

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

# Патоморфологическая диагностика *Ph*-негативных хронических миелопролиферативных новообразований у детей

А.В. Тараканова, Д.С. Абрамов, А.В. Пшонкин, Д.М. Коновалов

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

*BCR::ABL/Ph*-негативные хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) у детей отличаются клиническими проявлениями и генетическими альтерациями от аналогичных заболеваний у взрослых. Учитывая известные физиологические особенности гемопоэза у детей, актуальной представляется задача сопоставления гистологических признаков ХМПН у педиатрических пациентов с критериями, предлагаемыми классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для диагностики этих заболеваний у взрослых. Особое значение в педиатрической практике имеет интерпретация изменений гемопоэза у пациентов с ХМПН без установленной драйверной мутации при дифференциальной диагностике с вторичными тромбоцитозами и эритроцитозами. Для анализа из архива патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отобраны материалы первичного гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга 70 пациентов с итоговым клиническим диагнозом ХМПН за период с 2016 по 2023 г., ретроспективно произведена оценка частоты встречаемости наиболее распространенных гистологических изменений гемопоэза. Полученные результаты сопоставлены с данными классификации ВОЗ, проведен анализ различий морфологических изменений в подгруппах пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с установленной мутацией и без нее, выполнена оценка взаимосвязи морфологических изменений с наличием клинических проявлений ХМПН. Изменения гемопоэза при ХМПН у детей преимущественно аналогичны таковым у взрослых, отмечаются различия в морфологии мегакариоцитов (редкость гигантских клеток с гиперсегментированными ядрами (по типу «олених рогов»), увеличение количества малых и голоядерных форм), а также низкая значимость оценки клеточности костного мозга в дифференциальной диагностике эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии у детей. В подгруппах пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с установленной мутацией и без нее различия в морфологии отсутствуют. Не обнаружена статистически значимая взаимосвязь клинических проявлений заболевания ни с одним из морфологических признаков ХМПН. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** миелопролиферативное заболевание, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, хронические миелопролиферативные новообразования, *JAK2*, *CALR*, *MPL*

Тараканова А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 123–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

## Pathomorphological diagnosis of *Ph*-negative chronic myeloproliferative neoplasms in children

A.V. Tarakanova, D.S. Abramov, A.V. Pshonkin, D.M. Kononov

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

*BCR::ABL/Ph*-negative chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN) in children differ from those in adults in clinical manifestations and genetic alterations. Taking into account the well-known physiology of hematopoiesis in children, it seems important to compare the histological features of CMPN in pediatric patients with the criteria for the diagnosis of these diseases in adults specified in the World Health Organization (WHO) classification. In pediatric practice, the interpretation of changes in hematopoiesis in patients with CMPN without any established driver mutation has a particular importance for differential diagnosis with secondary thrombocytosis and erythrocytosis. For our analysis, we used bone marrow trephine biopsy specimens from the biobank of the Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. They had been obtained between 2016 and 2023 from 70 patients for initial histological examination. The final clinical diagnosis for these patients was CMPN. The frequency of the most common histological changes in hematopoiesis was assessed retrospectively. We compared our results with the data from the WHO classification, analysed the differences in morphological changes in the subgroups of patients with essential thrombocythemia with an established mutation or without it, assessed the relationship between the morphological changes and clinical symptoms of CMPN. The changes in hematopoiesis in children with CMPN are predominantly similar to those in adults, however there are differences in the morphology of megakaryocytes (scarcity of giant cells with hypersegmented nuclei (staghorn-like), an increased number of small and naked nuclei cells). In addition, bone marrow cellularity assessment has a low diagnostic value in differentiating between essential thrombocythemia and polycythemia vera in children. There are no differences in morphology in the subgroups of patients with essential thrombocythemia with an established mutation or without it. No statistically significant association between clinical symptoms of the disease and any of the morphological features of CMPN was found. 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.

