

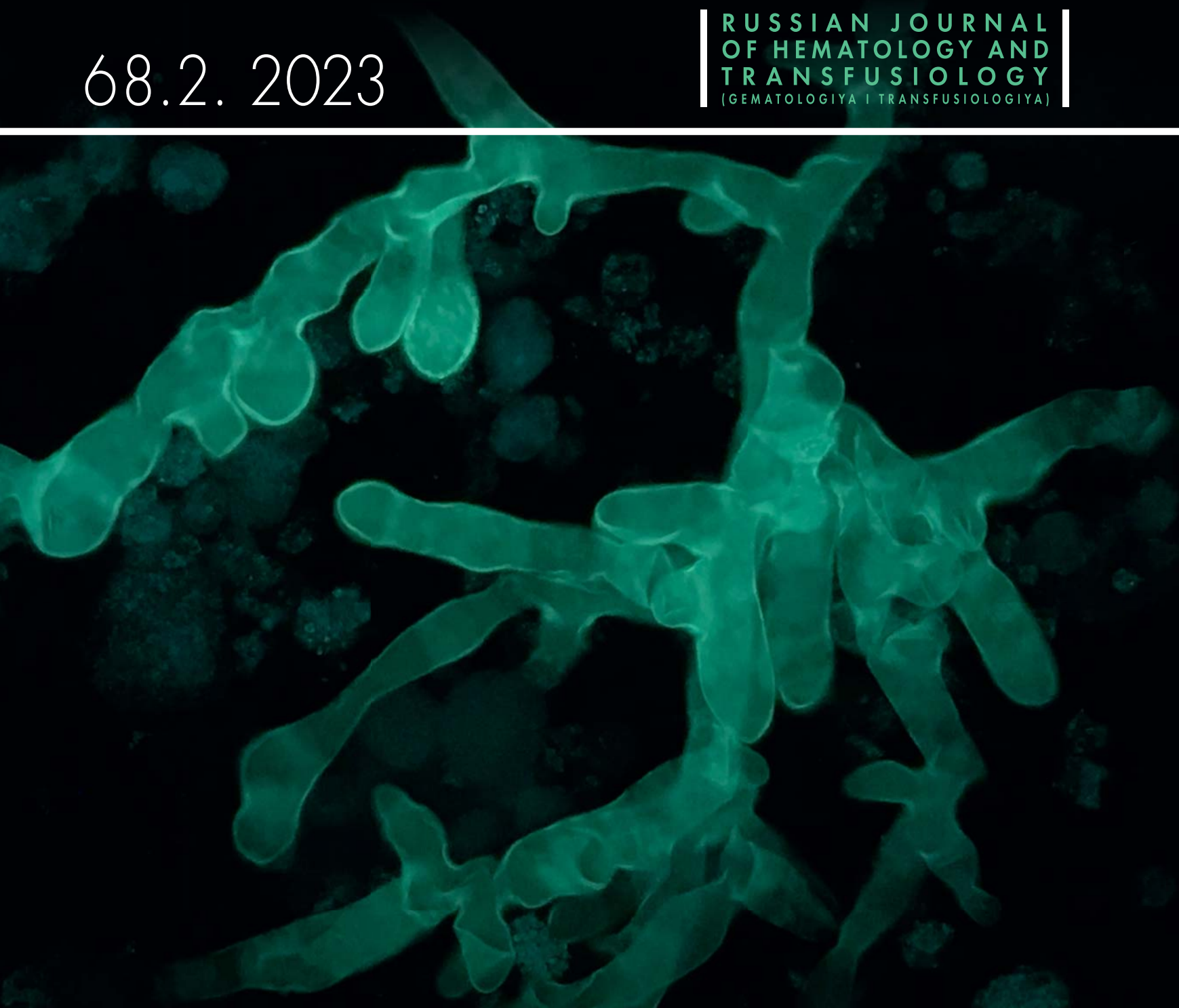
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

68.2. 2023

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



Журнал представлен
в международной базе данных Scopus
(Gematologiya i Transfuziologiya) и в российской базе
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Гематология и трансфузиология» включен в перечень
ведущих научных рецензируемых журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук
и ученой степени доктора наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Некоммерческое партнерство содействия развитию
гематологии и трансплантации костного мозга
«Национальное гематологическое общество»

Периодичность издания: 4 номера в год
Префикс DOI: 10.35754

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Телефоны: 89268163887, 89166812291
e-mail: o.levchenko@hjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.
Корректоры Пигулевская И. С., Зелексон Л. А.
Верстка Чоренький С. И.

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм
Тираж 1500 экз.
Выход в свет: 31.06.2023

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666
от 16 апреля 2018 года

Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4
тел./факс: +7(499)754-99-94
<https://neicon.ru/>

Объединенный каталог
«Пресса России»: индекс 41284

Подписка через интернет: www.ppressa-rl.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
Журнал открыт для ознакомления на сайте
<https://www.hjournal.ru/>

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2023. Т. 68. №2, 145–300

© Федеральное государственное бюджетное учре-
ждение «Национальный медицинский исследовате-
льский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

Обобщение научных и практических достижений в области гематологии и трансфузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

Международный журнал «Гематология и трансфузиология» публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологических исследований, интенсивной терапии критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросов производственной трансфузиологии, а именно получения и тестирования компонентов крови, их клинического применения при различных заболеваниях.

главный редактор журнала

Паровичникова Елена Николаевна

д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

к.м.н. первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

к.м.н. зав. методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, (Москва, Россия)

Гапонова Татьяна Владимировна, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, первый заместитель генерального директора — заведующая отделом трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, директор Института рака Розвелла Парка (Баффало, США)

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра Alta Bates Summit Medical Center (Беркли, Калифорния, США)

Купряшов Алексей Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии паранепротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «КБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Москва, Россия)

Судариков Андрей Борисович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Трахтман Павел Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Тумян Гаяне Сепуговна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Чернов Вениамин Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАЕН, профессор, заведующий научно-консультативным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., зам. заведующего консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Байков Вадим Валентинович, д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Бигильдеев Алексей Евгеньевич, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бидерман Белла Вениаминовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бондаренко Сергей Николаевич, к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гармаева Татьяна Цыреновна, д.м.н., заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

Двирник Валентина Николаевна, к.м.н., заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Джулакян Унан Левонович, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дубинкин Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий специалист группы трансфузионной биотехнологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Исхаков Эльдор Джасурович, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного центра научно-практического медицинского центра гематологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кузьмина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Куликов Сергей Михайлович, к.т.н., заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Луговская Светлана Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Магомедова Аминат Умарасхабовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Маккарти Филип, профессор онкологии и внутренней медицины Института рака (Розвелл Парк Баффало, США)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Михайлова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Нидервайзер Дитгер, профессор медицины, руководитель отдела гематологии и онкологии университетского госпиталя (Лейпциг, Германия)

Обухова Татьяна Никифоровна, к.м.н., заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Салимов Эмин Львович, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

Сметанина Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Туполева Татьяна Алексеевна, д.м.н., заведующая отделом вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фидарова Залина Таймуразовна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фоа Робин, д.м.н., профессор гематологии, руководитель отдела гематологии Римского университета «La Sapienza» (Рим, Италия)

Хамаганова Екатерина Георгиевна, д.б.н., заведующая лабораторией тканевого типирования, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Хелльман Ричард, преподаватель клинической медицины в больнице Лоренс Мемориал (Нью-Лондон, США)

Хольцер Дитер, профессор медицины и гематологии университета Франкфурта, вице-президент Европейской школы гематологии и европейской и немецкой сети специалистов по лейкозам, координатор европейской рабочей группы острого лимфобластного лейкоза у взрослых (Франкфурт-на-Майне, Германия)

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммуно-фенотипирования и патоморфологии ОКБ № 1 (Екатеринбург, Россия)

Шипунова Ирина Николаевна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

The journal is presented in the international database of Scopus (Gematologiya i Transfuziologiya) and Russian database RSCI (Russian science citation index)

IF (RISC) — 1,481

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

FOUNDERS

National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation
125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4

Non-profit partnership of assistance to development of hematology and bone marrow transplantation «National Society of Hematology»

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4
National Research Center for Hematology, Moscow

Phone: +7(495) 921-22-04
E-mail: hr@hijournal.ru

Science editor Galstyan G. M.
Correctors Pigulevskaya I. S., Zelekson L. A.
Layout of Chornenkiy S. I.

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1500
Publication: 31.06.2023

The journal is registered in Roskomnadzor of the Russian Federation Registrations certificate
PI No. FS77-72666 dated April 16, 2018

NEICON ISP Ltd, Letnikovskaya str., 4,
bldg 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284
Subscription via the Internet: www.pressa-rt.ru
Subscription to the electronic version of the journal: elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2023. Vol. 68. No. 2, 145–300

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

Hematology and Transfusiology is a peer-reviewed scholarly journal aimed at presenting scientifically and practically significant research findings in the field of hematology and transfusiology, as well as at advancing professional competencies of physicians of various specialities.

Hematology and Transfusiology is an international peer-reviewed scholarly journal aimed publishes original research papers, reviews, clinical cases and lecture notes pertaining to a broad range of problems in the fields of hematology, hemostasiology and transfusiology. Among them are the physiology and pathophysiology of hematopoiesis, myelopoiesis, immunohematology; conditions and diseases caused by impaired platelet function and number, congenital and acquired disorders of coagulation and fibrinolysis, thrombosis, thrombophilia; therapy with anticoagulants and disaggregants; problems of oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, experimental biology and experimental therapy; epidemiological studies of blood system diseases, intensive therapy of critical conditions that arise due to various blood system diseases; issues of industrial transfusion, i.e. production of plasma and blood components for treating various diseases and conditions.

EDITOR-IN-CHIEF

Elena N. Parovichnikova

Dr Sci (Med), Head of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

Dr. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Department of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

Cand. Sci. (Med.), First Deputy Director National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Accreditation and Simulation Centre, National Medical Hematology Research Centre (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

Andrei Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Full Member of Transfusiologist of the Moscow Health Department N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

Tatyana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, First Deputy Director, Head of the Department of Transfusiology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Andrei V. Gudkov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Director of the Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Dose Lymphoma Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic Therapy National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Oleg I. Kryzhanovsky, Cand. Sci. (Med.), Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

Alexey A. Kupryashov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

Alexey A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the department for scientific and educational work, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Evgeny A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Head of the day care Department of Hematology, Chemotherapy and Oncology, Botkin Moscow City Hospital (Moscow, Russia).

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Chair of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia).

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology, Procurement and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Gayane S. Tumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Chair of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" (Moscow, Russia).

Veniamin M. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Scientific Consulting Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

EDITORIAL COUNCIL

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of hematology & chemotherapy of acute leukemias and lymphoma, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Olga V. Aleinikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology (Minsk, Belarus).

Lyubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Vadim V. Baikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Pathology Department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Alexey E. Bigildeev, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Federal Medical Research Center of Hematology (Moscow, Russia).

Sergey N. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy for High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana Ts. Garmaeva, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Sergey V. Gritsaev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency (St. Petersburg, Russia).

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Hunan L. Julhakyan, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications After Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Igor V. Dubinkin, Cand. Sci. (Biol.), Leading specialist of the Transfusion Biotechnology Group, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Eldor D. Iskhakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical and diagnostic department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of RM Gorbacheva Research Institute, Head of the Postgraduate Department of Hematology, Transfusion Medicine, Transplantation with a Course of Pediatric Oncology n.a. Prof. B.V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Svetlana A. Lugovskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia).

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Orphan Diseases Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Philip McCarthy, MD, Prof. of Oncology and Internal Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Mikhail A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of the Higher School of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Elena A. Mikhailova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Dietger Niederwieser, MD, Professor of Medicine, Head of the Department of Hematology and Oncology, Leipzig University Clinic (Leipzig, Germany).

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood and its Component Banking; Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia).

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of Management of scientific and analytical work with regions, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Tatyana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Virological Diagnostics, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology, (Moscow, Russia).

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of day hospital for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Robin Foa, MD, Professor of Hematology, Head of the Department of Hematology, University of Rome "La Sapienza" (Rome, Italy)

Ekaterina G. Khamaganova, Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Richard M. Hellman, MD, Prof. of Hematology and Medical Oncology, Lawrence Memorial Hospital (New London, USA).

Dieter Hoelzer, MD, PhD, Prof. of Internal Medicine, University of Frankfurt; Vice-President of the European School of Hematology and the European and German Network of Specialists on Leukemia; Coordinator of the European Working Group for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (Frankfurt, Germany)

Grigoriy A. Tsaur, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia)

Irina N. Shipunova, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Оригинальные статьи

152–165

Калинина И.И., Венёв Д.А., Горонкова О.В.,
Байдильдина Д.Д., Воронин К.А., Масчан М.А.,
Масчан А.А.

**Результаты терапии рецидивов острого миелоидного
лейкоза у детей и подростков, получавших терапию
первой линии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006»**

166–181

Алешина О.А., Котова Е.С., Исинова Г.А.,
Гришунина М.Е., Свешникова Ю.В., Капланов К.Д.,
Бондаренко С.Н., Зинина Е.Е., Чабаяева Ю.А.,
Паровичникова Е.Н.

**Применение пэгаспаргазы у взрослых больных
Rh-негативными острыми лимфобластными
лейкозами в рамках лечения по протоколу
«ОЛЛ-2016»**

182–194

Ликольд Е.Б., Бидерман Б.В., Февралева И.С.,
Северина Н.А., Дмитриева Е.А., Петренко А.А.,
Никитин Е.А., Судариков А.Б.

**Оценка относительной аллельной нагрузки мутаций
устойчивости к ибрутинибу в гене ВТК методом
аллель-специфичной ПЦР у больных с прогрессией
хронического лимфолейкоза**

195–201

Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Рожкова Н.С.,
Курманова О.В., Давидович М.А., Похабов Д.С.,
Мадзаев С.Р.

Хранение патогенредуцированных тромбоцитов

202–218

Мисько О.Н., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А.,
Агуралиева Р.М., Кудинова Е.В., Македонская О.Г.,
Воробьева К.В., Бочкова Г.Д., Зубарева Л.М.,
Салимов Э.Л., Моор Ю.В., Абакаров Р.Р., Гуляева А.А.,
Туполева Т.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.

**Сравнительное исследование качества скрининга
донорской крови на наличие молекулярных
маркеров вирусных инфекций**

219–228

Яковлева Е.В., Выборных Д.Э., Зозуля Н.И.
**COVID-19 у больных наследственными
коагулопатиями в России**

Обзоры

229–240

Степин А.В.
**Заместительная терапия внутривенными
препаратами железа в кардиохирургии**

241–270

Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F.,
Maegle M., Calatayud A.A.P., Kim T.-Y.

**Роль научно-обоснованных алгоритмов ротационной
тромбоэластометрии для лечения кровотечений**

Original articles

Kalinina I.I., Venyov D.A., Goronkova O.V., Baydildina D.D.,
Voronin K.A., Maschan M.A., Maschan A.A.

**Treatment results of children and adolescents
with relapsed AML who were initially treated according
to the AML-MM-2006 protocol**

Aleshina O.A., Kotova E.S., Isinova G.A., Grishunina M.E.,
Sveshnikova Yu.V., Kaplanov K.D., Bondarenko S.N.,
Zinina E.E., Chabaeva Yu.A., Parovichnikova E.N.

**The use of pegaspargase in adult patients with Ph-negative
acute lymphoblastic leukemia as part of treatment
according to the ALL-2016 treatment protocol**

Likold E.B., Biderman B.V., Fevrleva I.S., Severina N.A.,
Dmitrieva E.A., Petrenko A.A., Nikitin E.A., Sudarikov A.B.

**Evaluation of the relative allelic load of mutations of
resistance to ibrutinib in the BTK gene by allele-specific
PCR in patients with progression of CLL**

Rozhkov E.V., Kozhemyako O.V., Rozhkova N.S.,
Kurmanova O.V., Davidovich M.A., Pokhabov D.S.,
Madzaev S.R.

Storage of pathogen-reduced platelets

Misko O.N., Tikhomirov D.S., Soldatova T.A., Aguralieva R.M.,
Kudinova E.V., Makedonskaya O.G., Vorobyova K.V.,
Bochkova G.D., Zubareva L.M., Salimov E.L., Moor Ju.V.,
Abakarov R.R., Gulyaeva A.A., Tupoleva T.A., Gaponova T.V.,
Parovichnikova E.N.

**Comparative study of the quality of screening of donated
blood for the presence of molecular markers of viral
infections**

Yakovleva E.V., Vybornykh D.E., Gemdzhian E.G., Zozulya N.I.
**COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders
in Russia**

Review Articles

Stepin A.V.

Supplement intravenous iron therapy in cardiac surgery

Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F.,
Maegle M., Calatayud Á.A.P., Kim T.-Y.

**The role of evidence-based algorithms for rotational
thromboelastometry-guided bleeding management**

Обмен опытом

271–280

Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Матвеев С.А.,
Шалыгин Л.Д., Жибурт Е.Б.
Гемонадзор в Великобритании

Клинические наблюдения

281–287

Валиев Т.Т., Волкова А.С., Осипова И.В.
Острые лимфобластные лейкозы у близнецов

История медицины

288–295

Камельских Д.В., Серебряный Р.С.
**Заготовка, транспортировка и хранение крови
в годы Великой Отечественной войны**

Некролог

296–297

Любимова Лидия Семеновна

Exchange of experience

Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Matveev S.A., Shalygin L.D.,
Zhiburt E.B.
Haemovigilance in the United Kingdom

Case Reports

Valiev T.T., Volkova A.S., Osipova I.V.
**Acute lymphoblastic leukemias in twins: clinical case
reports**

History of Medicine

Kamelskikh D.V., Serebryany R.S.
**Collection, transportation and storage of blood during
the Great Patriotic War**

Obituary

Lyubimova Lydia Semyonovna

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПО ПРОТОКОЛУ «ОМЛ-ММ-2006»

Калинина И. И.^{*}, Венев Д. А., Горонкова О. В., Байдильдина Д. Д., Воронин К. А., Масчан М. А., Масчан А. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Рецидивы острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) развиваются у детей, получивших интенсивную химиотерапию и достигших первой полной ремиссии (ПР1). Излечение больных с рецидивом ОМЛ может быть достигнуто только после применения циторедуктивной химиотерапии с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель — представить результаты лечения детей и подростков с рецидивами ОМЛ, изначально получавших терапию согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006».

Материалы и методы. В исследование включены дети с ОМЛ, у которых произошел рецидив после завершения лечения или при проведении терапии первой линии согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006». За период наблюдения (медиана — 4,6 года) среди 187 больных, достигших ПР1, кумулятивная вероятность рецидива составила 40 %. Всего было зарегистрировано 68 рецидивов (ранних — 36, поздних — 26; со сменой фенотипа на острый лимфобластный лейкоз — 6). Четверо (6 %) больных с рецидивом ОМЛ изначально относились к группе стандартного (*inv16*, *NPM1*), 33 (54 %) — промежуточного риска рецидива ОМЛ и 25 (40 %) — высокого риска. Одиннадцать (18 %) больных были с *CBF*-лейкозами (*inv16* — 3, *t(8;21)* — 8), 19 (31 %) — с реаранжировками *11q23* (гена *KMT2A*). Для индукции второй полной ремиссии (ПР2) у 41 (66 %) больного применяли флударабин, цитарабин и идарубицин — у 33 (80 %) или митоксантрон — у 8 (20 %) больных.

Результаты. У 30 (57 %) из 53 больных, получивших химиотерапию в качестве индукции второй ремиссии, была достигнута ПР2 (у 9 больных — при раннем, у 21 — при позднем рецидиве) после курсов химиотерапии. Двое больных умерли в течение 30 дней от начала химиотерапии; 21 больной оказался рефрактерным к химиотерапии. Алло-ТГСК после развития рецидива была выполнена у 51 (82 %) больного, в основном от гаплоидентичных доноров. В ПР2 алло-ТГСК проведена 25 больным, в статусе «активной болезни» — 26. Среди больных, которым была выполнена алло-ТГСК в ПР2, вероятность повторного рецидива составила 20 %, общая выживаемость (ОВ) — 80 %. Среди больных, которым была выполнена алло-ТГСК вне ПР2, вероятность достижения ПР2 составила 77 %, вероятность повторного рецидива — 50 %, ОВ — 58 %. Вероятность ОВ в группе в целом достигла 52 %. Наиболее значимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода были ранний рецидив, рефрактерное течение рецидива, *M7* вариант ОМЛ, сложный кариотип и перестройки гена *ETV6*, комбинированный («костный мозг + поражение ЦНС + негемопоэтическая ткань») рецидив и рецидив после алло-ТГСК, выполненной в ПР1.

Заключение. Почти половину больных с рецидивом ОМЛ возможно вылечить с помощью высокодозной химиотерапии и алло-ТГСК.

Ключевые слова: дети, подростки, рецидив острого миелоидного лейкоза, терапия рецидива ОМЛ, протокол «ОМЛ-ММ-2006»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Калинина И.И., Венев Д.А., Горонкова О.В., Байдильдина Д.Д., Воронин К.А., Масчан М.А., Масчан А.А. Результаты терапии рецидивов острого миелоидного лейкоза у детей и подростков, получавших терапию первой линии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006». Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 152–165. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-152-165>

TREATMENT RESULTS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RELAPSED AML WHO WERE INITIALLY TREATED ACCORDING TO THE AML-MM-2006 PROTOCOL

Kalinina I. I., Venyov D. A., Goronkova O. V., Baydildina D. D., Voronin K. A., Maschan M. A., Maschan A. A.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Relapse of acute myeloid leukemia (AML) develops in children who received intensive chemotherapy and achieved the first complete remission (CR1). Only intensive anti-relapse chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HSCT) may lead to cure.

Aim — to present the results of treatment of children with AML who relapsed after completion of treatment or while on therapy according to the AML-MM-2006 protocol.

Materials and methods. The study included children with AML who relapsed after completion of treatment of the first-line therapy according to the AML-MM-2006 protocol. During the follow-up period (median — 4.6 years), 68 relapses were registered among 187 patients who reached CR1 (early — 36, late — 26; with a change of phenotype to ALL-6). The cumulative probability of relapse was 40 %. Four (6 %) patients with relapsed AML initially belonged to the group of standard, 33 (54 %) — of intermediate risk of relapse of AML and 25 (40 %) — to the group of high risk. Eleven (18 %) were patients with “CBF-leukemia”, 19 (31 %) — with rearrangements of the 11q23 (KMT2A gene). Fludarabine, high doses of cytarabine and idarubicin in 33 (80 %) or mitoxantrone in 8 (20 %) patients were used to induce the second complete remission (CR2) in 41 patients (66 %).

Results. Out of 53 patients who received chemotherapy as a second induction therapy, CR2 was achieved in 30 patients (57 %) (in 9 — with early, in 21 — with late relapse) after chemotherapy courses; 2 patients died within 30 days of the start of CT; 21 patients were refractory to chemotherapy. HSCT after relapse was performed in 51 patients, mainly from a haploidentical donor. Twenty-five patients underwent HSCT in CR2, 26 — in the status of “active disease”. Among patients transplanted into CR2, the probability of relapse was 20 %, and the overall survival rate was 80 %. Among patients transplanted outside of CR2, the probability of achieving CR2 was 77 %, the probability of relapse was 50 % and overall survival (OS) 58 %. The probability of OS in the group as a whole reached 52 %. The most significant prognostic factors of an unfavorable outcome were early relapse, refractory course of relapse, M7 variant of AML, complex karyotype and rearrangements of the *ETV6* gene, combined (“bone marrow + CNS damage + non-hematopoietic tissue”) relapse and relapse after HSCT performed in CR1.

Conclusion. About 50 % of patients with relapses of AML can be cured with the help of high-dose chemotherapy and allo-HSCT.

Keywords: children, adolescents, acute myeloid leukemia, relapse, AML-MM-2006 protocol

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kalinina I.I., Venyov D.A., Goronkova O.V., Baydildina D.D., Voronin K.A., Maschan M.A., Maschan A.A. Treatment results of children and adolescents with relapsed AML who were initially treated according to the AML-MM-2006 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 152–165. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-152-165>

Введение

Использование в терапии протоколов, основанных на применении стандартных доз цитарабина с антрациклинами в качестве индукционной терапии и курса цитарабином в высоких дозах с антрациклинами («вторая индукция»), позволило достигать первой полной ремиссии (ПР1) у 85–90 % детей с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [1–3]. Несмотря на дальнейшую интенсивную постремиссионную терапию, основанную на цитарабине в высоких дозах, рецидив заболевания развивается у 30–40 % больных; при этом вероятность развития рецидива строго зависит от инициальных цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик ОМЛ, варьируя в диапазоне от 10 до 90 % [2–5].

Прогноз при рецидиве ОМЛ существенно лучше при так называемых CBF-лейкозах (t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1* и inv(16)(p13.1;q22)/*CBFβ::MYH11*) [6]. Существенное значение имеет длительность интервала от достижения ПР1 до возникновения рецидива: при раннем рецидиве (в первые 12 месяцев после достижения ПР1) вероятность достижения второй ремиссии (ПР2) составляет около 50 %, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 10–15 %; в то время как при позднем рецидиве (≥ 1 года после достижения ПР1) — 75 и 37 % соответственно. Комбинированные рецидивы (костномозговой + нейролейкоз и/или другое экстрамедуллярное поражение) имеют худший прогноз [1, 4].

Все больные с рецидивом ОМЛ нуждаются не только в проведении интенсивной противорецидивной химиотерапии, но и в своевременном (в течение 3–4 мес. от момента развития рецидива) выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). Без проведения алло-ТГСК больные с рецидивами ОМЛ неизлечимы, даже при проведении интенсивной химиотерапии с последующей алло-ТГСК ОВ не превышает 40 %.

Цель настоящей работы — представить результаты лечения детей и подростков с рецидивами ОМЛ, инициально получавших терапию согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006».

Больные и методы

В исследование «ОМЛ-ММ-2006» были включены 233 больных в возрасте до 18 лет, наблюдавшихся с 2006 по 2018 гг., у которых был впервые диагностирован ОМЛ. Согласно протоколу, проведение алло-ТГСК планировали всем больным группы высокого риска, а также больным группы промежуточного риска при наличии геноидентичного родственного донора [3]. Результаты терапии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» описаны ранее [3]. ОВ в проведенном исследовании составила 68 %. Всего за период наблюде-

ния с медианой 4,6 года (1,4–12,7 года) из 187 больных, у которых после курса индукции была достигнута ПР1, зарегистрировано 68 рецидивов, кумулятивный риск рецидива составил 40 %, из них у 6 больных при развитии рецидива произошла смена иммунофенотипа на острый лимфобластный лейкоз (2 больных с перестройкой гена *KMT2A*, 2 — с *ETV6*, 1 — с комплексным кариотипом, у одного — нет данных об инициальном кариотипе), последние не включены в настоящий анализ. Таким образом, результаты терапии оценены у 62 больных (36 мальчиков, 26 девочек), медиана возраста на момент развития рецидива составила 10 лет (6 мес. — 17,3 года). Больных старше 14 лет было 15 (24 %).

Рецидив документируют при наличии в миелограмме более 10 % бластных клеток или лейкоэмическом поражении центральной нервной системы (ЦНС), или изолированном экстрамедуллярном поражении [4, 5]. Всем больным с рецидивом проводили стандартное инициальное исследование, включавшее: подсчет гемограммы, ликворограммы, миелограммы с цитохимическими исследованиями, иммунофенотипирование бластной популяции, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования (кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ*, полимеразную цепную реакцию). ПР2 регистрировали при содержании опухолевых клеток в миелограмме <5 %, восстановлении гемопоэза (нейтрофилы $> 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин > 100 г/л), отсутствии поражения ЦНС, а также отсутствии любого экстрамедуллярного поражения [4, 5]. Данные определения «минимальной резидуальной болезни» не использовали для констатации ПР2.

Полностью завершили терапию первой линии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» 48 (77 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ, у 14 больных рецидив развился на фоне продолжения терапии. Всего химиотерапию в качестве терапии индукции второй ремиссии получили 53 из 62 больных (табл. 1). В основу терапии рецидива ОМЛ у 46 (74 %) больных легли курсы, содержащие высокие дозы цитарабина ($2000 \text{ мг}/\text{м}^2$, дни 1–5, 2-часовая инфузия), флударабин ($30 \text{ мг}/\text{м}^2$, дни 1–5) и антрациклины (дни 1, 3, 5), согласно протоколу «AML 2001/01 REZ» [4, 5]. Пять больных получили терапию гипометилирующими препаратами, 7 больных — алло-ТГСК без предшествующей терапии «спасения», у 3 больных применяли другую терапию (табл. 1). Терапию, которая не соответствовала протоколу лечения рецидивов ОМЛ у детей, выбирали индивидуально для каждого больного на основании комплекса факторов. Родители одного больного отказались от дальнейшей терапии.

Всем больным проводили интратекальную терапию цитарабином, метотрексатом, дексаметазоном в возрастных дозировках (не менее 5 введений), а также

Таблица 1. Сводная таблица терапии рецидивов ОМЛ
Table 1. Treatment options for relapse of AML

Терапия Therapy	Число больных Number of patients (n = 62)	Достижение ПР2 (%) Achievement of CR2 (%)
FLAG/FLAI/FLAM/FLAG+GO/CLAM	46	28 (61 %)
Гипометилирующая терапия / Hypomethylating therapy	5 (4 — децитабин, 1 — азацитидин) 5 (4 — decitabine, 1 — azacitidine)	1 (20 %)
Проведение алло-ТГСК (из них повторная алло-ТГСК)* Allo-HSCT (second HSCT)*	7 (2)	5 (71 %)
Другое** / Other**	3	1
Отказ от терапии / Therapy refusal	1	0

Примечание. * — ТГСК проводилась без предшествующей химиотерапии, больные получали только кондиционирование; ** — отмена иммуносупрессивной терапии + DLI/6МП+LDARaC/Сорафениб; FLA-G — флударабин; GO — гемтузумаб озагомицин; I — идарубицин; M — митоксантрон; CLAM — кладрибин, цитарабин, митоксантрон.

Note. * — HSCT was performed without previous chemotherapy, only conditioning; ** — discontinuation of immunosuppressive therapy + DLI/6-MP+LDARaC/Sorafenib; FLA-G — fludarabine, cytarabine; GO — gemtuzumab ozogamycin; I — idarubicin; M — mitoxantrone; CLAM — cladribine, cytarabine, mitoxantrone.

планировали проведение алло-ТГСК, согласно международному протоколу лечения рецидивов ОМЛ у детей [4, 5]. Больные, не достигшие ремиссии после «терапии спасения», квалифицировались как больные с «активным заболеванием», и у них применяли так называемое «расщепленное» кондиционирование, т. е. проводили блок циторедуктивной химиотерапии, а кондиционирование начинали при уменьшении количества лейкоцитов в периферической крови до $0 \times 10^9/\text{л}$, как правило, на 4–5-й день от окончания химиотерапии.

