемых кровотечений при крайне высоком числе тромбоцитов [2, 8, 34, 37–40]. Целью циторедуктивной терапии является стойкое снижение числа тромбоцитов до $600 \cdot 10^9$/л [39–41].

Наиболее часто для лечения ЭТ применяется гидроксикарбамид в начальной дозе 15 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы до достижения эффекта. Терапия гидроксикарбамидом приводит к уменьшению размеров селезенки, количества тромбоцитов [36–40, 42]. Малочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности терапии гидроксикарбамидом детей с ЭТ не выявили повышения степени лейкемогенного риска [8].

Наиболее часто используемым препаратом для терапии пациентов младше 20 лет является интерферон α (ИФНα). Оптимальная доза и режим введения препаратов ИФНα не установлены. При длительной терапии у большинства больных наиболее часто используется доза 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с достаточной эффективностью и удовлетворительной переносимостью. Несомненным преимуществом препаратов ИФНα является отсутствие лейкемогенного и тератогенного эффекта по сравнению с гидроксикарбамидом [36–40, 42, 43].

Перспективным является применение пегилированных форм ИФНα (пегИФНАα). Опубликованные результаты клинического применения пегИФАα у пациентов с ЭТ свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой эффективности. Препараты ИФНα также могут снижать аллельную нагрузку JAK2V617F [43, 44]. Применение препарата пациентами детского возраста требует дальнейшего изучения в связи с крайней малочисленностью данных.

При недостаточной эффективности или плохой переносимости терапии возможно сочетанное назначение препаратов ИФНα с цитостатиками для взрослых пациентов. Данная комбинация может повысить эффективность и позволить уменьшить дозы каждого препарата [1].

Ингибитор фосфодиэстеразы III (анагрелид) вызывает дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови. Механизм действия изучен не до конца, известно, что анагрелид ингибирует фосфодиэстеразу III циклического АМФ и может вызывать снижение агрегации тромбоцитов. Эффективность терапии анагрелидом отмечается в 80% случаев ЭТ у пациентов старше 20 лет [45–47]. У большинства пациентов эффект достигался при применении анагрелида в дозе 1,5–5 мг/сут, количество тромбоцитов начинало снижаться через 7–14 дней от начала терапии [45–47]. Однако есть сообщения о более высоком риске артериальных тромбозов, тяжелых кровотечений и эволюции в постХМПЗ-МФ относительно терапии гидроксокарбомидом [48]. После отмены анагрелида степень фиброза снижается [49]. В случае использования анагрелида необходимо проводить гистологическое исследование степени фиброза костного мозга до начала терапии и в ходе терапии каждые 2–3 года. Данных по применению анагрелида у детей с ЭТ в настоящее время нет.

Таргетная терапия. Ингибиторы Janus-тирозинкиназ — первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ХМПЗ — сигнальный путь JAK-STAT, которые влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на «дикий» тип JAK-тирозинкиназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных, не имеющих мутации JAK2V617F [50]. Первый препарат этой группы – руксолитиниб.

По результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований применения руксолитиниба у взрослых больных ИП или ЭТ, резистентных к лечению гидроксимочевиной, происходят нормализация числа тромбоцитов, сокращение размеров селезенки. При этом у подавляющего большинства (82%) больных ответ является стабильным на фоне лечения. Молекулярный ответ в виде снижения аллельной нагрузки JAK2V617F более чем на 20% наблюдался у 56% больных, а у 12% была достигнута редукция JAK2V617F более чем на 50%[50, 51]. Данных о применении руксолитиниба у детей нет.

На ингибиторы JAK-тирозинкиназ в настоящее время возлагаются надежды в лечении продвинутых фаз заболевания.

Ингибиторы теломераз – лекарственные препараты, которые блокируют активность ферментов, укорачивающих длину теломер — концевых участков хромосом, нормализуя таким образом пролиферацию предшественников мегакариоцитов. Единственный представитель этого класса

Final_6_15.indd 125 26.11.2015 14:44:10

— имателстат. Опубликованы предварительные результаты применения имателстата у 14 взрослых больных ЭТ, которые были резистентны к предыдущим стандартным методам терапии. В результате лечения было отмечено снижение числа тромбоцитов у всех больных, при этом у 13 (92,9%) была отмечена нормализация их количества, при этом у всех JAK2V617F-позитивных больных произошло снижение аллельной нагрузки. Данных о применении препарата у детей нет [52].

Заключение

Проблема ХМПЗ в целом и ЭТ в частности у пациентов младше 20 лет в настоящее время остается нерешенной, несмотря на достигнутый успех в расшифровке механизмов развития этих заболеваний и появление таргетной терапии.