**Key words:** myeloproliferative disorder, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, chronic myeloproliferative neoplasms, *JAK2*, *CALR*, *MPL*

Tarakanova A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 123–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.04.2024

Принята к печати 23.05.2024



EDN: JMZRB1

### Контактная информация:

Тараканова Александра Васильевна,  
врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: sequaciou@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 25.04.2024

Accepted 23.05.2024

### Correspondence:

Alexandra V. Tarakanova,  
a pathologist at the Pathology Department  
of the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology of Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: sequaciou@gmail.com

Группа *BCR::ABL/Ph*-негативных хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН), включающая истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), характеризуется клональной пролиферацией миелоидных предшественников с эффективным созреванием, приводящим к накоплению терминально дифференцированных клеток в периферической крови [1]. Для диагностики ХМПН в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) используется система больших и малых критериев, интегрирующих клинико-лабораторные, гистологические и генетические признаки [2].

Среди взрослых отмечается относительно низкая ежегодная заболеваемость *Ph*-негативными ХМПН – примерно 6 случаев на 100 000 человек, а манифестация, как правило, приходится на пятое–седьмое десятилетие жизни. В педиатрической практике *Ph*-негативные ХМПН являются еще более редким событием, в связи с чем литературные данные и крупные исследования по изучаемому вопросу ограничены [3].

В существующих источниках отмечено, что ХМПН у детей отличаются от взрослой популяции как своим клиническим течением [4], так и генетическими событиями, лежащими в основе развития заболевания [5–7]. С учетом таких физиологических особенностей гемопоэтической ткани у детей, как повышенная клеточность, высокая реактивность и пластичность гемопоэтической ткани, изменения качественного и количественного состава гемопоэтических линий в различные возрастные периоды [8, 9], актуальной представляется задача сопоставления гистологических критериев ВОЗ, разработанных для диагностики *Ph*-негативных ХМПН у взрослых, с гистологическими признаками у пациентов детского возраста. Особое значение в педиатрической практике имеет интерпретация изменений гемопоэза у пациентов с ХМПН без

установленной драйверной мутации (трижды негативного ХМПН) при дифференциальной диагностике с вторичными тромбоцитозами и эритроцитозами.

В настоящей статье выполнена оценка изменений гемопоэтической ткани у пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при заболеваниях группы *Ph*-негативных ХМПН, проведен анализ различий в подгруппах пациентов с ЭТ с установленной мутацией и без нее, а также взаимосвязи морфологических признаков ЭТ и клинических проявлений заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из архива патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ретроспективно отобраны материалы первичного гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга пациентов с итоговым клиническим диагнозом *Ph*-негативного ХМПН за период с 2016 по 2023 г. Материалы были представлены микропрепаратами и парафиновыми блоками. Всего статистическую обработку прошел материал от 70 пациентов, из них 54 с диагнозом ЭТ и 16 с диагнозом ИП. В настоящем исследовании отсутствуют данные о пациентах с ПМФ, что соотносится с существованием лишь единичных описаний случаев данного заболевания у детей в мировой литературе [4] (таблица 1). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

На светооптическом уровне произведена оценка наиболее часто выявляемых при ХМПН морфологических признаков в соответствии с классификацией ВОЗ: повышение клеточности костного мозга относительно возрастной нормы, изменения мегакариоцитарного (гиперплазия, изменение топографии клеточных элементов, конфигурации ядер и размера мегакариоцитов), эритроидного и гранулоцитарного

**Таблица 1**  
Эпидемиологическая и генетическая характеристика пациентов

Table 1  
The epidemiological and genetic characteristics of the patients

Параметр Parameter	ИП (n = 16) PV (n = 16)	ЭТ (n = 54) ET (n = 54)
Средний возраст манифестации, годы The mean age at disease onset, years	12 (0–18)	10,1 (1–21)
Пол (мужской:женский) Sex (male:female)	2,6:1	1:1,25
Наличие симптомов (нарушения микроциркуляции, тромбозы), n (%) The presence of symptoms (microcirculation disorders, thromboses), n (%)	5 (31)	20 (37)
Наличие мутации <i>JAK2</i> , n (%) The <i>JAK2</i> mutation, n (%)	15 (93,8)	9 (16,6)
Наличие мутации <i>CALR</i> , n (%) The <i>CALR</i> mutation, n (%)	0 (0)	11 (20,3)
Наличие мутации <i>MPL</i> , n (%) The <i>MPL</i> mutation, n (%)	0 (0)	1 (1,8)
Трижды негативный генетический статус, n (%) Triple negative genetic status, n (%)	1 (6,2)	33 (61,1)

Note. PV – polycythemia vera; ET – essential thrombocythemia.

