

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ВЗРОСЛЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Меликян А. Л.¹, Егорова Е. К.^{1,2}, Пустовая Е. И.¹, Колошейнова Т. И.¹, Володичева Е. М.², Капорская Т. С.³, Ильясов Р. К.⁴, Шелехова Т. В.⁵, Федорова Н. А.⁶, Зотова И. И.⁷, Сычева Т. М.⁸, Контиевский И. Н.⁹, Шестопалова И. Л.¹⁰, Куркина Н. В.¹¹, Сырцева Е. Б.¹², Тарасенко Е. В.¹³, Мересий О. В.¹⁴, Черкашенко Ж. В.¹⁵, Чабаяева Ю. А.¹, Куликов С. М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

² ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия

³ ГУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

⁴ ГУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова», Симферополь, Россия

⁵ ФГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

⁶ ГУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Амурск, Россия

⁷ ФГБУ «РосНИИГ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁸ ГУЗ АО «Александрово-Мариинская ОКБ», Астрахань, Россия

⁹ ГУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

¹⁰ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск, Россия

¹¹ ГУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», Саранск, Россия

¹² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, Россия

¹³ ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Пирогова», Севастополь, Россия

¹⁴ ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия

¹⁵ ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — ИТП) — редкое аутоиммунное заболевание, основным клиническим проявлением которого является геморрагический синдром различной степени тяжести. Терапия ИТП направлена на купирование геморрагических проявлений и сохранение качества жизни больного. В Российской Федерации (РФ) данные о заболеваемости, особенностях клинического течения и ответе на терапию больных ИТП отсутствуют.

Цель — оценка эпидемиологических и клинических характеристик ИТП у взрослого населения РФ.

Материалы и методы. Клинические и лабораторные данные электронной индивидуальной карты больного ИТП, включенного в многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование «Эпидемиологические и клинические характеристики ИТП у взрослых в России» с 2014 по 2017 гг. Обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики, частотного, дисперсионного и событийного анализа. Расчеты проводились с помощью процедур статистического пакета SAS V9.4.

Результаты. Заболеваемость ИТП в трех выбранных регионах РФ среди взрослого населения в среднем составила 2,09 на 100 тыс. человек в год. Наибольшая заболеваемость в половозрастных группах была отмечена у женщин моложе 40 лет и составила 2,7 на 100 тыс. У мужчин отмечено постепенное увеличение заболеваемости с 1,09 до 2,5 на 100 тыс. в группе старше 60 лет. Обнаружена достоверная взаимосвязь между риском развития, тяжестью геморрагического синдрома и количеством тромбоцитов крови в дебюте заболевания ($p < 0,0001$). В 92,2 % случаев в качестве первой линии терапии назначались глюкокортикостероидные гормоны. Анализ методов, используемых в качестве второй линии терапии, показал, что хотя спленэктомия выполняется относительно часто, вероятность ее выполнения в течение последних трех лет снизилась с 26 до 17 %, при этом доля больных, получающих агонисты тромбоцитарных рецепторов, увеличилась с 5,9 до 45,7 %.

Заключение: заболеваемость ИТП в трех выбранных регионах РФ сопоставима с таковой в других странах Европы.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, взрослые, заболеваемость, геморрагический синдром, спленэктомия, регистр больных ИТП

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Национального гематологического общества.

Благодарность. Выражаем благодарность за участие в проекте Соколовой И.С., Костику К.М., Зотиной Е.Н., Пятковой О.А., Бабаевой Т.Н., Боговой В.С., Сухаревой А.М.

Для цитирования: Меликян А.Л., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Володичева Е.М., Капорская Т.С., Ильясов Р.К., Шелехова Т.В., Федорова Н.А., Зотова И.И., Сычева Т.М., Контиевский И.Н., Шестопалова И.Л., Куркина Н.В., Сырцева Е.Б., Тарасенко Е.В., Мересий О.В., Черкашенко Ж.В., Чабая Ю.А., Куликов С.М. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 436–446. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-436-446>

INTERIM RESULTS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS IN THE RUSSIAN FEDERATION: INTERMEDIATE RESULTS

Melikyan A. L.¹, Egorova E. K.¹, Pustovaya E. I.¹, Kolosheynova T. I.¹, Volodicheva E. M.², Kaporskaya T. S.³, Ilyasov R. K.⁴, Shelekhova T. V.⁵, Fedorova N. A.⁶, Zotova I. I.⁷, Sycheva T. M.⁸, Kontievsky I. N.⁹, Shestopalova I. L.¹⁰, Kurkina N. V.¹¹, Syrtseva E. B.¹², Tarasenko E. V.¹³, Meresiy O. V.¹⁴, Cherkashenko Zh. V.¹⁵, Chabaeva Yu. A.¹, Kulikov S. M.¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

²Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

⁴Crimean Republican Clinical Oncology Dispensary named after V.M. Efetov, Simferopol, Russian Federation

⁵Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁶Amursk Regional Clinical Hospital, Amursk, Russian Federation

⁷Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

⁸Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

⁹M.F. Vladimirov Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

¹⁰Territorial Clinical Hospital No.1, Khabarovsk, Russian Federation

¹¹Republican Clinical Hospital No.4, Saransk, Russian Federation

¹²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No.7, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹³Pirogov City Hospital No.1, Sevastopol, Russian Federation

¹⁴Perm Territorial Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

¹⁵Volgograd Regional Clinical Hospital No.1, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) is a rare autoimmune disorder, whose main clinical manifestation consists in the hemorrhagic syndrome of varying severity. The therapy for ITP is aimed at eliminating hemorrhagic manifestations and maintaining patients' quality of life. There is no information on the incidence of ITP, as well as on the clinical course and response to the treatment of ITP patients, in the Russian Federation.

