

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.01.2025
Принята к печати 14.02.2025



EDN: NGMXHA

Контактная информация:

Пшонкин Алексей Вадимович,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
врач-детский онколог, заведующий
стационаром кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ya@apshonkin.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

Особенности мультимерного профиля и функции фактора Виллебранда у детей и молодых взрослых с эссенциальной тромбоцитемией

А.В. Пшонкин, А.В. Богданов, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, С.А. Лебедева, О.В. Лотонина, Н.С. Сметанина, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – клональное миелопролиферативное заболевание с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов. Геморрагические проявления при ЭТ во многом зависят от степени снижения активности фактора фон Виллебранда (vWF), которое неравномерно относительно концентрации антигена, что может быть связано с повышенной утилизацией наиболее гемостатически активных высокомолекулярных изоформ vWF. Цель исследования – провести анализ клинико-лабораторных проявлений, а также мультимерного профиля и функциональных особенностей vWF у детей с ЭТ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пятерым пациентам с ЭТ проведено исследование количества тромбоцитов, уровня ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) и антигена vWF (vWF:Ag), фактор VIII-связывающей способности vWF (vWF:FVIIIb) и коллаген-связывающей способности vWF (vWF:CB), а также выполнен мультимерный анализ vWF с количественной оценкой различных мультимерных изоформ. У всех пациентов отмечалось снижение активности vWF менее 50%, при этом антиген vWF не выходил за пределы референтных значений. Отмечалась выраженная связь между тромбоцитозом и снижением vWF:RCo (коэффициент Пирсона -0.975 , $p = 0.005$), а также vWF:CB (коэффициент Пирсона -0.916 , $p = 0.029$). Ни у одного пациента не было выявлено изменений со стороны стандартных коагулологических тестов или снижения vWF:FVIIIb. Анализ распределения мультимеров vWF показал снижение концентрации высокомолекулярных изоформ vWF. При проведении корреляционного анализа достоверной связи количества тромбоцитов, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB с концентрацией различных мультимерных изоформ vWF выявлено не было. Геморрагический синдром в виде генерализованных экхимозов и петехий отмечался у 1 пациента с vWF:RCo, равной 0. Пациенты с ЭТ имеют уникальные лабораторные особенности, которые, по-видимому, не коррелируют с клиническими проявлениями. Особого внимания заслуживают особенности структуры и функции vWF, характеризующиеся снижением концентрации высокомолекулярных изоформ vWF, а также резким снижением vWF:RCo, которые не соответствуют степени снижения vWF:CB. vWF:CB, вероятно, может служить одним из критериев оценки риска геморрагических проявлений.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, миелопролиферативные заболевания, свертывание крови, фактор Виллебранда

Пшонкин А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 126–32. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

Von Willebrand factor multimer profile and function in children and young adults with essential thrombocythemia

A.V. Pshonkin, A.V. Bogdanov, A.V. Poletaev, E.A. Seryogina, S.A. Lebedeva, O.V. Lotonina, N.S. Smetanina, P.A. Zharkov