(гиперплазия, сдвиг влево) ростков, стромальные изменения (ретикулиновый фиброз, лимфоидные скопления, расширение костномозговых синусов, фагоцитарная активность) (рисунки 1).

Для оценки степени ретикулинового фиброза использовалась импрегнация серебром методом Гордона–Свита (Gordon and Sweet's) (рисунки 2), интерпретация признака произведена в соответствии с Европейским консенсусом оценки степени фиброза и клеточности костного мозга (European consensus on grading bone marrow fibrosis and

assessment of cellularity) [5]. Оценка депозитов железа в рамках данной работы не производилась в связи с особенностями пробоподготовки образцов, приводящей к элиминации соединений железа [1].

Хранение и ведение интегрированной базы данных производилось с использованием ресурса REDCap, Microsoft Office Excel. В процессе статистической обработки использован параметрический анализ сопряженных таблиц с применением точного критерия Фишера.

#### Рисунок 1

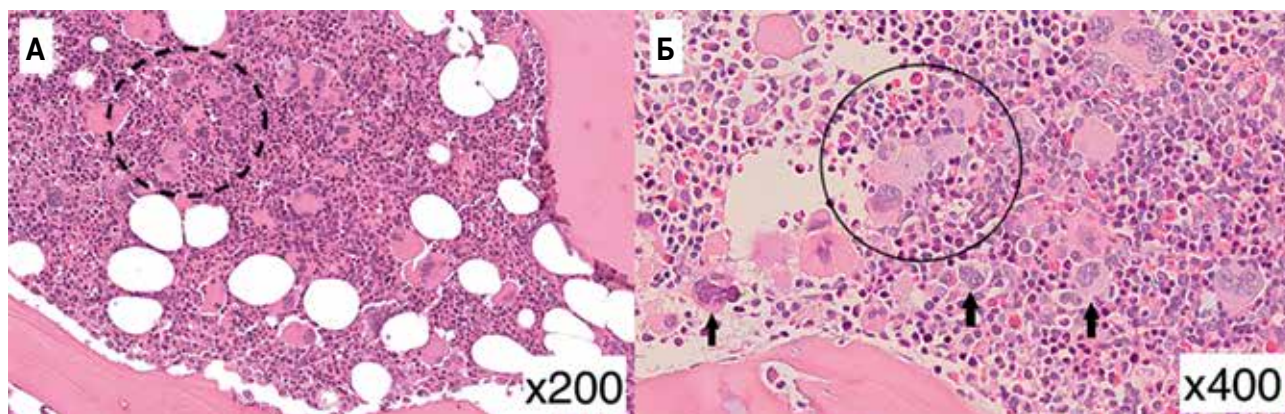
Наиболее частые изменения мегакариоцитарного роста при ХМПН

А – гиперплазия мегакариоцитарного роста (более 25 клеток в 1 поле зрения при стандартном увеличении) с тенденцией к формированию кластеров клеток (прерывистая линия – рыхлый кластер, между близко расположенными мегакариоцитами определяются клетки других гемопоэтических линий). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; Б – гиперплазия мегакариоцитарного роста с тенденцией к формированию плотных кластеров клеток (сплошная линия) со смещением их из просветов костномозговых ниш к костным балкам, характерно большое количество относительно мелких мегакариоцитов с гипобулированными ядрами (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

#### Figure 1

The most common changes in the megakaryocyte lineage in chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN)

А – megakaryocytic hyperplasia (more than 25 cells in 1 field of view at standard magnification) with a tendency to form clusters of cells (dashed line – a loose cluster; cells of other hematopoietic lineages are observed between closely spaced megakaryocytes). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; Б – megakaryocytic hyperplasia with a tendency to form tight clusters of cells (solid line) with their displacement from the lumens of the bone marrow niches towards the bone trabeculae, a large number of relatively small megakaryocytes with hypobulbated nuclei is seen (arrows). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$