В первую очередь требует дальнейшего изучения молекулярный механизм развития ЭТ у пациентов детского и подросткового возраста – есть ли отличия от уже известных механизмов, приводящих к развитию заболевания у взрослых, что позволит ответить на вопрос: есть ли факторы, позволяющие оценить риски развития осложнений (тромбозы, экстрамедулярные очаги кроветворения), риски прогрессии заболевания в МФ и постХМПЗ-ОМЛ? До настоящего времени нет единого мнения об антиагрегантной терапии (каковы показания для ее начала, алгоритм выбора препарата), нет алгоритма выбора терапии для пациентов младше 20 лет (циторедуктивная или таргетная, монотерапия или комбинированная), нет данных по оценке эффективности и безопасности «стандартной» терапии.

Литература

1. Клиническая гематология: справочник. К.М. Абдулкадыров, ред. СПб.: Питер, 2006: 170.

2. *Alvarez-LarranA, Cervantes F, Bellosillo B, Giralt M, Julia A, Hernandez-Boluda JC, Bosch A, Hernandez-Nieto L, Clapes V, Burgaleta C, Salvador C, Arellano-Rodrigo E, Colomer D, Besses C.* Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosisin 126 patients. Leukemia. 2007; 21: 1218–1223.

3. *Dror Y, Blanchette VS.* Essential thrombocythaemia in children. Br. J. Haemat, 1999; 107: 691–698.

4. *Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR.* A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. Br. J. Haemat. 1999; 106: 1027–1032.

5. *Chen E, Mullaly A.* Howdoes *JAK2V617F* contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? Hematology 2014, American society of hematology Education program. Washington, 2014: 268–276.

6. *Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, Rodeghiero F, d'Amore ES, Randi ML, Bertozzi I, Marino F, Vannucchi AM, Antonioli E, Carrai V, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Mullauer L, Carobbio A, Gianatti A, Gangat N, Hanson CA, Tefferi A.* Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 3179–3184.

7. *Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Ruggeri M, Randi ML, Gangat N, Vannucchi AM, Gianatti A, Gisslinger B, Mullauer L, Rodeghiero F, d'Amore ES, Bertozzi I, Hanson CA, 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: 1197–1201.

8. *Fu R, Zhang L, Yang R.* Pediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. Br. J. Haematol. 2013; 163: 295–302.

9. *Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L, Palumbo G, Amendola A, Foa R, Larocca LM.* Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25: 1048–1053.

10. *Teofili L, Cenci T, Martini M, Capodimonti S, Torti L, Giona F, Amendola A, Randi ML, Putti MC, Scapin M, Leone G, Larocca LM.* The mutant JAK2 allele burden in children with essential thrombocythemia. Br. J. Haematol, 2009; 145: 430–432.

11. *Cools J, Peeters P, Voet T, et al.* Genomic organization of human JAK2 and mutation analysis of its JH2-domain inleukemia. Cytogenet. Cell Genet. 1999; 85: 260–266.

12. *Coucelo M, Caetano G, Sevivas T, Santos SA, Fidalgo T, Bento C, Fortuna M, Duarte M, Menezes C, Ribeiro ML. JAK2V617F* allele burdenis associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. Int. J. Hematol. 2014; 99: 32–40.

13. *Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al.* Activating mutation in the tyrosinekinase JAK2 in polycythemiavera, essential thrombocythemia, and myeloidmetaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005; 7 (4): 387–397.

14. *Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, et al.* Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. Blood. 2008; 111 (3): 1686–1689.

15. *Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR.* Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005; 365: 1054–1061.

16. *Veselovska J, Pospisilova D, Pekova S, Horvathova M, Solna R, Cmejlova J, Cmejla R, Belickova M, Mihal V, Stary J, Divoky V.* Most pediatric patients with essential thrombocythemia show hypersensitivity to erythropoietin in vitro, with rare JAK2 V617F positive erythroid colonies. Leukemia Research. 2008; 32: 369–377.

17. *Rumi E, Pierta D, Guglielmelli P, et al.* Acquired copy-neutral loss of heterozygosity of chromosome 1p as a molecular vent associated with marrow fibrosis in MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. Blood. 2013; 121 (21): 4388–4395.

18. *Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al.* MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloidmetaplasia. PLoSMed. 2006; 3 (7): 270.

19. *Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al.* MPLW515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a studyof 1182 patients. Blood. 2006; 108 (10): 3472–3476.

20. *Nakatani T, Imamura T, Ishida H, Wakaizumi K, Yamamoto T, Otabe O, et al.* Frequency and clinical features of the JAK2 V617F mutation in pediatric patients with sporadicessential thrombocythemia. Pediatr. Blood. Cancer. 2008; 51 (6): 802–805.

21. *Farruggia P, D'Angelo P, La Rosa M, Scibetta N, Santangelo G, Lo Bello A, Duner E, Randi ML, Putti MC, Santoro A.* MPL W515L Mutation in Pediatric Essential Thrombocythemia. Pediatr. Blood Cancer. 2013; 60: 52–54.

22. *Nangalia J, Green TR.* The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Hematology 2014, American society of hematology Education program. Washington, 2014: 287–296.