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Essential thrombocythemia (ET) is a clonal myeloproliferative disease characterized by the uncontrolled proliferation of megakaryocytes. Hemorrhagic manifestations in ET depend largely on the extent of decrease in von Willebrand factor (vWF) activity that is disproportionate to vWF antigen concentration, which may be associated with an increased loss of the most hemostatically active high molecular weight vWF multimers. The aim of our study was to analyze clinical and laboratory manifestations as well as multimer profile and functional characteristics of vWF in children with ET. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Five patients with ET were tested for platelet count, vWF ristocetin cofactor activity (vWF:RCo) and vWF antigen (vWF:Ag), factor VIII binding capacity of vWF (vWF:FVIIIb) and vWF collagen binding capacity (vWF:CB). VWF multimer analysis with quantitative assessment of multimers was also performed. All the patients had decreased vWF activity of less than 50%, however vWF antigen levels were within the reference ranges. There was a significant association between thrombocytosis and reduced vWF:RCo (the Pearson coefficient -0.975 , $p = 0.005$) and vWF:CB (the Pearson coefficient -0.916 , $p = 0.029$). None of the patients had any changes in standard coagulation test results or decreased vWF:FVIIIb. Assessment of vWF multimer distribution revealed a reduction in high-molecular weight vWF multimers. A correlation analysis showed no significant relationship between platelet count, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB and the concentration of different vWF multimers. Hemorrhagic syndrome presenting as generalized ecchymosis and petechiae was observed in one patient with vWF:RCo equal to 0. Patients with ET have unique laboratory characteristics that do not appear to correlate with clinical symptoms. The specifics of vWF multimer structure and vWF function characterized by a decrease in high-molecular weight vWF multimers and a significant decrease in vWF:RCo which are disproportionate to a decrease in vWF:CB deserve special attention. VWF:CB can probably serve as one the criteria for assessing the risk of hemorrhagic events.

Key words: essential thrombocythemia, myeloproliferative disorders, blood coagulation, von Willebrand factor

Pshonkin A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 126–32.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 17.01.2025

Accepted 14.02.2025

Correspondence:

Alexey A. Pshonkin,
Cand. Med. Sci., a hematologist,
a pediatric oncologist, Head of the Day Care
Facility at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: ya@apshonkin.ru

Рh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу заболеваний крови, характеризующихся клональной экспансией аномальных гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников, что приводит к избытку эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – клональное МПН с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом ($> 450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов или кровотечений [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭТ являются плеторический и миелопролиферативный синдромы, микрососудистые симптомы (цефалгия, головокружение и акральные парестезии), редко может происходить фенотипическая трансформация заболевания во вторичный миелофиброз или острый миелоидный лейкоз [2]. Известно, что геморрагические проявления ЭТ во многом зависят от степени снижения активности фактора фон Виллебранда (vWF), которое имеет неравномерный характер. Так, было показано, что снижение активности vWF у пациентов с МПН неравномерно относительно концентрации антигена, что может быть связано с повышенной утилизацией наиболее гемостатически активных высокомолекулярных изоформ vWF [3]. Основываясь на немногочисленных опубликованных данных, а также на нашем опыте [4, 5], можно предположить, что частота геморрагических проявлений при ЭТ у детей ниже, чем у взрослых, однако немалая часть детей и молодых взрослых с данными заболеваниями также имеют снижение активности vWF.

Целью данной работы является анализ клинико-лабораторных проявлений, а также мультимерного профиля и функциональных особенностей vWF у пациентов с верифицированным диагнозом ЭТ в возрасте до 21 года. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 5 пациентам с верифицированным согласно критериям Всемирной организации здравоохранения диагнозом ЭТ проведено исследование количества тромбоцитов, уровня ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) и антигена vWF (vWF:Ag), фактор VIII-связывающей способности vWF (vWF:FVIIIb) и коллаген-связывающей способности vWF (vWF:CB), а также выполнен мультимерный анализ vWF. Отбор

крови для исследований проводился до начала лечения одномоментно с утра натощак согласно преаналитическим требованиям [6]. Информация о возрасте дебюта заболевания, эпидемиологические данные и особенности клинической картины заболевания были проанализированы с использованием записей в историях болезни.

Подсчет количества тромбоцитов осуществлялся с использованием гематологического анализатора Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония).

Скрининговые коагулологические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США). Использовались следующие реагенты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; HemosIL SynThAsil, Instrumentation Laboratory, США), протромбиновое время (HemosIL RecombiPlasTin 2G, Instrumentation Laboratory, США), тромбиновое время (HemosIL Thrombin Time, Instrumentation Laboratory, США), фибриноген (HemosIL Q.F.A. Thrombin Bovine, Instrumentation Laboratory, США), vWF:Ag (HemosIL vWF:Ag, Instrumentation Laboratory, США), vWF:RCo (HemosIL vWF:RCo, Instrumentation Laboratory, США), активность фактора VIII (HemosIL FVIII Deficient plasma, Instrumentation Laboratory, США), концентрация D-димеров (HemosIL D-dimer HS, Instrumentation Laboratory, США) с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям производителя.