#### Рисунок 2

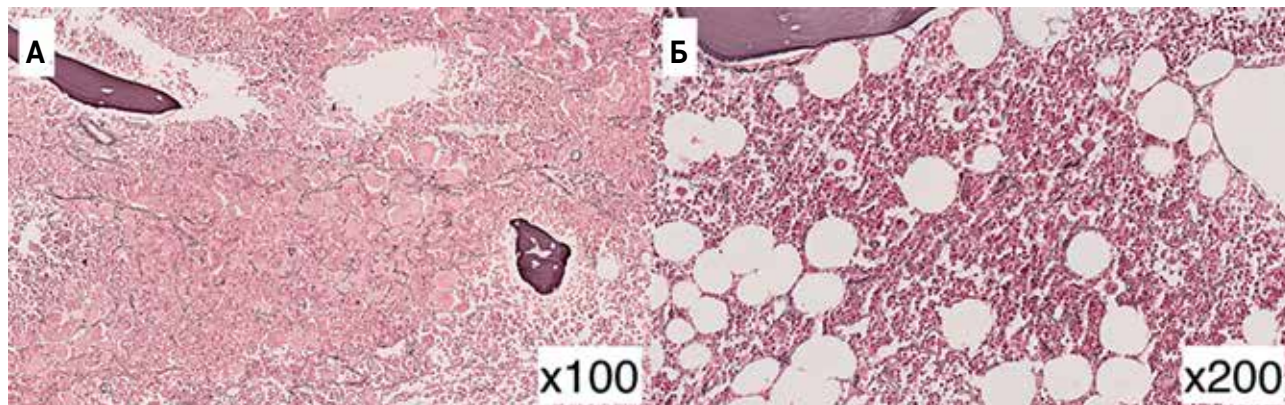
Импрегнация образцов солями серебра методом Гордона–Свита (Gordon and Sweet's) для оценки степени ретикулинового фиброза костного мозга

А – сеть очаговых пересечений ретикулиновых волокон MF1–2 заметна при малом увеличении, наиболее выражена в проекции скоплений мегакариоцитов,  $\times 100$ ; Б – редкие пучки тонких ретикулиновых волокон MF0–1 преимущественно вблизи мегакариоцитов,  $\times 200$

#### Figure 2

The impregnation of the specimens with silver salts using the Gordon and Sweet's technique for the assessment of the grade of bone marrow reticulin fibrosis.

А – a network of focal intersections of reticulin fibers MF1–2 is seen at low magnification, which is more pronounced in the projection of the accumulations of megakaryocytes,  $\times 100$ ; Б – occasional bundles of fine reticulin fibers MF0–1 are observed predominantly near megakaryocytes,  $\times 200$





РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице “Relative incidence of discriminating features according to standardized WHO morphological criteria generating histological patterns in initially performed bone marrow biopsy specimens” классификации ВОЗ объединены данные встречаемости морфологических признаков ХМПН в общей популяции [2]. Данные встречаемости морфологических признаков ХМПН в детской популяции по аналогии приведены в *таблице 2*.

Ключевым и наиболее воспроизводимым изменением при ХМПН является гиперплазия мегакариоцитарного ростка вариабельной степени, выявленная в большинстве исследованных образцов со сходной встречаемостью в обеих группах – ИП и ЭТ (87,5% и 88,8% соответственно), что также согласуется с данными классификации ВОЗ (> 80%). При оценке топографии мегакариоцитарного ростка при ИП

выявлена тенденция к формированию паратрабекулярно расположенных плотных кластеров клеток, тогда как при ЭТ чаще определялись рыхлые кластеры в просветах межатрабекулярных ниш. Выявлена выраженная вариативность размеров и морфологии ядер мегакариоцитов при обеих нозологиях, однако необходимо отметить относительную редкость гигантских форм и клеток с гиперсегментированным (по типу «оленьих рогов») ядром в сравнении с данными ВОЗ. Также характерна высокая встречаемость малых голаядерных форм при ИП (87,5%). Обращает на себя внимание относительная редкость повышения клеточности костного мозга в группе пациентов с ИП, практически равная таковой в группе пациентов с ЭТ (43,8% и 42,6% соответственно), что может быть отражением физиологических особенностей гемопоэза у детей, а также подходов к формированию границ возрастной нормы клеточности, которые представлены в разделе «Обсуждение результатов исследования» настоящей статьи. Сохраняется тенденция к более частой гипер-

**Таблица 2**  
Относительная частота встречаемости морфологических изменений гемопоэтической ткани в первичной трепанобиопсии пациентов с ИП и ЭТ

**Table 2**  
The relative frequency of morphological changes in hematopoietic tissue in trephine biopsy specimens obtained initially from the patients with PV and ET