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения «XLSTAT» и электронной таблицы Excel. Оценивали вероятность ранней смерти, достижения второй клинико-гематологической ремиссии, повторного рецидива, смерти от других причин. Вероятность 5-летней ОВ рассчитывали по методу Каплана — Мейера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчисляли по методу Манна — Уитни, χ^2 , точного теста Фишера (при $n < 5$). Оценивали доверительную вероятность p , различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Пятилетнюю ОВ рассчитывали от момента установления диагноза рецидива ОМЛ до смерти от любой причины или последнего контакта. Живых больных цензурировали на момент статистической обработки данных на 01.10.2020.

Результаты

Развитие рецидивов у больных ОМЛ

Кумулятивный риск развития рецидива через 5 лет от достижения ПР1 по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» составил 40 % (доверительный интервал (ДИ): 23–89 %).

Медиана продолжительности ПР1 у больных с рецидивом ОМЛ составила 10,1 (1,3–82,9) мес. Медиана инициального (при первичной диагностике ОМЛ) количества лейкоцитов в группе больных с рецидивом ОМЛ была $11 \times 10^9/\text{л}$ ($0,2\text{--}246 \times 10^9/\text{л}$), при этом инициальный гиперлейкоцитоз был у 9 (15 %) больных. Инициально поражение ЦНС было у 19 (31 %), экстрамедуллярное поражение — у 11 (18 %) больных.

У 11 (18 %) больных были СВФ-лейкозы $t(8;21)$ ($q22;q22.1$)/ $RUNX1::RUNX1T1$, без дополнительной мутации в гене *c-kit* — у 8 (13 %) и $inv(16)(p13.1q22)$ / $CBF\beta::MYH11$ — у 3 (5 %) больных. У 1 больной был нормальный кариотип (NK) с мутацией в гене *NPM1*, в связи с чем она была отнесена к группе стандартного риска. У 24 (38 %) больных инициально были хромосомные аномалии высокого риска ($11q23$ — у 12 больных, $t(7;12)$ — у 2, комплексный кариотип — у 2, $FLT3$ -ITD, трисомия 3-й хромосомы, $NUP98$, $t(1;22)$, $del(X)(p11)+der10$ — по 1 больному, 3 больных с нормальным кариотипом имели морфологические критерии высокого риска), у остальных 20 (32 %) — промежуточного риска, без $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ (NK без мутации в гене $FLT3$ -ITD — у 8 больных, $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ — у 7, трисомия 8-й хромосомы — у 2 и $t(16;21)$, $del9q$, $der5$ — по 1 больному). У 6 больных не было инициальных генетических данных (одна больная была стратифицирована в группу высокого риска из-за морфологического М7 варианта, 5 больных были отнесены к группе промежуточного риска).

У 52 (84 %) больных рецидив был изолированным (костномозговой — 50, ЦНС — 1, экстрамедуллярное поражение — 1), у 10 (16 %) больных — комбинированным («костный мозг + ЦНС» — 6, «костный мозг + другие локализации» — 4). Распределение больных в зависимости от инициальных данных (при первичной диагностике ОМЛ) и ОВ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Инициальные характеристики и 5-летняя ОВ больных с рецидивом ОМЛ
Table 2. Initial characteristics and 5-years OS of patients with relapses of AML

Характеристики / Parameters	n	%	5-летняя ОВ / 5-years OS	p
Вся группа / Whole group	62	100	52 %	–
Возраст (медиана — 10 лет) / Age (median — 10 years)				
< 10 лет / y. o.	31	50 %	55 %	0,8
> 10 лет / y. o.	31	50 %	50 %	
Пол / Sex				
Мальчики / Boys	36	58 %	55,6 %	0,7
Девочки / Girls	26	42 %	49 %	
Субвариант по FAB / FAB version				
M1	3	5 %	33 %	0,036
M2	11	18 %	55 %	
M4	11	18 %	82 %	
M5	21	33 %	38 %	
M7	7	11 %	29 %	
неклассифицируемый / unclassifiable	8	13 %	75 %	
эозинофильный / eosynophilic	1	2 %	100 %	
Вид рецидива / Type of relapse				
Изолированный / Isolated	52		53 %	0,5
КМ / BM	50		53 %	
ЦНС / CNS	1	84 %	100 %	
Экстрamedулярный / Extramedullary	1		0	
Комбинированный / Combined	10		50 %	
КМ + ЦНС / BM + CNS	5		75 %	
КМ + кожа / BM + Skin	2	16 %	100 %	
КМ + ЦНС + кожа / BM + CNS + Skin	1		0	
КМ + кожа + яички / BM + Skin + Testis	1		0	
КМ + кости черепа / BM + Skull Bones	1		0	
Инициальная группа риска / Initial risk group				
Стандартный риск / Standard risk	4		100 %	0,005
Промежуточный риск / Intermediate risk	33		62 %	
Высокий риск / High risk	25		32 %	
Продолжительность ПР1 / Duration of CR1				
< 1 года / < 1 year	36	58 %	42 %	0,009
> 1 года / > 1 year	26	42 %	68 %	
Инициальная цитогенетика / Initial cytogenetic:				
- 11q23 (KMT2A):	19	31 %	49 %	-
t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3	7	(11 %)	53 %	
- нормальный кариотип / normal karyotype	11	18 %	46 %	
- NK + NPM1	1	1,5 %	100 %	
- CBF:	11	18 %	91 %	
t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	8	(13 %)	88 %	
inv(16)(p13.1q22)/CBFβ::MYH11	3	(5 %)	100 %	
- комплексный кариотип / complex karyotype	2	3 %	0	
- t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6	2	3 %	0	
- трисомия 8-й хромосомы (+8) / chromosome 8 trisomy	2	3 %	100 %	
- нет инициальных данных* / no initial data*	6	9,5 %	33 %	
- другие** / others**	8	13 %	42 %	

Примечание. n — количество больных; КМ — костный мозг; ЦНС — центральная нервная система; * — в рецидиве у 1 — t(10;11), у 1 — моносомия 7 (-7), у 1 — t(7;12); ** — FLT3-ITD, трисомия 3-й хромосомы (+3), t(16;21), NUP98, del9q, der5, t(1;22), del(X)(p11)+der10 — по 1 больному.

Note. n — number of patients; BM — bone marrow; CNS — central nervous system; * — in relapse in 1 patient — t(10;11), in 1 — monosomy 7 (-7), in 1 — t(7;12); ** — FLT3-ITD, trisomy of chromosome 3 (+3), t(16;21), NUP98, del9q, der5, t(1;22), del(X)(p11)+der10 — 1 patient per each.

Таблица 3. Сравнение групп раннего и позднего рецидивов — до (группа 1) и после алло-ТГСК (группа 2)
Table 3. Comparison of groups of early and late relapses — before (group 1) and after allo-HSCT (group 2)

Вид рецидива Type of relapse	Ранний рецидив Early relapse (n = 36)	Поздний рецидив Late relapse (n = 26)	p*	Рецидив до алло-ТГСК в ПР1 (группа 1) Relapse before HSCT in CR1 (group 1) (n = 46)	Рецидив после алло-ТГСК в ПР1 (группа 2) Relapse after HSCT in CR1 (group 2) (n = 16)	p*
Медиана возраста на момент развития рецидива, лет (разброс) Median age, years (range)	8,1 (0,02–17,2)	9,4 (1,3–17,3)	0,16	8,9 (0,02–17,2)	6,4 (0,2–17,3)	0,6
Медиана продолжительности ПР1, мес. (разброс) Median duration of CR1, month (range)	6 (1,2–11,9)	14,5 (12–87)	0,3	10 (1,2–87)	11,7 (1,7–52,6)	0,2
Мальчики : девочки / Boys : Girls	20 : 16	16 : 10	0,6	27 : 19	9 : 7	0,8
Инициальный лейкоцитоз) медиана (разброс), × 10 ⁹ /л Initial WBC median (range), × 10 ⁹ /L	13,2 (1,6–246)	9,8 (0,25–101)	0,5	10,6 (0,2–165)	12,7 (0,8–246)	0,6
Инициальный гиперлейкоцитоз, n Initial hyperleukocytosis, n	7	2	0,2	4	0	0,56
Инициальное вовлечение ЦНС, n Initial CNS involvement, n	10	9	0,5	13	6	0,5
Экстрамедуллярное поражение n Extramedullary disease, n	10	1	0,015	5	6	0,017
Инициальная генетика NK / CBF / 11q23 Initial cytogenetics: NK / CBF / 11q23	6 / 8 / 8	5 / 3 / 11	0,27	9 / 11 / 11	2 / 0 / 8	0,03
Группа риска / Risk group:						
Стандартный риск / Standard risk	2	2	0,18	4	0	0,001
Промежуточный риск / Intermediate risk	16	17		32	1	
Высокий риск / High risk	18	7		7	15	
Рецидив изолированный/комбинированный Isolated/combined relapse	30 / 6	23 / 3	0,5	38 / 8	14 / 2	0,64
Отношение к алло-ТГСК в ПР1: до/после Relation to HSCT in CR1: before/after	28 / 8	18 / 8	0,4	–	–	–
Рецидив: ранний / поздний Relapse: early / late	–	–	–	28 / 18	8 / 8	0,4
Достижение ПР2 всего CR2 in total	n = 24	n = 24	0,018	n = 39	n = 9	0,019
Достижение ПР2 после ХТ/алло-ТГСК CR2 after CT/HSCT	11/13	22/2	0,001	28/11	5/4	0,3
Алло-ТГСК в рецидиве / HSCT in relapse	28 (78 %)	23 (88 %)	0,18	40 (87 %)	11 (69 %)**	0,03
Смерть до ПР2 / Death before CR2	3	0	0,3	3	7	0,001
Рефрактерность к ХТ / Refractoriness after CT	22 (61 %)	3 (11 %)	0,001	18	7	0,7
Повторный рецидив / живы Second relapse / alive	10/1	7/2	0,3	13/4	4/1	0,8
5-летняя ОВ / 5-years OS	0,41 ± 0,08	0,66 ± 0,09	0,013	0,62 ± 0,07	0,21 ± 0,1	0,003

Примечание. ХТ — химиотерапия; алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; n — количество человек; * — если применимо; ** — повторная алло-ТГСК.

Note. CT — chemotherapy; allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cell transplantation; CR — complete remission; n — number of people; * — if applicable; ** — second allo-HSCT.

По интервалу до возникновения ранний рецидив был у 36 (58 %) из 62 больных, поздний — у 26 (42 %). Лишь у 5 (8 %) из 62 больных рецидив произошел по истечении 24 месяцев от начала терапии. В группе ранних рецидивов был более высокий инициальный лейкоци-

тоз, инициальный гиперлейкоцитоз также встречался чаще — у 19 % больных, экстрамедуллярное поражение и поражение ЦНС — по 28 % больных. Отмечено преобладание больных группы инициально высокого риска — 50 %, в отличие от больных с поздними ре-

цидивами ОМЛ, однако эти различия статистически не достоверны. При позднем рецидиве вероятность достижения ПР2 составила 92 %, при раннем — 67 %, ($p = 0,018$).

Согласно протоколу, алло-ТГСК в ПР1 не была проведена 46 (74 %) больным, у 16 (26 %) из 62 больных рецидив развился после алло-ТГСК, проведенной в ПР1. У больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК в ПР1 чаще было инициальное экстрамедуллярное поражение, не было больных с СВФ-лейкозами, преобладали больные группы высокого риска с перестройкой гена *KMT2A*. Вероятность достижения ПР2 у больных, не получивших алло-ТГСК в ПР1 ($n = 46$, группа 1), составила 85 %, при этом лишь 56 % из больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК достигли ПР2 после «терапии спасения» ($n = 16$, группа 2). Сравнение групп раннего и позднего рецидивов, рецидивов до (группа 1) и после алло-ТГСК (группа 2) представлено в таблице 3.

Результаты терапии рецидивов ОМЛ

Индукция второй ремиссии была проведена 61 больному с рецидивом ОМЛ, ПР2 была достигнута у 47 (77 %) больных: 30 (49 %) больных достигли ПР2 после проведения химиотерапии, 17 (28 %) больных — после проведения алло-ТГСК. Большинство больных получило противорецидивную терапию по модифицированному протоколу «AML-REZ 2000/2001» [4, 5] (табл. 1), 28 (61 %) из 46 больных достигли ПР2 после химиотерапии. Из 15 больных, получавших иную терапию, ПР2 достигли только 7 (25 %) ($p = 0,04$).

Из 7 больных, которым была проведена алло-ТГСК в качестве лечения рецидива, ПР2 достигли 5 больных. К противорецидивной терапии был рефрактерен 21 больной: 15 — к блокам интенсивной химиотерапии,

4 — к гипометилирующей терапии, 1 больной с наличием *FLT3*-ITD не ответил на терапию сорафенибом, и 1 — на терапию донорскими лимфоцитами (табл. 1, рис. 1).

После блока интенсивной химиотерапии в состоянии аплазии умерли 2 больных, и 1 больной на момент статистической обработки данных находился на ранних сроках терапии и не подлежал оценке достижения ремиссии (рис. 1). Все 13 больных, у которых ПР2 не была достигнута ни после химиотерапии, ни после алло-ТГСК, умерли.

Все 11 больных с СВФ-лейкозами достигли ПР2. Из 25 больных с инициально промежуточным риском, исключая *t(8;21)* у 21 (84 %) и у 1 больной с нормальным кариотипом и мутацией в гене *NPM1*, также была достигнута ПР2. Из 15 больных инициально высокого риска, у которых рецидив развился после алло-ТГСК, ПР2 достигли 9 (60 %). Из 10 больных высокого риска, у которых рецидив развился в ранние сроки, до алло-ТГСК, ПР2 достигли 6 (60 %) больных.

Анализ выживаемости

Во всей группе больных с рецидивом ОМЛ 5-летняя ОВ составила $0,52 \pm 0,06$, при медиане наблюдения 6,2 года (1,9–12,7 года) (рис. 2А).

Разница ОВ между группами промежуточного и высокого риска составила 30 % (рис. 2Б), однако при исключении из группы промежуточного риска больных с *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* эта разница стала не столь существенна, хотя статистически достоверна (рис. 3А). При сравнении группы инициально промежуточного риска больных с и без *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* достоверной разницы в различии ОВ не получено (рис. 3Б), но получена — при сравнении группы промежуточного риска со всеми СВФ-лейкозами (рис. 3В).

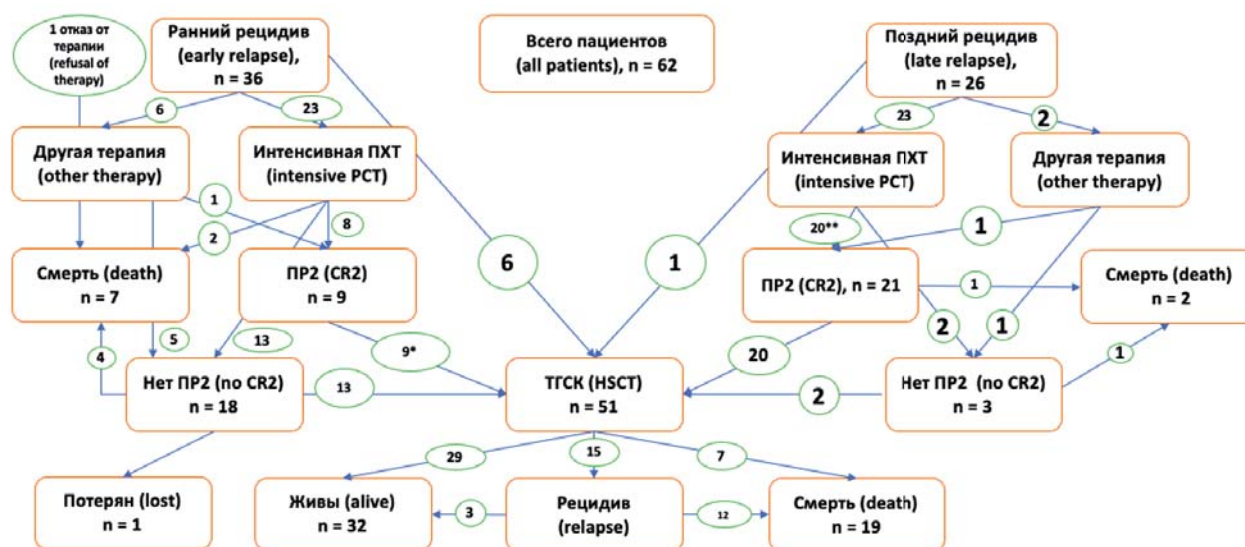


Рисунок 1. Блок-схема терапии и результатов лечения больных с рецидивом ОМЛ (ПР2 — вторая полная ремиссия; * — 2 достигли ПР2 после химиотерапии, затем развился рецидив, и им была выполнена алло-ТГСК в активной фазе заболевания; ** — 1 ранние сроки терапии до оценки статуса ремиссии)

Figure 1. Flow chart of therapy and treatment results for patients with relapsed AML (CR2 — second complete remission; * — 2 patients achieved CR2 after chemotherapy, then relapsed and underwent allo-HSCT in the active phase of the disease; ** — 1 early treatment before assessing remission status)

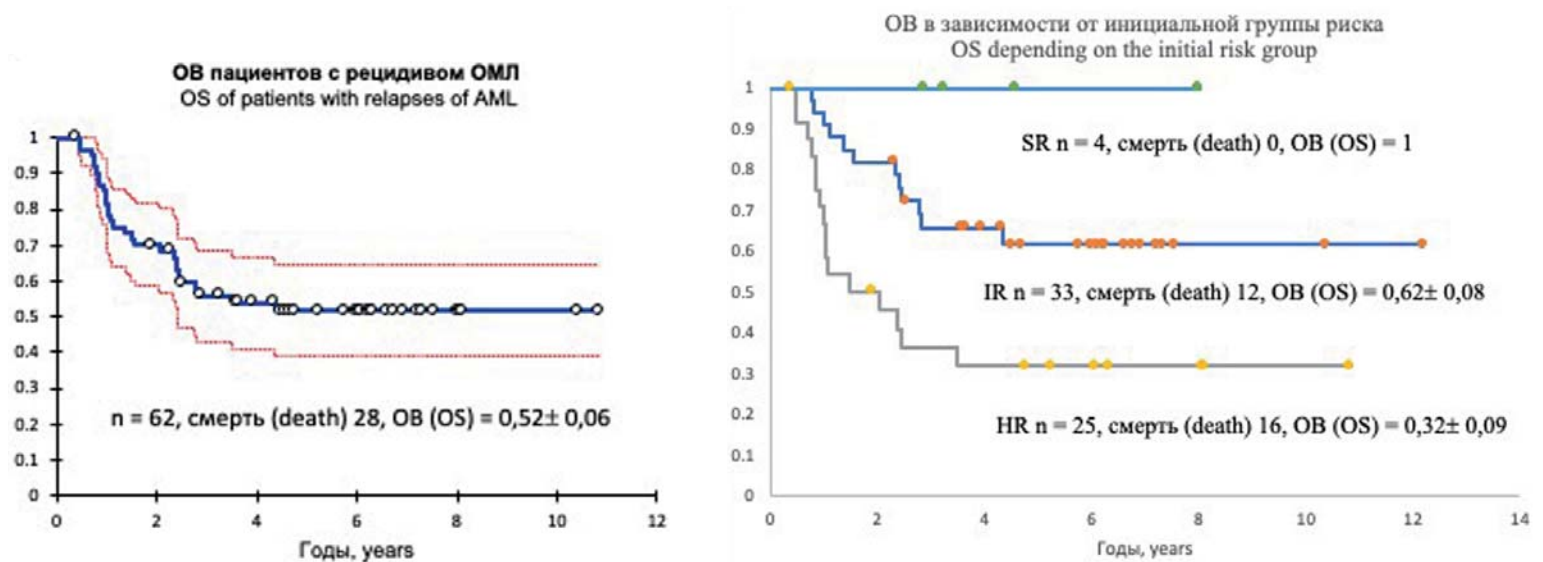


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с рецидивами ОМЛ: А — вся группа; Б — в зависимости от инициальной группы риска ($p = 0,005$)
Figure 2. OS of patients with relapses of AML: A — the whole group; B — depending on the initial risk group ($p = 0.005$)

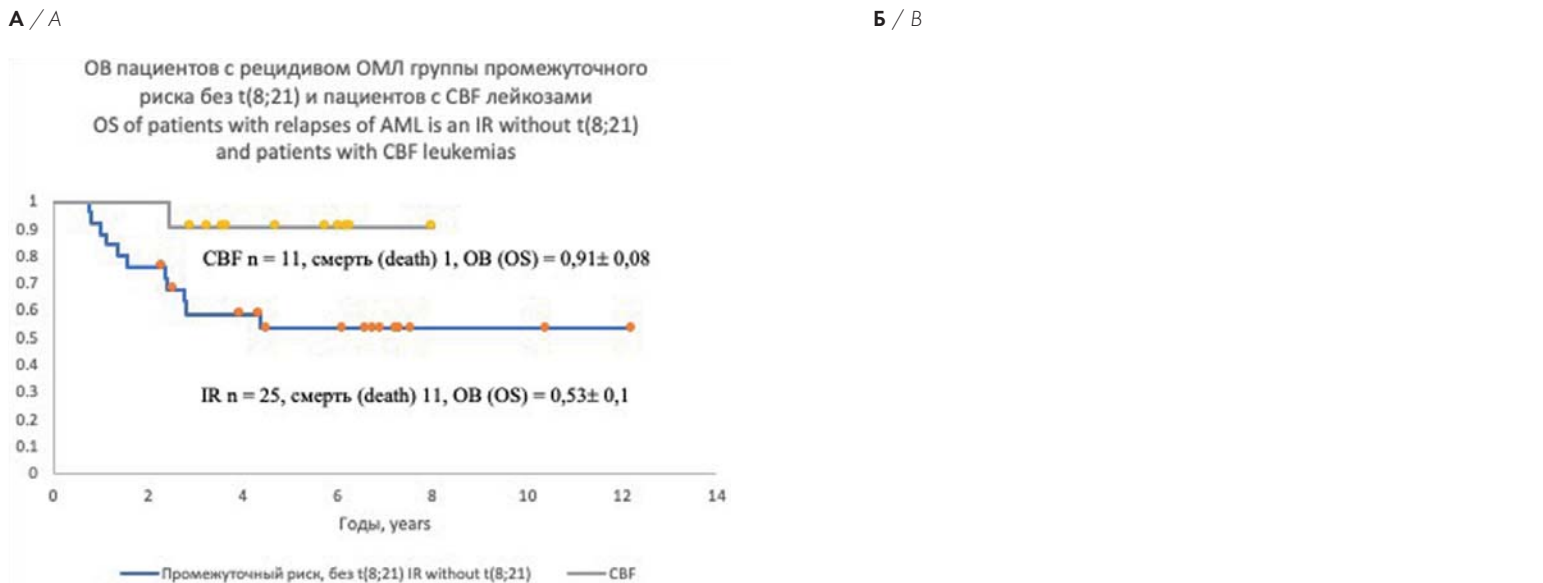
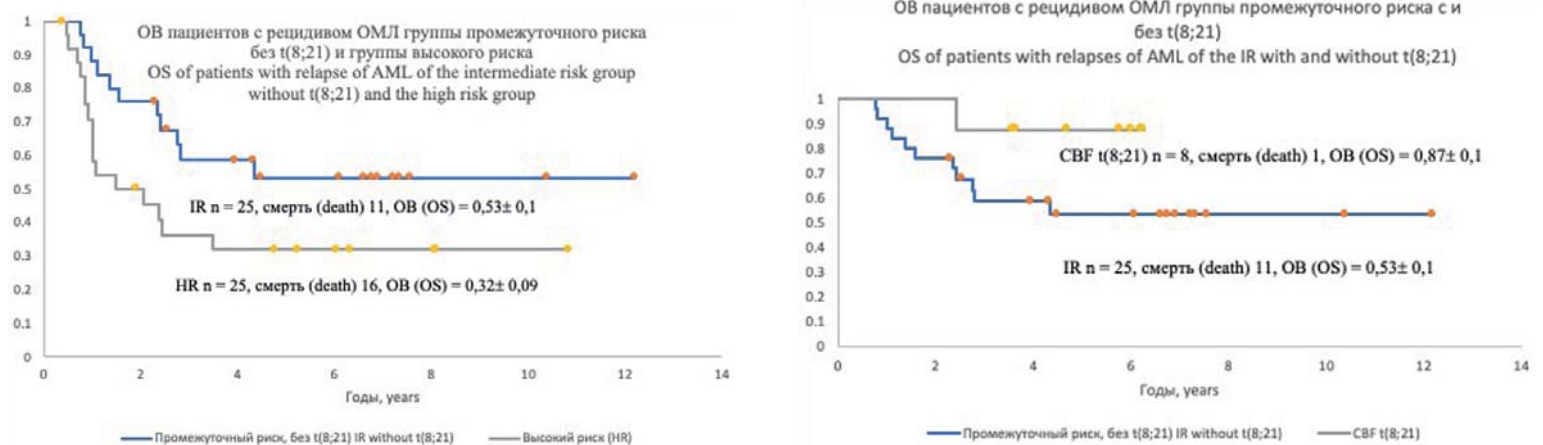


Рисунок 3. ОБ больных с рецидивом ОМЛ: А — ОБ больных с рецидивом ОМЛ группы промежуточного риска без больных с t(8;21) и группы высокого риска ($p = 0,05$); Б — ОБ больных с рецидивом ОМЛ группы промежуточного риска с и без t(8;21) ($p = 0,1$); В — ОБ больных с рецидивом ОМЛ группы промежуточного риска без t(8;21) и больных с «CBF-лейкозами» ($p = 0,045$)
Figure 3. OS of patients with relapses of AML: A — OS of patients at IR without patients with t(8;21) and HR ($p = 0.05$); B — OS of patients at IR with and without t(8;21) ($p = 0.1$); C — OS of patients at IR without t(8;21) and patients with “CBF-leukemias” ($p = 0.045$)

Таблица 4. Тип донора у больных, которым была выполнена алло-ТГСК при рецидиве ОМЛ
Table 4. The type of donor in patients who received HSCT in relapse of AML

Статус заболевания на момент алло-ТГСК Status of the disease at the time of HSCT	Тип донора для первой алло-ТГСК Type of donor for the first HSCT	Тип донора для повторной алло-ТГСК Type of donor for the second HSCT
ПР2 / CR2 (n = 25)	неродственный / unrelated — 8 родственный / related — 3 гапло / haplo — 10	неродственный / unrelated — 1 родственный / related — 0 гапло / haplo — 3
Активное заболевание / Active disease (n = 26)	неродственный / unrelated — 4 родственный / related — 2 гапло / haplo — 13	неродственный / unrelated — 2 родственный / related — 0 гапло / haplo — 5

ОВ статистически значимо отличалась у больных с ранними и поздними рецидивами: $0,41 \pm 0,08$ (смерть 20 из 36 больных) и $0,66 \pm 0,09$ (смерть 8 из 26 больных) соответственно ($p = 0,013$) (табл. 3).

Анализ алло-ТГСК

Всего 51 (82 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ получил алло-ТГСК: 40 — первую алло-ТГСК (в ПР2 — 21, в статусе «активного заболевания» — 19 больных) и 11 — повторную алло-ТГСК (в ПР2 — 4, в статусе «активного заболевания» — 7). Тип донора представлен в таблице 4. Общая схема больных, получивших ТГСК при рецидиве ОМЛ, представлена на рисунке 4. Из 26 больных, которые получили алло-ТГСК в статусе «активного заболевания», в аплазии после блока на момент начала кондиционирования были 19 больных (у 1 — была аплазия костного мозга, но имелась

и спленомегалия), у 6 были бластные клетки в костном мозге, из них у 2 больных дополнительно были бластные клетки в периферической крови, у 1 больного — бластные клетки в периферической крови и наличие экстрамедуллярного поражения, у 1 больного был обнаружен транскрипт (инверсия 16) и спленомегалия. Все больные были разделены на две группы: больные в группе 1 не получили алло-ТГСК в ПР1, в группе 2 — получили алло-ТГСК в ПР1.

Результаты ТГСК в группе 1

Не получили алло-ТГСК в ПР1 46 (74 %) из 62 больных (алло-ТГСК была не предусмотрена протоколом у 37 больных, 9 — не успели получить алло-ТГСК в связи с ранним рецидивом). В последующем 40/46 (87 %) получили первую алло-ТГСК, из них в статусе ПР2 — 20, в статусе «активного заболевания» — 20 больных. Шесть больных не получили алло-ТГСК: ожидает на момент анализа данных — 1, отказ родителей — 1, умерли в аплазии после химиотерапии — 2, прогрессия ОМЛ — 2. ОВ больных в группе 1 составила $0,62 \pm 0,07$, умерли 16 из 46 больных. ОВ больных группы 1 в зависимости от статуса ОМЛ на момент проведения алло-ТГСК представлена на рисунке 5.

Результаты алло-ТГСК в группе 2

У 16 (26 %) из 62 больных рецидив развился после алло-ТГСК, проведенной в ПР1. У 8 больных рецидив был ранним (время от момента алло-ТГСК до рецидива составило от 1 до 6 мес.). Несмотря на попытки достижения ПР2 у 7 больных (химиотерапия — 5, повторная алло-ТГСК — 3, введение донорских лимфоцитов с отменой иммуносупрессии — 1), все они умерли (3 больных достигли ПР2, но затем у них развился рецидив). У 8 больных рецидив был поздним. Интервал от алло-ТГСК до развития рецидива составил от 3 до 33 мес. Все больные этой группы получили противорецидивную терапию, 6 (75 %) из них достигли ПР2. Семь больных (6 — в ПР2 и 1 — в состоянии «активного заболевания») получили повторную алло-ТГСК. Трое больных из группы 2 живы в ПР2, 5 умерли (4 — от прогрессии, 1 — в ПР2 от осложнений кон-

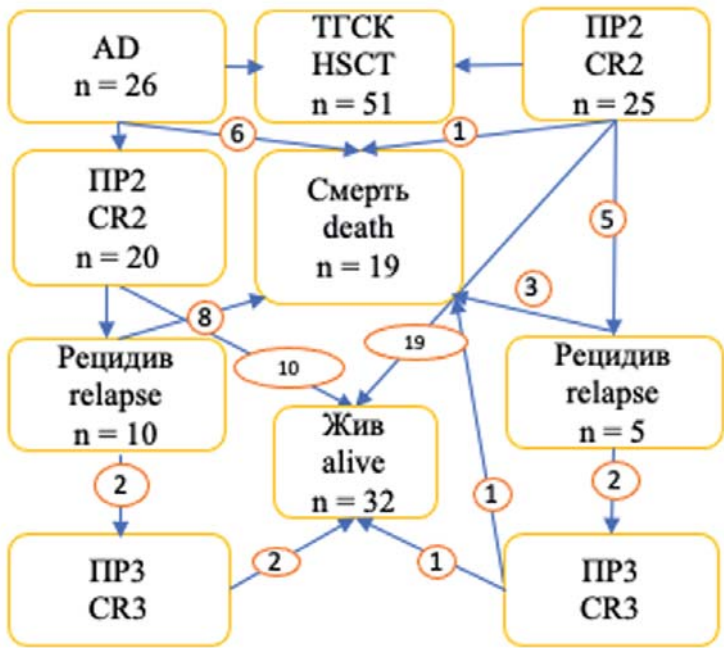


Рисунок 4. Блок-схема для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (AD — активное заболевание; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия)
Figure 4. Flow chart for allo-HSCT patients (AD — active disease; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; CR — complete remission)

диционирования алло-ТГСК). ОВ больных в группе 2 составила $0,21 \pm 0,1$, умерли 12 из 16 больных (табл. 3).