Определение vWF:CB и vWF:FVIIIb осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов Stago (Diagnostica Stago, Франция).

Мультимерный анализ проводился с помощью коммерческого набора HYDRAGEL 5 von Willebrand Multimers (Sebia, Франция) на полуавтоматическом приборе для электрофореза HYDRASIS-2 (Sebia, Франция). Визуализация готовых гелей осуществлялась с помощью программного обеспечения Phoresis (Sebia, Франция) [7].

Количественная оценка мультимерного состава vWF осуществлялась с использованием программы ImageJ. Яркость полос на геле обратно пропорциональна количеству белка, подсчет осуществлялся для каждой группы мультимерных форм и для общего количества vWF. Границы разделения высокомолекулярных (ВМФМ), средномолекулярных (СМФМ) и низкомолекулярных (НМФМ) форм мультимеров vWF использовались в соответствии с данными А.В. Полетаева и соавт. [8].

Секвенирование по Сэнгеру

Для секвенирования фрагмента генов *JAK2*, *CALR*, *MLP* был использован 2× буфер MasterMix OneTaq Hot start (NEB, США).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в объеме 25 мкл на приборе T100 Thermal Cycler (BioRad, США). Протокол ПЦР включает следующие этапы: денатурация при 95°C – 3 мин, далее 40 циклов со следующими параметрами: 95°C – 20 с, 60°C – 20 с, 72°C – 40 с и заключительный этап удлинения цепи ДНК – 5 мин при 72°C. Очистка продуктов ПЦР проводилась с помощью набора ферментов Ex`S-Pure (Nimagen, Нидерланды). Секвенирование по Сэнгеру проводилось на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica v.12 (StatSoft.Inc, США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Для параметров с нормальным распределением определяли среднее значение со среднеквадратичным отклонением, параметры с распределением, отличным от нормального, представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия. Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал $t_{крит}$, то делался вывод о значимости параметра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов на момент первых проявлений составил 11 (4–21) лет, средний возраст постановки диагноза – 10,9 (1,8–21) года. Результаты обследования и данные о клинических проявлениях в анамнезе представлены в *таблице 1*.

Таким образом, у 4 из 5 пациентов (№1, 3–5) на момент обследования было выявлено повышение количества тромбоцитов. У всех этих пациентов отмечалось снижение активности vWF менее 50%, при этом уровень vWF:Ag не выходил за пределы референтных значений, а соотношение vWF:RCo/vWF:Ag составило менее 0,7. Интересно, что несмотря на то, что значения vWF:RCo и vWF:Ag у пациента №2 находились в пределах референтных значений, соотношение данных показателей также было менее 0,7 и составило 0,6. При корреляционном анализе

отмечалась выраженная связь между повышением количества тромбоцитов и снижением vWF:RCo (коэффициент Пирсона $-0,975$, $p = 0,005$), а также vWF:CB (коэффициент Пирсона $-0,916$, $p = 0,029$). Ни у одного пациента не было выявлено изменений со стороны стандартных коагулологических тестов или снижения vWF:FVIIIb.

Учитывая несоответствие vWF:RCo и vWF:Ag, данным пациентам проведен анализ распределения мультимеров vWF (*таблица 2*), по результатам которого было продемонстрировано снижение концентрации ВМФМ vWF. При проведении корреляционного анализа достоверной связи количества тромбоцитов, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB с концентрацией различных мультимерных изоформ vWF выявлено не было. Графическая характеристика распределения мультимерных изоформ vWF у пациентов №1, 2 и 5 представлена на *рисунке*.