23. *Ismael O, Shimada A, Hama A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, et al.* Mutations profile of polyctyhemia vera and essential thrombocythemia among Japanese children. Pediatr. Blood Cancer. 2012; 59 (3): 530–535.

24. *Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al.* Impactof calreticulin mutations on clinical and hematological phenotipe and outcome inessential thrombocythemia. Blood. 2014; 123 (10): 1552–1555.

Final_6_15.indd 126 26.11.2015 14:44:10

25. *Hoffman R, Prchal JT, Samuelson S, Ciurea O, Rondelli D.* Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders: biology and treatment. Biol. Blood Marrow Transplant. 2007; 13 (Suppl. 1): 64–72.

26. *Johansson P, Rickste, A, Wennstrom L, Palmqvist L, Kutti J, Andreasson B.* Increased risk for vascular complications in PRV-1 positive patients with essential thrombocythaemia. Br. J. Haematol. 2003; 123: 513–516.

27. *Martini M, Teofili L, Larocca LM.* Overexpression of PRV-1 gene in polycythemia rubravera and essential thrombocytosis. Methods Mol. Med. 2006; 125: 265–273.

28. *Falanga A, Marchetti R.* Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Semin. Thromb. Hemost. 2014; 40 (3): 348–358.

29. *Dame C, Sutor AH.* Primary and secondary thrombocytosis in childhood. Br. J. Haematol. 2005; 129: 165–177.

30. *Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, Boggi S, Astori C, Bernasconi P, Varettoni M, Brusamolino E, Pascutto C, Lazzarino M.* Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. Haematologica. 2008; 93: 1645–1651.

31. *Tefferi A, Vardiman JW.* Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008; 22: 14–22.

32. *Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, Harigaya H, Hirata T, Nozaki H, Baba K.* Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. Acta Haematologica. 2004; 111: 132–137.

33. *Kucine N, Chasyain KM, Mahler MB, Bussel JB.* Primary thrombocytosis in children. Haematologica. 2014; 99 (4): 620–627.

34. *Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kroger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 761–770.

35. *Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, Vannucchi AM, Tefferi A.* Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012; 120: 5128–5133.

36. *Cervantes F.* Management of essential thrombocythemia. Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. Washington, 2011: 215–221.

37. *Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, Mazzucconi MG, Testi AM, Pignoloni P, Orlando SM, Capodimonti S, Nanni M, Leone G, Larocca LM, Foa R.* Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. Blood. 2012; 119: 2219–2227.

38. *Tefferi A.* Myeloproliferative neoplasms 2012: the John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. Leukemia Research. 2012; 36 1481–1489.

39. *Barbui T.* How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2012; 26: 1452–1457.

40. *Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, Erber W, Everington T, Green AR, Hall GW, Hunt BJ, Ludlam CA, Murrin R, Nelson-Piercy C, Radia DH, Reilly JT, Van der Walt J, Wilkins B, McMullin MF.* Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br. J. Haematol. 2010; 149: 352–375.

41. *Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al.* Revised response criteria for policytemiavera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013; 121 (23): 4778–4781.

42. *Besses C, Kiladijan JJ, Griesshammer M, et al.* Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study. Leuk. Res. 2013; 37 (2): 162–168.

43. *Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, Richie MA, Borthakur G, Konopleva M, Cortes J, Verstovsek S.* Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27: 5418–5424.

44. *Kiladijan JJ, Masse A, Cassinat B, et al.* Clonal analysis of erythroid progenitors suggests that pegylated interferon alfa-2a treatment targets *JAK2V617F* clones without affecting TET2 mutant cells. Leukemia. 2010; 24 (8): 1519–1523.

45. *Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE.* Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013; 121 (10): 1720–1728.

46. *Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S, Bizzoni L, Dragoni F, Latagliata R, Santoro C, Mandelli F.* A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. Haematologica. 2004; 89: 1306–1313.

47. *Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F, Gomez M, Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Ferrer-Marin F, Kerguelen A, Marquez JA, Antelo ML, Besses C.* Clinical evaluation of the European Leukemia-Net response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. Ann. Hematol. 2013; 92: 771–775.

48. *Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. New Engl. J. Med. 2005; 353: 33–45.

49. *Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR.* Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 2991–2999.

50. *Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al.* Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013; 122 (25): 4047–4053.

51. *Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al.* Durable Responses with the JAK1/JAK2 Inhibitor, INCB018424, In Patients with Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) Refractoryor Intolerantto Hydroxyurea (HU). ASH Annual Meeting Abstracts. 2010; 116 (21): 313.

52. *Baerlocher GM, Leibundgut EO, Ayran C, et al.* Imetelstat rapidly induces and maintains substantial hematologic and molecular response in patients with essential thrombocythemia (ET) who are refractory or intolerant to prior therapy: preliminary phase II results [abstract]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; 120 (21): 179.

Final_6_15.indd 127 26.11.2015 14:44:10