Aim. To estimate the epidemiological and clinical characteristics of ITP in the adult population of the Russian Federation.

Materials and methods. We studied clinical and laboratory data derived from electronic medical records of ITP patients having participated in a multi-centre, prospective, observational, cohort study "Epidemiological and Clinical Characteristics

of ITP in Adults in Russia" carried out from 2014 to 2017. The data was processed employing methods of descriptive statistics, as well as frequency analysis, event analysis and analysis of variance. The calculations were performed using the SAS V9.4 statistical package.

Results. The incidence of ITP in the adult population in three selected regions of the Russian Federation averaged 2.09 per 100 thousand people per year. The highest incidence rate in gender-age groups was observed in women under 40 years of age amounting to 2.7 per 100 thousand. A gradual increase in the incidence rate from 1.09 to 2.5 per 100 thousand was noted in the men over 60 years of age. A significant correlation was found between the risk of developing the hemorrhagic syndrome, its severity and the platelet count at the onset of the disease ($p < 0.0001$). In 92.2 % of cases, glucocorticosteroid hormones were prescribed as the first line of therapy. The analysis of methods used as the second line of therapy revealed that, although splenectomy is performed relatively frequently, its likelihood has decreased from 26 to 17 % over the past three years. In addition, the proportion of patients being treated with thrombopoietin receptor agonists has increased from 5.9 to 45.7 %.

Conclusion: The incidence of ITP in three selected regions of the Russian Federation is comparable to that in other European countries.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, adults, incidence, hemorrhagic syndrome, splenectomy, registry of ITP patients

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

Financial disclosure. The study was supported by the National Hematology Society.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to Sokolova I.S., Kostikov K.M., Zotina E.N., Pyatkova O.A., Babaeva T.N., Bogatova V.S., Sukhareva A.M. for participating in the project.

For citation: Melikyan A.L., Egorova E.K., Pustovaya E.I., Kolosheina T.I., Volodicheva E.M., Kaporskaya T.S., Ilyasov R.K., Shelekhova T.V., Fedorova N.A., Zotova I.I., Sycheva T.M., Kontievsky I.N., Shestopalova I.L., Kurkina N.V., Syrtseva E.B., Tarasenko E.V., Meresiy O.V., Cherkashenko Zh.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M. Interim results of epidemiological study of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults in the Russian Federation: intermediate results. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(4):436–446 [in Russian]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-436-446>

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой аутоантител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов (МКЦ), вызывающих не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией с количеством тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$ с наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1–3].

В настоящее время первичные и вторичные иммунные тромбоцитопении все чаще объединяют в одну группу. Однако в отличие от вторичных тромбоцитопений, при которых этиология и патогенез известны, при ИТП продолжается поиск этиопатогенетических механизмов развития данной редкой патологии, а также молекулярных и генетических маркеров, которые могли бы стратифицировать больных на группы риска для индивидуализации лечебной тактики. Для достижения данных целей оптимальным рабочим инструментом могут послужить регистры больных, созданные в определенном регионе/стране.

Заболеваемость ИТП, то есть количество новых случаев заболевания среди населения исследуемого региона за определенный период, среди взрослого и детского

населения в России и во всем мире изучена недостаточно полно и варьирует в широких пределах — от 1,6 до 12,5 на 100 тыс. в год [4–5]. Широкий интервал оценок показателей заболеваемости ИТП обусловлен прежде всего сложностью выделения и регистрации первичных случаев болезни. В ряде регионов и стран в оцениваемую статистику включали только случаи, когда больные ИТП госпитализировались, или случаи, когда больным ИТП потребовалось назначения специфической терапии, часто анализ проводился только на основании ретроспективных данных [4–5].

Наименьший показатель заболеваемости ИТП в Европе был получен в Великобритании (1,6 на 100 тыс. населения в год) в пятилетнем проспективном исследовании 245 больных старше 16 лет с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [6]. Максимально высокий для Европы показатель заболеваемости (3,9 на 100 тыс. населения в год) был зарегистрирован в другой работе из Великобритании, в которой выполнен ретроспективный анализ когорты, состоявшей из 840 больных ИТП [7].