Клинические проявления заболевания были представлены микрососудистыми симптомами (головная боль, $n = 2$) и миелопролиферативным синдромом (гепатоспленомегалия, $n = 3$ и спленомегалия, $n = 1$). Тромботические осложнения в наблюдаемой группе пациентов как до, так и после постановки диагноза зафиксированы не были. Геморрагический синдром в виде генерализованных экхимозов и петехий отмечался у 1 пациента с vWF:RCo, равной 0.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье нами представлены результаты анализа клинико-лабораторных проявлений ЭТ у 4 детей и 1 молодой взрослой пациентки с акцентом на структуру и функцию vWF.

Заболеваемость ЭТ составляет 1–2,5 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 9–24 случая на 100 тыс. населения [9]. Соотношение заболеваемости среди женщин и мужчин 2:1 [10]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, средний возраст дебюта составляет 60 лет, однако до 20% всех больных ЭТ младше 40 лет. При этом в возрасте до 21 года ЭТ встречается в 100 раз реже, поэтому данных о прогнозе и лечении заболевания крайне мало [11]. По некоторым данным, ежегодная заболеваемость среди пациентов до 14 лет составляет 0,09 на 1 млн детского населения [12]. Среди молодых взрослых (до 45 лет) частота ЭТ составила 317 (52%) случаев всех МПН, среди них пациентов до 18 лет – 26 (8%) [13].

Клинические симптомы заболевания представлены микрососудистыми симптомами, миело-пролиферативным синдромом и сосудистыми осложнениями. По данным ретроспективных исследований, у 35% взрослых пациентов отмечается спленомегалия, у 13–40% фиксируются микрососудистые

Таблица 1
Результаты обследования и клинические особенности пациентов

Table 1
The results of investigations and clinical characteristics of the patients

Показатель Parameter	Референтные значения Reference range	Пациент Patient				
		№1	№2	№3	№4	№5
Пол Sex		Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female
Возраст, годы Age, years		10	15	21	7	1,8
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	180–356	2263	443	1773	1388	2587
Драйверная мутация Driver mutation		CALR	TN	CALR	CALR	TN
vWF:RCo		0	89,4	16,5	38,7	1,1
vWF:Ag	A + B + AB 66,1–176,3 0 42–140,8	43,7	138,5	54,7	83,7	46
vWF:RCo/vWF:Ag	> 0,7	0	0,6	0,3	0,5	0
vWF:CB	A + B + AB 65–160 0 50–138	56,3	109,9	48,1	56,0	28,7
vWF:FVIIIb	60–144	111,5	72,1	61,2	51,4	60,4
Стандартные тесты коагулограммы Standard coagulation tests	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2–3,93	1,5	2,66	2,1	2,72
	Протромбин по Квику, % Quick prothrombin, %	70–120	68	82	90	87
	МНО INR	–	1,3	1,1	1,1	1,2
	АЧТВ, с APTT, sec	25,1–36,5	37,9	36,6	36,1	30,2
	Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/mL	0–243	21	77	56	121
Геморрагические проявления Hemorrhagic manifestations	Н/п N/a	Петехии, экхимозы Petechiae, ecchymoses	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Тромбозы в анамнезе Anamnestic thromboses	Н/п N/a	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Микрососудистые симптомы Microvascular symptoms	Н/п N/a	Головные боли Headaches	Головные боли Headaches	Нет No	Нет No	Нет No
Миелопролиферативный синдром Myeloproliferative symptoms	Н/п N/a	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	Спленомегалия Splenomegaly	Нет No	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly

Примечание. vWF:CB – коллаген-связывающая способность vWF; МНО – международное нормализованное отношение; н/п – не применимо.
Notes. vWF:RCo – ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor (vWF); vWF:Ag – vWF antigen; vWF:CB – collagen binding capacity of vWF; vWF:FVIIIb – factor VIII-vWF binding capacity; INR – international normalized ratio; APTT – activated partial thromboplastin time; n/a – not applicable.