Одним из значимых факторов, влиявших на исход рецидива ОМЛ, являлся ответ на первый курс противорецидивной химиотерапии (рис. 6). Больные, достигшие ПР2 после первого блока химиотерапии, имели лучшие показатели 5-летней ОВ.

Анализ летальности

Двадцать восемь (45 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ умерли: 21 (75 % всех летальных исходов) — от прогрессии ОМЛ, 5 — от инфекций в аплазии после химиотерапии или при проведении кондиционирования, 2 — во второй и более ремиссии от осложнений алло-ТГСК. Таким образом, на момент анализа данных были живы 34 (53 %) из 62 больных, из них 29 больных были в ПР2, 3 — в ПР3, 1 — до оценки статуса ремиссии, 1 больной потерян из-под наблюдения.

Обсуждение

Рецидив ОМЛ, развившийся после проведения лечения, включая высокодозную химиотерапию и алло-ТГСК, является крайне неблагоприятным событием и оставляет шансы на излечение больным только при проведении противорецидивной терапии с кульминацией в виде алло-ТГСК.

В настоящее исследование было включено 62 ребенка с рецидивом ОМЛ, что составило 33 % от всех больных, у которых была достигнута ПР1 при лечении согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006» и которые подлежали оценке с точки зрения риска развития рецидива [3], что соответствует частоте развития рецидивов ОМЛ у детей по данным литературы [1, 7–11].

В исследовании «MRC AML-10» [9] было зарегистрировано 125 рецидивов у 359 включенных в исследование больных с ОМЛ, включая М3 вариант ОМЛ, что составило 35 %. Медиана наблюдения в данном исследовании была 6,5 года. Эти показатели сопоставимы с данными, полученными в настоящем исследовании. В исследовании BFM [10] из 1251 зарегистрированного больного рецидив развился у 379 (30 %), у 2 больных при развитии рецидива был диагностирован ОЛЛ. При анализе вероятности рецидива и немецкая (BFM), и британская (MRC) группы включали больных с острым промиелоцитарным лейкозом, риск рецидива у которых при современной терапии не превышает 10 %. Медиана возраста, минимальное преобладание мальчиков, так же как и М5 вариант ОМЛ, сроки развития рецидива в представленном исследовании соответствуют данным литературы [7, 10], хотя в японском исследовании [7] чаще встречался М2 вариант ОМЛ, что, возможно, связано с высокой частотой рецидивов в группе CBF-лейкозов у 32 (29 %) из 111 больных.

Вариант рецидива в настоящем исследовании также был сопоставим с данными других исследователей —

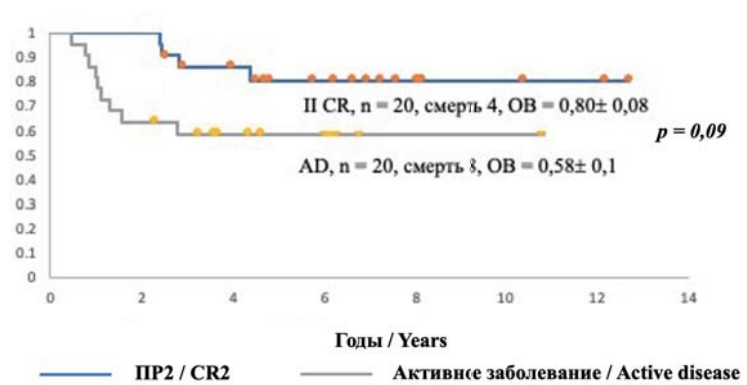


Рисунок 5. ОВ больных с рецидивом ОМЛ в зависимости от статуса ОМЛ на момент алло-ТГСК при рецидиве (больные группы 1), $n = 40$

Figure 5. OS of patients with relapses of AML, depending on the status of AML at the time of HSCT with relapse (patients of group 1), $n = 40$

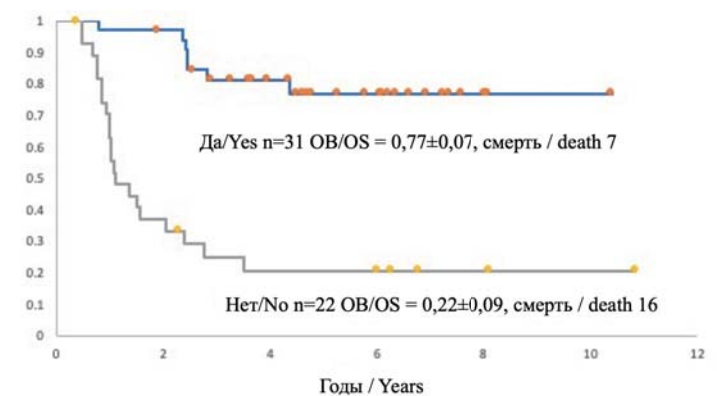


Рисунок 6. ОВ больных с рецидивом ОМЛ в зависимости от ответа на первый курс противорецидивной терапии ($n = 53$). Один ребенок не получал терапию в рецидиве, 7 — сразу получили алло-ТГСК без проведения химиотерапии, 1 — получал только трансфузии донорских лимфоцитов, без химиотерапии ($p < 0,0001$)

Figure 6. OS of patients with relapse AML depending on the response to the first course of anti-relapse therapy ($n = 53$). One child did not receive therapy in relapse, 7 — immediately received allo-HSCT without chemotherapy, 1 — received only transfusions of donor lymphocytes, without chemotherapy ($p < 0.0001$)

наиболее часто (у 80 % больных) встречалось изолированное поражение костного мозга, комбинированный рецидив ОМЛ развился у 10 (18,6 %) больных, при этом у 6 (60 %) — комбинация «костный мозг + поражение ЦНС», и лишь у 1 больного (1,4 %) было изолированное экстрамедуллярное поражение, в то время как в группе BFM — 5,5 %, в AML 2001/01 — 3,8 % [5, 8, 9].

В настоящем исследовании не получили достоверной разницы в ОВ при сравнении групп изолированного и комбинированного рецидивов: ОВ при изолированном рецидиве составила $0,53 \pm 0,07$, при комбинированном — $0,5 \pm 0,16$ ($p = 0,5$).

В настоящем исследовании преобладали больные из инициально промежуточной группы риска, что обусловлено двумя факторами: 1) в промежуточную группу риска, согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006», относили больных с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$, из 32 больных из 233 включенных в протокол рецидив зарегистрирован у 8 (25 %); 2) больным из группы промежуточного риска алло-ТГСК в ПР1 проводили толь-

ко при наличии родственного полностью совместимого донора — 14 из 106 больных. Эти данные совпадают с данными групп MRC12 [12] (34 % рецидивов — у больных стандартного риска (M3 вариант ОМЛ, inv16, t(8;21)) и 44 % — промежуточного) и LAME (29 % рецидивов с t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*) [8]. В исследовании группы BFM наблюдается обратная ситуация, с преобладанием рецидивов в группе больных изначально высокого риска — 280 из 379 рецидивов (всего в исследование включен 1251 больной) [10], что обусловлено малой долей больных, относившихся к группе высокого риска, которым алло-ТГСК была проведена в ПР1 (11,3 % суммарно, при этом 7 больных (1,8 %) получили ауто-ТГСК).

В настоящем исследовании чаще всего рецидивы встречались у больных с перестройкой гена *Ilq23*, t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*, также достаточно высок был процент рецидивов в группе больных с inv(16)(p13.1q22)/*CBFβ::MYH11* — у 3 больных из 10, зарегистрированных в протоколе. В группе больных с нормальным кариотипом частота рецидивов в настоящем исследовании была такой же, как в группе BFM [10] (17 % vs 21 % соответственно). Однако результаты лечения больных с нормальным кариотипом остаются неудовлетворительными, ОВ в этой группе составила 46 % (5 из 11 больных умерли от прогрессии ОМЛ, и 1 больной умер от инфекционных осложнений в состоянии аплазии кроветворения после проведенной алло-ТГСК).

Для больных с CBF-лейкозами результаты ОВ после развития рецидива сопоставимы с результатами терапии первичных больных. ОВ больных с CBF-лейкозами были лучше, чем ОВ для больных промежуточной группы риска (рис. 3В), что также соответствует данным международного исследования [4].

Основная часть (74 %) больных с рецидивом ОМЛ получила интенсивную химиотерапию с последующей алло-ТГСК, согласно концепции протокола «AML 2001/01 REZ» — курс «FLA» с антрациклином, при до-

стижении ПР2 — курс «FLA» с последующей алло-ТГСК [5].

Всего из 53 больных, получивших химиотерапию для индукции второй ремиссии, достигли ПР2 30 (57 %) человек, еще у 16 (30 %) ремиссия была достигнута после проведения алло-ТГСК в фазе «активного заболевания». Суммарно ПР2 была достигнута у 47 больных, что составило 77 %. Достижение ПР2 после первого блока противорецидивной химиотерапии и длительность ПР1 (больше или меньше 1 года) являлись наиболее важными факторами, влиявшими на прогноз заболевания, что подтверждено в ряде работ [8, 10, 13–15]. В настоящем исследовании эти данные также были подтверждены — ОВ больных, достигших ПР2 после первого курса химиотерапии, статистически достоверно была лучше у больных, не ответивших на первый курс терапии (рис. 6). Однако даже для этой группы больных есть шанс достигнуть ремиссии ОМЛ и выздороветь после проведения алло-ТГСК.

В настоящем исследовании также подтвердили, что ранние рецидивы имеют худший прогноз по сравнению с поздними рецидивами (табл. 3). Не получили различий при сравнении результатов ОВ для групп промежуточного риска (за вычетом t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*) и высокого риска (рис. 3).

Хотя применение ТГСК в качестве консолидации первой ПР значительно ухудшало прогноз больных с рецидивом ОМЛ (табл. 3, сравнение групп 1 и 2), что связано с рефрактерным течением рецидива после алло-ТГСК у большинства больных, ОВ составила 20 % при проведении повторной алло-ТГСК, что дает основание полагать, что некоторые больные могут быть спасены при проведении повторной алло-ТГСК. Это согласуется с данными современных исследований [13, 14]. В настоящем исследовании ухудшающими факторами были: M7 вариант ОМЛ, сложный кариотип, реарранжировки *ETV6* и ранний рецидив ОМЛ (табл. 2). Достижение ПР2 и ОВ больных с реци-

Таблица 5. Результаты терапии рецидивов ОМЛ по результатам различных исследовательских групп

Table 5. The results of AML relapse therapy according to the results of various research groups

Исследовательская группа Research group	Число больных с рецидивом ОМЛ Number of patients with relapse of AML	Достигли ПР2, % Achieved CR2, %	5-летняя ОВ* 5-year OS*	Ссылка Reference
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	62	77 %	52 %	[3]
MRC	125	48,8 %	24 %	[9]
LAME	106	71 %	33 %	[8]
NORHO	146	66 %	34 %	[3]
St. Jude	60	65 %	23 %	[13]
AML-05R study	111	60,4 %	36,1 %	[7]
BFM	379	63,2 %	23 %	[10]

Примечание. * — для больных с рецидивом ОМЛ.

Note. * — for patients with AML relapse.

дивом ОМЛ в различных исследовательских группах представлено в таблице 5.

По всем показателям, главным из которых является долгосрочная ОВ (77 %), результаты лечения по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» не уступает результатам международных исследований терапии рецидивов ОМЛ и, учитывая специфику больных с рецидивом ОМЛ, его одноцентровый характер ничуть не умаляет значения достигнутых результатов. Обнадеживающие ре-

зультаты получены при анализе статуса заболевания на момент проведения алло-ТГСК. ОВ для больных, которым алло-ТГСК выполнена в «активном заболевании», составила 58 %. Ни один ребенок с рецидивом ОМЛ не должен считаться кандидатом на паллиативную терапию, поскольку с помощью интенсивной химиотерапии и алло-ТГСК можно вылечить около 50 % больных, включая тех, у кого рецидив развился после проведения алло-ТГСК в ПР1.

Литература

1. Campana D., Pui C.H. Childhood leukemia. In: Abeloff's Clinical Oncology: 5th ed. Saunders; 2013.
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21(1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35.
4. Kaspers G.J.L., Zimmermann M., Reinhardt D., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
5. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N., et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of the international study relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–8. DOI: 10.3324/haematol.2014.104182.
6. Klein K., Beverloo H.B., Zimmermann M., et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29341. DOI: 10.1002/pbc.29341.
7. Moritake H., Tanaka S., Miyamura T., et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28736. DOI: 10.1002/pbc.28736.
8. Aladjidi N., Auvrignon A., Leblanc T., et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4377–85. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.066.
9. Webb D.K.H., Wheatley K., Harrison G., et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia*. 1999; 13(1): 25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
10. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M., et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2010; 24(8): 1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
11. Nakayama H., Tomizawa D., Tanaka S., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017; 59(10): 1046–52. DOI: 10.1111/ped.13378.
12. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.

Reference

1. Campana D., Pui C.H. Childhood leukemia. In: Abeloff's Clinical Oncology: 5th ed. Saunders; 2013.
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Y.V., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2022; 21(1): 20–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35. (In Russian).
4. Kaspers G.J.L., Zimmermann M., Reinhardt D., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
5. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N., et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of the international study relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–8. DOI: 10.3324/haematol.2014.104182.
6. Klein K., Beverloo H.B., Zimmermann M., et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29341. DOI: 10.1002/pbc.29341.
7. Moritake H., Tanaka S., Miyamura T., et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28736. DOI: 10.1002/pbc.28736.
8. Aladjidi N., Auvrignon A., Leblanc T., et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4377–85. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.066.
9. Webb D.K.H., Wheatley K., Harrison G., et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia*. 1999; 13(1): 25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
10. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M., et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2010; 24(8): 1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
11. Nakayama H., Tomizawa D., Tanaka S., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017; 59(10): 1046–52. DOI: 10.1111/ped.13378.
12. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.

13. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007; 109(1): 157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
14. Abrahamsson J., Clausen N., Gustafsson G., et al. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 136(2): 229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06419.x.
15. Stahnke K., Boos J., Bender-Götze C., et al. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(10): 1534–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401141.

Информация об авторах

Калинина Ирина Игоревна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: burbir@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Венев Дмитрий Александрович, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitriy.venev@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Горонкова Ольга Владимировна, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olga.goronkova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Байдильдина Дина Дамировна, кандидат медицинских наук, заместитель заведующего отделением, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Dina.Baydildina@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Воронин Кирилл Александрович, ведущий инженер информационно-аналитического отдела (группа статистики и анализа данных), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kirill.voronin@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

13. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007; 109(1): 157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
14. Abrahamsson J., Clausen N., Gustafsson G., et al. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 136(2): 229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06419.x.
15. Stahnke K., Boos J., Bender-Götze C., et al. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(10): 1534–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401141

Information about the authors

Irina I Kalinina*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: burbir@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Dmitriy A. Venyov, Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: dmitriy.venev@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Olga V. Goronkova, Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: olga.goronkova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Dina D. Baydildina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Dina.Baydildina@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Kirill A. Voronin, Leading Engineer of the Information and Analytical Department (Statistics and Data Analysis Group), Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: kirill.voronin@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.04.2023

Принята в печать: 19.05.2023

Michael A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Scientific Work, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Alexei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the RAS, Deputy Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

*** Corresponding author**

Received 18.04.2023

Accepted 19.05.2023

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАСПАРАГАЗЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ Rh-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В РАМКАХ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ «ОЛЛ-2016»

Алешина О. А.^{1*}, Котова Е. С.¹, Исинова Г. А.¹, Гришунина М. Е.², Свешникова Ю. В.³, Капланов К. Д.⁴, Бондаренко С. Н.⁵, Зинина Е. Е.⁶, Чабая Ю. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹

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

² ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

³ ГАУ здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, Екатеринбург, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

⁶ БУ «Сургутская окружная клиническая больница», 628408, Сургут, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Существует несколько форм препаратов L-аспарагиназы, которые различаются по фармакокинетике, токсичности и другим характеристикам.

Цель — определить частоту развития различных видов токсичности L-аспарагиназы у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) при лечении по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное рандомизированное исследование «ОЛЛ-2016» включено 313 больных с впервые установленным диагнозом «Rh-негативный ОЛЛ». В электронную базу была введена информация по токсичности L-аспарагиназы у 256 больных. Соотношение мужчин и женщин — 155:101. Медиана возраста — 32 (18–54) года. Выполнен анализ 1253 курсов, которые включали введение L-аспарагиназы.

Результаты. Токсичность и развитие побочных реакций L-аспарагиназы были диагностированы у 67 (26 %) из 256 больных. При проведении 102 (8 %) из 1253 курсов были осложнения, обусловленные введением L-аспарагиназы. Токсичность и развитие побочных реакций L-аспарагиназы 1–2-й степени были у 34 (51 %) больных: аллергические реакции — у 6 (18 %), тромбозы брахицефальных вен, ассоциированные с установкой венозного катетера, — у 2 (6 %), увеличение концентраций панкреатической амилазы в сыворотке крови и диастазы в моче без клинических признаков панкреатита — у 3 (9 %), нарушение белково-синтетической функции печени — у 23 (68 %), гепатотоксичность — у 15 (44 %). Токсичность L-аспарагиназы 3–4-й степени развилась у 33 (49 %) больных, из них 22 (67 %) потребовалась отмена препарата (медиана отмены — 3-е введение). Ни один больной не умер вследствие токсичности нативной формы препарата. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и вероятности развития рецидива (ВРР) у больных, у которых была отмена препарата на этапах индукции ремиссии, по сравнению с больными, которым было продолжено лечение с включением L-аспарагиназы на этапах консолидации ремиссии и поддерживающей терапии, достоверно не различались: ОВ — 89 % vs 70 % ($p = 0,0921$), ВРР — 47 % vs. 33 % ($p = 0,8633$).

Заключение. У взрослых больных отмена L-аспарагиназы по причине токсичности в большинстве случаев была произведена на этапе индукции ремиссии. Возможно, замена нативной формы препарата на пегилированную форму позволит улучшить долгосрочные показатели выживаемости у этой группы больных.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, взрослые, токсичность, аспарагиназа

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Исинова Г.А., Гришунина М.Е., Свешникова Ю.В., Капланов К.Д., Бондаренко С.Н., Зинина Е.Е., Чабаяева Ю.А., Паровичникова Е.Н. Применение пегаспаргазы у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами в рамках лечения по протоколу «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2):166–181. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-166-181>

THE USE OF PEGASPARGASE IN ADULT Ph-NEGATIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS IN THE TREATMENT ACCORDING TO THE ALL-2016 PROTOCOL

Aleshina O. A.^{1*}, Kotova E. S.¹, Isinova G. A.¹, Grishunina M. E.², Sveshnikova J. V.³, Kaplanov K. D.⁴, Bondarenko S. N.⁵, Zinina E. E.⁶, Chabaeva Yu. A.¹, Parovichnikova E. N.¹

¹ National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, 603126, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

⁵ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ Regional Clinical Hospital, 628408, Surgut, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. There are several forms of the L-asparaginase which are characterized by differences in the half-life, the spectrum of toxicity as well as other factors.

Aim — to determine the incidence of different types of L-asparaginase toxicity in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to the ALL-2016 protocol.

Materials and methods. From December 2016 to February 2023 the multicenter prospective randomized study “ALL-2016” included 313 patients with newly diagnosed Ph-negative ALL. Information about the 256 patients who had toxicity of native L-asparaginase was entered into an electronic database. The ratio of men and women was 155:101. The median age was 32 (18–54) years. We analyzed 1253 courses of therapy that included the administration of L-asparaginase.

Results. L-asparaginase toxicity and adverse reactions were diagnosed in 67 (26 %) of 256 patients. Of the 1253 courses, 102 (8 %) had complications associated with the administration of this drug. Grade 1–2 toxicity of L-asparaginase was diagnosed in 34 (51 %) patients: allergic reaction — in 6 (18 %), thrombosis of brachiocephalic veins associated with the installation of a central venous catheter — in 2 (6 %), increased pancreatic amylase in blood serum and diastase in urine, without clinical signs of pancreatitis — in 3 (9 %), lower protein-synthesis function of liver — in 23 (68 %), hepatotoxicity — in 15 (44 %). Grade 3–4 toxicity of L-asparaginase was diagnosed in 33 (49 %) patients, of which 22 (67 %) required discontinuation of the drug. The median of the development of complications of L-asparaginase was the third administration. None of the patients died as the result of the toxicity of native form of the drug. The 5-year overall survival (OS) and the probability of relapse (PR) in the group of patients in which L-asparaginase was discontinued at the stage of induction of remission and in the group of patients who continued L-asparaginase treatment at remission consolidation and maintenance therapy did not differ significantly: OS — 89 % vs 70 % ($p = 0.0921$), PR — 47 % vs 33 % ($p = 0.8633$).

Conclusion. In adult patients, L-asparaginase withdrawal due to toxicity, in most cases, occurs at the stage of the remission induction. It is possible that the replacement of the native form the drug to the pegylated one in adult patients with ALL, in whom L-asparaginase is canceled at the stage of remission induction, improves long-term survival rates.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, adults, toxicity, asparaginase, pegaspargase

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Isinova G.A., Grishunina M.E., Sveshnikova Yu.V., Kaplanov K.D., Bondarenko S.N., Zinina E.E., Chabaeva Yu.A., Parovichnikova E.N. The use of pegaspargase in adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia patients in the treatment according to the all-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 166–181. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-166-181>

Введение

Препараты аспарагиназы

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой злокачественное новообразование из лимфоидных клеток-предшественников (Т- или В-клеток). В структуре онкологических заболеваний у детей ОЛЛ составляют до 30 % случаев среди солидных злокачественных новообразований и 80 % случаев среди лейкозий. У взрослых на долю ОЛЛ приходится менее 1 % среди всех злокачественных новообразований в России и 15–20 % случаев среди лейкозий [1]. В педиатрической практике сохраняется исторически сложившаяся тенденция в достижении значительно лучших результатов терапии — 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 92,8 % [2]. У взрослых больных этот показатель не превышает 30–45 % (в том числе, примерно 20 % — у больных старше 60 лет), что, вероятно, обусловлено более высокой частотой развития рецидивов, несмотря на достижение полных ремиссий (ПР) в 80–90 % случаев [3–7]. Эти различия могут быть объяснены следующими факторами: 1) особенностями биологии ОЛЛ (например, более частой выявляемостью неблагоприятных молекулярно-генетических аномалий у взрослых — вероятно, с этим и ассоциирована более высокая частота развития как резистентности к химиотерапии, так и рецидивов заболевания) [7, 8]; 2) интенсивностью химиотерапевтических программ (у взрослых, как правило, применяются меньшие дозы химиопрепаратов, их введения более редкие и менее продолжительны, что связано как с соматическим статусом больного, так и с большей частотой осложнений, обусловленных лечением) [4, 8, 9].

В последние годы исследователи стали выделять особую группу больных — подростки и молодые взрослые. Применение интенсивных протоколов лечения (подобных педиатрическим) у этих больных продемонстрировало высокую эффективность и приемлемую токсичность [10, 11]. Важным компонентом этих схем является L-аспарагиназа — фермент бактериального

происхождения, который гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммиака. В отличие от здоровых клеток, бластные клетки при ОЛЛ не способны самостоятельно синтезировать аспарагин. Отсутствие этой аминокислоты приводит к ингибированию синтеза ДНК, РНК и белков, и в результате наступает апоптоз лейкемических клеток [12, 13]. Профиль токсичности L-аспарагиназы специфичен по сравнению с другими препаратами и представлен: реакциями гиперчувствительности, нарушениями белково-синтетической функции печени, клинико-лабораторными критериями гепатотоксичности и панкреатита, развитием тромботических и геморрагических осложнений разных локализаций. Согласно данным опубликованных исследований у детей, подростков и молодых взрослых, эффективность L-аспарагиназы зависит от интенсивности применяемой дозы [14, 15].

Исключение из программы лечения L-аспарагиназы вследствие развития токсичности негативно влияет на долгосрочные показатели выживаемости [14, 15]. В клинической практике у взрослых применяют педиатрические протоколы лечения ОЛЛ, что сопровождается более частыми осложнениями у них, в том числе, обусловленных введениями аспарагиназы. Еще одной проблемой является небольшой опыт применения L-аспарагиназы онкологами вследствие ее использования в основном у взрослых больных только при ОЛЛ, которые являются редкой патологией среди взрослого населения. С целью уменьшения количества осложнений, связанных с введением L-аспарагиназы, необходимы знания как о профиле осложнений L-аспарагиназы, так и о возможных вариантах профилактики и лечения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что позволит минимизировать показания к уменьшению дозы или исключению препарата из программ лечения ОЛЛ.

В настоящее время известны три формы L-аспарагиназы: две нативные (немодифицированные) формы препарата, которые получают из микроорганизмов *Escherichia coli* и *Erwinia chrysanthemi*, пег-

лированная (пэгаспаргаза), являющаяся конъюгатом нативной L-аспарагиназы *Escherichia coli* и полимерной цепи монометоксиполиэтиленгликоля. Такое ковалентное соединение позволяет «маскировать» фермент от иммунной системы организма, тем самым снижая иммуногенность пэгаспаргазы и уменьшая риск развития реакций гиперчувствительности при сохраненной активности фермента [16]. Кроме того, пэгаспаргаза характеризуется более длительным периодом полувыведения за счет медленной почечной экскреции [16, 17]. Результаты исследований по пэгаспаргазе свидетельствуют о том, что этот препарат благодаря его меньшей иммуногенности можно с безопасностью применять как у детей, так и у взрослых больных ОЛЛ, у которых ранее отмечались аллергические реакции на нативную L-аспарагиназу [17, 18]. Более медленная элиминация пэгаспаргазы по сравнению с нативными формами фермента делает более удобным режим ее использования за счет значительного уменьшения количества введений препарата [17, 18]. Опубликованы исследования по изучению пэгаспаргазы в терапии первой линии ОЛЛ [16, 19, 20]. Применение пэгаспаргазы на этапе индукции ремиссии у больных, которые ранее не получали нативные формы L-аспарагиназы, позволило значительно уменьшить частоту образования антител к препарату при сопоставимой токсичности и эффективности эквивалентных доз нативной L-аспарагиназы и пэгаспаргазы [16, 21]. В 1994 г. Управлением по контролю и качеству пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) пэгаспаргаза была одобрена для использования в комбинации с другими препаратами на постиндукционном этапе терапии ОЛЛ у детей и взрослых с ранее зарегистрированными аллергическими реакциями на нативные формы L-аспарагиназы. В 2006 г. пэгаспаргаза была одобрена FDA для применения в качестве терапии первой линии ОЛЛ [21]. В настоящее время в России применяют и L-аспарагиназу *Escherichia coli*, и пэгаспаргазу [22]. Еще один препарат — L-аспарагиназа, полученная из *Erwinia chrysanthemi*, доступна для терапии ОЛЛ у детей и взрослых в Европе и США. С февраля 2022 г. в России был официально одобрен препарат «Онкаспар» к применению в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами для терапии ОЛЛ у взрослых и детей (с рождения и до 18 лет) [22].

Фармакокинетика, фармакодинамика и токсичность препаратов аспарагиназы

Первые исследования по применению L-аспарагиназы в качестве противолейкозного препарата были проведены в 1950-х и 1960-х годах. J.G. Kidd и соавт. [23] показали, что сыворотка крови морской свинки может вызывать регрессию эксплантированных лимфом у мышей и крыс. Последующие иссле-

дования установили, что компонентом сыворотки, ответственным за этот эффект, является L-аспарагиназа [24, 25]. В 1966 г. W.C. Dolowy и соавт. [26] опубликовали сообщение о рецидивирующем течении ОЛЛ у ребенка, которому вводили частично очищенную L-аспарагиназу, полученную из сыворотки крови морской свинки. Несмотря на улучшение клинических и лабораторных показателей, у больного сразу после инфузии развилась реакция гиперчувствительности, а через 10 дней после введения больной умер от легочного кровотечения. В 1967 г. J.M. Hill и соавт. [27] описали трех детей с ОЛЛ, у которых после инфузии очищенной L-аспарагиназы было отмечено улучшение как по клиническим признакам, так и по лабораторным данным, у одного из них была подтверждена ПР [27]. Эти предварительные данные способствовали проведению масштабных исследований у детей, которые были начаты в 1978 г., когда стала доступна коммерчески производимая L-аспарагиназа (*Escherichia coli*). Взрослых больных ОЛЛ также включали в эти исследования [28], однако в связи с токсичностью препарата у этой группы больных его применение было прекращено. Только спустя много лет исследователи вновь стали включать в программы лечения взрослых больных ОЛЛ L-аспарагиназу.

Аспарагин является одной из 20 аминокислот, необходимых для функционирования и выживания клеток человека. В здоровых клетках он вырабатывается L-аспарагинсинтетазой, которая катализирует превращение аспарагиновой кислоты и глутамина в аспарагин и глутамат [29]. Противоопухолевое действие L-аспарагиназы реализуется через дезаминирование двух аминокислот: аспарагина и глутамина. L-аспарагиназа уменьшает внеклеточное содержание аспарагина путем его гидролиза до L-аспарагиновой кислоты и аммония [30, 31]. Недостаток аспарагина приводит к нарушению синтеза белков и индукции апоптоза лейкемических клеток по p53-независимому пути [32]. Однако для прекращения деления опухолевых клеток помимо деплеции аспарагина необходимо также уменьшение содержания глутамина. В норме глутамин является основным «донором» аммониевой группы для биосинтеза аспарагина. Высокие его значения потенцируют возобновление биосинтеза аспарагина в печени. Дезаминирование глутамина под действием L-аспарагиназы приводит к дополнительному уменьшению концентрации аспарагина в результате прекращения его биосинтеза в печени, что способствует увеличению активности L-аспарагиназы [33].

Фармакокинетика пэгаспаргазы и нативных форм L-аспарагиназы различна. Период полувыведения пэгаспаргазы при внутривенном введении значительно дольше, чем у нативной L-аспарагиназы — $5,73 \pm 3,24$ против $1,28 \pm 0,35$ дня соответственно [30, 34]. Наиболее короткий период полувыведения у L-аспарагиназы

(*Erwinia chrysanthemi*) — $0,65 \pm 0,13$ дня [35]. После окончания часовой внутривенной инфузии пэгаспаргазы аспарагин в плазме крови не обнаруживается, причем доступные для определения значения L-аспарагиназы сохраняются в плазме в течение как минимум 15 дней после первого введения пэгаспаргазы. Пэгаспаргаза, также как и нативные формы L-аспарагиназы, не проникает через гематоэнцефалический барьер, и в спинномозговой жидкости определяется менее 2,5 % введенной дозы [31]. К основным фармакодинамическим показателям L-аспарагиназы относят ее активность (концентрация в плазме), степень дезаминирования аспарагина и глутамина.