Мониторинг заболеваемости ИТП в Дании проводился на базе Датского национального реестра, который содержит информацию о больных с 1977 г., получавших как амбулаторную, так и стационарную помощь. Возможность собирать информацию о больных на протяжении 22 лет позволила оценить показатель заболева-

емости (в среднем 2,25/100 тыс. населения в год), изменение структуры заболеваемости с возрастом, смертность и ее причины при ИТП [4, 8–10].

Анализ большой группы больных ИТП (3771 человек) из Французской национальной медицинской страховой базы показал, что общенациональная заболеваемость во Франции составила около 2,9/100 тыс. населения в год с пиком заболеваемости среди населения старше 60 лет и преобладанием в этой группе мужчин. Заболеваемость была ниже в карибских провинциях Франции, что, возможно, обусловлено социально-административными причинами и особенностями национального состава. Также было отмечено изменение заболеваемости с севера на юг в континентальной Франции и сезонные колебания показателя (пик зимой и спад летом) [5].

В настоящее время проводится проспективное многоцентровое (22 медицинских центра) исследование эпидемиологии ИТП в одном регионе Франции с населением 3 млн человек, наблюдение за популяцией и больными планируется вести в течение 10 лет [11].

Заболеваемость в Азии наиболее точно оценивалась в Японии, где все больные регистрируются в централизованной базе данных. При анализе данных 523 больных всех возрастов показатель заболеваемости ИТП составил 2,28 на 100 тыс. населения в год, отмечается удвоение заболеваемости у лиц старше 60 лет [12].

Первое ретроспективное исследование данных 235 больных ИТП в Италии было выполнено на базе медицинского университета Падуи. Диагноз ИТП кодировался в соответствии с МКБ-9, и заболеваемость составила 6,8 случаев на 100 тыс. населения в год. Во втором исследовании был проведен анализ 40 больных с уточненным диагнозом ИТП в соответствии с МКБ-10, при котором заболеваемость составила 2,6 случая на 100 тыс. населения в год, что соответствовало среднеевропейским показателям [13].

Показатель заболеваемости в США составляет 6,6 на 100 тыс. населения в год, а количество новых случаев хронической рефрактерной ИТП — 1,0 на 100 тыс. Половозрастные показатели соответствовали таковым в Европе: соотношение мужчины : женщины составляет 1:2,6, отмечается преобладание больных в возрасте 20–50 лет [14].

Максимальный показатель заболеваемости ИТП в мире зафиксирован в Кувейте и составляет 12,5 на 100 тыс. населения в год [14].

Эпидемиологические исследования ИТП показали, что средний показатель заболеваемости у женщин выше, чем у мужчин (3,03 на 100 тыс. человек против 2,77 на 100 тыс. населения соответственно) [5, 11]. Отмечается рост числа заболевших среди больных старше 60 лет [5, 13] с максимумом в интервале от 70 до 80 лет [5, 12, 13].

Среди больных женского пола первый пик заболеваемости регистрируется в возрасте до 4 лет, второй — в 20–

34 года и третий — в интервале от 50 до 89 лет, группа старше 50 лет составляет более 50 % случаев [9, 10]. У лиц мужского пола рост заболеваемости отмечается в педиатрической группе и в возрастном интервале 65–79 лет, максимум в возрасте от 75 до 89 лет. Таким образом, среди молодых больных наблюдается преобладание женщин, а среди пожилых больных — мужчин [11]. У больных в возрасте от 15 до 49 и старше 50 лет соотношение мужчины : женщины составляет 1:2,62 и 1:1,39 соответственно, тогда как в группе от 65 до 74 лет наблюдается заметное превалирование мужчин [11, 12].

Эпидемиологических исследований с целью оценки заболеваемости и распространенности ИТП у взрослых в Российской Федерации не проводилось. Общей информации о количестве первичных случаев, необходимости терапии и ее эффективности, а также числе больных с хронической формой заболевания нет. Для решения этих проблем под эгидой Национального гематологического общества с декабря 2014 г. стартовало многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование «Эпидемиологические и клинические характеристики ИТП у взрослых в России» на базе специально разработанного под эти цели регистра.

Целью настоящей работы была оценка эпидемиологических и клинических характеристик ИТП у взрослого населения РФ.

Материалы и методы

Данные о каждом впервые диагностированном случае ИТП вносили в специально разработанную электронную систему с использованием утвержденной электронной индивидуальной регистрационной карты больного (electronic Case Report Form — e-CRF). В проекте принимали участие врачи-гематологи из регионов РФ. Мониторинг статуса больных осуществляли не реже 1 раза в 6 мес. Для контроля качества аналитической группой проекта проводили промежуточный статистический анализ.

Главным условием включения больного в исследование было наличие диагноза ИТП, установленного на основании следующих критериев:

- 1) наличие изолированной тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$ минимум в двух последовательных анализах крови, подтвержденной подсчетом их количества по Фонию;
- 2) отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- 3) отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- 4) наличие повышенного или нормального числа МКЦ в пунктате костного мозга;
- 5) отсутствие спленомегалии;
- 6) отсутствие других заболеваний и состояний, протекающих со вторичной тромбоцитопенией [1].