Таблица 2
Распределение мультимеров vWF

Table 2
vWF multimer distribution

Пациент Patient	НМФМ LMWM	СМФМ IMWM	ВМФМ HMWM
№1	213,971	221,12	214,488
№2	225,697	204,259	183,559
№3	209,873	208,475	181,92
№4	203,645	167,562	154,592
№5	226,573	221,397	223,327

Notes. LMWM – low molecular weight vWF multimers; IMWM – intermediate molecular weight vWF multimers; HMWM – high molecular weight vWF multimers.

симптомы (головная боль, головокружение, синкопе, кардиалгия, парестезии, сетчатое ливедо, эритромелалгия, преходящие нарушения зрения) [2]. Среди молодых взрослых спленомегалия наблюдалась

у 30%, а микрососудистые симптомы – у 2% пациентов [13]. У детей и молодых взрослых до 25 лет с ЭТ зафиксированы микрососудистые симптомы (11%; $n = 33$) и спленомегалия (13,6%; $n = 39$) [5].

У взрослых пациентов с ЭТ повышен риск тромбоза и геморрагических осложнений. На момент постановки диагноза частота тромбозов среди взрослых пациентов составляет 9–22%, кровотечения 3–37%. После постановки диагноза развитие тромбоза в течение периода наблюдения 3–11 лет составляет 7–31%, кровотечения 8–14% [14], тогда как у молодых взрослых тромботические осложнения отмечаются в 20% случаев, среди них артериальные у 37 (12%), венозные у 33 (10%) [13].

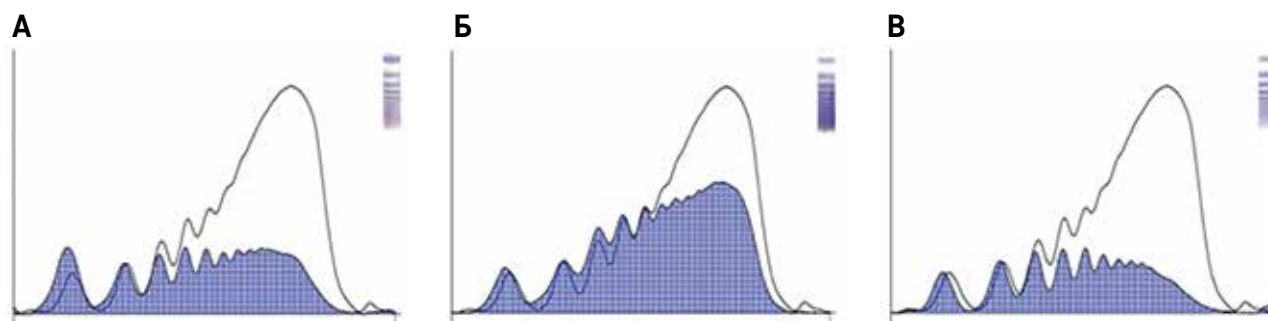
Определены предикторы артериального тромбоза для взрослых пациентов с ЭТ: возраст старше 60 лет,

Рисунок

Распределение мультимерных изоформ vWF у пациентов №1 (А), 2 (Б) и 5 (В)

Figure

vWF multimer distribution in patients No. 1 (A), No. 2 (Б), and No. 5 (В)



тромбоз в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, гипертония, сахарный диабет), количество лейкоцитов более 11 тыс/мкл, мутация V617F в гене *JAK2*, мужской пол. Количество тромбоцитов более 1 млн/мкл связано со значительным снижением риска артериального тромбоза (отношение рисков 0,42; 95% доверительный интервал 0,22–0,78), вероятно, из-за возникновения приобретенного дефицита vWF, однако не было выявлено корреляции между экстремальным тромбоцитозом и кровотечениями [3]. Тромботические события при ЭТ среди взрослых пациентов включают инсульт, транзиторные ишемические атаки, окклюзии артерий или вен сетчатки, ишемию коронарных артерий, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз печени или воротной вены, тромбоз глубоких вен и дигитальную ишемию [2].