Признак Morphological feature	Изменение признака Change in the morphological feature	Встречаемость изменения, % Frequency of the morphological change, %	
		ИП (n = 16) PV (n = 16)	ЭТ (n = 54) ET (n = 54)
Клеточность костного мозга Bone marrow cellularity	Повышение относительно возрастной нормы Above the age norm	43,8	42,6
Мегакариоцитарный росток Megakaryocyte lineage			
Количество Number	Гиперплазия Hyperplasia	87,5	88,8
Размер клеток Cell size	Малый, голаядерные формы Small, naked nuclei cells	87,5	66,6
	Средний Medium	50,0	72,2
	Увеличенный Increased	75,0	70,4
	Гигантский Giant	37,5	16,6
Ядра клеток Cell nuclei	Гиполобулированные Hypolobulated	12,5	20,4
	Нормальные, лобулированные Normal, lobulated	50,0	46,3
	Гиперсегментированные Hypersegmented	37,5	31,5
Гистотопография Histotopography	Рыхлые кластеры Loose clusters	25	64,8
	Плотные кластеры Tight clusters	43,7	22,2
	Паратрабекулярное расположение Paratrabecular location	43,7	24,1
Гранулоцитарный росток Granulocytic lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	31,3	22,2
Эритроидный росток Erythroid lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	37,8	20,4
Строма костного мозга Bone marrow stroma	Ретикулиновый фиброз MF1 или более Reticulin fibrosis MF grade 1 or more	31,3	18,5
	Лимфоидные скопления Lymphoid accumulations	0,0	9,3
	Усиленная фагоцитарная активность Increased phagocytic activity	6,3	7,4
	Расширение синусоидальных сосудов Dilatation of sinusoidal vessels	18,7	5,5

плазии эритроидного и гранулоцитарного ростков при ИП, чем при ЭТ, однако тенденция эта значительно менее выражена по сравнению с данными ВОЗ и также может отражать возрастные особенности гемопоэза.

В таблице 3 приведена встречаемость признаков в подгруппах пациентов с ЭТ в зависимости от наличия мутации, демонстрирующая отсутствие статистически значимых различий.

При анализе корреляции между выявленными морфологическими изменениями и проявлениями симптомов заболевания ни один из исследованных признаков не показал статистически значимой взаимосвязи ( $p > 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методика оценки и интерпретации изменений гемопоэтической ткани при Ph-негативных

ХМПН субъективна и может представлять сложность, поскольку не все случаи четко подпадают под критерии, определенные в классификации ВОЗ для взрослых. В детской популяции также не существует единого признака, который был бы патогномичным для данной группы заболеваний, а ключом к постановке диагноза является сочетание не только морфологических изменений, но и клинических особенностей, генетических альтераций.

Тем не менее гистологическое исследование остается основным в алгоритме диагностики и играет важную роль в дифференциальной диагностике Ph-негативных ХМПН и вторичных изменений в периферической крови, таких как эритроцитоз и тромбоцитоз [10–12].

Говоря об интерпретации изменений гемопоэтической ткани в педиатрической практике, первоочередным является определение границ возрастной

Таблица 3

Относительная частота встречаемости морфологических изменений гемопоэтической ткани в первичной трепанобиопсии пациентов с ЭТ с выявленной мутацией и трижды негативных

Table 3

The relative frequency of morphological changes in hematopoietic tissue in trephine biopsy specimens obtained initially from the ET patients with a detected mutation and triple-negative ET patients

Признак Morphological feature	Изменение признака Change in the morphological feature	Встречаемость изменения, % Frequency of the morphological change, %	
		мутЭТ (n = 21) mutET (n = 21)	тнЭТ (n = 33) tnET (n = 33)
Клеточность костного мозга Bone marrow cellularity	Повышение относительно возрастной нормы Above the age norm	19,1	42,4
Мегакариоцитарный росток Megakaryocyte lineage			
Количество Number	Гиперплазия Hyperplasia	85,7	90,9
Размер клеток Cell size	Малый, голыеядерные формы Small, naked nuclei cells	61,9	54,5
	Средний Medium	42,8	78,8
	Большой Large	80,9	60,6
	Гигантский Giant	14,3	12,1
Ядра клеток Cell nuclei	Гиполобулированные Hypolobulated	14,3	24,2
	Нормальные, лобулированные Normal, lobulated	61,9	36,4
	Гиперсегментированные Hypersegmented	23,8	36,4
Гистотопография Histotopography	Рыхлые кластеры Loose clusters	66,6	63,6
	Плотные кластеры Tight clusters	23,8	21,2
	Паратрабекулярное расположение Paratrabecular location	33,3	18,2
Гранулоцитарный росток Granulocytic lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	19,1	24,2
Эритроидный росток Erythroid lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	19,1	33,3
Строма костного мозга Bone marrow stroma	Ретикулиновый фиброз MF1 или более Reticulin fibrosis MF grade 1 or more	19,1	18,2
	Лимфоидные скопления Lymphoid accumulations	9,5	9,0
	Усиленная фагоцитарная активность Increased phagocytic activity	4,7	9,0
	Расширение синусоидальных сосудов Dilatation of sinusoidal vessels	14,3	0,0