Множество публикаций посвящено определению наиболее эффективной дозы пэгаспаргазы (500 МЕ/м^2 , 1000 МЕ/м^2 , 2000 МЕ/м^2 , 2500 МЕ/м^2), режиму (1 раз в неделю, 2 раза в неделю, 1 раз в 3 недели) и способу ее введения (внутримышечно или внутривенно) [19, 20, 36–39]. «Онкаспар» одобрен для применения у детей и взрослых в дозе 2500 МЕ/м^2 (максимальная доза на 1 введение — 3750 МЕ) 1 раз в 2 недели внутримышечно или внутривенно [22, 34]. Некоторые исследовательские протоколы взрослых предусматривают введение пэгаспаргазы в дозе 1000 МЕ/м^2 1 раз в 2 недели [40, 41]. Пэгаспаргазу в различных дозах применяют в качестве препарата первой линии во многих американских и европейских протоколах как у детей, так и у молодых взрослых (AIEOP BFM-ALL 2017, ALLTogether, CAALL F01, COG AALL1521, COG AALL1731, COG-AALL 1732, DFCI 16-001, GBTL1, PETHEMA 2013, TINI, TOTXVII и др.).

L-аспарагиназа является чужеродным белком для человека, поэтому после ее введения у части больных отмечаются реакции гиперчувствительности, которые сопровождаются выработкой антител к препарату и могут протекать даже без клинических проявлений. Частота их диагностики при проведении терапии нативной L-аспарагиназой *Escherichia coli* составляет от 15 до 73 % [42–47]. Циркулирующие антитела к L-аспарагиназе нивелируют ее активность, что приводит к развитию резистентности к препарату. Пэгаспаргаза характеризуется меньшей иммуногенностью и меньшим риском развития реакций гиперчувствительности [48]. При этом не получено значимых различий в результатах терапии при переводе на лечение пэгаспаргазой детей и взрослых, у которых были реакции на L-аспарагиназу *Escherichia coli* [42, 49].

В исследованиях, посвященных изучению частоты развития НЛР в зависимости от применения эквивалентных доз нативной L-аспарагиназы и пэгаспаргазы у детей и взрослых, не выявлено значимых различий в этих показателях, кроме частоты развития аллергических реакций [16, 46]. Наиболее распространенными осложнениями при применении пэгаспаргазы были: гепатотоксичность (75–91 %), гиперли-

пидемия (13–47 %), реакции гиперчувствительности (13–22 %), панкреатит (3–7 %), тромбозы и кровотечения (1–8 %) [15, 37, 41, 43, 50]. Не показано достоверных различий в частоте и тяжести развития НЛР в зависимости от способа введения пэгаспаргазы [19, 51]. Фармакокинетика L-аспарагиназы различна при внутримышечном и внутривенном введении препарата. При внутримышечном введении L-аспарагиназы максимальное снижение активности аспарагина в плазме отмечается только через 5 суток, в то время как при внутривенном — через 1–2 часа после окончания инфузии, что способствует при внутривенном введении более быстрому клиренсу лейкоцитарных клеток [52]. Информация о значимости способов введения препарата на терапевтический эффект и частоту НЛР весьма ограничена. Однако внутривенное введение L-аспарагиназы является предпочтительным, поскольку позволяет избавить больного от болезненных внутримышечных инъекций, что особенно актуально у детей. Несмотря на более чем 40-летний опыт использования L-аспарагиназы, оптимальные дозы, кратность и способы введения у различных подгрупп больных ОЛЛ остаются неизученными.

Значение применения пэгаспаргазы у взрослых больных ОЛЛ

Долгосрочные результаты выживаемости у детей и взрослых ОЛЛ значимо отличаются по данным центрального регистра программы Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) за 1980–2017 гг.: 5-летняя выживаемость с 2010 г. больных в возрасте 40–59 лет составила 43 %, в возрасте 30–39 лет — 59 %, 20–39 лет — 59 %, 15–19 лет — 74 %, а у детей младше 15 лет — 93 % [53, 54]. В России показатель 10-летней ОВ детей с ОЛЛ составляет 92,8 % [2, 55].

В настоящее время несколькими исследовательскими группами показано, что долгосрочные результаты терапии молодых взрослых (16–39 лет) можно улучшить, применяя педиатрические режимы терапии ОЛЛ [56]. R. Ram и соавт. [56] выполнили метаанализ и системный обзор всех имеющихся сравнительных исследований по терапии молодых взрослых ОЛЛ: одна группа больных получала лечение по педиатрическим схемам, другая — по «взрослым» протоколам. Всего в анализ было включено 11 исследований (число больных составило 2489), результаты по которым были опубликованы с 2003 по 2009 г. Было показано, что у подростков и молодых взрослых с диагнозом ОЛЛ долгосрочные результаты лечения (3-летняя ОВ, частота достижения ПР, бессобытийная выживаемость (БСВ), вероятность развития рецидива (ВРР)) лучше при выполнении педиатрических программ по сравнению с протоколами

для взрослых [56]. Немецкая исследовательская группа (GMALL) также показала улучшение показателей выживаемости у подростков и молодых взрослых после внесения изменений согласно педиатрическим подходам терапии: замена нативной L-аспарагиназы на пегилированную, уменьшение продолжительности предфазы и замена преднизолона на дексаметазон, включение мониторинга минимальной остаточной болезни и его применение для определения показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [57]. В итоге вышеперечисленных изменений удалось улучшить показатель 5-летней ОВ с 46 % («GMALL 05/93») до 65 % («GMALL 07/03») [57]. Французской исследовательской группой по изучению ОЛЛ проведен анализ, в который были включены 177 больных в возрасте 15–20 лет. Больным, включенным в исследование, проводили терапию по педиатрическому протоколу («FRALLE-93») или по химиотерапевтическим схемам лечения для взрослых («LALA-94A») [58]. Результаты, которые получены при применении «FRALLE-93», были достоверно лучше по сравнению с «LALA-94A»: частота ПР — 98 % против 81 % ($p = 0,002$) и БСВ как для В-ОЛЛ ($p = 0,0002$), так и для Т-ОЛЛ ($p = 0,05$). Данные о значимо лучших долгосрочных результатах выживаемости при применении педиатрических протоколов лечения у подростков и молодых взрослых ОЛЛ были получены итальянской группой ученых при сравнении эффективности педиатрических протоколов («AIEOP ALL 95» и «AIEOP ALL 2000») и схем лечения для взрослых («ALL 0496» и «ALL 2000») [59] и голландскими исследователями при сравнении программ лечения голландской детской онкологической группы (DCOG) и голландской группы по терапии ОЛЛ взрослых (HOVON) [60]. Основные отличия педиатрических схем заключаются в интенсивных программах терапии с короткими интервалами между курсами и применением пэгаспаргазы [57–60]. Дозы и кратность введений — не единственная причина улучшения результатов у молодых взрослых при применении педиатрических протоколов. Известно о значимых биологических различиях ОЛЛ взрослых и детей: у детей чаще диагностируют ОЛЛ с благоприятными молекулярно-цитогенетическими маркерами, а у взрослых — чаще с неблагоприятными [61].

Цель настоящей работы — определить частоту развития НЛР L-аспарагиназы у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ при лечении по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы

В многоцентровое проспективное рандомизированное исследование «ОЛЛ-2016» [40] с декабря 2016 г. по февраль 2023 г. были включены 313 больных с впервые установленным диагнозом «Ph-негативный ОЛЛ».

В электронную базу была введена информация по токсичности нативной L-аспарагиназы у 256 больных. Соотношение мужчин и женщин — 155:101. Медиана возраста — 32 (18–54) года. Выполнен анализ 1253 курсов, которые включали введение L-аспарагиназы: 228 курсов — на I фазе индукции, 217 — на II фазе индукции, 50 — на консолидации I, 160 — на консолидации II, 145 — на консолидации III, 131 — на консолидации IV, 116 — на консолидации V и 206 циклов (по 3 курса) поддерживающей терапии. Степень НЛР нативной L-аспарагиназы определяли согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) версия 2 [62].

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SAS 9.4.

Результаты

Признаки НЛР L-аспарагиназы отмечены у 67 (26 %) из 256 больных. Из 1253 проанализированных курсов, включавших введение L-аспарагиназы, на 102 (8 %) были диагностированы осложнения, обусловленные введением этого препарата. НЛР L-аспарагиназы 1–2-й степени были диагностированы у 34 (51 %) из 67 больных: аллергическая реакция — у 6 (18 %), тромбозы брахицефальных вен, ассоциированные с установкой венозного катетера, — у 2 (6 %), увеличение концентрации в сыворотке крови панкреатической амилазы и диастазы в моче, соответствующие 2-й степени, без клинических признаков панкреатита — у 3 (9 %), нарушение белково-синтетической функции печени — у 23 (68 %), гепатотоксичность (гипербилирубинемия, повышение трансаминаз) 1–2-й степени — у 15 (44 %).

НЛР L-аспарагиназы 3–4-й степени были диагностированы у 33 (49 %) больных. Из них 22 (67 %) больным терапия L-аспарагиназой была отменена. У этой группы больных НЛР развились на этапе индукционной терапии (медиана развития осложнений — 3-е введение препарата): у 11 (50 %) — анафилактический шок (3 % среди всех проанализированных больных), у 7 (32 %) — тромбозы сагиттальных синусов (2,7 % среди всей группы больных), у 3 (14 %) — острый панкреатит с клиническими проявлениями (1 % среди всей группы больных); у 1 (4 %) зарегистрирована тяжелая непереносимость препарата, которая была отнесена к 3-й степени НЛР, с учетом сохраняющихся признаков реакции более 24 часов (среди всех — менее 1 %). У 11 (4,3 %) из 256 больных нативная L-аспарагиназа была отменена на более поздних этапах терапии (консолидации III–V) по причинам развития: анафилактического шока — у 3 больных, тяжелых бронхоспазмов или аллергических реакций, плохо купирующихся антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами, — у 8 больных. Ни один больной не умер в результате НЛР нативной

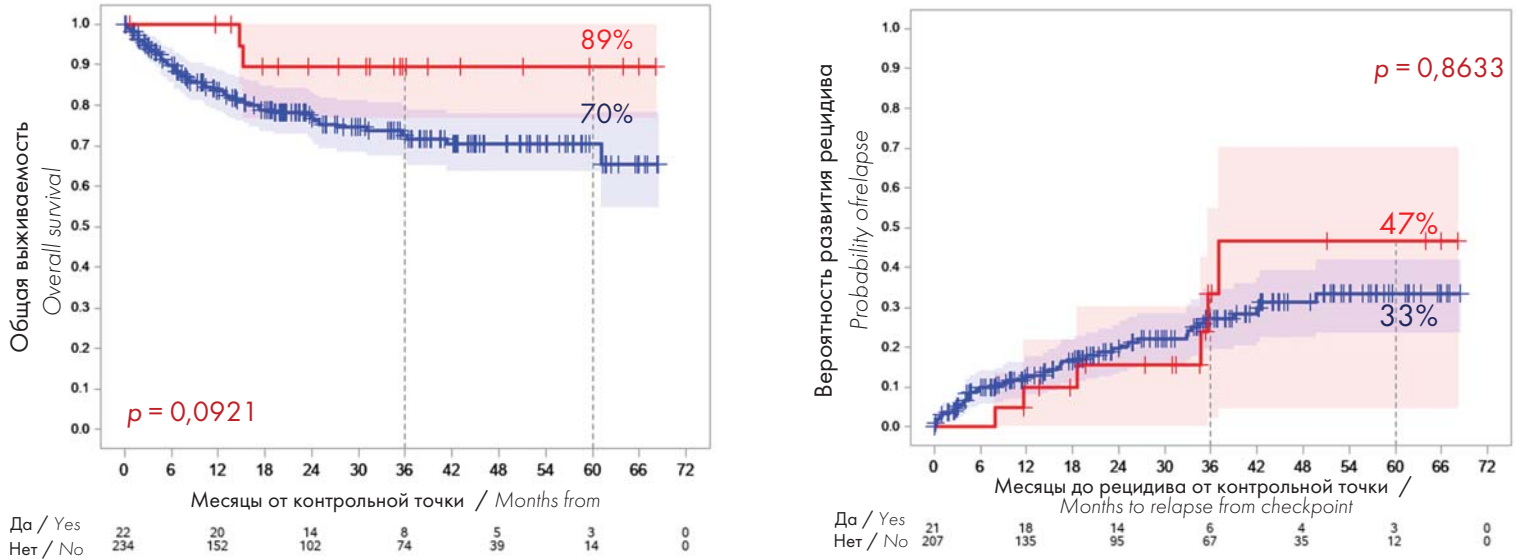
Таблица 1. Характеристики больных, у которых диагностирована токсичность при применении нативной L-аспарагиназы на разных этапах терапии по протоколу «ОЛЛ-2016»

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with toxicity when using native L-asparaginase at different stages of therapy to the ALL-2016 protocol

Характеристики Characteristics	Группа больных с ранней (на I–II фазах индукции) отменой нативной L-аспарагиназы (n = 22) Group of patients with early (phases 1–2 of induction) discontinuation of native L-asparaginase (n = 22)	Группа больных, получавших нативную L-аспарагиназу на этапах терапии (n = 234) Group of patients treated with native L-asparaginase (n = 234)	p
Возраст, медиана (разброс), годы Age, median (range), y.o.	33 (18–52)	31 (18–54)	0,32
Мужчины / женщины, n (%) Male / Female, n (%)	14 (64 %) / 8 (36 %)	141 (60 %) / 93 (40 %)	0,75
Иммунофенотипический вариант ОЛЛ, n (%): Immunophenotypic variants of ALL, n (%):			0,5
В-ОЛЛ / B-ALL	15 (68 %)	125 (53 %)	0,5
Т-ОЛЛ / T-ALL	7 (32 %)	98 (42 %)	
ОЛСФ / MPAL	0	11 (5 %)	
Гемоглобин исходно, медиана (разброс), г/л Hemoglobin initially, median (range), g/L	93 (64–142)	98 (51–160)	0,64
Лейкоциты исходно, медиана (разброс), 1 × 10 ⁹ /л WBC initially, median (range), 1 × 10 ⁹ /L	5,02 (0,89–449)	12 (0,4–834)	0,16
Тромбоциты исходно, медиана (разброс), 1 × 10 ⁹ /л Platelets initially, median (range), 1 × 10 ⁹ /L	35 (0–384)	55 (6–660)	0,95
Бластные клетки в костном мозге исходно, % Blast cells in the bone marrow initially, %	80,3 (1–96)	78 (0,2–99)	0,85

Примечание. ОЛСФ — острый лейкоз смешанного фенотипа; n — число больных.

Note. MPAL — mixed-phenotype acute leukemia; n — number of patients.



Л-аспарагиназы. Статистически достоверных различий при сравнении основных характеристик больных, которым была отменена Л-аспарагиназа в связи с развитием НЛР на этапах индукция ремиссии, и больных, которые продолжили терапию Л-аспарагиназой при проведении консолидации и поддерживающей терапии, не получено (табл. 1).

При анализе 5-летней ОВ и ВРР в представленных выше группах значимых различий не получено: ОВ — 89 % против 70 % ($p = 0,0921$), ВРР — 47 % против 33 % ($p = 0,8633$) (рис. 1).

Приводим клиническое наблюдение применения пэгаспаргазы у больного острым лейкозом смешанного фенотипа, получившего лечение по протоколу «ОЛЛ-2016».

Клиническое наблюдение

Больной, мужчина, в возрасте 31 года, в декабре 2016 г. впервые отметил появление припухлости в левой поднижнечелюстной области и ежедневные эпизоды повышения температуры тела до 38 °С в вечерние часы. В клиническом анализе крови 16.12.2016: гемоглобин — 135 г/л, лейкоциты — $2,85 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 153×10^9 /л. Была выполнена пункционная биопсия увеличенного подчлюстного лимфатического узла 24.12.2016. При морфологическом исследовании получены данные, свидетельствовавшие о реактивной гиперплазии лимфатической ткани. В связи с развитием тромбоцитопении до 98×10^9 /л и сохраняющейся фебрильной лихорадкой в вечерние часы он был госпитализирован в стационар, где была выполнена пункция костного мозга. По данным миелограммы, бластные клетки составили 18,9 %. С направительным диагнозом «острый лейкоз» больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При обследовании в миелограмме обнаружили 36,8 % бластных клеток, при иммунофенотипировании опухолевые клетки экспрессировали CD45⁺ CD34⁺ CD117⁺ CD38⁺ CD99⁺ CD11c⁺ CD13⁺ CD33⁺ CD64⁺ CD65⁺ CD2⁺ CD7⁺ суCD3. На основании полученных данных больному был установлен диагноз «Острый лейкоз смешанного фенотипа (Т/миелоидный вариант), протекающий с вовлечением лимфатических узлов средостения и периферических лимфатических узлов». С 13.01.2017 была начата терапия по протоколу «ОЛЛ-2016». После предфазы, которая включала преднизолон, у больного была достигнута клинко-гематологическая ремиссия (бластные клетки в костном мозге составили 1,6 %, отмечено значимое уменьшение лимфатических узлов средостения и периферических лимфатических узлов). Больному была продолжена терапия по протоколу «ОЛЛ-2016». На этапе I фазы индукции введения нативной Л-аспарагиназы не сопровождалась НЛР. Однако третья инфузия Л-аспарагиназы (II фазы индукции) у больного

осложнилась развитием гиперемии кожных покровов, появлением высыпаний по типу крапивницы, развитием бронхоспазма, несмотря на премедикацию антигистаминными препаратами. Реакция была купирована введением дексаметазона (суммарная доза — 12 мг). На всех последующих этапах, перед каждым введением нативной Л-аспарагиназы, премедикация включала дексаметазон и антигистаминные препараты. Однако на этом фоне развивались эпизоды бронхоспазма. В связи с этим на этапе консолидации II введения Л-аспарагиназы выполняли более продолжительное время и с прежней премедикацией. Однако на этапе консолидации III развился эпизод бронхоспазма, что явилось показанием для отмены нативной Л-аспарагиназы. Других признаков токсичности препарата у больного на всех этапах терапии не отмечено. В связи с наличием пэгаспаргазы по месту жительства в стационаре больному были выполнены введения препарата на этапах консолидации IV–V, а также 6 курсов поддерживающей терапии. Пэгаспаргазу вводили в дозе 1000 МЕ/м² (индивидуальная доза составила 2000 МЕ внутривенно одно введение вместо двух нативной Л-аспарагиназы). При инфузии этого препарата у больного не было зарегистрировано аллергических реакций, в том числе кожных проявлений и эпизодов бронхоспазма и других признаков токсичности. В августе 2019 г. терапия по протоколу «ОЛЛ-2016» была завершена. На основании полученных результатов обследования, выполненного в феврале 2023 г., у больного сохраняется клинко-гематологическая ремиссия.

Обсуждение

Пэгаспаргаза включена во многие программы лечения ОЛЛ у детей. Применение этой формы препарата по сравнению с применением нативной Л-аспарагиназы достоверно значительно улучшает долгосрочные результаты терапии у детей с ОЛЛ [16, 20, 63]. Кроме этого, несколькими исследовательскими группами по изучению ОЛЛ показано, что у подростков и молодых взрослых применение педиатрических протоколов с включением пэгаспаргазы является более эффективным [56–59]. Одним из преимуществ фармакокинетики этого препарата является длительная его персистенция, что позволяет вводить пэгаспаргазу в два раза реже, что имеет значение при лечении детей с ОЛЛ. Большая часть публикаций, посвященных изучению выбора наиболее эффективных программ у подростков и молодых взрослых, представляла собой ретроспективный анализ: исследования не были рандомизированными и включали оценку минимальной остаточной болезни на протоколах с пэгаспаргазой в отличие от протоколов с нативной Л-аспарагиназой [57]. Эти перечисленные факторы также могли повлиять на показатели выживаемости. Ни в одном из опубликованных исследований у взрослых больных с впервые уста-

новленным диагнозом ОЛЛ не установлено улучшения долгосрочных результатов терапии при применении именно пэгаспаргазы. Исследователями из Китая был выполнен ретроспективный анализ, который включал больных старше 14 лет с *de nova* ОЛЛ ($n = 122$). В этом исследовании сравнили эффективность пэгаспаргазы и L-аспарагиназы *Escherichia coli* на этапе индукции ремиссии ОЛЛ [64]. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте достижения полного ответа (95,65 % против 90,79 %; $p = 0,481$), по ОВ (14,07 мес. против 16,29 мес.; $p = 0,972$) и медиане безрецидивной выживаемости (БРВ) (10 мес. против 8,97 мес.; $p = 0,22$) не установлено. У больных моложе 35 лет БРВ была более продолжительной в группе больных, получавших пэгаспаргазу, чем в группе L-аспарагиназы *Escherichia coli* (10,93 мес. против 8,97 мес.; $p = 0,037$) [64]. При анализе группы больных старше 35 лет достоверных преимуществ пэгаспаргазы не показано, как и в общей группе. Кроме этого, получены сопоставимые данные по частоте развивающихся НЛР при терапии разными формами L-аспарагиназы, включая аллергические реакции, клиничко-лабораторные признаки повреждения поджелудочной железы, печени и почек. При применении пэгаспаргазы по сравнению с нативными формами L-аспарагиназы отмечены: более длительно сохраняющиеся изменения в коагулограмме (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени более чем на 10 сек. и/или уменьшение концентрации фибриногена в плазме менее 1,5 г/л) ($9,80 \pm 5,51$ дня против $6,80 \pm 4,21$ дня; $p = 0,002$), более продолжительные периоды агранулоцитоза ($18,89 \pm 8,79$ дня против $12,03 \pm 8,34$ дня; $p < 0,01$) и более высокая частота инфекционных осложнений 4–5-й степени (22,73 % против 7,25 %; $p = 0,018$). Но это не сопровождалось увеличением количества случаев кровотечений или смертей, связанных с инфекцией у больных, получавших пэгаспаргазу [65]. В испанском наблюдательном исследовании у больных впервые диагностированным Рн-негативным ОЛЛ группы высокого риска не было получено статистически значимых различий между группами, получавшими L-аспарагиназу *Escherichia coli* ($n = 91$) и пэгаспаргазу ($n = 35$): по достижению ПР после I фазы индукции (86 % против 86 %; $p = 1$), показателям 3-летней ОВ (60 % против 57 %; $p = 0,872$) и БРВ (40 % против 58 %; $p = 0,302$) [65]. Достоверных различий в частоте диагностики НЛР на этапе индукции также не выявлено. Однако у больных, которым выполнены введения пэгаспаргазы на этапах консолидации, достоверно чаще были отмечены признаки гепатотоксичности (11 % против 3 %; $p = 0,009$) и коагуляционные изменения (5 % против 0,4 %; $p = 0,014$) по сравнению с больными, которым вводили нативные формы L-аспарагиназы. Как и в исследовании, выполненном китайскими авторами, это не привело к уве-

личению количества летальных случаев, связанных с токсичностью пэгаспаргазы [65], но при этом в обоих исследованиях не установлены достоверные различия в частоте развития реакций гиперчувствительности [64, 65]. По данным российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» не удалось показать, что отмена нативной L-аспарагиназы на индукционных этапах из-за развившейся токсичности отрицательно влияет на долгосрочные результаты терапии. Также не получено достоверных различий при оценке 5-летней ОВ и ВРР, однако исследование не включало применение пэгаспаргазы, не предполагало изучение особенностей метаболизма аспарагиназы (активность L-аспарагиназы, концентрации аспарагина и глутамина в плазме после введения, наличие антител к аспарагиназе) и оценки влияния этих показателей на долгосрочные результаты выживаемости. Таким образом, результаты данного исследования не позволяют оценить преимущества применения различных форм аспарагиназы у взрослых больных ОЛЛ.

Выполненный анализ данных показал, что уменьшение сроков применения L-аспарагиназы достоверно не повлияло на отдаленные результаты у взрослых. Часть исследований показала преимущество пэгаспаргазы за счет уменьшения частоты развития реакций гиперчувствительности по сравнению с нативными формами аспарагиназы. Известно, что гиперчувствительность к L-аспарагиназе часто ассоциирована с образованием антител, которые нейтрализуют активность препарата. Предотвращение развития этих реакций позволит увеличить эффективность лечения. В некоторых публикациях показано, что отмена или уменьшение дозы аспарагиназы ассоциированы с худшими долгосрочными результатами терапии [66]. «Тихая инактивация» аспарагиназы может происходить при образовании «немых» антител, когда клинически реакции гиперчувствительности не проявляются.

Таким образом, в реальной клинической практике в первой линии терапии ОЛЛ у взрослых возможность применения пэгаспаргазы важна при развитии реакций гиперчувствительности на нативную L-аспарагиназу. Данные настоящего исследования показали, что около 6 % больных нуждаются в смене нативной формы L-аспарагиназы на пегилированную форму в связи с тяжелыми проявлениями непереносимости, особенно это важно у больных, у которых развиваются бронхоспазмы и аллергические реакции, не купируемые в течение 24 часов после введения нативной L-аспарагиназы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности введения пэгаспаргазы и ее хорошую переносимость у больного с ранее развившейся тяжелой реакцией на нативную форму препарата.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
2. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.
3. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper- CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004; 101(12): 2788–801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
4. Sive J.I., Buck G., Fielding A., et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol. 2012; 157(4): 463–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
5. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015; 121(15): 2517–28. DOI: 10.1002/cncr.29383.
6. Paul S., Kantarjian H., Jabbour E.J. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc. 2016; 91(11): 1645–66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010.
7. Aldoss I., Forman S.J., Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. J Oncol Pract. 2019; 15(2): 67–75. DOI: 10.1200/JOP.18.00271.
8. Moorman A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood Rev. 2012; 26(3): 123–35. DOI: 10.1016/j.blre.2012.01.001.
9. Rytting M.E., Thomas D.A., O'Brien S.M., et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 2014; 120(23): 3660–8. DOI: 10.1002/cncr.28930.
10. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E., et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015; 29(3): 526–34. DOI: 10.1038/lev.2014.229.
11. Stock W., Luger S.M., Advani A.S., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. Blood. 2019; 133(14): 1548–59. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
12. Bussolati O., Belletti S., Uggeri J., et al. Characterization of apoptotic phenomena induced by treatment with L-asparaginase in NIH3T3 cells. Exp Cell Res. 1995; 220(2): 283–91. DOI: 10.1006/excr.1995.1317.
13. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-Аспарагиназа: новое об известном препарате. Педиатрическая фармакология. 2021; 18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282.
14. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Blood. 2000; 96(5): 1709–15. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1709.
15. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001; 97(5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211.
16. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99(6): 1986–94. DOI: 10.1182/blood.V99.6.1986.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russian).
2. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. (In Russian).
3. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper- CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004; 101(12): 2788–801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
4. Sive J.I., Buck G., Fielding A., et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol. 2012; 157(4): 463–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
5. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015; 121(15): 2517–28. DOI: 10.1002/cncr.29383.
6. Paul S., Kantarjian H., Jabbour E.J. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc. 2016; 91(11): 1645–66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010.
7. Aldoss I., Forman S.J., Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. J Oncol Pract. 2019; 15(2): 67–75. DOI: 10.1200/JOP.18.00271.
8. Moorman A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood Rev. 2012; 26(3): 123–35. DOI: 10.1016/j.blre.2012.01.001.
9. Rytting M.E., Thomas D.A., O'Brien S.M., et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 2014; 120(23): 3660–8. DOI: 10.1002/cncr.28930.
10. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E., et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015; 29(3): 526–34. DOI: 10.1038/lev.2014.229.
11. Stock W., Luger S.M., Advani A.S., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. Blood. 2019; 133(14): 1548–59. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
12. Bussolati O., Belletti S., Uggeri J., et al. Characterization of apoptotic phenomena induced by treatment with L-asparaginase in NIH3T3 cells. Exp Cell Res. 1995; 220(2): 283–91. DOI: 10.1006/excr.1995.1317.
13. Korkina Y.S., Valiev T.T. L-asparaginase: New about well-known drug. Peditricheskaya farmakologiya. 2021; 18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282. (In Russian).
14. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Blood. 2000; 96(5): 1709–15. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1709.
15. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001; 97(5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211.
16. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99(6): 1986–94. DOI: 10.1182/blood.V99.6.1986.

17. Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J., et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol.* 1993; 11(9): 1780–6. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1780.
18. Asselin B.L. The three asparaginase. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 457: 621–9.
19. Douer D., Yampolsky H., Cohen L. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007; 109(7): 2744–50. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035006.
20. Rizzari C., Citterio M., Zucchetti M., et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2006; 91(1): 24–31.
21. Dinndorf P.A., Gootenberg J., Cohen M.H., et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist.* 2007; 12(8): 991–8. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-991.
22. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://glrs.rosminzdrav.ru>.
23. Kidd J.G. Regression of transplanted lymphomas induced *in vivo* by means of normal Guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given Guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med.* 1953; 98(6): 565–82. DOI: 10.1084/jem.98.6.565.
24. Broome J.D. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. *Nature.* 1961; 191(4793): 1114–5. DOI: 10.1038/1911114a0.
25. Ho D.H., Whitecar J.P., Luce J.K., Frei E. 3rd. L-asparagine requirement and the effect of L-asparaginase on the normal and leukemic human bone marrow. *Cancer Res.* 1970; 30(2): 466–72.
26. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. *Cancer.* 1966; 19(12): 1813–9. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12<1813::aid-cnrc2820191208>3.0.co;2-e.
27. Hill J.M., Roberts J., Loeb E., et al. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA.* 1967; 202(9): 882–8. DOI: 10.1001/jama.1967.03130220070012.
28. Oettgen H.F., Stephenson P.A., Schwartz M.K., et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer.* 1970; 25(2): 253–78. DOI: 10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cnrc2820250204>3.0.co;2-u.
29. Lomelino C.L., Andring J.T., McKenna R., Kilberg M.S. Asparagine synthetase: Function, structure, and role in disease. *J Biol Chem.* 2017; 292(49): 19952–8. DOI: 10.1074/jbc.R117.819060.
30. Narta U.K., Kanwar S.S., Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61(3): 208–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.009.
31. Riccardi R., Holcenberg J.S., Glaubiger D.L., et al. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *Cancer Res.* 1981; 41(11 Pt 1): 4554–8.
32. Hannun Y.A. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood.* 1997; 89(6): 1845–53. DOI: 10.1182/blood.V89.6.1845.
33. Panosyan E.H., Avramis V.I., Seibel N.L., et al. Glutamine (Gln) deamination by asparaginases (ASNases) in children with higher risk acute lymphoblastic leukemia (HR ALL), (CCII-1961 study). *Blood.* 2002; 100(11): 759A–60A.
34. Servier Pharmaceuticals. Oncaspar (pegaspargase): US prescribing information; 2021. URL: <http://www.fda.gov>.
35. Jazz Pharmaceuticals. Rylaze (asparaginase *Erwinia Chrysanthemi* (recombinant)-rywn): US prescribing information. URL: <http://www.fda.gov>.
17. Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J., et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol.* 1993; 11(9): 1780–6. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1780.
18. Asselin B.L. The three asparaginase. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 457: 621–9.
19. Douer D., Yampolsky H., Cohen L. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007; 109(7): 2744–50. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035006.
20. Rizzari C., Citterio M., Zucchetti M., et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2006; 91(1): 24–31.
21. Dinndorf P.A., Gootenberg J., Cohen M.H., et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist.* 2007; 12(8): 991–8. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-991.
22. State Register of Medicines. URL: <https://glrs.rosminzdrav.ru>. (In Russian).
23. Kidd J.G. Regression of transplanted lymphomas induced *in vivo* by means of normal Guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given Guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med.* 1953; 98(6): 565–82. DOI: 10.1084/jem.98.6.565.
24. Broome J.D. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. *Nature.* 1961; 191(4793): 1114–5. DOI: 10.1038/1911114a0.
25. Ho D.H., Whitecar J.P., Luce J.K., Frei E. 3rd. L-asparagine requirement and the effect of L-asparaginase on the normal and leukemic human bone marrow. *Cancer Res.* 1970; 30(2): 466–72.
26. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. *Cancer.* 1966; 19(12): 1813–9. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12<1813::aid-cnrc2820191208>3.0.co;2-e.
27. Hill J.M., Roberts J., Loeb E., et al. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA.* 1967; 202(9): 882–8. DOI: 10.1001/jama.1967.03130220070012.
28. Oettgen H.F., Stephenson P.A., Schwartz M.K., et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer.* 1970; 25(2): 253–78. DOI: 10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cnrc2820250204>3.0.co;2-u.
29. Lomelino C.L., Andring J.T., McKenna R., Kilberg M.S. Asparagine synthetase: Function, structure, and role in disease. *J Biol Chem.* 2017; 292(49): 19952–8. DOI: 10.1074/jbc.R117.819060.
30. Narta U.K., Kanwar S.S., Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61(3): 208–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.009.
31. Riccardi R., Holcenberg J.S., Glaubiger D.L., et al. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *Cancer Res.* 1981; 41(11 Pt 1): 4554–8.
32. Hannun Y.A. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood.* 1997; 89(6): 1845–53. DOI: 10.1182/blood.V89.6.1845.
33. Panosyan E.H., Avramis V.I., Seibel N.L., et al. Glutamine (Gln) deamination by asparaginases (ASNases) in children with higher risk acute lymphoblastic leukemia (HR ALL), (CCII-1961 study). *Blood.* 2002; 100(11): 759A–60A.
34. Servier Pharmaceuticals. Oncaspar (pegaspargase): US prescribing information; 2021. URL: <http://www.fda.gov>.
35. Jazz Pharmaceuticals. Rylaze (asparaginase *Erwinia Chrysanthemi* (recombinant)-rywn): US prescribing information. URL: <http://www.fda.gov>.

36. Hawkins D.S., Park J.R., Thomson B.G., et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(16): 5335–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0222.
37. Müller H.J., Löning L., Horn A., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: Drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol.* 2000; 110(2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x.
38. Müller H.J., Beier R., da Palma J.C., et al. PEG-asparaginase (Oncaspar) 2500 U/m² BSA in reinduction and relapse treatment in the ALL/NHL-BFM protocols. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49(2): 149–54. DOI: 10.1007/s00280-001-0391-5.
39. Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D., et al. Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001; 113(1): 115–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02680.x.
40. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018: 887–959.
41. Patel B., Kirkwood A.A., Dey A., et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017; 31(1): 58–64. DOI: 10.1038/lev.2016.219.
42. Larson R.A., Fretzin M.H., Dodge R.K., Schiffer C.A. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12(5): 660–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401007.
43. Graham M.L. Pegaspargase: A review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(10): 1293–302. DOI: 10.1016/s0169-409x(03)00110-8.
44. Aldoss I., Dover D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020; 135(13): 987–95. DOI: 10.1182/blood.2019002132.
45. Schorin M.A., Blattner S., Gelber R.D., et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol.* 1994; 12(4): 740–7. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.740.
46. Stock W., Dover D., DeAngelo D.J., et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: Recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(12): 2237–53. DOI: 10.3109/10428194.2011.596963.
47. Killander D., Dohlwitz A., Engstedt L., et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer.* 1976; 37(1): 220–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<220::aid-cncr2820370132>3.0.co;2-w.
48. Park Y.K., Abuchowski A., Davis S., Davis F. Pharmacology of *Escherichia coli*-L-asparaginase polyethylene glycol adduct. *Anticancer Res.* 1981; 1(6): 373–6.
49. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7): 1525–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1525.
50. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer.* 2021; 11: 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210.
51. Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 81–8. DOI: 10.1002/pbc.26200.
36. Hawkins D.S., Park J.R., Thomson B.G., et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(16): 5335–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0222.
37. Müller H.J., Löning L., Horn A., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: Drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol.* 2000; 110(2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x.
38. Müller H.J., Beier R., da Palma J.C., et al. PEG-asparaginase (Oncaspar) 2500 U/m² BSA in reinduction and relapse treatment in the ALL/NHL-BFM protocols. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49(2): 149–54. DOI: 10.1007/s00280-001-0391-5.
39. Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D., et al. Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001; 113(1): 115–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02680.x.
40. Savchenko V.G. (ed). Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Moscow: Praktika; 2018: 887–959. (In Russian.).
41. Patel B., Kirkwood A.A., Dey A., et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017; 31(1): 58–64. DOI: 10.1038/lev.2016.219.
42. Larson R.A., Fretzin M.H., Dodge R.K., Schiffer C.A. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12(5): 660–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401007.
43. Graham M.L. Pegaspargase: A review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(10): 1293–302. DOI: 10.1016/s0169-409x(03)00110-8.
44. Aldoss I., Dover D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020; 135(13): 987–95. DOI: 10.1182/blood.2019002132.
45. Schorin M.A., Blattner S., Gelber R.D., et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol.* 1994; 12(4): 740–7. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.740.
46. Stock W., Dover D., DeAngelo D.J., et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: Recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(12): 2237–53. DOI: 10.3109/10428194.2011.596963.
47. Killander D., Dohlwitz A., Engstedt L., et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer.* 1976; 37(1): 220–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<220::aid-cncr2820370132>3.0.co;2-w.
48. Park Y.K., Abuchowski A., Davis S., Davis F. Pharmacology of *Escherichia coli*-L-asparaginase polyethylene glycol adduct. *Anticancer Res.* 1981; 1(6): 373–6.
49. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7): 1525–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1525.
50. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer.* 2021; 11: 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210.
51. Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 81–8. DOI: 10.1002/pbc.26200.

52. Баранова О.Ю. Онкаспар в лечении острого лимфобластного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2008; 1(3): 227–32.
53. Sasaki K., Jabbour E., Short N.J., et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol.* 2021; 96(6): 650–8. DOI: 10.1002/ajh.26156.
54. Pulte D., Gonds A., Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2009; 113(7): 1408–11. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164863.
55. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология. 2020; 15(3): 12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26.
56. Ram R., Wolach O., Vidal L., et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012; 87(5): 472–8. DOI: 10.1002/ajh.23149.
57. Gökbuget N., Beck J., Brandt K., et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15–35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2013; 122(21): 839. DOI: 10.1182/blood.V122.21.839.839.
58. Boissel N., Auclerc M.F., Lhéritier V., et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003; 21(5): 774–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.053.
59. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W., et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia.* 2004; 18(12): 2032–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403538.
60. Testi A.M., Attarbaschi A., Valsecchi M.G., et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10–14 years as compared with those aged 15–17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Eur J Cancer.* 2019; 122: 61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.004.
61. Roberts K.G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 137–45. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.137.
62. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: Version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. *Nihon Rinsho.* 2003; 61(6): 937–42.
63. Протокол для лечения детей и взрослых с первичной острой лимфобластной лейкоемией в возрасте от 1 года до 50 лет. URL: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>.
64. Liang J., Shi P., Guo X., et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 75–82. DOI: 10.3892/ol.2017.7271.
65. Ribera J.M., Morgades M., Montesinos P., et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(7): 1634–43. DOI: 10.1080/10428194.2017.1397661.
66. Gupta S., Wang C., Raetz E.A., et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1897–905. DOI: 10.1200/JCO.19.03024.
52. Baranova O.Yu. Oncaspar for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Klinicheskaya Oncogematologiya.* 2008; 1(3): 227–32. (In Russian).
53. Sasaki K., Jabbour E., Short N.J., et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol.* 2021; 96(6): 650–8. DOI: 10.1002/ajh.26156.
54. Pulte D., Gonds A., Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2009; 113(7): 1408–11. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164863.
55. Shervashidze M.A., Valiev T.T. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncogematologiya.* 2020; 15(3): 12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26. (In Russian).
56. Ram R., Wolach O., Vidal L., et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012; 87(5): 472–8. DOI: 10.1002/ajh.23149.
57. Gökbuget N., Beck J., Brandt K., et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15–35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2013; 122(21): 839. DOI: 10.1182/blood.V122.21.839.839.
58. Boissel N., Auclerc M.F., Lhéritier V., et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003; 21(5): 774–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.053.
59. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W., et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia.* 2004; 18(12): 2032–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403538.
60. Testi A.M., Attarbaschi A., Valsecchi M.G., et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10–14 years as compared with those aged 15–17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Eur J Cancer.* 2019; 122: 61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.004.
61. Roberts K.G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 137–45. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.137.
62. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: Version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. *Nihon Rinsho.* 2003; 61(6): 937–42.
63. Protocol for treatment of children and adult patients with de novo acute lymphoblastic leukemia aged from 1 to 50 years old. URL: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>. (In Russian).
64. Liang J., Shi P., Guo X., et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 75–82. DOI: 10.3892/ol.2017.7271.
65. Ribera J.M., Morgades M., Montesinos P., et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(7): 1634–43. DOI: 10.1080/10428194.2017.1397661.
66. Gupta S., Wang C., Raetz E.A., et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1897–905. DOI: 10.1200/JCO.19.03024.

Информация об авторах

Алешина Ольга Александровна^{*}, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Котова Екатерина Сергеевна, гематолог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Исинова Галина Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rara4v1s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Гришунина Мария Евгеньевна, гематолог, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
e-mail: magrishu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-7128>

Свешникова Юлия Валентиновна, гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга, ГАУ здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: y.sveshnikova@mail.ru; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6371-6792>

Капланов Камил Даниялович, кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением № 11, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: Kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Бондаренко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Зинина Елена Евгеньевна, заведующая клинико-диагностическим (гематологическим) центром, БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; главный внештатный гематолог департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа Югры,
e-mail: elena-zinina@yandex.ru; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

Information about the authors

Olga A. Aleshina^{*}, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemias and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Ekaterina S. Kotova, Hematologist, Department of Oncology and Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Galina A. Isinova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with Hematopoietic Stem Cell and Bone Marrow Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rara4v1s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Maria E. Grishunina, Hematologist, N.A. Semashko Regional Clinical Hospital,
e-mail: magrishu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-7128>

Julia V. Sveshnikova, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Ekaterinburg Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: u.sveshnikova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6371-6792>

Kamil D. Kaplanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hematology Department No 11, S.P. Botkin City Clinical Hospital,
e-mail: Kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Sergey N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with a Course in Pediatric Oncology, named Professor B.V. Afanasyev, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Elena E. Zinina, Head of the Clinical Diagnostic (Hematological) Center, Surgut Regional Clinical Hospital,
e-mail: elena-zinina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

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

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.05.2023

Принята в печать: 19.05.2023

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 02.05.2023

Accepted 19.05.2023

ОЦЕНКА ОТНОСИТЕЛЬНОЙ АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ МУТАЦИЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ИБРУТИНИБУ В ГЕНЕ *ВТК* МЕТОДОМ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПЦР У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Ликольд Е. Б.^{1*}, Бидерман Б. В.¹, Февралева И. С.¹, Северина Н. А.¹, Дмитриева Е. А.², Петренко А. А.^{2,3}, Никитин Е. А.^{2,3}, Сударииков А. Б.¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Ибрутиниб является эффективным препаратом для лечения рецидивирующего, рефрактерного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). У большей части больных ХЛЛ ибрутиниб вызывает стойкие ремиссии, однако у части больных происходит прогрессия заболевания. Рефрактерность к ибрутинибу в большинстве случаев связана с мутацией С481S, что соответствует заменам с.1441T>A и с.1442G>C в гене *ВТК*, однако встречаются и другие варианты мутаций гена в этом положении.

Цель — оценить относительную аллельную нагрузку мутаций устойчивости к ибрутинибу в гене *ВТК* у больных с прогрессией ХЛЛ при помощи разработанной тест-системы на основе аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в режиме реального времени.

Материалы и методы. В исследование был включен материал от 102 больных ХЛЛ: 39 больных ХЛЛ с прогрессией заболевания на фоне терапии ибрутинибом, 24 больных с прогрессией после терапии по протоколам «FCR/FCR-lite», 38 больных ХЛЛ до начала лечения. Группа контроля включала в себя 118 больных неопухолевыми гематологическими заболеваниями.

Результаты. С помощью АС-ПЦР у 20 из 39 больных ХЛЛ с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом была выявлена мутация с.1442G>C. У 2 больных была выявлена мутация с.1442G>T. У 1 больного были обнаружены одновременно две мутации: с.1441T>A и с.1442G>C, у 1 больного — сочетание 3 мутаций: с.1442G>C, с.1442G>T и с.1442G>A. У 15 больных с прогрессией на терапии ибрутинибом мутаций в гене *ВТК* выявлено не было. В группах больных ХЛЛ без предварительного лечения, после режимов «FCR/FCR-lite» и в контрольной группе больных неопухолевыми заболеваниями мутаций в гене *ВТК* выявлено не было.

Заключение. Определена относительная аллельная нагрузка мутаций устойчивости к ибрутинибу в 15-м экзоне гена *ВТК* у больных с прогрессией ХЛЛ с помощью разработанной тест-системы на основе АС-ПЦР в режиме реального времени. У 50 % больных наблюдалась одна мутация, у 5 % — две мутации, у 2,5 % — три мутации в гене *ВТК*. Своевременное выявление мутаций гена *ВТК* до клинического рецидива может быть основанием для изменения тактики лечения. Поскольку клинические проявления устойчивости к ибрутинибу проявляются в среднем через 1–2 года, предлагается проводить мониторинг мутаций и определение относительной аллельной нагрузки каждые 3 месяца у больных ХЛЛ до рецидива при лечении ибрутинибом.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ибрутиниб, *ВТК*, мутации, аллель-специфичная полимеразная цепная реакция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ликольд Е.Б., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Северина Н.А., Дмитриева Е.А., Петренко А.А., Никитин Е.А., Сударииков А.Б. Оценка относительной аллельной нагрузки мутаций устойчивости к ибрутинибу в гене *ВТК* методом аллель-специфичной ПЦР у больных с прогрессией хронического лимфолейкоза. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 182–194. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-182-194>

EVALUATION OF THE RELATIVE ALLELIC LOAD OF MUTATIONS OF RESISTANCE TO IBRUTINIB IN THE *BTK* GENE BY ALLELE-SPECIFIC PCR IN PATIENTS WITH PROGRESSION OF CLL

Likold E. B.^{1*}, Biderman B. V.¹, Fevraleva I. S.¹, Severina N. A.¹, Dmitrieva E. A.², Petrenko A. A.^{2,3}, Nikitin E. A.^{2,3}, Sudarikov A. B.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Currently, Ibrutinib is one of the most effective drugs for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia treatment. In most patients with CLL, ibrutinib causes persistent remissions, but in some patients the disease progresses. Ibrutinib resistance in most cases is associated with the C481S mutation, which corresponds to the c.1441T>A and c.1442G>C substitutions in the *BTK* gene, however, other variants also exist.

Aim — to evaluate variable allele fraction of the *BTK* gene mutations in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia using the in-house allele-specific real-time PCR test.

Materials and methods. The study included material from 102 cases: 39 CLL patients with disease progression on ibrutinib therapy, 24 CLL patients with disease progression on the FCR/FCR-lite protocols, and 38 CLL treatment-naïve patients. The control group included 118 patients with non-neoplastic hematological diseases.

Results. Using in-house using AS-PCR, we detected the c.1442G>C mutation in 20 out of 39 CLL patients with progression on ibrutinib therapy. Mutation c.1442G>T was detected in 2 patients. In a single patient, two mutations were detected simultaneously: c.1441T>A and c.1442G>C. Another single patient had a combination of three mutations: c.1442G>C, c.1442G>T and c.1442G>A. In 15 patients with progression on ibrutinib therapy, mutations in the *BTK* gene were not detected. In treatment-naïve CLL patients, in the group treated with FCR/FCR-lite regimens, and in the control group of patients with non-neoplastic diseases, mutations in the *BTK* gene were not detected.

Conclusion. Variable allele fraction of exon 15 *BTK* gene mutations in the patients with CLL progression was successfully determined using in-house AS-PCR test: 50 % of patients had one mutation, 5 % had two mutations, and 2.5 % had three mutations in the *BTK* gene. Timely detection of these mutations before clinical recurrence may facilitate effective treatment strategy. Since clinical manifestations of ibrutinib resistance appear after an average of 1–2 years, we suggest monitoring *BTK* mutation load every 3 months in patients with CLL before relapse during treatment with ibrutinib.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, *BTK* mutations, Allele-specific polymerase chain reaction

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Likold E.B., Biderman B.V., Fevraleva I.S., Severina N.A., Dmitrieva E.A., Petrenko A.A., Nikitin E.A., Sudarikov A.B. Evaluation of the relative allelic load of mutations of resistance to ibrutinib in the *BTK* gene by allele-specific PCR in patients with progression of CLL. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 182–194. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-182-194>

Введение

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность таргетной терапии [1–8], в частности ибрутинибом, изменившим тактику лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). В настоящее время ибрутиниб является одним из ключевых эффективных препаратов в терапии рецидивирующего, рефрактерного ХЛЛ (Р/Р ХЛЛ), а также в терапии 1-й линии как в монорежиме, так и в комплексе с другими препаратами [9]. У большей части больных ХЛЛ ибрутиниб вызывает стойкие ремиссии: при лечении ибрутинибом в монорежиме ремиссии достигают у 63–88 % больных с Р/Р ХЛЛ и 71–86 % больных ХЛЛ, если ибрутиниб используется в качестве терапии 1-й линии [7, 8, 10, 11], однако у части больных происходит прогрессия заболевания. По данным J.C. Byrd и соавт. [3], в когорте больных Р/Р ХЛЛ, получавших ибрутиниб в качестве монотерапии, частота прогрессирования спустя 30 мес. терапии составила 69 %. Рефрактерность к ибрутинибу в большинстве случаев связана с мутацией С481S, что соответствует заменам с.1441T>A и с.1442G>C в гене *ВТК* [4, 12, 13]. Однако встречаются и другие варианты мутаций гена в этом положении, такие как С481R (с.1441T>C), С481F (с.1442G>T), С481Y (с.1442G>A) [12, 14, 15].

Ибрутиниб необратимо связывается с цистеином в кодоне 481 (Cys481) активного центра тирозинкиназы Брутона (Bruton's tyrosine kinase, ВТК), обеспечивая ингибирование ВТК и последующее блокирование сигналов активации выживания клеток ХЛЛ через путь NF-κB [15–18]. У больных это приводит к высокой частоте клинического ответа и длительной ремиссии. Передача сигналов В-клеточного рецептора (В cell receptor, BCR) имеет огромное значение для нормального развития В-клеток и адаптивного иммунитета. При некоторых В-клеточных лейкозах и лимфомах жизнеспособность и пролиферация опухолевых клеток происходит за счет усиления антиапоптотических сигналов через BCR [13, 19, 20]. Мутации в кодоне С481 приводят к утрате ковалентного взаимодействия ВТК с ибрутинибом, быстрому восстановлению активности фермента и, как следствие, потере контроля над опухолью и развитием прогрессии. Детекция мутаций киназного домена гена *ВТК*, ассоциированных с рефрактерностью к ибрутинибу, чрезвычайно важна для изучения механизма развития резистентности и прогрессии ХЛЛ при лечении ингибиторами ВТК. Своевременное выявление мутаций до клинического рецидива может быть основанием для изменения тактики лечения.

Целью настоящей работы явилась оценка относительной аллельной нагрузки мутаций устойчивости к ибрутинибу в гене *ВТК* у больных с прогрессией ХЛЛ при помощи разработанной тест-системы на ос-

нове аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в режиме реального времени.

Больные и методы

Больные

В исследование был включен материал от 102 больных ХЛЛ: 39 больных с прогрессией ХЛЛ на фоне терапии ибрутинибом (25 мужчин, 14 женщин, медиана возраста — 65 лет), которые получали лечение на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ при наличии показаний по критериям IWCLL 2018 [21]; 24 больных с прогрессией ХЛЛ после терапии по протоколам «FCR/FCR-lite» (15 мужчин, 9 женщин, медиана возраста — 64 года), а также 38 больных ХЛЛ до начала лечения (29 мужчин, 9 женщин, медиана возраста — 62 года), поступивших в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Группа контроля включала в себя 118 больных неопухолевыми гематологическими заболеваниями, кровь которых поступила в лабораторию молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для проведения различных молекулярно-генетических исследований.

У большинства больных с прогрессией ХЛЛ на фоне приема ибрутиниба исследовали образцы периферической крови (34 больных), реже — образцы аспиратов костного мозга (4 больных) и биоптат лимфатического узла (1 больной). Для 30 больных ХЛЛ с прогрессией заболевания на фоне приема ибрутиниба был также доступен для исследования материал, взятый до манифестации рецидива, — в большинстве случаев были исследованы образцы периферической крови (28 больных), реже — аспират костного мозга (1 больной) и биоптат лимфатического узла (1 больной). В контрольной группе исследовали образцы периферической крови. У 29 из 39 больных ХЛЛ с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом была доступна информация о процессе лечения и предшествующей прогрессии терапии.

Определение мутаций в гене *ВТК* методом АС-ПЦР в реальном времени

Выделение геномной ДНК из ядерных клеток крови больных осуществляли с помощью метода солевой экстракции [22]. Для определения мутаций в гене *ВТК* методом АС-ПЦР геномную ДНК амплифицировали в 7 отдельных реакциях с использованием праймеров, специфичных к гену *ВТК* (табл. 1), с помощью ПЦР-системы реального времени «CFX 96 Touch» (Bio-Rad, США) или «Rotor-Gene Q» (Qiagen, США). Для определения наличия или отсутствия мутаций в исследуемых образцах проводили сравнение кривых амплификаций и значений C_t нормального и мутантных аллелей и рассчитывали ΔC_t .

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов для детекции мутаций в гене *BTK* методом АС-ПЦР в реальном времени (w — нормальный аллель, mt — мутантный аллель)

Table 1. Sequences of primers and probes for the detection of mutations in the *BTK* gene by real-time AS-PCR (w — the normal allele, mt — the mutant allele)

Ген/нуклеотид Gene/nucleotide	Прямой праймер 5'-3' Forward primer 5'-3'	Обратный праймер 5'-3' Reverse primer 5'-3'	Проба 5'-3' Probe 5'-3'
<i>BTK</i> w 1441T	CTGAGTACATGGCCAATGGCT	CTGCTACTTCCACCCCATCA	R&G — TGCTAGAGATGTGCAAGGATGTCTGTGAAG — RTQ1
<i>BTK</i> mt 1441A	CTGAGTACATGGCCAATGGCA		
<i>BTK</i> mt 1441C	CTGAGTACATGGCCAATGACC		
<i>BTK</i> w 1442G	CTGAGTACATGGCCAATGGCTG		
<i>BTK</i> mt 1442C	CTGAGTACATGGCCAATGGCTC		
<i>BTK</i> mt 1442A	TGAGTACATGGCCAATGGCAA		
<i>BTK</i> mt 1442T	TGAGTACATGGCCAATGGGTT		

Секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, NGS)

Для валидации результатов, полученных с помощью АС-ПЦР, фрагмент 15-го экзона гена *BTK* амплифицировали с помощью праймеров F (5'-ACTCCTAGGTCAGCCCCCTTC-3') и R (5'-CTGCTACTTCCACCCCATC-3'). Полученный амплификат использовали для приготовления библиотеки секвенирования с помощью наборов «Nextera XT DNA Library Prep» и «Nextera XT Index Kit v2» (Illumina, США) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США) с использованием набора «MiSeq Reagent Micro Kit v2 300-cycles» (Illumina, США). Фильтрация данных, удаление служебных последовательностей, картирование прочтений, поиск и аннотирование вариантов осуществляли при помощи утилит Trimmomatic [23], BWA [24], SAMtools [25], Vardict [26] и Annovar [27].

Секвенирование по методу Сэнгера

В некоторых случаях валидацию результатов, полученных с помощью АС-ПЦР, проводили с помощью секвенирования методом Сэнгера. Для амплификации 15-го экзона гена *BTK* использовали те же праймеры, что и для NGS. Исследование проводили с использованием набора «BigDye Terminator v1.1» (ThermoFisher Scientific, США), согласно инструкции производителя, на генетическом анализаторе «Нанофор 05» (ФГБУН «ИАП РАН», Россия). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения SeqAnalysis 5.3.1. (ThermoFisher Scientific, США).

Результаты

Первоначально АС-ПЦР проводили только на самые распространенные мутации с.1441T>A и с.1442G>C, однако после исследования 15-го экзона гена *BTK* у больных с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом с помощью NGS в тест-систему были добавлены другие варианты мутаций: с.1441T>C, с.1442G>T и с.1442G>A.

Для оценки относительной аллельной нагрузки мутаций методом АС-ПЦР в реальном времени использо-

вали ΔCt для исследуемых образцов, которые в дальнейшем разделили на три группы: образцы с высокой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct -3 \div 3$), с низкой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct 4 \div 7$) и образцы без мутаций ($\Delta Ct > 7$). Полученные отрицательные значения ΔCt означают преобладание мутантного аллеля над нормальным аллелем.

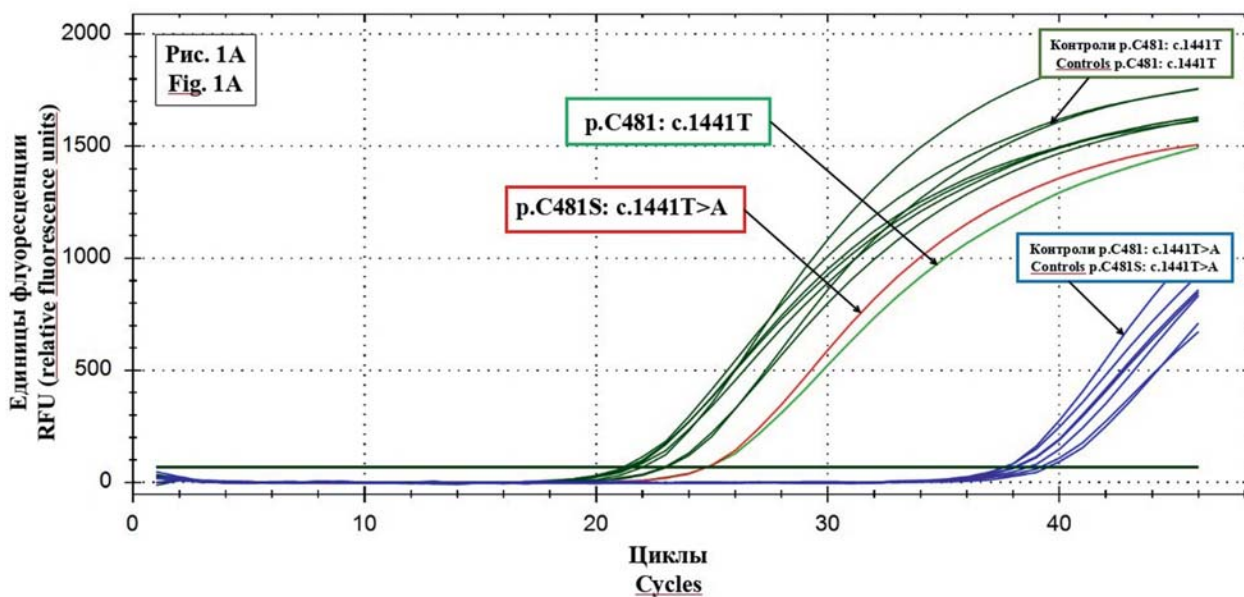
С помощью АС-ПЦР у 17 (43,6 %) больных ХЛЛ с прогрессией при проведении терапии ибрутинибом была выявлена единственная мутация с.1442G>C с высокой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct -3,10 \div 2,11$), а у 3 (7,7 %) больных — та же мутация с низкой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct 4,68 \div 6,83$).

У 1 больного была выявлена единственная мутация с.1442G>T с высокой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct 1,37$) и еще у 1 больного — та же мутация с низкой относительной аллельной нагрузкой ($\Delta Ct 4,68$).

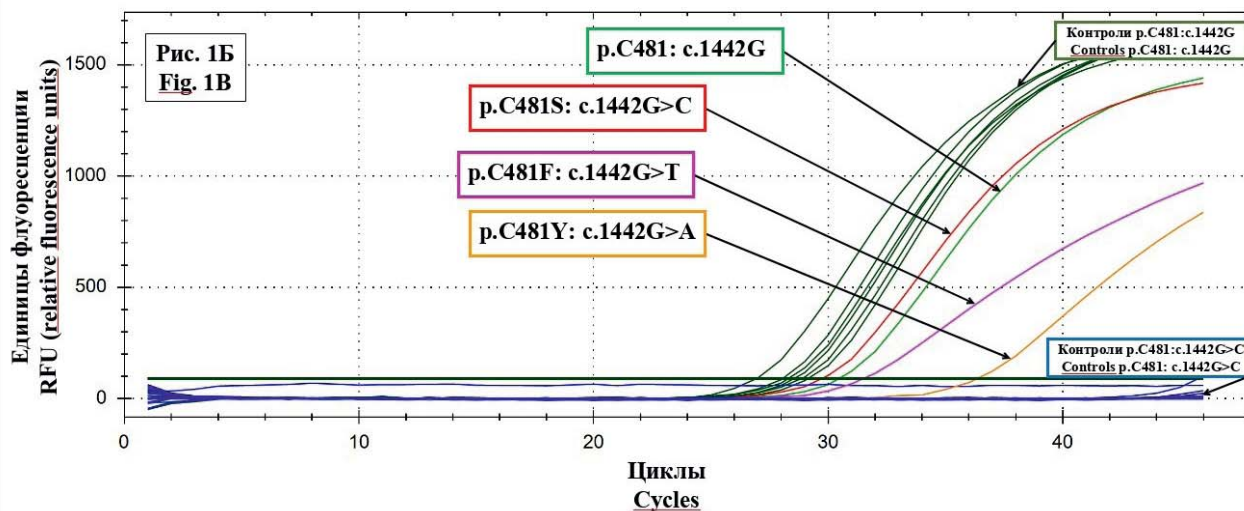
У 1 больного были обнаружены одновременно две мутации с разным уровнем относительной аллельной нагрузки: с.1441T>A ($\Delta Ct -0,06$) и с.1442G>C ($\Delta Ct 4,12$) (рис. 1А). У 1 больного — сочетание трех мутаций с разным уровнем относительной аллельной нагрузки: с.1442G>C ($\Delta Ct 2,67$), с.1442G>T ($\Delta Ct 1,1$) и с.1442G>A ($\Delta Ct 5,9$) (рис. 1Б). Эти данные были подтверждены секвенированием по методу Сэнгера (рис. 2).