Среди пациентов до 25 лет с ЭТ тромботические осложнения встречаются в 8,5% ($n = 27$) случаев, среди них венозные в 71,3%, артериальные в 28,7%. Предикторы тромбоза для молодых пациентов с ЭТ включают мутацию V617F в гене *JAK2*, тромбоз в анамнезе [5].

Безусловно, представленные нами данные не позволяют полноценно судить о течении ЭТ у детей и молодых взрослых. Тем не менее на основании представленной серии случаев нами продемонстрировано отсутствие тромботических эпизодов и значимых проявлений геморрагического синдрома. В последнем случае проявления кровоточивости не отмечались даже несмотря на выраженные лабораторные изменения. Так из *таблицы 1* видно, что у пациентов №1 и №5 отмечалось выраженное снижение vWF:RCo (0% и 1,1% соответственно). Представленные нами данные не противоречат опубликованным ранее [15]. Необходимо подчеркнуть, что ни у одного из этих пациентов с момента постановки диагноза не проводилось оперативных вмешательств. Еще одним интересным фактом является отсутствие выраженного снижения vWF:CB, что наряду с сохранением vWF:FVIIIB подчеркивает относительную сохранность основных функций vWF.

Считается, что изменения vWF при ЭТ осуществляются через 2 ведущих механизма: снижение синтеза и/или увеличение клиренса vWF за счет связывания с аутоантителами [16, 17]. Лабораторное выявление антител к vWF является достаточно трудоемким процессом по сравнению, например, с приобретенным дефицитом фактора VIII, ввиду сложности молекулы vWF. Известно что vWF:RCo оценивает способность vWF связываться с тромбоцитами посредством GP1B, однако данная методика оценивает работу только одного функционального участка домена A1 vWF, в то время как антитела могут быть направлены против любой части молекулы [18]. Необходимо использовать комплекс исследований для выявления как ингибирующих (vWF:RCo, vWF:CB, агрегация тромбоцитов с ристомидином – RIPA), так и функционально неингибирующих антител (ELISA) [19]. С другой стороны, исследования мультимерного профиля у таких пациентов демонстрирует снижение ВМФМ vWF, особенно выраженное у пациентов №1 и №5 (*рисунок*). В целом сходная картина распределения мультимеров vWF характерна для пациентов с подтипами 2A и особенно 2B болезни Виллебранда. Однако, сравнивая проявления геморрагического синдрома у пациентов с ЭТ и подтипом 2A/2B болезни Виллебранда, нельзя не отметить, что у последних данные проявления выражены в гораздо большей степени [20]. Возможно, такие особенности можно объяснить различиями в длительности течения болезни: действительно, средний возраст пациентов на момент первых проявлений составил 11 лет, а возраст диагностики – 10,9 года.

Длительность от появления первых симптомов до постановки диагноза не превысила 4 года, тогда как пациенты с болезнью Виллебранда имеют стойкое снижение vWF на протяжении жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных нами данных пациенты с ЭТ имеют уникальные лабораторные особенности, которые, по-видимому, не коррелируют с

клиническими проявлениями. Особого внимания заслуживают особенности структуры и функции vWF, характеризующиеся снижением концентрации ВМФМ vWF, а также резким снижением vWF:RCo, которые не соответствуют степени снижения vWF:CB. Последний лабораторный показатель, вероятно, может служить одним из критериев оценки риска геморрагических проявлений, однако данный тезис требует подтверждения на основании анализа более крупной выборки пациентов детского возраста с ЭТ, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Bogdanov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seryogina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Lotonina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4266-844X>
Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература / References