Обязательными условиями были возраст старше 18 лет и наличие подписанного больным информированного согласия.

Статистическая обработка выполнялась аналитической группой проекта. Анализ проводили с использованием статистического пакета SAS 9.4. Использовали методы описательной статистики, частотный и дисперсионный анализ. Методы событийного анализа применяли для оценки вероятности и сроков выполнения спленэктомии. Результаты представлены преимущественно в виде медианы (Me), 95 %-го доверительного интервала (ДИ). Расчеты заболеваемости проводили в соответствии со стандартными процедурами демографической статистики. Данные по численности жителей регионов в половозрастных группах для оценки заболеваемости были получены с сайта Федеральной службы государственной статистики (РосСтат www.gks.ru). С 01.01.2014 по 15.12.2017 в регистр были внесены данные 1475 больных из 21 региона РФ как с длительным анамнезом болезни (ретроспективная группа), так и впервые установленным диагнозом ИТП (проспективная группа).

В ходе отработки методологии исследования во время первичного тестирования регистра для анализа качества диагностики, качества полноты вводимых данных и определения репрезентативности e-CRF была отмечена неконтролируемая селекция в ретроспективной группе больных. Это снижало качество внесенной информации, а именно не обеспечивало полноту вносимых данных, соблюдение временного регламента по мониторингу клинического, терапевтического, событийного и жизненного статуса больных, что потребовало внесения существенных корректировок в e-CRF. В связи с этим для дальнейшего анализа и расчета эпидемиологических характеристик заболеваемости и распространенности ИТП в РФ использовались данные 866 больных с впервые диагностированным заболеванием (проспективная группа), среди них 239 (27,6 %) мужчин и 627 (72,4 %) женщин, соотношение мужчины : женщины составило 1 : 2,6.

Медиана возраста больных в дебюте заболевания составила 47 лет (диапазон 18–89 лет), без статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами.

Наибольшая доля больных (350 человек — 40,4 %) находилась в возрастной группе от 21 до 40 лет, 46 больных (5,3 %) в группе моложе 20 лет; 223 (25,8 %) больных — в группе от 41 до 60 лет и 247 больных (28,5 %) были старше 60 лет. Наибольшая частота встречаемости ИТП была зарегистрирована у женщин в возрастной группе 21–40 лет.

По характеру и степени выраженности геморрагический синдром оценивался согласно классификации ВОЗ [3]:

- 0-й степени — отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени — петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени — незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);

- 3-й степени — выраженная потеря крови (кровотечения, требующие переливания крови или кровезаменителей);

- 4-й степени — тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

В данной работе для определения степени геморрагического синдрома использовали термины: легкая степень — 0–1-я степень по ВОЗ классификации, средней тяжести — 2-я степень по ВОЗ классификации, тяжелая (жизнеугрожающая) — 3–4-я степень по ВОЗ классификации.

К тяжелой форме заболевания отнесены случаи, сопровождающиеся в дебюте кровоточивостью 3–4-й степени по шкале ВОЗ, требующие назначения лечения, а также случаи с развитием геморрагических осложнений на фоне проводимой терапии, требующие изменения дозировок или назначения альтернативных терапевтических подходов.

Результаты

Проведена экспертная оценка активности, полноты заполнения и покрытия популяции региона. На основании этих данных были выбраны три региона: Тульская, Иркутская и Смоленская области. Заболеваемость взрослого населения ИТП составила 4,2, 1,6 и 1,4 на 100 тыс. населения в год соответственно (табл. 1).

Таким образом, заболеваемость ИТП среди взрослого населения в выбранных регионах РФ в среднем составляла 2,0 на 100 тыс. населения в год.

Анализ заболеваемости в половозрастных стратах показал, что у мужчин отмечалась тенденция к возрастанию частоты развития ИТП от 1,09 в возрасте до 40 лет до 2,5 в возрасте старше 60 лет. Подобных изменений заболеваемости у женщин разных возрастных групп не выявлено. В возрастной группе старше 60 лет заболеваемость у мужчин и женщин была практически одинакова (рис. 1).

Анализ данных показал, что не все внесенные в регистр случаи соответствовали диагнозу ИТП согласно указанным в разделе «Материалы и методы» критериям (рис. 2).

У 666 (77 %) больных диагноз ИТП был установлен согласно всем рекомендованным критериям. В 23 % случаев отсутствовали данные о количестве МКЦ в костном мозге и проведении дополнительных серологических исследований на наличие/отсутствие антител к двуспиральной ДНК, к бета2-гликопротеину, к кардиолипинам, к нуклеарному фактору, тромбоцитассоциированным антител, что возможно связано с неполнотой внесения данных.