У 15 (38,5 %) больных с прогрессией ХЛЛ при проведении терапии ибрутинибом мутаций в гене *BTK* выявлено не было. В группах больных ХЛЛ без предварительного лечения, после режимов «FCR/FCR-lite» и в контрольной группе больных неопухолевыми заболеваниями мутаций в гене *BTK* выявлено не было.

Все образцы больных ХЛЛ, получавших ибрутиниб, дополнительно были исследованы с помощью секвенирования по Сэнгеру и NGS, во всех случаях было подтверждено наличие мутаций. У одного больного из группы с высокой относительной аллельной нагрузкой мутации с.1442G>C (Variant Allele Frequency (VAF) 52 %), вероятно, в результате клональной эволюции добавилась синонимичная мутация p.Cys481: с.1443C>T (VAF 20 %). В таблице 2 показано хорошее соответ-



А / A



Б / B

Рисунок 1. А — кривые амплификации для образцов, исследуемых на мутации гена *BTK* p.C481S: c.1441T>A (c.1441T — кривая амплификации, нормальный аллель; c.1441T>A — кривая амплификации, мутантный аллель); Б — кривые амплификации для образцов, исследуемых на мутации гена *BTK* p.C481S: c.1442G>C, p.C481F: c.1442G>T и p.C481Y: c.1442G>A (c.1442G — кривая амплификации, нормальный аллель; c.1442G>C, c.1442G>T и c.1442G>A — кривые амплификации, мутантные аллели)
Figure 1. А — amplification curves for samples tested for *BTK* p.C481S gene mutation: c.1441T>A (c.1441T — amplification curve, normal allele; c.1441T>A — amplification curve, mutant allele); Б — amplification curves for samples tested for *BTK* gene mutation p.C481S: c.1442G>C, p.C481F: c.1442G>T and p.C481Y: c.1442G>A (c.1442G — amplification curve, normal allele; c.1442G>C, c.1442G>T and c.1442G>A — amplification curves, mutant alleles)

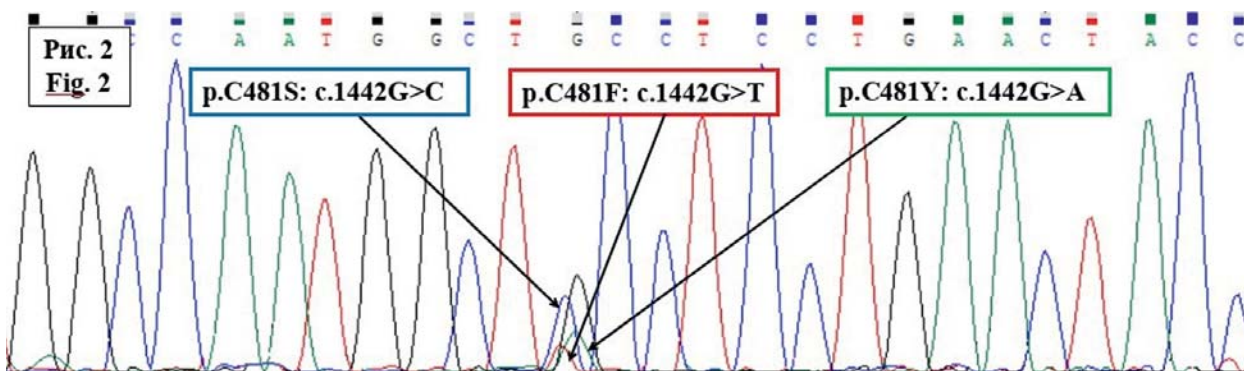


Рисунок 2. Хромотограмма с результатом секвенирования продукта амплификации образца крови больного с сочетанием трех мутаций в гене *BTK*: p.C481S: c.1442G>C, p.C481F: c.1442G>T и p.C481Y: c.1442G>A
Figure 2. Chromatogram showing the result of product sequencing amplification of a blood sample from a patient with a combination of three mutations in the *BTK* gene: p.C481S: c.1442G>C, p.C481F: c.1442G>T and p.C481Y: c.1442G>A

Таблица 2. Определение относительной аллельной нагрузки в гене *BTK* методами АС-ПЦР и NGS у больных с ХЛЛ при лечении ибрутинибом ($\Delta Ct -3 \div 3$ циклов — высокая нагрузка; $4 \div 7$ — низкая; отрицательные значения означают преобладание мутантного аллеля над нормальным)

Table 2. Determination of the relative allelic load in the *BTK* gene by AS-PCR and NGS in patients with CLL treated with ibrutinib ($\Delta Ct -3 \div 3$ cycles — high load; $4 \div 7$ — low; negative values mean the predominance of the mutant allele over the normal one)

№ / No.	Мутация / Mutation	ΔCt	NGS (VAF, %)	№ / No.	Мутация / Mutation	ΔCt	NGS (VAF, %)
1	p.C481S: c.1442G>C	-0,91	62,5	15	p.C481S: c.1442G>C	2,11	25
2	p.C481S: c.1442G>C	5,48	1,31	16	p.C481S: c.1442G>C	2,67	32
3	p.C481S: c.1442G>C	-1,97	64,4		p.C481Y: c.1442G>A	5,9	7
4	p.C481S: c.1442G>C	-0,31	47		p.C481F: c.1442G>T	1,1	17
5	p.C481F: c.1442G>T	0,1	58	17	p.C481S: c.1442G>C	-3,1	95
6	p.C481S: c.1442G>C	5,11	1,3	18	p.C481S: c.1442G>C	-0,85	36
7	p.C481S: c.1442G>C	-0,64	66	19	p.C481S: c.1442G>C	-0,48	52
8	p.C481F: c.1442G>T	6,09	3		p.Cys481: c.1443C>T	-	20
9	p.C481S: c.1442G>C	-0,38	34	20	p.C481S: c.1442G>C	0,44	40
10	p.C481S: c.1442G>C	-0,57	44	21	p.C481S: c.1442G>C	0,2	61
11	p.C481S: c.1442G>C	6,83	1,67	22	p.C481S: c.1442G>C	-0,63	43
12	p.C481S: c.1442G>C	1,5	32	23	p.C481S: c.1442G>C	0,64	36
13	p.C481S: c.1442G>C	1,28	33				
14	p.C481S: c.1441T>A	-0,06	41,7	24	p.C481S: c.1442G>C	-2,96	38
	p.C481S: c.1442G>C	4,12	1,2				

ствие результатов NGS с АС-ПЦР при секвенировании 15-го экзона гена *BTK* у данной группы больных как при выявлении типа мутации, так и при определении их относительной аллельной нагрузки.

Также исследовали доступный первичный материал от 30 больных с рецидивом ХЛЛ, возникшим при лечении ибрутинибом, с помощью АС-ПЦР. У всех больных в первичном материале не было обнаружено исследуемых мутаций в гене *BTK* с помощью АС-ПЦР.

Данные настоящего исследования проведенной терапии у больных ХЛЛ с выявленными мутациями в гене *BTK* приведены в таблице 3. Всем больным было проведено минимум два курса специфической терапии перед прогрессией и последующим приемом ибрутиниба. Детектировали мутации в гене *BTK* после 3–65 мес. терапии ибрутинибом (медиана — 34,3 мес.), что согласуется с данными исследований, приведенных выше [4, 12, 13]. Зависимости времени терапии от типа мутации или относительной аллельной нагрузки не обнаружено.

Обсуждение

Рецидив ХЛЛ у больных при терапии ибрутинибом часто связан с ранней гистологической трансформацией Рихтера — крупноклеточной лимфомой, возникающей на фоне ХЛЛ примерно в первые 15 месяцев лечения. Однако в некоторых случаях возникает приобретенная вторичная резистентность, связанная с возникающими мутациями в генах *BTK* и/или *PLCG2* в процессе лечения ибрутинибом у больных ХЛЛ, ко-

торые изначально хорошо ответили на терапию [4, 12, 28–31]. Существующие исследования мутаций в рецидиве у больных ХЛЛ при терапии ибрутинибом показывают, что прогрессирование заболевания связано с мутациями в генах *BTK* и *PLCG2*, а трансформация Рихтера, вероятно, нет [29]. По данным литературы, примерно у 80 % больных с рецидивом ХЛЛ с резистентностью к ибрутинибу обнаруживаются мутации в генах *BTK* и *PLCG2* [4, 12, 28], а у остальных 20 % больных причина появления резистентности к ибрутинибу до сих пор не изучена [4, 13, 32, 33].

В данном исследовании определили относительную аллельную нагрузку мутаций устойчивости к ибрутинибу в 15-м экзоне гена *BTK* у 39 (61,5 %) больных с прогрессией ХЛЛ, используя разработанную тест-систему на основе АС-ПЦР в режиме реального времени. У 50 % больных наблюдалась одна мутация, у 5 % — две мутации, у 2,5 % — три мутации в гене *BTK*. Полученные данные соответствуют результатам зарубежных исследовательских групп относительно частоты встречаемости мутаций устойчивости к ибрутинибу среди больных с прогрессией ХЛЛ [4, 12]. Результаты настоящего исследования подтверждают представления о возникновении мутаций у больных ХЛЛ в процессе лечения ибрутинибом, а не до приема препарата, поскольку в первичном материале обследованных больных мутаций в гене *BTK* найдено не было [3, 4, 12, 32].

Исследования, проводимые по изучению резистентности к ибрутинибу среди больных с Р/Р ХЛЛ, сви-

Таблица 3. Данные о найденных мутациях, относительной аллельной нагрузке и проводимой терапии у больных ХЛЛ с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом
Table 3. Data on mutations, relative allelic load and ongoing therapy in CLL patients with progression on ibrutinib therapy

№ / No.	Мутация / Mutation	ОАН / RAL	Вся терапия / Therapy	Время, мес. / Time, month
1	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	Лейкеран, 2012. 4 курса R-CVP 01.03.2013 — 01.07.2013, 6 курсов BR 01.11.2013 — 20.04.2014. Ибрутиниб с 30.03.2016. Leukeran, 2012. 4 courses of R-CVP, 01.03.2013 — 01.07.2013, 6 courses of BR 01.11.2013 — 20.04.2014. Ibrutinib since 30.03.2016.	21
2	p.C481S: c.1442G>C	Низкая Low	3 курса FCR без эффекта, 2015. 1 курс R-CHOP без ответа, 2015. Ибрутиниб с 03.11.2015. 3 courses of FCR without response, 2015. 1 course of R-CHOP without response, 2015. Ibrutinib since 03.11.2015.	32
3	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	RCIb, далее 4 курса R 10.05.2011 — 14.10.2011. 3 курса FCR 17.01.2012 — 23.04.2012. iRB с 16.12.2013. RCIb, 4 courses of R 10.05.2011 — 14.10.2011. 3 courses of FCR 17.01.2012 — 23.04.2012. iRB since 16.12.2013.	63
4	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	8 курсов FC 10.11.2007 — 24.06.2008. 6 курсов FC 01.10.2011 — 08.04.2012. 6 курсов BR 05.07.2015 — 12.2015. Ибрутиниб с 31.05.2016. 8 courses of FC 10.11.2007 — 24.06.2008. 6 courses of FC 01.10.2011 — 08.04.2012. 6 courses of BR 05.07.2015 — 12.2015. Ibrutinib since 31.05.2016.	37
5	p.C481F: c.1442G>T	Высокая High	FCR с 28.01.2011. 6 курсов R-CHOP с 27.04.2012. 6 курсов BR с 11.02.2013. Флударабин, 2014–2015. Ритуксимаб, 2015. Ибрутиниб с 23.06.2016. FCR since 28.01.2011. 6 courses of R-CHOP since 27.04.2012. 6 courses of BR since 11.02.2013. Fludarabine, 2014–2015. Rituximab, 2015. Ibrutinib since 23.06.2016.	39
6	p.C481S: c.1442G>C	Низкая Low	1 курс RB 11.10.2017 — 13.10.2017. 2 курса FCR, 2018. Ибрутиниб с 23.08.2019. 1 course of RB 11.10.2017 — 13.10.2017. 2 courses of FCR, 2018. Ibrutinib since 23.08.2019.	3
7	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FC 16.11.2007 — 28.04.2008. 6 курсов FCR 12.04.2012 — 03.09.2012. 6 курсов RB 20.03.2015 — 17.08.2015. Ибрутиниб с 10.05.2016. 4 курса Обинутузумаба 05.09.2019 — 31.10.2019. 6 courses of FC 16.11.2007 — 28.04.2008. 6 courses of FCR 12.04.2012 — 03.09.2012. 6 courses of RB 20.03.2015 — 17.08.2015. Ibrutinib since 10.05.2016. 4 courses of Obinutuzumab 05.09.2019 — 31.10.2019.	17
8	p.C481F: c.1442G>T	Низкая Low	10 курсов FCR 05.05.2014 — 01.03.2015. Ибрутиниб с 19.07.2016. 10 courses of FCR 05.05.2014 — 01.03.2015. Ibrutinib since 19.07.2016.	39
9	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR/FC 01.02.2014 — 01.07.2014. 6 курсов RB 09.06.2015 — 21.12.2015. Ибрутиниб с 23.06.2016. 6 courses of FCR/FC 01.02.2014 — 01.07.2014. 6 courses of RB 09.06.2015 — 21.12.2015. Ibrutinib since 23.06.2016.	40
10	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 03.07.2010 — 03.12.2010. 8 курсов R-CHOP 07.10.2011 — 26.04.2012. 5 курсов R-CHOP 10.12.2013 — 15.05.2014. 9 курсов R-FCP 25.03.2014 — 19.10.2015. Ибрутиниб с 01.03.2017. 6 courses of FCR 03.07.2010 — 03.12.2010. 8 courses of R-CHOP 07.10.2011 — 26.04.2012. 5 courses of R-CHOP 10.12.2013 — 15.05.2014. 9 courses of R-FCP 25.03.2014 — 19.10.2015. Ibrutinib since 01.03.2017.	34
11	p.C481S: c.1442G>C	Низкая Low	Лейкеран 01.10.2017 — 01.10.2018. Ибрутиниб с 07.05.2019. Leukeran 01.10.2017 — 01.10.2018. Ibrutinib since 07.05.2019.	9
12	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 22.10.2008 — 16.03.2009. R-COP/R-CHOP 07.02.2011 — 18.07.2011. 6 курсов FCR-Lite 26.06.2012 — 10.12.2012. 6 курсов RB 23.07.2015 — 11.1.2016. Ибрутиниб с 11.03.2017. 6 courses of FCR 22.10.2008 — 16.03.2009. R-COP/R-CHOP 07.02.2011 — 18.07.2011. 6 courses of FCR-Lite 26.06.2012 — 10.12.2012. 6 courses of RB 23.07.2015 — 11.1.2016. Ibrutinib since 11.03.2017.	34
13	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR с 10.2017. 7 курсов FCR, 2018. 2 курса RB, 2019. Ибрутиниб с 09.2019. 6 courses of FCR since 10.2017. 7 courses of FCR, 2018. 2 courses of RB, 2019. Ibrutinib since 09.2019.	15

Продолжение табл. 3
Table 3. Continuation

№ / No.	Мутация / Mutation	ОАН / RAL	Вся терапия / Therapy	Время, мес. / Time, month
14	p.C481S: c.1441T>A	Высокая High	6 курсов FCR 11.07 — 28.11.17. Ибрутиниб с 26.08.2019. 6 courses of FCR 11.07 — 28.11.17. Ibrutinib since 26.08.2019.	15
	p.C481S: c.1442G>C	Низкая Low		
15	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 01.11.2005 — 01.04.2006. 6 курсов FCR 01.11.2013 — 01.03.2014. 7 курсов RB 06.10.2014 — 01.10.2015. 3 курса преднизолона 01.12.2015 — 01.02.2016. Ибрутиниб с 08.06.2016. 6 courses of FCR 01.11.2005 — 01.04.2006. 6 courses of FCR 01.11.2013 — 01.03.2014. 7 courses of RB 06.10.2014 — 01.10.2015. 3 courses of Prednisolone 01.12.2015 — 01.02.2016. Ibrutinib since 08.06.2016.	54
16	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 01.2009 — 01.07.2009. 4 курса FCR 01.11.2013 — 01.01.2012. Спленэктомия 18.04.2013. 1 курс преднизолона 22.03.2013. 6 курсов RB 05.11.2013 — 04.04.2014. Ибрутиниб с 18.03.2018. 6 courses of FCR 01.2009 — 01.07.2009. 4 courses of FCR 01.11.2013 — 01.01.2012. Splenectomy 18.04.2013. 1 course of Prednisolone 22.03.2013. 6 courses of RB 05.11.2013 — 04.04.2014. Ibrutinib since 18.03.2018.	33
	p.C481Y: c.1442G>A	Низкая Low		
	p.C481F: c.1442G>T	Высокая High		
17	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 01.10.2012 — 01.04.2013. 5 курсов BR 09.06.2017 — 06.09.2017. 1 курс FCR 02.10 — 05.10.2017. Ибрутиниб с 28.08.2018. 6 courses of FCR 01.10.2012 — 01.04.2013. 5 courses of BR 09.06.2017 — 06.09.2017. 1 course of FCR 02.10 — 05.10.2017. Ibrutinib since 28.08.2018.	28
18	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	1 курс эндоксан + дексаметазон 18.03 — 20.03.2016. 12 курсов лейкорана 20.04.2016 — 01.04.2017. 8 курсов R/FC-lite 20.07.2017 — 15.03.2018. Ибрутиниб с 31.07.2018. 1 course of Endoxan + Dexamethasone 18.03 — 20.03.2016. 12 courses of Leukeran 20.04.2016 — 01.04.2017. 8 courses of R/FC-lite 20.07.2017 — 15.03.2018. Ibrutinib since 31.07.2018.	30
19	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	—	-
	p.Cys481: c.1443C>T	Высокая High		
20	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	R-CVP 25.12 — 28.12.2016. FCR 25.01 — 30.03.2017. Ибрутиниб с 12.05.2017. R-CVP 25.12 — 28.12.2016. FCR 25.01 — 30.03.2017. Ibrutinib since 12.05.2017.	43
21	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	3 курса FCR с 15.01.2008. R-кларидрин 15.06.2011. R-кларидрин 06.05.2013. R-дексаметазон 02.01.2014. RB с 06.03.2014. Ибрутиниб с 09.03.2016. 3 courses of FCR с 15.01.2008. R-Cladribine 15.06.2011. R-Cladribine 06.05.2013. R-Dexamethasone 02.01.2014. RB since 06.03.2014. Ibrutinib since 09.03.2016.	62
22	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	2 курса FCR 20.02 — 17.03.2018. Ибрутиниб с 01.06.2018. 2 courses of FCR 20.02 — 17.03.2018. Ibrutinib since 01.06.2018.	47
23	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	4 курса BR. Ибрутиниб с 01.09.2015. 4 courses of BR. Ibrutinib since 01.09.2015.	65
24	p.C481S: c.1442G>C	Высокая High	6 курсов FCR 28.02.2012 — 31.01.2013. 6 курсов RB 18.11.2015 — 13.04.2016. Ибрутиниб с 01.02.2017. 6 courses of FCR 28.02.2012 — 31.01.2013. 6 courses of RB 18.11.2015 — 13.04.2016. Ibrutinib since 01.02.2017.	57

Примечание. ОАН — относительная аллельная нагрузка; время — время терапии ибрутинибом до рецидива.

Note. RAL — relative allelic load; time — time of therapy with ibrutinib before relapse.

детельствуют о важности своевременного выявления мутаций устойчивости в гене *ВТК*. По данным I.E. Ahn и соавт. [12], мутации в гене *ВТК* чаще всего обнаруживают спустя 12–24 месяца терапии. По данным L. Sedlarikova и соавт. [15] и D. Jones и соавт. [34], мутации обнаруживают между вторым и четвертым годами лечения ибрутинибом (медиана — 34,3 мес., $14 \pm 76,8$ мес.).

По данным нескольких групп зарубежных исследователей, мутации в гене *ВТК* возможно детектировать за 9 мес. ($7,6 \pm 11,7$ мес.) [12] или еще раньше — за 15 мес. ($2,9 \pm 15,4$ мес.) до манифестации рецидива у больных с резистентностью к терапии ингибиторами *ВТК* [4]. J.A. Woyach и соавт. предложили мониторинг мутаций устойчивости в гене *ВТК* каждые 3 месяца как необходимую практику для наблюдения течения ХЛЛ у больных при терапии ибрутинибом [4].

Согласно результатам зарубежных исследователей, почти у половины больных, у которых наблюдается прогрессия ХЛЛ, при лечении ибрутинибом, имеются мутации гена *ВТК* с низкой аллельной нагрузкой ($ВAF < 10\%$) [4, 12], однако механизм возникновения резистентности в случае низкой аллельной нагрузки еще не выяснен. По данным J.A. Woyach и соавт. [4], будущей резистентности предшествует длительный период бессимптомной клональной экспансии, которая имеет решающее значение в возможности предупреждения рецидива у больных ХЛЛ с помощью альтернативных методов лечения. Кроме того, J.A. Woyach и соавт. сообщили о наличии у большинства больных мутаций, связанных с резистентностью к ибрутинибу, только в лимфатических узлах, при том, что в образцах периферической крови данной мутации найдено не было [4]. Чрезвычайно важно подбирать материал для определения мутаций устойчивости, так как отрицательный результат в периферической крови не свидетельствует о том, что у больного нет субклона с мутацией устойчивости к ибрутинибу в других органах. Для больных с прогрессией ХЛЛ при проведении терапии ибрутинибом, у которых наблюдается низкая относительная аллельная нагрузка, по результатам настоящего исследования ($\Delta Ct 4 \div 7$), предлагается использовать материал аспирата костного мозга или биоптата лимфатического узла [4]. Также рекомендуется мониторинг мутаций устойчивости в гене *ВТК* каждые 3 месяца как необходимый анализ в практике наблюдения больных ХЛЛ при терапии ибрутинибом [4].

Мутации в кодоне Cys481 гена *ВТК* с высоким уровнем относительной аллельной нагрузки, вероятно,

связаны с особой устойчивостью к ибрутинибу и прогрессией ХЛЛ. Существуют альтернативные механизмы устойчивости к ингибиторам *ВТК*. В настоящее время продолжают исследования мутаций в других доменах гена *ВТК*, которые могут участвовать в формировании резистентности к ибрутинибу у больных с Р/Р ХЛЛ, и их влияние на прогрессию заболевания, например, мутации T316A в SH2-домене, T474I/S и L528W — в киназном домене гена *ВТК* [15, 32, 35]. S. Sharma и соавт. [35] сообщают, что клетки ХЛЛ, несущие мутацию *ВТК* T316A, проявляют устойчивость к ибрутинибу в той же степени, что и клетки ХЛЛ с мутацией *ВТК* C481S.

Описанные в литературе множественные мутации гена *PLCG2*, такие как R665W, S707F/P/Y, L845F, A708P, P664S/L, могут обеспечивать постоянную активацию сигнального пути BCR, несмотря на ингибирование *ВТК*, влияя тем самым на жизнеспособность опухолевых клеток в обход *ВТК* [12, 14, 15, 36]. Эти данные подтверждают наличие альтернативных механизмов устойчивости к ингибиторам *ВТК*. На сегодняшний день описаны мишени, которые могут способствовать резистентности к ибрутинибу и прогрессии ХЛЛ. К ним относятся мутации в генах *TP53*, *SF3B1*, *PCLLO*, *EP500*, *MLL2* и *EIF2A* [28, 32, 36], а также перестройки гена *BCL6*, аномалии гена *MYC*, делеции — del(17p), del(8p), комплексный кариотип и многие другие факторы [1, 32]. Дальнейшие исследования и своевременное определение мутаций в генах *ВТК*, *PLCG2* и других потенциальных биомаркеров будущих рецидивов ХЛЛ позволит изменить тактику лечения больных.

Таким образом, рецидивы у больных с прогрессией ХЛЛ при проведении терапии ибрутинибом представляют собой все более частую проблему. Разработана тест-система на основе АС-ПЦР в режиме реального времени по определению относительной аллельной нагрузки мутаций устойчивости к ибрутинибу в гене *ВТК* у больных с прогрессией ХЛЛ, а именно: с.1441T>A, с.1441T>C, с.1442G>C, с.1442G>T и с.1442G>A. В перспективе планируется использование данного подхода для оценки роли мутаций *ВТК* с низкой нагрузкой в патогенезе рецидива у больных ХЛЛ при терапии ингибиторами *ВТК*. Мониторинг мутаций и определение относительной аллельной нагрузки каждые 3 месяца у больных с ХЛЛ до рецидива при лечении ибрутинибом позволит получить больше информации о времени появления мутаций и значительно улучшить терапию данного заболевания.

Литература

1. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369(1): 32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
2. O'Brien S., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multi-centre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 48–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
3. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015; 125(16): 2497–506. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038.
4. Woyach J.A., Ruppert A.S., Guinn D., et al. BTK^{C481S}-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(13): 1437–43. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.2282.
5. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
6. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2425–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
7. Barr P.M., Robak T., Owen C., et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018; 103(9): 1502–10. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328.
8. McDermott J., Jimeno A. Ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2014; 50(4): 291–300. DOI: 10.1358/dot.2014.50.4.2133570.
9. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22(3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.
10. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1353–63. DOI: 10.1002/ajh.25638.
11. Thompson P.A., Burger J.A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27(1): 31–42. DOI: 10.1080/13543784.2018.1404027.
12. Ahn I.E., Underbayev C., Albitar A., et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017; 129(11): 1469–79. DOI: 10.1182/blood-2016-06-719294.
13. Woyach J.A., Bojnik E., Ruppert A.S., et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2014; 123(8): 1207–13. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515361.
14. Albitar A., Ma W., DeDios I., et al. Using high-sensitivity sequencing for the detection of mutations in *BTK* and *PLCY2* genes in cellular and cell-free DNA and correlation with progression in patients treated with BTK inhibitors. *Oncotarget.* 2017; 8(11): 17936–44. DOI: 10.18632/oncotarget.15316.
15. Sedlarikova L., Petrackova A., Papajik T., et al. Resistance-associated mutations in chronic lymphocytic leukemia patients treated with novel agents. *Front Oncol.* 2020; 10: 894. DOI: 10.3389/fonc.2020.00894.
16. Herman S.E., Gordon A.L., Hertlein E., et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 2011; 117(23): 6287–96. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484.
17. Ponader S., Chen S.S., Buggy J.J., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue

References

1. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369(1): 32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
2. O'Brien S., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multi-centre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 48–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
3. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015; 125(16): 2497–506. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038.
4. Woyach J.A., Ruppert A.S., Guinn D., et al. BTK^{C481S}-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(13): 1437–43. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.2282.
5. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
6. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2425–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
7. Barr P.M., Robak T., Owen C., et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018; 103(9): 1502–10. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328..
8. McDermott J., Jimeno A. Ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2014; 50(4): 291–300. DOI: 10.1358/dot.2014.50.4.2133570.
9. Nikitin E.A., Byalik T.E., Zaritskii A.Yu., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya Onkologiya.* 2020; 22(3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3. (In Russian).
10. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1353–63. DOI: 10.1002/ajh.25638.
11. Thompson P.A., Burger J.A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27(1): 31–42. DOI: 10.1080/13543784.2018.1404027.
12. Ahn I.E., Underbayev C., Albitar A., et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017; 129(11): 1469–79. DOI: 10.1182/blood-2016-06-719294.
13. Woyach J.A., Bojnik E., Ruppert A.S., et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2014; 123(8): 1207–13. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515361.
14. Albitar A., Ma W., DeDios I., et al. Using high-sensitivity sequencing for the detection of mutations in *BTK* and *PLCY2* genes in cellular and cell-free DNA and correlation with progression in patients treated with BTK inhibitors. *Oncotarget.* 2017; 8(11): 17936–44. DOI: 10.18632/oncotarget.15316.
15. Sedlarikova L., Petrackova A., Papajik T., et al. Resistance-associated mutations in chronic lymphocytic leukemia patients treated with novel agents. *Front Oncol.* 2020; 10: 894. DOI: 10.3389/fonc.2020.00894.
16. Herman S.E., Gordon A.L., Hertlein E., et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 2011; 117(23): 6287–96. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484.
17. Ponader S., Chen S.S., Buggy J.J., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue

homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012; 119(5): 1182–9. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386417.

18. Herman S.E., Mustafa R.Z., Gyamfi J.A., et al. Ibrutinib inhibits BCR and NF- κ B signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. *Blood*. 2014; 123(21): 3286–95. DOI: 10.1182/blood-2014-02-548610.

19. Burger J.A., Wiestner A. Targeting B cell receptor signaling in cancer: Preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(3): 148–67. DOI: 10.1038/nrc.2017.121.

20. Alu A., Lei H., Han X., et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1): 138. DOI: 10.1186/s13045-022-01353-w.

21. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.

22. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16(3): 1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215.

23. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina Sequence Data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.

24. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.

25. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al.; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.

26. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: A novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.

27. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.

28. Woyach J.A., Furman R.R., Liu T.M., et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014; 370(24): 2286–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029.

29. Maddocks K.J., Ruppert A.S., Lozanski G., et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol*. 2015; 1(1): 80–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.218.

30. Kaur V., Swami A. Ibrutinib in CLL: A focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann Hematol*. 2017; 96(7): 1175–84. DOI: 10.1007/s00277-017-2973-2.

31. Puła B., Gołos A., Górniak P., Jamrozik K. Overcoming ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(12): 1834. DOI: 10.3390/cancers11121834.

32. Kadri S., Lee J., Fitzpatrick C., et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv*. 2017; 1(12): 715–27. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003632.

33. Burger J.A., Landau D.A., Taylor-Weiner A., et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun*. 2016; 7: 11589. DOI: 10.1038/ncomms11589.

34. Jones D., Woyach J.A., Zhao W., et al. PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1645–7. DOI: 10.1038/leu.2017.110.

35. Sharma S., Galanina N., Guo A., et al. Identification of a structurally novel BTK mutation that drives ibrutinib resistance in CLL. *Oncotarget*. 2016; 7(42): 68833–41. DOI: 10.18632/oncotarget.11932.

homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012; 119(5): 1182–9. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386417.

18. Herman S.E., Mustafa R.Z., Gyamfi J.A., et al. Ibrutinib inhibits BCR and NF- κ B signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. *Blood*. 2014; 123(21): 3286–95. DOI: 10.1182/blood-2014-02-548610.