1. Меликян А.П., Суборцева И.Н., Ковригина А.М., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз) (редакция 2024 г.). Клиническая онкогематология 2024; 17 (3): 291–334. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334 [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lomaia E.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2024). Clinical Oncohematology 2024; 17 (3): 291–334. (In Russ.)].
2. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2024; 99 (4): 697–718. DOI: 10.1002/ajh.27216
3. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood 2011; 117 (22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002
4. Астанина А.В., Богданов А.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Корсантия М.Н. Особенности системы гемостаза при эссенциальном тромбоцитозе в педиатрической практике. Материалы IV объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Российский журнал детской гематологии и онкологии 2023; 28. [Astaniina A.V., Bogdanov A.V., Zharkov P.A., Pshonkin A.V., Korsantiya M.N. Features of the hemostatic system in essential thrombocytosis in pediatric practice. Materials of the IV Joint Congress of RSPOH "Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023". Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2023; 28. (In Russ.)].
5. Sobas M., Kiladjian J.J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., et al. 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
6. Adcock D.M., Hoefner D.M. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays (5th ed., H21–A5). 2008.
7. Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Пшонкин А.В., Фёдорова Д.В., Плясунова С.А., Жарков П.А. Мультимерный анализ фактора Виллебранда: новые диагностические возможности. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8 (2): 35–41. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-35-41 [Poletaev A.V., Seregina E.A., Pshonkin A.V., Karamyan N.A., Fedorova D.V., Plyasunova S.A., Zharkov P.A. Von Willebrand factor multimeric assay: novel diagnostics capabilities. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021; 8 (2): 35–41. (In Russ.)].
8. Poletaev A.V., Seregina E.A., Karamyan N.A., Zharkov P.A. Quantitative evaluation of vWF multimeric structure in patients with different types of vWD and aVWS [abstract]. ISTH Congress 2021.
9. Srour S.A., Devesa S.S., Morton L.M., Check D.P., Curtis R.E., Linet M.S., et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and

- myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br J Haematol* 2016; 174 (3): 382–96. DOI: 10.1111/bjh.14061
10. Moulard O., Mehta J., Fryzek J., Olivares R., Iqbal U., Mesa R.A. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92 (4): 289–97. DOI: 10.1111/ejh.12256
 11. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. 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
 12. Kucine N., Chastain K.M., Mahler M.B., Bussel J.B. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica* 2014; 99 (4): 620–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092684
 13. England J.T., Szuber N., Sirhan S., Dunne T., Cerquozzi S., Hill M., et al. Clinical Features and Long-Term Outcomes of a Pan-Canadian Cohort of Adolescents and Young Adults with Myeloproliferative Neoplasms: A Canadian MPN Group Study. *Leukemia* 2024; 38 (3): 570–8. DOI: 10.1038/s41375-024-02155-4
 14. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007; 21 (9): 1952–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404854
 15. Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Свешникова А.Н., Сметанина Н.С., Жарков П.А. Особенности системы гемостаза при истинной полицитемии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103 (6): 25–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-25-32 [Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletayev A.V., Sveshnikova A.N., Smetanina N.S., Zharkov P.A. Features of the hemostasis system in polycythemia vera in children. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2024; 103 (6): 25–32. (In Russ.)].
 16. Franchini M., Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007; 82 (5): 368–75. DOI: 10.1002/ajh.20830
 17. Veyradier A., Jenkins C.S., Fressinaud E., Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84 (2): 175–82.
 18. Coleman R., Favalaro E.J., Soltani S., Keng T.B. Acquired von Willebrand disease: potential contribution of the VWF:CB to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (9): 2085–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02072.x
 19. Guerin V., Ryman A., Velez F. Acquired von Willebrand disease: potential contribution of the von Willebrand factor collagen-binding to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (6): 1051–2. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02967.x
 20. Головина Е.М., Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Фёдорова Д.В., Пшонкин А.В., Жарков П.А. Особенности диагностики болезни Виллебранда 2В типа у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2024; 23 (4): 62–70. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-62-70 [Golovina E.M., Poletayev A.V., Seregina E.A., Fedorova D.V., Pshonkin A.V., Zharkov P.A. Diagnosis of type 2B von Willebrand disease in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (4): 62–70. (In Russ.)].