Прогноз течения заболевания зависит от степени тяжести геморрагического синдрома. Риск развития кровотечений у больных ИТП оценивается по количеству тромбоцитов в анализе периферической крови, подсчитанному по Фонио. Однако не всегда тяжесть

Таблица 1. Оценка заболеваемости впервые диагностированной ИТП в популяционных группах с 2014 по 2017 гг.
Table 1. Incidence of newly diagnosed ITP in age and gender groups from 2014 to 2017

Регион Region	Заболеваемость (случаев на 100 000 населения в год) Incidence (cases per 100 000 people per year)	Пол больных и возрастные группы Gender of patients and age groups					
		мужчины men			женщины women		
		<40 лет (years)	40–60 лет (years)	>60 лет (years)	<40 лет (years)	40–60 лет (years)	>60 лет (years)
Иркутская область Irkutsk region	1,6	0,911	0,59	2,47	1,51	1,92	3,69
Тульская область Tula region	4,239	2,32	2,77	4,64	7,24	4,23	4,19
Смоленская область Smolensk region	1,43	1,43	0,97	1,27	2,51	0,53	2,58
Всего Total	2,01	1,09	1,1	2,5	2,7	2,08	2,98

геморрагических проявлений соответствует степени тромбоцитопении. Это было показано и в настоящем исследовании.

Медиана количества тромбоцитов в дебюте заболевания составила $18 \times 10^9/\text{л}$ с диапазоном от $3 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$. При дальнейшем анализе больные были разделены на подгруппы в зависимости от количества тромбоцитов: у 272 (37,9 %) больных количество тромбоцитов составило от $3 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$, у 222 (31,0 %) больных — от $11 \times 10^9/\text{л}$ до $30 \times 10^9/\text{л}$, у 108 (15,1 %) — от $31 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, у 115 (16,1 %) — от $51 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$.

Геморрагический синдром разной степени тяжести был зарегистрирован у 663 (76,6 %) из 866 больных, у 184 (21,2 %) больных проявления геморрагического синдрома отсутствовали, у 19 (2,2 %) больных данные о развитии кровотечения или геморрагий не были представлены. Наиболее частыми геморрагическими проявлениями были: кожные геморрагии — 77 % случаев, кровоточивость слизистых полости рта — в 39 %, носовое кровотечение — 31 %, менометроррагии — 15 % (среди женщин), желудочно-кишечное кровотечение — 7 %, гематурия — 4 %, внутримозговое кровотечение — 0,9 %, другие — 1 % (кровоизлияние в сетчатку глаз, геморроидальное кровотечение).

Наибольший интерес представляла группа больных тяжелой формой ИТП, поскольку они требовали экстренной госпитализации и проведения неотложной терапии.

Была выявлена достоверная ассоциация между степенью кровотечения и количеством тромбоцитов в дебюте заболевания ($p < 0,0001$). При отсутствии кровотечений медиана количества тромбоцитов составляла $50 \times 10^9/\text{л}$ (95 %-ный ДИ $43\text{--}58 \times 10^9/\text{л}$), при геморрагическом синдроме легкой степени медиана количества тромбоцитов — $15 \times 10^9/\text{л}$ (95 %-ный ДИ $12\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), при средней и тяжелой степенях — $10 \times 10^9/\text{л}$ (95 %-ный ДИ $8\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 3).

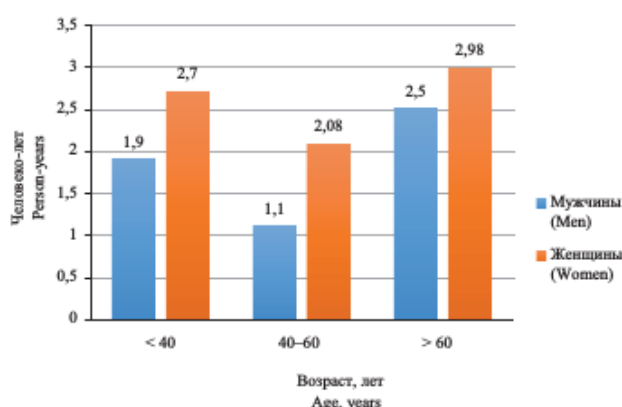


Рисунок 1. Заболеваемость больных в зависимости от возраста и пола
Figure 1. Morbidity in patients by age and sex

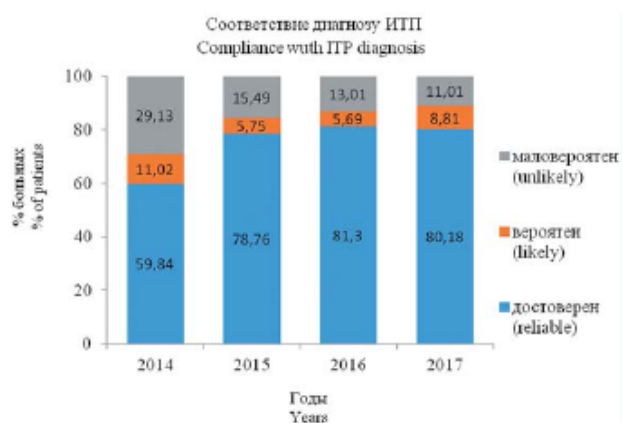


Рисунок 2. Распределение больных по годам согласно соответствию критериям диагноза ИТП
Figure 2. Distribution of the patients by the years according to the criteria for ITP diagnosis