19. Burger J.A., Wiestner A. Targeting B cell receptor signaling in cancer: Preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(3): 148–67. DOI: 10.1038/nrc.2017.121.

20. Alu A., Lei H., Han X., et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1): 138. DOI: 10.1186/s13045-022-01353-w.

21. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.

22. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16(3): 1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215.

23. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina Sequence Data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.

24. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.

25. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al.; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.

26. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: A novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.

27. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.

28. Woyach J.A., Furman R.R., Liu T.M., et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014; 370(24): 2286–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029.

29. Maddocks K.J., Ruppert A.S., Lozanski G., et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol*. 2015; 1(1): 80–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.218.

30. Kaur V., Swami A. Ibrutinib in CLL: A focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann Hematol*. 2017; 96(7): 1175–84. DOI: 10.1007/s00277-017-2973-2.

31. Puła B., Gołos A., Górniak P., Jamrozik K. Overcoming ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(12): 1834. DOI: 10.3390/cancers11121834.

32. Kadri S., Lee J., Fitzpatrick C., et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv*. 2017; 1(12): 715–27. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003632.

33. Burger J.A., Landau D.A., Taylor-Weiner A., et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun*. 2016; 7: 11589. DOI: 10.1038/ncomms11589.

34. Jones D., Woyach J.A., Zhao W., et al. PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1645–7. DOI: 10.1038/leu.2017.110.

35. Sharma S., Galanina N., Guo A., et al. Identification of a structurally novel BTK mutation that drives ibrutinib resistance in CLL. *Oncotarget*. 2016; 7(42): 68833–41. DOI: 10.18632/oncotarget.11932.

36. Liu T.M., Woyach J.A., Zhong Y., et al. Hypermorphic mutation of phospholipase C, $\gamma 2$ acquired in ibrutinib-resistant CLL confers BTK independency upon B-cell receptor activation. *Blood*. 2015; 126(1): 61–8. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626846.

Информация об авторах

Ликольд Екатерина Борисовна*, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ekaterina_likold@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6608>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Февралева Ирина Серафимовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina_fevraleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8763-246X>

Северина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: siverinka@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Дмитриева Елена Александровна, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: elenohka201@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Петренко Андрей Анатольевич, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

36. Liu T.M., Woyach J.A., Zhong Y., et al. Hypermorphic mutation of phospholipase C, $\gamma 2$ acquired in ibrutinib-resistant CLL confers BTK independency upon B-cell receptor activation. *Blood*. 2015; 126(1): 61–8. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626846.

Information about the authors

Ekaterina B. Likold*, Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ekaterina_likold@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6608>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Irina S. Fevrалева, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: irina_fevraleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8763-246X>

Nataliya A. Severina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: siverinka@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Elena A. Dmitrieva, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital,
e-mail: elenohka201@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Andrii A. Petrenko, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital; Postgraduate, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

Никитин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Касирского и А.И. Воробьева, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.09.2022

Принята в печать: 20.03.2023

Eugene A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the City Hematological Center, Botkin City Clinical Hospital; Head of the Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: Eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*** Corresponding author**

Received 20.09.2022

Accepted 20.03.2023

ХРАНЕНИЕ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ

Рожков Е. В.^{1*}, Кожемяко О. В.¹, Рожкова Н. С.¹, Курманова О. В.¹, Давидович М. А.¹, Похабов Д. С.², Мадзаев С. Р.²

¹ КГБУЗ «Краевая станция переливания крови», 680020, Хабаровск, Россия

² ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Для повышения инфекционной безопасности компонентов крови применяют методы инактивации патогенов (ИП) в донорском контейнере. В России одобрены две технологии инактивации патогенов в концентратах тромбоцитов: «Интерсепт» (амотосален и ультрафиолет спектра А) и «Мирасол» (рибофлавин и ультрафиолет).

Цель — изучить параметры качества хранящихся патогенредуцированных концентратов тромбоцитов.

Материалы и методы. Концентраты тромбоцитов, полученные методом автоматического тромбоцитафереза и ресуспендированные в плазме, подвергали ИП и отбирали образцы для исследования в первые сутки хранения до и после ИП, а также на 3-и и 5-е сутки хранения. Объем дозы и количество клеток определяли в 60 образцах: в 30 образцах, обработанных по технологии «Интерсепт», и в 30 образцах, обработанных по технологии «Мирасол». Исследование pH выполнили в 46 концентратах тромбоцитов, обработанных по технологии «Интерсепт», и 38 контейнерах — по технологии «Мирасол». Учитывали характеристики доноров (пол, возраст, рост, массу, количество донаций в анамнезе).

Результаты. В сравниваемых группах не выявлено отличий по полу доноров, их донорскому стажу, антропометрическим и гематологическим показателям. Количество тромбоцитов в течение 3 сут. в обеих группах не отличалось как от исходного, так и между группами. На 5-е сутки количество тромбоцитов, обработанных по технологии «Интерсепт», оставалось неизменным, а количество тромбоцитов, обработанных по технологии «Мирасол», значительно уменьшалось как по сравнению с исходным показателем ($425,2 \pm 31,0 \times 10^9$ и $519,6 \pm 31,2 \times 10^9$ соответственно, $p < 0,001$), так и относительно количества тромбоцитов из группы «Интерсепт» ($425,2 \pm 31,0 \times 10^9$ против $501,9 \pm 32,8 \times 10^9$ соответственно, $p < 0,001$). В процессе хранения концентратов тромбоцитов внутренняя среда контейнеров менялась в кислую сторону, причем на 5-е сутки pH тромбоцитов в группе «Мирасол» было значительно кислее, чем в группе «Интерсепт» ($6,51 \pm 0,15$ против $6,93 \pm 0,15$ соответственно, $p < 0,05$).

Заключение. На 5-е сутки хранения в тромбоцитах, подвергнутых ИП по технологии «Мирасол», значительно уменьшалось количество клеток и pH по сравнению с тромбоцитами, обработанными по технологии «Интерсепт».

Ключевые слова: заготовка крови, аферез, тромбоциты, инактивация патогенов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Рожкова Н.С., Курманова О.В., Давидович М.А., Похабов Д.С., Мадзаев С.Р. Хранение патогенредуцированных тромбоцитов. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2):195–201. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-195-201>

STORAGE OF PATHOGEN-REDUCED PLATELETS

Rozhkov E. V.^{1*}, Kozhemiako O. V.¹, Rozhkova N. S.¹, Kurmanova O. V.¹, Davidovich M. A.¹, Pokhabov D. S.², Madzaev S. R.²

¹ Regional Blood Transfusion Station, 680020, Khabarovsk, Russian Federation

² Pirogov National Medical and Surgical Center, 105203, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. To improve the infectious safety of blood products, methods of pathogen inactivation in the donor container are used. Two technologies for pathogen inactivation in platelet concentrates have been approved in Russia: Intercept (amotosalen and ultraviolet A) and Mirasol (riboflavin and ultraviolet).

Aim — to study the quality parameters of stored pathogen-reduced platelet concentrates.

Materials and methods. The platelet concentrate obtained by automatic plateletpheresis and resuspended in plasma was subjected to pathogen inactivation (PI), and samples were taken for research on the first day of storage before and after PI, as well as on the third and fifth days of storage. The volume of the dose and the number of cells were determined in 60 samples: 30 each, which underwent PI using the Intercept and Mirasol methods. The study of the pH level was performed in 46 platelet concentrates treated with Intercept and 38 containers treated with Mirasol. The characteristics of donors were also taken into account: gender, age, height, weight, and number of donations. The results were evaluated by descriptive statistics and analysis at a significance level of $p < 0.05$.

Results. In the compared groups, there were no differences in the gender of donors, their donor experience, and anthropometric and hematological parameters. The number of platelets within 3 days in both groups did not differ both from the initial one and between the groups. On day 5, the number of Intercept platelets remained unchanged, and the number of Mirasol platelets significantly decreased both compared with the baseline ($425.2 \pm 31.0 \times 10^9$ vs. $519.6 \pm 31.2 \times 10^9$, respectively, $p < 0.001$) and relative to Intercept platelets ($425.2 \pm 31.0 \times 10^9$ vs. $501.9 \pm 32.8 \times 10^9$, respectively, $p < 0.001$). During the storage of platelet concentrates, the internal environment of the containers changed to the acidic side, and on day 5, the pH of Mirasol platelets was significantly more acidic than in the comparison group (6.51 ± 0.15 vs. 6.93 ± 0.15 , respectively, $p < 0.05$).

Conclusion. It was found that on day 5 of storage of Mirasol-platelets, the number of cells and pH significantly decreased compared to Intercept-platelets.

Keywords: blood collection, apheresis, platelets, pathogen inactivation

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Rozhkov E.V., Kozhemyako O.V., Rozhkova N.S., Kurmanova O.V., Davidovich M.A., Pokhabov D.S., Madzaev S.R. Storage of pathogen-reduced platelets. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 195–201. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-195-201>

Введение

Переливание донорских тромбоцитов — неотъемлемая составляющая современной специализированной помощи. Потребление тромбоцитов России увеличилось с 120 110 доз в 1999 г. до 1 072 830 доз в 2020 г. [1, 2]. Для повышения инфекционной безопасности компонентов крови применяют методы инактивации патогенов (ИП) в донорском контейнере. В России

одобрены две технологии ИП в концентратах тромбоцитов: система «Интерсепт», при которой проводится обработка концентратов тромбоцитов амotosаленом и облучение их ультрафиолетом (УФ) спектра А (Cerus, США), и система «Мирасол», при которой проводится обработка концентратов тромбоцитов рибофлавином и УФ-облучение (TerumoBCT, Япония).

В отношении патогенредуцированных концентратов тромбоцитов, полученных методом афереза, регламентированы следующие параметры: объем (не менее 40 мл на 60×10^9 тромбоцитов), содержание тромбоцитов (не менее 200×10^9 в одной дозе), pH в условиях хранения при температуре $+22^\circ\text{C}$ в конце срока годности не менее 6,4. Показано, что проведение редукции патогенов амотосаленом и ультрафиолетом А не влияло на потребление глюкозы и содержание цитрата, ускоряло накопление лактата и снижало pH среды хранения концентратов донорских тромбоцитов [3]. В нескольких исследованиях *in vitro* было показано, что редукция патогенов рибофлавином и ультрафиолетом вызывала изменения формы тромбоцитов, гиперактивацию, базальную дегрануляцию и усиление окислительного повреждения во время хранения [4].

Цель работы — изучить параметры качества хранящихся патогенредуцированных концентратов тромбоцитов.

Материалы и методы

Концентраты тромбоцитов, полученные методом автоматического тромбоцитафереза на аппаратах «Trima Accel» (TerumoBCT, США), «MCS+» (Haemonetics, США) и ресуспендированные в плазме, подвергали ИП и отбирали образцы для исследования в первые сутки хранения до и после ИП, а также на 3-и и 5-е сутки хранения. Образцы проб концентратов тромбоцитов забирали в стерильных условиях с ис-

пользованием устройства для стерильного запаивания трубок пластиковых гемоконтейнеров «TSCD-II» (TerumoBCT, США). Объем дозы и количество клеток определяли в 60 образцах: в 30 образцах, обработанных по технологии «Интерсепт», и в 30 образцах, обработанных по технологии «Мирасол». Подсчет количества тромбоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Drew D3» (Drew Scientific, Великобритания). Исследование pH выполняли на аппарате «PortLab pH102» (PortLab Int., Великобритания) в 46 концентратах тромбоцитов, обработанных с помощью системы «Интерсепт», и 38 контейнерах, обработанных с помощью системы «Мирасол». Учитывали характеристики доноров: пол, возраст, рост, массу тела, количество донаций в анамнезе.

Статистический анализ. Результаты оценивали методами описательной статистики и анализа при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В сравниваемых группах не выявлено отличий по полу доноров, их донорскому стажу, антропометрическим и гематологическим показателям (табл. 1).

Исходный объем концентрата тромбоцитов в группе «Мирасол» был значимо на 17 мл меньше, чем в группе «Интерсепт» (табл. 2). Процедура «Интерсепт» предполагала сорбцию амотосалена и не влияла на объем концентрата тромбоцитов. Процедура «Мирасол»

Таблица 1. Характеристики доноров

Table 1. Donor characteristics

Показатель / Parameter	Интерсепт / Intercept	Мирасол / Mirasol
Женщины, n (%) / Women, n (%)	6 (20)	8 (27)
Рост, см / Height, cm	176,3 ± 2,4	178,5 ± 3,3
Масса тела, кг / Body mass, kg	83,3 ± 3,8	83,9 ± 4,9
Количество цитаферезов, n / Cytapheresis quantity, n	33,0 ± 14,2	32,6 ± 14,8
Концентрация гемоглобина, г/л / Hemoglobin concentration, g/L	138,1 ± 7,8	140,3 ± 8,0
Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelet count, $10^9/\text{L}$	220,7 ± 12,2	223,2 ± 11,8

Таблица 2. Характеристики гемоконтейнера

Table 2. Blood bag characteristics

Показатель / Parameter	Интерсепт / Intercept	Мирасол / Mirasol
Объем до ИП, мл Volume before PI, mL	376,3 ± 9,2	359,3 ± 3,6
Объем после ИП, мл Volume after PI, mL	366,3 ± 9,2	394,3 ± 3,4
Количество тромбоцитов до ИП, $\times 10^9$ Platelets count before PI, 10^9	538,4 ± 29,5	519,6 ± 31,2
Количество тромбоцитов после ИП, $\times 10^9$ Platelet count after PI, 10^9	511,2 ± 32,8	510,1 ± 28,0
Количество тромбоцитов на 3-и сут., $\times 10^9$ Platelet count on day 3, 10^9	506,8 ± 35,8	496,7 ± 21,9
Количество тромбоцитов на 5-е сут., $\times 10^9$ Platelet count on day 5, 10^9	501,9 ± 32,8	425,2 ± 31,0* **

Примечание. ИП — инактивация патогенов; * — $p < 0,05$ между группами; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до ИП.

Note: PI — pathogen inactivation; * — $p < 0.05$ between the groups; ** — $p < 0.001$ in comparison with platelet count before PI.

Таблица 3. Изменение pH в хранящихся концентратах тромбоцитов
Table 3. pH change in stored platelet concentrates

Показатель / Parameter	pH в концентрате / pH in the concentrate	
	Группа «Интерсепт» / Intercept Group	Группа «Мирасол» / Mirasol Group
До ИП / Before PI	7,39 ± 0,03	7,43 ± 0,04
1-е сутки / Day 1	7,23 ± 0,05	7,32 ± 0,07*
3-и сутки / Day 3	7,23 ± 0,09	7,14 ± 0,04
5-е сутки / Day 5	6,93 ± 0,15	6,51 ± 0,15*

Примечание. ИП — инаktivация патогенов; * — $p < 0,05$ между группами.

Note: PI — pathogen inactivation; * — $p < 0.05$ between the groups.

сорбции рибофлавина не предусматривала и сопровождалась значимым ($p < 0,001$) увеличением объема содержимого контейнера, в среднем, на 35 мл. Количество тромбоцитов в течение 3 сут. в обеих группах не отличалось как от исходных значений, так и между группами. На 5-е сутки количество тромбоцитов в группе «Интерсепт» оставалось неизменным, а количество тромбоцитов в группе «Мирасол» значительно уменьшалось как по сравнению с исходным показателем ($p < 0,001$), так и относительно количества тромбоцитов в группе «Интерсепт» (табл. 2).

В процессе хранения концентратов тромбоцитов внутренняя среда контейнеров менялась в кислую сторону, причем на 5-е сутки показатель pH тромбоцитов в группе «Мирасол» был значимо ниже, чем в группе «Интерсепт» (табл. 3). Доля концентратов тромбоцитов со значением pH менее 6,4 на 5-е сутки хранения составила 15,2 % (7 из 46 доз) в группе «Интерсепт» и 42,1 % (16 из 38 доз) — в группе «Мирасол» (отношение шансов — 4,05; 95%-ный доверительный интервал: 1,45–11,36; $\chi^2 = 7,57$; $p < 0,01$).

Обсуждение

Повреждение тромбоцитов при хранении обуславливает небольшой (5–7 суток) срок годности этого лабильного компонента донорской крови. Российские нормативы не предусматривают необходимости контроля стерильности патогенредуцированных концентратов тромбоцитов. Тем не менее, показано, что к концу срока годности риск бактериального роста существует, в первую очередь, при применении

системы «Мирасол» [5]. В настоящем исследовании установлено, что на 5-е сутки хранения концентратов тромбоцитов, обработанных с помощью системы «Мирасол», значимо уменьшаются количество клеток и pH среды по сравнению с концентратами тромбоцитов, обработанных с помощью системы «Интерсепт».

Выдача тромбоцитов в лечебные учреждения происходит по принципу «сперва — заготовленные ранее» [6]. При необходимости экстренной выдачи концентрата тромбоцитов методом выбора является ИП с помощью системы «Мирасол» ввиду возможности применения инаktivированного компонента крови «день в день», безопасных значений pH и отсутствия влияния на количество клеток данного метода обработки на начальных сроках хранения. При плановом характере трансфузионной помощи следует отдавать предпочтение ИП с помощью системы «Интерсепт», при использовании которой отсутствует значительное уменьшение количества клеток на протяжении всего срока хранения, а также ниже риск бактериальной контаминации и выше pH.

Срок годности патогенредуцированных концентратов тромбоцитов в добавочном растворе может быть увеличен до 7 сут. Полученные данные об изменении pH на 5-е сутки с использованием разных методов ИП обуславливают необходимость провести подобное исследование для концентратов клеток, хранящихся в течение 7 сут., и на основании полученных результатов сформулировать рекомендации по изменению сроков годности патогенредуцированных концентратов тромбоцитов в зависимости от технологии ИП.

Литература

1. Хамитов Р.Г., Гаврилей А.В., Дрозжина И.Е. и др. Трудности внедрения пулированных тромбоцитов. Тромбоз, гемостаз и реология. 2022; 4: 22–9. DOI: 10.25555/THR.2022.4.1037.
2. Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С. и др. Характеристики основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016–2020 годах. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 388–97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
3. Азимова М.Х., Галстян Г.М., Гапонова Т.В. и др. Биохимические параметры концентратов донорских тромбоцитов при хранении после проведения инаktivации патогенов с помощью технологии амтосален + ультрафиолетовое облучение спектра А in vitro. Гематология и трансфузиология. 2017; 62(1): 37–40. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-37-40.

References

1. Hamitov R.G., Gavrilaj A.V., Drozhzhina I.E., et al. Difficulties in introducing pooled platelets. Tromboz, Gemostaz i Reologiya. 2022; 4: 22–9. DOI: 10.25555/THR.2022.4.1037. (In Russian).
2. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tihomirov D.S., et al. Characteristics of the main trends in the work of the blood service of the Russian Federation in 2016–2020. Gematologiya i transfuziologiya. 2022; 67(3): 388–97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397. (In Russian).
3. Azimova M.H., Galstjan G.M., Gaponova T.V., et al. Biochemical parameters of donor platelet concentrates during storage after pathogen inactivation using amotosalen technology + ultraviolet irradiation of spectrum A in vitro. Gematologiya i transfuziologiya. 2017; 62(1): 37–40. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-37-40. (In Russian).

4. Salunkhe V., De Cuyper I.M., Papadopoulos P., et al. A comprehensive proteomics study on platelet concentrates: Platelet proteome, storage time and Mirasol pathogen reduction technology. *Platelets*. 2019; 30(3): 368–79. DOI: 10.1080/09537104.2018.1447658.
5. McDonald C.P., Bearne J., Aplin K., Sawicka D. Assessing the inactivation capabilities of two commercially available platelet component pathogen inactivation systems: Effectiveness at end of shelf life. *Vox Sang*. 2021; 116(4): 416–24. DOI: 10.1111/vox.13040.
6. Зарубин М.В., Губанова М.Н., Гапонова Т.В. и др. Обеспечение эффективности и безопасности переливания тромбоцитов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016; 11(3): 118–25.

Информация об авторах

Рожков Евгений Валерьевич*, исполняющий обязанности заведующего, отдел заготовки донорской крови и компонентов, включая группу долгосрочного хранения, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»,
e-mail: evgeniy.rozhkov.90@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8467-3645>

Кожемяко Оксана Валерьевна, главный врач, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»,
e-mail: kspk-27@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0153-3982>

Рожкова Наталья Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, отдел контроля безопасности донорской крови и компонентов, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»,
e-mail: natalya_petrenko@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5705-9366>

Курманова Ольга Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики, отдел лабораторной диагностики, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»,
e-mail: margos_1988@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5582-8381>

Давидович Майя Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, отдел лабораторной диагностики, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»,
e-mail: maiya.davidovich@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2793-7715>

Похабов Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови, Института усовершенствования врачей, ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: doctor01@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5895-5043>

4. Salunkhe V., De Cuyper I.M., Papadopoulos P., et al. A comprehensive proteomics study on platelet concentrates: Platelet proteome, storage time and Mirasol pathogen reduction technology. *Platelets*. 2019; 30(3): 368–79. DOI: 10.1080/09537104.2018.1447658.
5. McDonald C.P., Bearne J., Aplin K., Sawicka D. Assessing the inactivation capabilities of two commercially available platelet component pathogen inactivation systems: Effectiveness at end of shelf life. *Vox Sang*. 2021; 116(4): 416–24. DOI: 10.1111/vox.13040.
6. Zarubin M.V., Gubanov M.N., Gaponov T.V., et al. Ensuring the efficacy and safety of platelet transfusions. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2016; 11(3): 118–25. (In Russian).

Information about the authors

Evgenii V. Rozhkov, Acting Head of the Department for Procurement of Donor Blood and Components, including the Long-Term Storage Group, Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: evgeniy.rozhkov.90@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8467-3645>

Oxana V. Kozhemiako, Chief Physician, Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: kspk-27@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0153-3982>

Natalya S. Rozhkova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department for Monitoring the Safety of Donor Blood and Components, Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: natalya_petrenko@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5705-9366>

Olga V. Kurmanova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: margos_1988@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5582-8381>

Maya A. Davidovich, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: maiya.davidovich@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2793-7715>

Dmitriy S. Pokhabov, Postgraduate, Department of Transfusiology and Problems of Blood Transfusion, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: doctor01@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5895-5043>

Мадзаев Сергей Русланович, доктор медицинских наук, профессор кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови, Институт усовершенствования врачей, ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: smadzaev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3701-6546>

Sergey R. Madzaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Transfusiology and Blood Transfusion Problems, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,

e-mail: smadzaev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3701-6546>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.03.2023

Принята в печать: 20.03.2023

*** Corresponding author**

Received 03.03.2023

Accepted 20.03.2023

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА СКРИНИНГА ДОНОРСКОЙ КРОВИ НА НАЛИЧИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Мисько О. Н.^{1*}, Тихомиров Д. С.¹, Солдатов Т. А.¹, Агуралиева Р. М.², Кудинова Е. В.³, Македонская О. Г.⁴, Воробьева К. В.⁵, Бочкова Г. Д.⁶, Зубарева Л. М.⁷, Салимов Э. Л.⁸, Моор Ю. В.⁹, Абакаров Р. Р.¹, Гуляева А. А.¹, Туполева Т. А.¹, Гапонова Т. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹

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

² ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», 367008, Республика Дагестан, Махачкала, Россия

³ ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови», 443068, Самара, Россия

⁴ ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская станция переливания крови», 430030, Республика Мордовия, Саранск, Россия

⁵ ГБУЗ «Станция переливания крови Министерства здравоохранения Краснодарского края», 350051, Краснодар, Россия

⁶ ГУЗ «Станция переливания крови Ростовской области», 344037, Ростов-на-Дону, Россия

⁷ ОГБУЗ «Смоленский центр крови», 214014, Смоленск, Россия

⁸ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), «Межклиническая иммунологическая лаборатория ЦЛДС ЛГК КЦ», 119435, Москва, Россия

⁹ ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», 630054, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Переливания компонентов донорской крови незаменимы при оказании медицинской помощи при большом количестве состояний и заболеваний. Поэтому вопрос повышения качества и безопасности трансфузий актуален для здравоохранения.

Цель — оценить качество скрининга донорской крови на рибонуклеиновые кислоты (РНК) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита С (ВГС), дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) вируса гепатита В (ВГВ) в медицинских организациях.

Методы: полимеразная цепная реакция, иммунохемилюминесцентный и иммуноферментный анализ, описательная статистика.

Результаты. Проведено исследование оценки качества молекулярного скрининга донорской крови в медицинских организациях, который проводили в два этапа. Для каждого этапа были созданы и переданы участникам панели контрольных образцов, содержащих и не содержащих нуклеиновые кислоты ВГВ, ВГС и ВИЧ. На первом этапе панель содержала 40 образцов. Участниками было выполнено 13 отдельных серий исследований (520 тестов), на втором этапе было выполнено 8 отдельных серий исследований (80 тестов). Количество панелей определялось имеющимся у каждого участника оборудованием. Участниками, использовавшими систему приборов для проведения скрининга донорской крови и ее продуктов методом генаmplификации нуклеиновых кислот с помощью автоматизированной станции для скрининга донорской крови на наличие вирусов «Cobas s 201», было получено достоверно большее число корректных результатов (255 из 330 образцов; $p < 0,001$), чем участниками, использовавшими другие лабораторные комплексы и реагенты («АмплиСенс» — 86 из 140, «Procleix Panther» — 29 из 40, «Вектор-Бест» — 16 из 40). Всего участникам исследования было предоставлено 355 образцов, содержащих ДНК ВГВ; 121 образец, содержащий РНК ВГС; и 82 образца, содержащих РНК ВИЧ. ДНК ВГВ была выявлена в 191 (53,8 %) из 355 образцов, РНК ВГС — в 119 (98,3 %) из 121 образца, РНК ВИЧ — в 76 (92,7 %) из 82 образцов.

Заключение. Доля несоответствий в результатах увеличивалась в зависимости от уменьшения концентрации определяемого маркера. Участники исследования, использовавшие закрытые системы, представили лучшие итоги работы — ими было получено наименьшее количество несоответствий. Наибольшее число некорректных результатов получено при определении ДНК ВГВ, что связано с ее меньшей концентрацией. Все образцы крови доноров с низкой

концентрацией ДНК ВГВ, на основе которых были созданы контрольные панели, содержали антитела к ядерному антигену ВГВ (anti-HBc), что свидетельствует о наличии латентной формы инфекции у этих доноров. Включение anti-HBc в рутинное исследование донорской крови представляется целесообразным.

Ключевые слова: донорство крови, контроль качества, вирусная безопасность крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мисько О.Н., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А., Агуралиева Р.М., Кудинова Е.В., Македонская О.Г., Воробьева К.В., Бочкова Г.Д., Зубарева Л.М., Салимов Э.Л., Моор Ю.В., Абакаров Р.Р., Гуляева А.А., Туполева Т.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н. Сравнительное исследование качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров вирусных инфекций. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2):202–218. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-202-218>

COMPARATIVE STUDY OF THE QUALITY OF SCREENING OF DONATED BLOOD FOR THE PRESENCE OF MOLECULAR MARKERS OF VIRAL INFECTIONS

Misko O. N.^{1*}, Tikhomirov D. S.¹, Soldatova T. A.¹, Aguralieva R. M.², Kudinova E. V.³, Makedonskaya O. G.⁴, Vorobyova K. V.⁵, Bochkova G. D.⁶, Zubareva L. M.⁷, Salimov E. L.⁸, Moor Ju. V.⁹, Abakarov R. R.¹, Gulyaeva A. A.¹, Tupoleva T. A.¹, Gaponova T. V.¹, Parovichnikova E. N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Republican Blood Transfusion Station, 367008, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russian Federation

³ Samara Regional Blood Transfusion Station, 443068, Samara, Russian Federation

⁴ Mordovian Republican Blood Transfusion Station, 430030, Republic of Mordovia, Saransk, Russian Federation

⁵ Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, 350051, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Blood Transfusion Station in the Rostov Region, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁷ Smolensk Blood Center, 214014, Smolensk, Russian Federation

⁸ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Interclinical Immunological Laboratory, 119435, Moscow, Russian Federation

⁹ Novosibirsk Blood Center, 630054, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Transfusions of donor blood components are indispensable in providing medical care for a large number of conditions and diseases. Therefore, the issue of improving the quality and safety of transfusions is relevant for healthcare worldwide.

Aim — to assess the quality of donor blood screening for HIV, HBV and HCV by PCR in several Russian blood banks.

Methods: PCR, CLIA and ELISA.

Results. A study was conducted to assess the quality of molecular screening of donated blood in medical organizations, which was carried out in two stages. Two different kits of control samples for each project stage were created and delivered to the project participants (blood banks). Each kit contained samples with or without HBV DNA / HIV RNA / HCV RNA. The first stage's kit contained 40 samples, the second one — 10 samples. Thus, project participants performed 13 series of test runs

(520 tests) on the first stage and 8 series of runs (80 tests) on the second one. The number kits copies sent to one participant was determined by the participant's laboratory equipment.

Participants who used the Cobas performed 330 tests, of which 255 were incorrect. Participants using the Procleix performed 40 tests, and 29 tests gave a false result. 140 samples were tested by AmpliSens, and results in 86 cases were incorrect. One participant used Vector-Best test kits and performed 40 tests, 16 of which returned incorrect.

In total, 355 samples containing HBV DNA, 121 samples containing HCV RNA, and 82 samples containing HIV RNA were provided to project participants. HBV DNA was detected in 191 (53.8 %) of 355 samples, HCV RNA was detected in 119 (98.3 %) of 121 samples, and HIV RNA was detected in 76 (92.7 %) of 82 samples.

Conclusion. The proportion of inconsistencies in the results increased depending on the decrease in the concentration of the marker being determined. Participants demonstrated the best performance results if they were using branded equipment. Such participants received the least inconsistencies. The biggest issue concerned HBV DNA detection due to a lower viremia of this pathogen. All samples with low HBV DNA levels contained anti-HBc, which indicates potential latent HBV. Therefore, it is appropriate to include anti-HBc in the routine screening of donated blood.

Keywords: blood donor, quality control, viral safety of blood

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Misko O.N., Tikhomirov D.S., Soldatova T.A., Aguralieva R.M., Kudina E.V., Makedonskaya O.G., Vorobyova K.V., Bochkova G.D., Zubareva L.M., Salimov E.L., Moor Ju.V., Abakarov R.R., Gulyaeva A.A., Tupoleva T.A., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N. Comparative study of the quality of screening of donated blood for the presence of molecular markers of viral infections. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 202–218. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-202-218>

Введение

Переливания компонентов донорской крови незаменимы при оказании медицинской помощи при большом количестве состояний и заболеваний. Поэтому вопрос повышения качества и безопасности трансфузий актуален для здравоохранения. Несмотря на достижения современных медицинских и лабораторных методов, любая трансфузия компонентов донорской крови не может считаться абсолютно безопасной, поскольку всегда существует вероятность переноса инфекционных агентов, не выявленных на этапе обследования донора [1].