Примечание. мутЭТ – случаи ЭТ с выявленной мутацией JAK2/CALR/MPL; тнЭТ – трижды негативные случаи ЭТ.  
Note. mutET – cases of ET with a detected JAK2/CALR/MPL mutation; tnET – triple-negative ET cases.

нормы. Известно, что физиологическая клеточность костного мозга снижается с возрастом и параллельно этому динамически изменяется в зависимости от условий среды и адаптационных потребностей организма. В период новорожденности и первые месяцы жизни клеточность в норме составляет около 95–100%, после чего резко падает и качественно перестраивается в соответствии с новыми условиями внеутробной жизни – относительной гипероксигенацией, стимуляцией иммунной системы [9]. Отмечается также и более высокая реактивность костного мозга у детей и молодых взрослых, о которой косвенно свидетельствует более быстрый и выраженный ответ на введение колониестимулирующих факторов [13].

Распространенный в практике эмпирический метод подсчета возрастной нормы клеточности костного мозга предполагает, что снижение происходит примерно на 1% каждый год после рождения, однако данный метод не имеет под собой доказательных оснований. В нескольких исследованиях [9, 14, 15] было показано, что снижение клеточности носит менее плавный характер и уже к 5 годам жизни в большинстве случаев устанавливается на уровне 60% с диапазоном реактивных изменений в  $\pm 20\%$ , что соответствует нормам клеточности у взрослых. Одно из недавних крупных исследований J. Wong и соавт., включавшее образцы трепанобиоптатов 570 человек в возрасте от 1 года до 93 лет, предлагает установить предельное значение физиологической клеточности на уровне 85% для возрастной группы моложе 20 лет. Однако главным ограничением таких исследований неизменно является систематическая ошибка отбора пациентов при формировании выборки, зачастую включающей как образцы здоровых доноров костного мозга, так и пациентов с неонкологическими заболеваниями или больных с онкологической патологией, не вовлекающей костный мозг.

Таким образом, учитывая физиологические особенности у детей, а также описанные ограничения исследований, призванных сформировать границы возрастной нормы и традиционно субъективный характер метода оценки, диапазон нормальных значений клеточности в детской популяции представляется более широким, чем у взрослых. В данном исследовании в качестве референсных были приняты значения нормальной клеточности от 85 до 100% на первом году жизни и от 50 до 85% для детей старше 1 года, что привело к утрате роли повышенной клеточности в дифференциальной диагностике ИП и ЭТ.

Имея в виду высокую реактивность гемопоэтической ткани у детей и широкий спектр причин, способных спровоцировать вторичные тромбоцитозы и эритроцитозы, а также относительно высокий процент трижды негативных случаев ЭТ, описание в педиатрической практике ИП без вовлечения гена

*JAK*, в отдельных случаях дифференциальная диагностика между реактивными изменениями гемопоэтической ткани и клональным процессом может стать сложной задачей [16]. В нашей группе пациентов показано, что достоверных различий в морфологии трижды негативных ЭТ и ЭТ с идентифицированной мутацией нет. Гиперплазия мегакариоцитарного ростка, являющаяся наиболее универсальным признаком ХМПН, может наблюдаться при реактивных изменениях гемопоэза, однако зачастую она менее выражена, а клетки не имеют тенденции к формированию кластеров и смещению к костным трабекулам. Также для реактивных изменений гемопоэза нехарактерен полиморфизм клеточных элементов, ядра не склонны к гиперсегментации по типу «оленьих рогов».