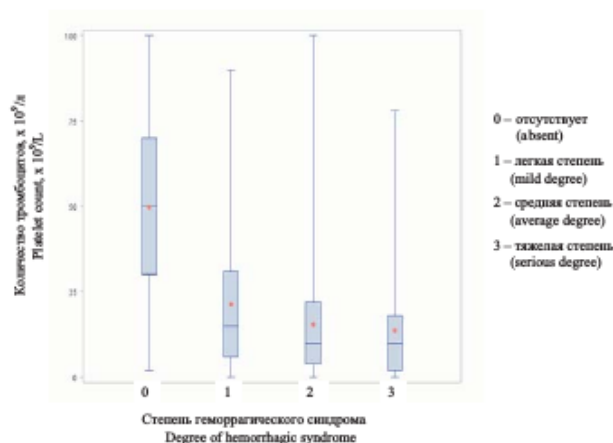


Рисунок 3. Корреляция степени геморрагического синдрома с количеством тромбоцитов. По степени выраженности геморрагический синдром оценивался согласно классификации ВОЗ [3]

Figure 3. Correlation between the severity of the hemorrhagic syndrome and the platelet count. The severity of the hemorrhagic syndrome was assessed according to the WHO classification [3]

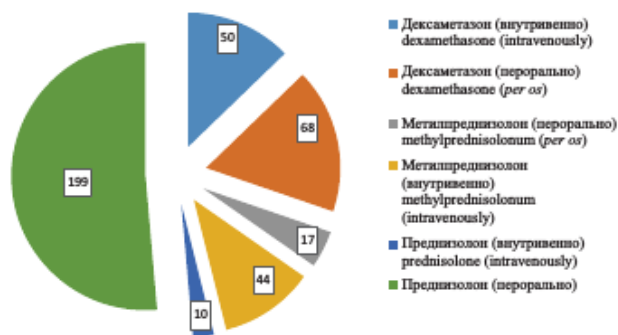


Рисунок 4. Распределение больных в зависимости от выбранного глюкокортикоидного препарата

Figure 4. Distribution of patients by selected glucocorticosteroid drug

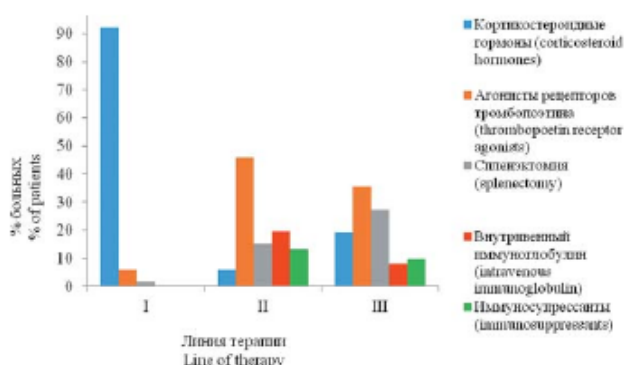


Рисунок 5. Распределение больных в зависимости от линии и метода терапии

Figure 5. Distribution of patients by the line and method of therapy

В задачи исследования входило описание используемых методов лечения больных ИТП в РФ. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и терапии ИТП у взрослых [1], к основным препаратам первой линии терапии относятся глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), в urgent-ных ситуациях — спленэктомия.

Информация о терапии первой линии имела для 421 (48,6 %) из 866 больных. В остальных случаях данные о лечении представлены не были, что связано в ряде случаев с несвоевременным заполнением e-CRF и/или наличием у больного геморрагического синдрома 0–1-й степени, не требовавшего проведения терапии.

В качестве первой линии ГКС получали 388 больных (92,2 %), агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (агонисты ТПО) — 25 (5,9 %), спленэктомия была выполнена у 8 (1,9 %) больных.

В подавляющем большинстве (199 (51,3 %) из 388) случаев в качестве препарата первой линии терапии применяли перорально преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела, на втором месте по частоте использования у 68 (17,5 %) больных — пероральный прием дексаметазона. Менее популярными вариантами лечения были: в 50 (12,9 %) случаях — дексаметазон внутривенно в дозе 40 мг в течение 4 дней, в 44 (11,3 %) — препараты метилпреднизолона для внутривенного введения, у 17 (4,4 %) больных был использован пероральный метилпреднизолон и в 10 (2,6 %) — преднизолон внутривенно (рис. 4).

Наблюдение за больными показало, что в качестве второй линии терапии наиболее часто применялись агонисты ТПО — 45,7 % случаев, на втором месте по частоте использования оказались ВВИГ — 19,5 %, на третьем в 15,2 % — спленэктомия, в 13,4 % случаев были назначены другие иммуносупрессивные препараты (рис. 5).

Роль спленэктомии в качестве терапии второй линии постепенно уменьшается. Это может быть обусловлено наличием противопоказаний к спленэктомии и/или отказом больного, информированного о появлении новых методов терапии, обладающих высокой эффективностью и минимальным количеством побочных действий.