Большой клинический интерес к данной группе заболеваний связан с тем, что в большинстве случаев *Ph*-негативные ХМПН у детей протекают бессимптомно. В описанных в литературе наблюдениях [4, 10, 12] клинические проявления чаще встречались при ИП и соответствовали таковым у взрослых пациентов – головные боли, тромботические осложнения (в частности, синдром Бадда–Киари), кровотечения. При анализе нашей группы пациентов не было выявлено статистически значимой взаимосвязи морфологических изменений гемопоэтической ткани с клиническими проявлениями *Ph*-негативных ХМПН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в данном исследовании отличия морфологических изменений гемопоэза у детей при ХМПН демонстрируют ограниченную применимость предлагаемых ВОЗ гистологических критериев, особенно в вопросе дифференциальной диагностики нозологических форм внутри группы ХМПН. Особое значение это приобретает в контексте интерпретации изменений при ЭТ, где высокая частота трижды негативных случаев и неклассическая гистологическая картина могут приводить к затруднениям в диагностике, требующим удлиненного периода наблюдения от манифестации до постановки диагноза.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Tarakanova A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

**Konovalov D.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

## Литература / References

1. van der Walt J., Orazi A., Arber D.A. Diagnostic bone marrow haematopathology. Cambridge University Press; 2020. DOI: 10.1017/9781316535042
2. WHO classification of tumours editorial board. Haematolymphoid tumors. Lyon (France): International agency for research on cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> ed.; vol. 11). [Electronic resource] URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63> (accessed 25.04.2024).
3. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol* 2000; 110: 751. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02239-7.x
4. El-Sharkawy F., Margolskee E. Pediatric Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lab Med* 2021; 41: 529–40. DOI: 10.1016/j.cll.2021.04.010
5. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128–32.
6. Karow A., Nienhold R., Lundberg P., Peroni E., Putti M.C., Randi M.L., Skoda R.C. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2015; 29: 2407–9. DOI: 10.1038/leu.2015.205
7. Randi M.L., Putti M.C., Scapin M., Pacquola E., Tucci F., Micalizzi C., et al. Pediatric patients with essential thrombocythemia are mostly polyclonal and V617FJAK2 negative. *Blood* 2006; 108: 3600–2. DOI: 10.1182/blood-2006-04-014746
8. Farruggia P., D'Angelo P., La Rosa M., et al. MPL W515L mutation in pediatric essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: E52–4. DOI: 10.1002/psc.24500
9. Proytcheva M. Bone marrow evaluation for pediatric patients. *Int J Lab Hematol* 2013; 35: 283–9. DOI: 10.1111/ijlh.12073
10. Leguit R.J., Orazi A., Kucine N., Kvasnicka H.M., Gianelli U., Arber D.A., et al. EAHP 2020 workshop proceedings, pediatric myeloid neoplasms. *Virchows Arch* 2022; 481: 621–46. DOI: 10.1007/s00428-022-03375-8
11. Putti M.C., Pizzi M., Bertozzi I., Sabattini E., Micalizzi C., Farruggia P., et al. Bone marrow histology for the diagnosis of essential thrombocythemia in children: a multicenter Italian study. *Blood* 2017; 129: 3040–2. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761767
12. Randi M.L., Geranio G., Bertozzi I., Micalizzi C., Ramenghi U., Tucci F., et al. Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort. *Br J Haematol* 2015; 169: 584–9. DOI: 10.1111/bjh.13329
13. Longo D.L. Bone marrow in aging: changes? Yes; clinical malfunction? Not so clear. *Blood* 2008; 112: sci-1–sci-1. DOI: 10.1182/blood.V112.11.sci-1.sci-1
14. Friebe S.E., Shepardson L.B., Shurin S.B., Rosenthal G.E., Rosenthal N.S. Pediatric bone marrow cellularity: are we expecting too much? *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 439–43. DOI: 10.1097/00043426-199809000-00006
15. Wong J., Jackson R., Chen L., Song J., Pillai R., Afkhami M., et al. Determination of age-dependent bone marrow normocellularity. *Am J Clin Pathol* 2024; 161: 170–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqad129
16. Ng Z.Y., Fuller K.A., Mazza-Par-ton A., Erber W.N. Morphology of myeloproliferative neoplasms. *Int J Lab Hematol* 2023; 45 Suppl 2: 59–70. DOI: 10.1111/ijlh.14086