Изменение соотношения используемых во второй линии терапевтических подходов в пользу агонистов ТПО было подтверждено и путем оценки вероятности выполнения спленэктомии как первой опции у больных с хронической формой заболевания и/или при резистентности к препаратам первой линии, рассчитанной до и после 2015 г. До 2015 г. вероятность выполнения спленэктомии достигала 26 % к двум годам от момента установления диагноза, медиана срока выполнения операции у тех, кому она была сделана, составила 15 мес. После 2015 г. спленэктомия выполнялась ко второму году лечения только у 17 % больных и, как правило, раньше — медиана срока

выполнения операции у тех, кому она была сделана, составила 7 мес.

Обсуждение

Имунная тромбоцитопения — это гетерогенная группа заболеваний с различными патофизиологическими механизмами, влияющими на течение болезни, выбор варианта и определяющими эффективность лечения. Для применения индивидуализированного подхода к лечению необходимо больше знаний об этиологии, патогенезе, факторах риска возникновения и течении болезни. В решении этих вопросов могут помочь эпидемиологические исследования ИТП. Такое исследование было проведено с использованием регистра взрослых больных с ИТП, основанного в 2014 г. Основная цель исследования — дать предварительную количественную оценку эпидемиологической и демографической ситуации ИТП у взрослых пациентов в РФ, а также выявить особенности клинического течения болезни и применяемой лечебной тактики.

Изучение половозрастных эпидемиологических характеристик было проведено среди 866 больных с впервые диагностированным заболеванием, среди них 239 мужчин и 627 женщин. Исследуемая когорта, ее объем и структура соответствовали результатам европейских и азиатских исследований [4–6, 9–13]. Заболеваемость взрослого населения первичной иммунной тромбоцитопенией в РФ в среднем составила 2,0 на 100 тыс. населения в год. Полученный результат сопоставим с данными регистров других стран Европы [4–8, 10–13].

В настоящем исследовании показано, что у мужчин отмечалась тенденция к возрастанию заболеваемости ИТП от 1,1 на 100 тыс. населения в год в возрасте 40 лет, до 2,5 на 100 тыс. населения в год в возрасте старше 60 лет. Подобных возрастных изменений заболеваемости у женщин не выявлено. В возрастной группе старше 60 лет заболеваемость у мужчин и женщин была практически одинакова, тогда как данные эпидемиологических исследований в других странах Европы и США демонстрируют значительное превы-

шение заболеваемости у мужчин в этом возрасте [5, 11–13], что может быть обусловлено административными причинами, особенностями ранней диагностики и различиями обращаемости у мужчин и женщин в старших возрастных группах в России.

В 92,2 % случаев в качестве первой линии терапии назначались глюкокортикостероидные гормоны. В качестве второй линии терапии все чаще (45,7 %) стали применяться агонисты ТПО, роль спленэктомии уменьшилась (15,2 %). Это обусловлено, появлением новых терапевтических опций, применяемых у больных с хронической, резистентной или рецидивирующей формами заболевания. Отмечено изменение соотношения используемых методов терапии внутри линий в связи с внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов — агонистов ТПО. Такая же тенденция наблюдается и за рубежом, где частота выполнения спленэктомии меньше, чем в РФ [11–14].

На данном этапе работы регистра не удалось дать эпидемиологическую характеристику во всех включенных регионах по причине отсутствия полноты регистрации впервые заболевших больных. С целью повышения качества и полноты вносимой в регистр информации была проведена корректировка структуры электронной истории больного, было улучшено взаимодействие и проведена работа с гематологами в регионах для обеспечения полноты внесения данных о больных ИТП. Улучшение менеджмента проведения исследования и дальнейшее накопление данных позволит при проведении следующих этапов анализа более точно и полно оценить показатели заболеваемости и программ терапии больных ИТП в регионах РФ.

Таким образом, проведенный промежуточный анализ работы регистра ИТП позволил подтвердить необходимость создания централизованных систем учета заболеваемости определенной нозологической единицей в популяции. Одновременно были выявлены недоработки в ведении регистра, предприняты меры по их устранению и стандартизации внесения данных для оптимизации дальнейшей работы.

Литература

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017; 62(S1): 1–24.
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
3. Provan D., Stasi R., Newland A.S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
4. Fogarty P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2009; 23(6): 1213–21. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.08.004

References

1. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Cvetaeva N.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura [primary immune thrombocytopenia] in adults [edition 2016]. Hematologiya i Transfuziologiya. 2017; 62(S1): 1–24.
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
3. Provan D., Stasi R., Newland A.S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
4. Fogarty P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2009; 23(6): 1213–21. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.08.004

5. Moulis G., Palmaro A., Montastruc J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014; 124(22): 3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
6. Neylor A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytic purpura in adults: a prospective study of population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 122(6): 966–74.
7. Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M.A. et al. The incidence of ITP in adults: a population based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83(2): 83–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247
8. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3): 909–13.
9. Frederiksen H., Maegback M.L., Norgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2014; 166(2): 260–7. DOI: 10.1111/bjh.12869
10. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 2010; 85(3): 174–80. DOI: 10.1002/ajh
11. Moulis G., Germain J., Comont T. et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults: clinical epidemiology, exposure to treatments and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017; 92(6): 493–500. DOI: 10.1002/ajh.24702
12. Kurata Y., Fujimura K., Kuwana M. et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int. J. Hemat.* 2011; 93(3): 329–35. DOI: 10.1007/s12185-011-0791-1
13. Galdarossa M., Vianello F., Tezza F. et al. Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in major Italian institution. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012; 23(4): 271–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328351882d
14. Kistangari G., McCrae K.R. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27(3): 495–520. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.03.001

Информация об авторах

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Егорова Елена Константиновна*, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Egorova.e@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6038-9474>

Пустовая Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elenapustov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

5. Moulis G., Palmaro A., Montastruc J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014; 124(22): 3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
6. Neylor A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytic purpura in adults: a prospective study of population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 122(6): 966–74.
7. Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M.A. et al. The incidence of ITP in adults: a population based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83(2): 83–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247
8. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3): 909–13.
9. Frederiksen H., Maegback M.L., Norgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2014; 166(2): 260–7. DOI: 10.1111/bjh.12869
10. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 2010; 85(3): 174–80. DOI: 10.1002/ajh
11. Moulis G., Germain J., Comont T. et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults: clinical epidemiology, exposure to treatments and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017; 92(6): 493–500. DOI: 10.1002/ajh.24702
12. Kurata Y., Fujimura K., Kuwana M. et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int. J. Hemat.* 2011; 93(3): 329–35. DOI: 10.1007/s12185-011-0791-1
13. Galdarossa M., Vianello F., Tezza F. et al. Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in major Italian institution. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012; 23(4): 271–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328351882d
14. Kistangari G., McCrae K.R. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27(3): 495–520. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.03.001

Information about the authors

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for the Standardization of Treatment Methods, National Research Center for Hematology, e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Elena K. Egorova*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department for the Standardization of Treatment Methods, National Research Center for Hematology, e-mail: Egorova.e@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6038-9474>

Elena I. Pustovaya, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department for the Standardization of Treatment Methods, National Research Center for Hematology, e-mail: elenapustov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

Колошейнова Тамара Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Kolosheynova.t@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4580040X>

Володичева Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением ГУЗ ТО «Тюльская областная клиническая больница»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-9729>

Капорская Татьяна Семеновна, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8209>

Ильясов Ридван Казимович, врач-гематолог, ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-697X>

Шелехова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гематологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Федорова Наталья Анатольевна, врач-гематолог, ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

Зотова Ирина Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3401-3662>

Сычева Татьяна Михайловна, заведующая гематологическим отделением, Александрo-Мариинская областная клиническая больница,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Контневский Илья Николаевич, врач-гематолог ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>

Шестопалова Инна Леонидовна, врач-гематолог КГБУЗ ККБ № 1 ОГ и ХТ,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1325-4152>

Куркина Надежда Викторовна, доцент ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-102X>

Сырцева Екатерина Беззитонова, врач-гематолог, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5850-0695>

Tamara I. Kolosheynova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department for the Standardization of Treatment Methods, National Research Center for Hematology,
e-mail: Kolosheynova.t@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4580040X>

Elena M. Volodicheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hematology Department, Tula Regional Clinical Hospital,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-9729>

Tatyana S. Kaporskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hematology Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8209>

Ridvan K. Ilyasov, Hematologist, Crimean Republican Clinical Oncology Dispensary named after V.M. Efetov,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-697X>

Shelekhova Tatyana Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Hematology Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Natalya A. Fedorova, Hematologist, Amursk Regional Clinical Hospital,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

Irina I. Zotova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Department, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3401-3662>

Tatyana M. Sycheva, Head of the Hematology Department, Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Ilya N. Kontievsky, Hematologist, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI),
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>

Inna L. Shestopalova, Hematologist, Territorial Clinical Hospital No.1,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1325-4152>

Nadezhda V. Kurkina, Assoc. Prof., Ogarev Mordovia State University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-102X>

Ekaterina B. Syrtseva, Hematologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No.7,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5850-0695>

Тарасенко Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапии, врач-гематолог ГБУЗ «Городская больница №1»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-5631>

Мересий Олимпиада Валерьевна, врач-гематолог ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-232X>

Черкашенко Жанна Владимировна, врач-гематолог первой категории ГБУЗ ВОКБИН №1,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-3991>

Чабая Юлия Александровна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 04.02.2019
Принята к печати: 12.09.2019

Elena V. Tarasenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapy Department, Hematologist, Pirogov City Hospital No.1,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-5631>

Olimpiada V. Meresiy, Hematologist, Perm Territorial Clinical Hospital,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-232X>

Zhanna V. Cherkashenko, Hematologist (first category), Volgograd Regional Clinical Hospital No.1,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-3991>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analysis Department, National Research Center for Hematology,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Research Center for Hematology,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

*** Corresponding author**
Received 04 Feb 2019
Accepted 12 Sep 2019