Введение систем мультиплексного скрининга на наличие нуклеиновых кислот (НК) с применением высокоавтоматизированных и высокопроизводительных платформ в формате мини-пулов или индивидуально снизило риск трансфузионной передачи таких патогенов, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита С (ВГС) в США до 1 случая инфицирования на 10 млн донаций [2]. Результаты скрининга образцов донорской крови в Германии соответствуют результатам исследований в других европейских странах и США и демонстрируют сравнительно небольшое число случаев выявления молекулярных маркеров ВГВ, ВГС и ВИЧ. Согласно опубликованным данным, скрининг образцов донорской крови на основе анализа нуклеиновых кислот (nucleic acid testing, NAT) проводится в формате мини-пулов. На 1 млн донаций повторных доноров в 5,98 случая обнаруживаются маркеры ВИЧ-инфекции, в 5,32 — ВГС и в 9,86 — ВГВ [3].

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией в РФ (табл. 1) выявление инфици-

цированных лиц из числа доноров крови необходимо для предупреждения риска передачи возбудителя трансфузионным путем. Патогенные микроорганизмы подвержены фенотипическим и генотипическим изменениям, возникающим в результате естественного течения инфекции, что не является исключением для вирусов с парентеральным путем передачи. При этом в вирусах, содержащих рибонуклеиновые кислоты (РНК), ВИЧ и ВГС, подобные изменения происходят с достаточно высокой скоростью из-за особенностей репродуктивного цикла. РНК-полимераза, участвующая в вирусной репликации (в случае ВИЧ — дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)-зависимая, в случае ВГС — РНК-зависимая), чаще, чем ДНК-полимераза, совершает ошибки при синтезе новой цепи вирусной РНК [4]. ВИЧ-1 отличается чрезвычайно высоким уровнем мутаций, частота составляет 10^{-4} – 10^{-5} мутаций на нуклеотид за один цикл репликации [5], скорость замены нуклеотидов существенно выше, чем у других вирусов. Помимо точечных мутаций у ВИЧ может произойти рекомбинация при обратной транскрипции, поскольку ВИЧ обладает диплоидным геномом. Скорость этого процесса в 10–15 раз выше, чем скорость точечных мутаций [5]. Благодаря этому может происходить накопление мутаций, которые могут быть ассоциированы с удлинением инкубационного периода, в течение которого вiremия может длительное время находиться в пределах, ниже аналитической чувствительности современных диагностических тест-систем. Однако даже при низком содержании вируса в донорской крови риск передачи инфекции при трансфузии не исключен.

Таблица 1. Заболеваемость населения социально значимыми болезнями, согласно данным Федеральной службы государственной статистики [8]**Table 1.** Morbidity of the population with socially significant diseases according to National Statistics Service [8]

Заболевания Diseases	Годы / Years																
	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Всего, тыс. чел. / Total, thousand people																	
ОВГВ / aVHB	62,0	12,4	10,1	7,5	5,7	3,8	3,2	2,4	2	1,9	1,9	1,6	1,4	1,3	1	0,8	0,5
ОВГС / aVHC	30,8	6,4	5,9	5,1	4,0	3,2	3,0	2,6	2,2	2,1	2,2	2,1	1,8	1,8	1,6	1,5	1
СПИД / AIDS	78,6	234,8	237,2	267,5	301,3	332,9	422,3	422,3	438,4	463,3	522,3	581,6	658,1	693,1	712,5	747,4	842

Примечание. ОВГВ — острый вирусный гепатит В; ОВГС — острый вирусный гепатит С; СПИД — болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека.

Note. aVHB — acute viral hepatitis B; aVHC — acute viral hepatitis C; AIDS — disease caused by the human immunodeficiency virus.

Несмотря на ежегодное снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами В и С (табл. 1), отмечается увеличение количества латентных форм вирусного гепатита, при которых концентрация вируса в крови может находиться на низком уровне и не определяться даже высокочувствительными тест-системами, что затрудняет полноценное выявление инфицированных доноров [6, 7].

Наличие «негативного окна» и мутантных форм вирусов, «ускользающих» при проведении стандартных исследований, осложняет выявление первичного инфицирования донора на ранних сроках и определяет риск инфицирования реципиента.

В последние годы особое внимание уделяется вопросам повышения качества рекрутирования доноров и организации заготовки компонентов крови преимущественно от безвозмездных повторных доноров, поскольку данные подходы показали свою эффективность в повышении безопасности трансфузий. Однако только указанные меры не могут гарантировать абсолютную инфекционную безопасность реципиента при проведении гемокомпонентной терапии, поскольку нельзя исключить вероятность первичного инфицирования и/или наличия латентных форм инфекции даже в этой группе доноров [9, 10].

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1166н [11], молекулярно-биологические исследования образцов донорской крови проводят для идентификации НК ВИЧ, ВГВ и ВГС, допускается проведение исследования в формате мультиплексного анализа, в единичных постановках — индивидуально или в мини-пуле не более, чем из 6 образцов. Для проведения исследования в мини-пуле рекомендуется применять наборы реагентов с чувствительностью в расчете на одну донацию не ниже: ВИЧ — 10 000 МЕ/мл, ВГС — 5000 МЕ/мл, ВГВ — 100 МЕ/мл. В случае доказанного посттрансфузионного инфицирования реципиента осуществляют уточнение возможности применения наборов реагентов для обследования доноров, которыми были исследованы соответствующие образцы донорской крови.

Поскольку из одной единицы цельной крови получают свежезамороженную плазму и эритроциты (две

трансфузионные среды), то компоненты крови от одного своевременно не выявленного инфицированного донора могут стать источником инфекции для двух и более реципиентов. Таким образом, применение особых требований к качеству лабораторного скрининга донорской крови актуально. Одним из инструментов оценки качества лабораторного исследования является проведение сравнительного анализа результатов лабораторного скрининга образцов крови доноров медицинских организаций службы крови.

Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г. начат четырехлетний проект [12], результатом которого должно стать ускорение доступа к безопасной крови и ее продуктам, улучшение методов лечения на основе применения компонентов донорской крови, что также подтверждает актуальность вопросов качества лабораторного скрининга. Одной из ключевых целей проекта является обеспечение эффективного эпидемиологического надзора, гемонадзора и фармаконадзора с опорой на системы сбора комплексных и надежных данных.

Цель настоящей работы — оценить качество скрининга донорской крови на РНК ВИЧ, ДНК ВГВ и РНК ВГС в медицинских организациях.

Материалы и методы

Национальным гематологическим обществом (НГО) на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был разработан протокол проведения многоцентрового клинического исследования «Оценка качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров гемотрансмиссивных инфекций». Он был одобрен локальным этическим комитетом 30.01.2020. Согласно данному протоколу, предполагалось создание панели контрольных образцов плазмы крови доноров, содержащих и не содержащих вирусные НК, предназначенных для скрининга в организациях службы крови Российской Федерации. Для выполнения исследования были разработаны проекты следующих документов: проект электронных форм ввода данных в информационную систему, типовой договор о сотрудничестве с учреждениями службы крови, который был заключен между НГО и каждым

участником исследования, акт передачи образцов донорской крови.

В исследовании участвовали 9 организаций службы крови: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови», ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская станция переливания крови», ГБУЗ «Станция переливания крови Министерства здравоохранения Краснодарского края», ГУЗ «Станция переливания крови Ростовской области», ОГБУЗ «Смоленский центр крови», «Межклиническая иммунологическая лаборатория ЦЛДС ЛГК КЦ» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».

Исследование было осуществлено в два этапа. На первом этапе участникам было предложено протестировать панель из 40 закодированных образцов объемом 1,5 мл, содержащих или не содержащих НК, из которых 10 образцов содержали цельную плазму крови доноров; 10 образцов имитировали мини-пул из 3 образцов, 10 образцов имитировали мини-пул из 6 образцов, и 10 образцов имитировали мини-пул из 10 образцов. После проведения первого этапа исследования, помимо результатов исследования образцов контрольной панели, от медицинских организаций-участников были собраны критические замечания и пожелания. Таким образом, второй этап работы носил уточняющий характер. На втором этапе участникам исследования предлагалась для тестирования панель из 10 закодированных образцов объемом 2 мл, содержащих или не содержащих НК, из которых 5 образцов состояли из цельной плазмы крови доноров; 4 образца были разбавлены отрицательной плазмой донорской крови до минимального определяемого

содержания маркера, 1 образец имитировал микст-инфекцию и содержал НК всех трех определяемых вирусов в минимальной концентрации.

Панели контрольных образцов создавали из плазмы крови доноров, содержащей вирусные НК, отрицательной по результатам серологического скрининга на стандартные инфекционные маркеры (антитела и антиген ВИЧ, поверхностный антиген ВГВ, антитела к ВГС). Плазма крови для создания панели контрольных образцов была собрана участниками исследования и передана в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Переданные образцы были повторно протестированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для качественной и количественной оценки, и создания панелей. Образцы, содержавшие ДНК ВГВ, были дополнительно протестированы на наличие антител против поверхностного антигена ВГВ (anti-HBs) и ядерного антигена ВГВ (anti-HBc). Количественное определение ДНК ВГВ в образцах, содержащих данную НК в низкой концентрации, было выполнено в отделе лабораторной диагностики НИИ «Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» на автоматизированной системе «Cobas 6800», использующей реагенты в кассете для количественного определения ДНК ВГВ с заявленной аналитической чувствительностью 3 МЕ/мл. Характеристика образцов плазмы донорской крови, собранной участниками исследования, на основе которых создавались панели контрольных образцов, представлена в таблице 2.

Для NAT-тестирования использовали наборы реагентов «АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT», «АмплиСенс HCV-Монитор-FL», «АмплиСенс HBV-Монитор-FL», для серологических исследований применялись наборы реагентов «ВектоHBsAg-антитела», «ВектоHBcAg-IgM», «ВектоHBcAg-антитела», «ВектоHBe-IgG».

Было создано 15 комплектов панелей контрольных образцов. Все комплекты были заморожены при тем-

Таблица 2. Характеристика образцов плазмы донорской крови, на основе которых создавались панели контрольных образцов

Table 2. Characteristics of donor's plasma samples used for control samples creation

Образец Sample	НК, обнаруженная в крови донора NA detected in the donor's blood	Концентрация НК, МЕ/мл NA concentration, IU/mL	Маркеры ВГВ HBV markers
1	ВГВ / HBV	< 10	anti-HBs 13 МЕ/л / 13 IU/mL, anti-HBc(+)
2	ВИЧ / HIV	1,05 × 10 ⁴	Не обнаружены / Not detected
3	ВГВ / HBV	< 3	anti-HBs(-), anti-HBc(+)
4	ВГВ / HBV	2,9 × 10 ⁶	anti-HBs, anti-HBs(-), anti-HBc(+)
5	ВГВ / HBV	< 3	anti-HBs, anti-HBs(-), anti-HBc(+)
6	ВГВ / HBV	< 3	anti-HBs(-), anti-HBc(+)
7	НК не обнаружена (отрицательная плазма) NA not detected (Negative sample)	Не измеряли Not measured	Не обнаружены Not detected
8	ВГВ / HBV	< 10	anti-HBs(-), anti-HBc(+)
9	ВГС / HCV	6,36 × 10 ⁵	Не обнаружены / Not detected
10	ВГВ / HBV	96,8	anti-HBs(-), anti-HBc(+)

пературе -20°C . Необходимое количество панелей в зависимости от количества используемых методов исследования было отправлено участникам исследования для выполнения скрининга на молекулярные маркеры гемотрансмиссивных инфекций в режиме рутинных лабораторных исследований. Во время транспортировки обеспечивалось соблюдение требований «холодовой цепи».

При выполнении исследования было разработано и размещено на сайте НГО программное обеспечение под названием «Многоцентровое исследование. Оценка качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров гемотрансмиссивных инфекций», позволявшее участникам исследования регистрироваться и загружать результаты исследования панелей контрольных образцов. На основании данных, предоставленных участниками исследования, был сформирован отчет, содержащий: список участников исследования (медицинских организаций службы крови); перечень реагентов и медицинского оборудования, применяемых ими для молекулярной диагностики; количество панелей контрольных образцов, отправленных участникам; полученные результаты тестирования. Участниками исследования были использованы следующие сочетания наборов реагентов и приборов:

1. «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL», «АмплиСенс МАГНО-сорб», станция Neon-100 (Xiril), Qiagen Rotor Gene Q;

2. «Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0», модульная система «Cobas s 201»;

3. «Procleix Ultrio Elite Assay», система Procleix Panther Grifols;

4. «Вектор-Бест» РеалБест ВГВ/ВГС/ВИЧ ПЦР;

5. «Реагенты в кассете MPX для выявления НК ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе Cobas 6800», автоматизированная система «Cobas 6800».

Согласно инструкциям к использованным наборам реагентов, аналитическая чувствительность соответствует требованиям приказа Минздрава России № 116бн [11] и приведена на рис. 1.

Корректным результатом считали результат исследования, совпадавший по наличию или отсутствию инфекционного маркера, заложенного организаторами исследования. В случае несовпадения результатов исследования, полученных участником и организатором, полученный результат считали «некорректным».

Статистический анализ. Для статистических расчетов критериев Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера использовали пакет программ EPI5 версии 5.0. Доверительный интервал статистически значимых различий составлял 5 % ($p = 0,05$).

Результаты

На первом этапе исследования участниками были выполнены 13 отдельных постановок (520 тестов), с по-

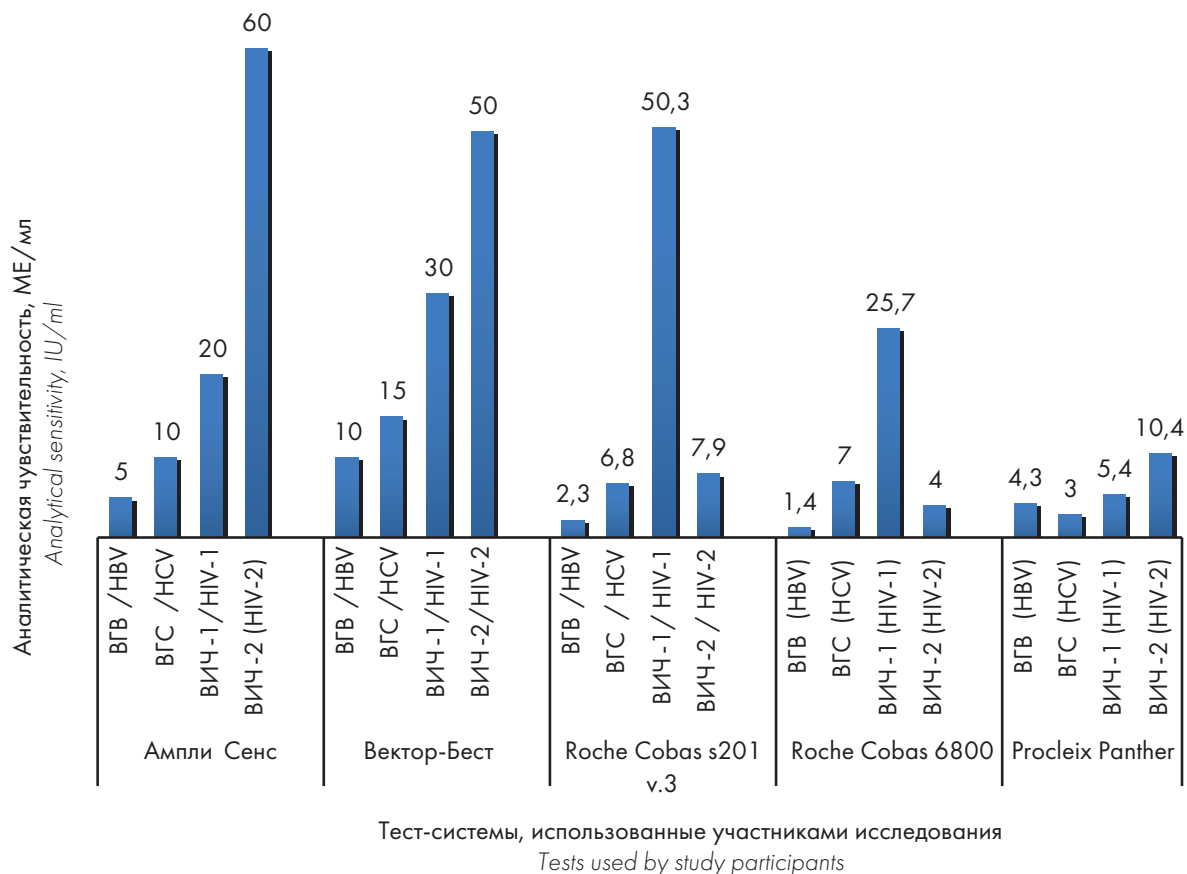


Рисунок 1. Аналитическая чувствительность используемых диагностических наборов реагентов, МЕ/мл

Figure 1. Analytical sensitivity of used diagnostic reagent kits, IU/mL

мощью наборов реагентов, имевшихся в наличии в организациях службы крови. Результаты тестирования представлены в таблице 3.

Анализатор «Cobas s 201» и реагенты «TaqScreen MPX Test, v2.0» использовали 7 из 9 участников исследования. Результаты 4 образцов не учитывались в анализе, т. к. в связи с ошибкой аспирации при работе прибора исследование не было выполнено (табл. 3). Количество некорректных результатов составляло от 8 до 13 из 40, при этом их количество увеличивалось с увеличением размера пула, то есть с увеличением разведения исходного положительного образца. Все несоответствия были связаны с детекцией ДНК ВГВ (рис. 2). Во всех образцах, содержащих ДНК ВГВ, присутствовали anti-HBc.

Участник № 9 использовал «Реагенты в кассете MPX для выявления НК ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека» на системе «Cobas 6800». Некорректных результатов было зарегистрировано 8 из 40, из них 7 были обусловлены ложноотрицательными результатами выявления ДНК ВГВ и 1 — ложноположительным обнаружением РНК ВИЧ.

Участник № 1 при использовании системы «Procleix Panther» с набором реагентов «Procleix Ultrio Elite Assay» получил 11 некорректных результатов при исследовании 40 контрольных образцов.

Три участника использовали в работе реагенты «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL». Был получен 1 невалидный результат (ингибирование обратной транскрипции и/или амплификации внутреннего контрольного образца, добавляемого на этапе выделения НК), который не учитывали в анализе. Количество некорректных результатов составило от 14 до 19 из 40, причем количество несоответствий зависело от кон-

центрации определяемого маркера (НК) в образцах (рис. 3). Наибольшие затруднения вызвала детекция ДНК ВГВ, а в 1 случае был зафиксирован ложноположительный результат по РНК ВИЧ.

При использовании диагностикума «РеалБест ВГВ/ВГС/ВИЧ ПЦР» участником № 2 некорректных результатов получено 24 из 40, и все они были связаны с детекцией ДНК ВГВ.

Анализ результатов, полученных на первом этапе исследования, показал, что наибольшую сложность в идентификации составили образцы, содержавшие ДНК ВГВ, особенно в низких концентрациях, и при разведениях, имитирующих мини-пулы (разведение нативного образца негативным по инфекционным маркерам образцом крови донора 1:3, 1:6 и 1:10). Несогласий при определении РНК ВГС, даже в образцах, разведенных в 10 раз, не выявлено.

Учитывая результаты, полученные на первом этапе исследования, для выполнения второго этапа исследования была составлена панель из 10 образцов. Образцы, содержавшие РНК ВГС, учитывая отсутствие несоответствий в определении образцов, разведенных в 10 раз на предыдущем этапе, были разведены в 10 000 и 20 000 раз. Образцы, содержавшие РНК ВИЧ, были представлены в контрольной панели без разведения и разведены в 10 раз, что соответствовало пределу аналитической чувствительности, заявленной в инструкциях к наборам реагентов, применяемых участниками исследования. Характеристика образцов, входивших в панель контрольных образцов второго этапа исследования, представлена в таблице 4.

Каждому участнику исследования на втором этапе был предоставлен один комплект контрольной панели; таким образом, было выполнено 7 отдельных серий

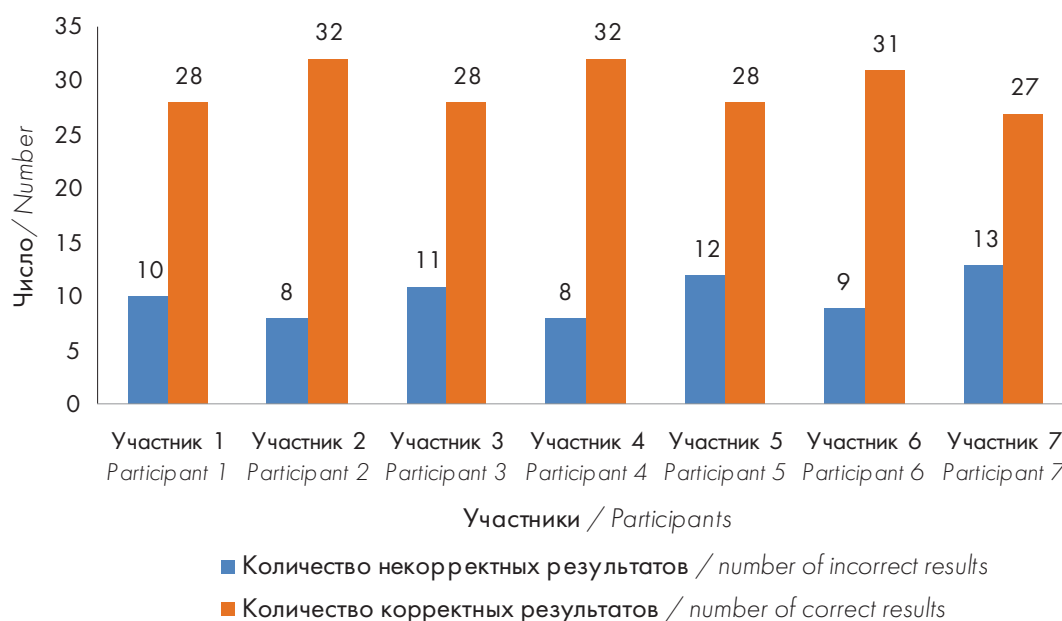


Рисунок 2. Число корректных и некорректных результатов, полученных участниками, использовавшими «Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0»

Figure 2. The number of correct and incorrect results obtained by participants using «Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0»

Таблица 3. Результаты тестирования образцов контрольной панели первого этапа исследования
Table 3. The results of testing samples of the control panel of the first stage of the study

Номер образца Sample number	Вирус, НК которого содержится в образце, и разведение Virus added to sample and dilution	Номер участника / Number of Participant																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		1			2		3	4	5		6	7	8	9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
		Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Procleix Ultrio Elite Assay	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	РеалБест HBV/HCV/HIV PCR	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
1	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Пол. Pos.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HB

Продолжение табл. 3
Table 3. Continuation

Номер образца Sample number	Вирус, НК которого содержится в образце, и разведение Virus added to sample and dilution	Номер участника / Number of Participant												
		1			2		3	4	5		6	7	8	9
		Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Procleix Ultrio Elite Assay	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	РеалБест HBV/HCV/HIV PCR	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Ампли Сенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas 6800 MPX
19	ВГС 1:3 HCV 1:3	ВГС HCV	Пол. Pos.	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV
20	ВГВ 1:3 HBV 1:3	HB IR	Пол. Pos.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV
21	ВГВ 1:6 HBV 1:6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
22	ВИЧ 1:6 HIV 1:6	ВИЧ HIV	Пол. Pos.	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV
23	ВГВ 1:6 HBV 1:6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV
24	ВГС 1:6 HCV 1:6	ВГС HCV	Пол. Pos.	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV
25	ВГВ 1:6 HBV 1:6	Отр. Neg.	Пол. Pos.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV
26	ВГВ 1:6 HBV 1:6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
27	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
28	ВГВ 1:6 HBV 1:6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HCV	Отр. Neg.	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV	ВГВ HCV
29	ВГС 1:6 HCV 1:6	ВГВ IR*	Пол. Pos.	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV
30	ВГВ 1:6 HBV 1:6	ВГВ HBV	Пол. Pos.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV
31	ВГВ 1:10 HBV 1:10	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV
32	ВИЧ 1:10 HIV 1:10	ВИЧ HIV	Пол. Pos.	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV
33	ВГВ 1:10 HBV 1:10	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
34	ВГС 1:10 HCV 1:10	ВГС HCV	Пол. Pos.	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV
35	ВГВ 1:10 HBV 1:10	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
36	ВГВ 1:10 HBV 1:10	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.

Номер образца Sample number	Вирус, НК которого содержится в образце, и разведение Virus added to sample and dilution	Номер участника / Number of Participant												
		1			2		3	4	5		6	7	8	9
		Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Procleix Ultrio Elite Assay	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	РеалБест HBV/HCV/HIV PCR	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Roche Cobas TaqScreen MPX v2.0	Ампли Сенс HCV/HBV/HIV-FL	Roche Cobas 6800 MPX	
37	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	
38	ВГВ 1:10 HBV 1:10	ВГВ HBV	Пол. Pos.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	
39	ВГС 1:10 HCV 1:10	ВГС HCV	Пол. Pos.	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	ВГС HCV	
40	ВГВ 1:10 HBV 1:10	ВГВ HBV	Пол. Pos.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГВ HBV	

Примечание. ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, Отр. — отрицательный результат; Пол. — положительный результат; HB — невалидный результат; * — результаты, несоответствующие заложенным в панель.

Note. HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; HIV — human immunodeficiency virus; Neg. — negative result; Pos. — positive result; IR — invalid result; * — results that do not correspond to those included in the panel.



Рисунок 3. Число корректных и некорректных результатов, полученных участниками, использовавшими «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL»
Figure 3. The number of correct and incorrect results obtained by participants using "HCV/HBV/HIV-FL AmpliSense"

Таблица 4. Характеристика образцов контрольной панели второго этапа исследования
Table 4. Characteristics of the samples of the control panel of the second phase of study

№ образца контрольной панели Control panel sample number	Вирусная НК, содержащаяся в образце (разведение) Virus added to sample (dilution)	Конечная концентрация НК в образце, МЕ/мл Final concentration of NA in the sample, IU/mL
1	ДНК ВГВ / HBV DNA	< 10
2	Отсутствует / Absent	0
3	РНК ВИЧ / HIV RNA	487
4	ДНК ВГВ / HBV DNA	< 10
5	РНК ВГС (1:20 000) / HBC RNA (1:20 000)	189
6	Отсутствует / Absent	–
7	ДНК ВГВ + РНК ВИЧ + РНК ВГС (разведение РНК ВГС 1:10 000) HBV DNA+ HIV RNA+ HBC RNA (dilution HBC RNA 1:10 000)	ВГВ < 10, ВИЧ < 75, ВГС 348 HBV DNA < 10, HIV RNA < 75, HBC RNA 348
8	РНК ВИЧ (1:10) / HIV RNA (1:10)	< 75
9	РНК ВГС (1:10 000) / HBC RNA (1:10 000)	6,36 × 10 ⁵
10	РНК ВИЧ (1:10) / HIV RNA (1:10)	< 75

исследований (70 тестов) в формате рутинных постановок, результаты которых представлены в таблице 5.

При анализе результатов 6 участников, использовавших комплекс приборов и реагентов «Cobas s 201» и «Cobas 6800», были корректными для всех 10 образцов. Результаты двух участников, использовавших тест-систему «АмплиСенс», выявили некорректное определение 3 образцов:

- участником, применявшим ручное выделение НК с последующей амплификацией в приборе «Rotor Gene Q» (Qiagen), в образце, содержавшем НК ВГВ, ВИЧ и ВГС, была определена только РНК ВГС; 2 образца, содержавшие РНК ВИЧ (цельный и в разведении 1:10), были определены как отрицательные.

- участником, использовавшим выделение НК на роботизированной станции «Neon-100» (XIRIL) с последующей амплификацией в приборе «Rotor Gene Q» (Qiagen), в образце, имитировавшем микст-инфекцию, была определена только ДНК ВГВ, а 2 образца, содержавшие РНК ВИЧ (цельный и в разведении 1:10), были определены как отрицательные.

Суммарно участниками, использовавшими приборы и реагенты «Cobas», было получено достоверно большее количество корректных результатов (255 из 330 образцов, $p < 0,001$), чем участниками, использовавшими другие лабораторные комплексы и реагенты («АмплиСенс» — 86 из 140, «Procleix Panther» — 29 из 40, «Вектор-Бест» — 16 из 40) (рис. 4).

Суммируя результаты, полученные на двух этапах выполнения исследования, установлено, что участниками на первом и втором этапах было предоставлено в общей сложности 355 образцов, содержащих ДНК ВГВ; 121 образец, содержащий РНК ВГС; и 82 образца, содержащих РНК ВИЧ. ДНК ВГВ была выявлена в 191 (53,8 %) из 355 образцов, РНК ВГС — в 119 (98,3 %) из 121 образца, РНК ВИЧ — в 76 (92,7 %) из 82 образцов (рис. 5).

Обсуждение

Показано, что при определении НК вирусов с парентеральным путем передачи доля несоответствий в результатах, полученных медицинскими организациями-участниками исследования, увеличивалась

прямо пропорционально увеличению разведения маркера, входящего в состав, то есть уменьшению его концентрации. Для 170 образцов, имитировавших исследование в индивидуальной постановке, получено 11,7 % результатов, не соответствовавших составу образцов панели. Для 137 контрольных образцов, имитировавших исследование в мини-пулах из 3 образцов, доля несоответствий составила 24,1 %. Для 134 контрольных образцов, имитировавших исследование в мини-пулах из 6 образцов, некорректно было определено 40,2 % образцов. Для 138 контрольных образцов, содержащих вирусные НК, разведенные в 10 раз, имитировавших исследование в мини-пулах из 10 образцов, было получено 42,0 % несоответствий.

Таблица 5. Сравнение результатов обнаружения вирусных нуклеиновых кислот в образцах контрольной панели на втором этапе исследования

Table 5. Comparison of the results of the detection of viral nucleic acids in the samples of the control panel at the second stage of the study

№ образца контрольной панели Control panel sample number	Набор реагентов Reagent kit	Номер участника / Participant number							
		1	2	3	4	5	6	7	9
		Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	Амплисенс HCV-HBV- HIV-FL	Амплисенс HCV-HBV- HIV-FL	Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	Cobas 6800
	Вирусная НК, содержащаяся в образце (разведение) Virus added to sample (dilution)	Результаты, полученные участниками Results obtained by the participants							
1	ДНК ВГВ HBV DNA	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV
2	Отсутствует Absent	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
3	РНК ВИЧ HIV RNA	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV
4	ДНК ВГВ HBV DNA	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV	ВГВ HBV
5	РНК ВГС HBC RNA (1:20 000)	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC
6	Отсутствует Absent	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
7	ДНК ВГВ + РНК ВИЧ + РНК ВГС HBV DNA + HIV RNA + HBC RNA (1:10 000)	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC	ВГВ HBV	ВГС HBC	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC	ВГВ+/ ВИЧ+/ ВГС HBV/HIV/ HBC
8	РНК ВИЧ HIV RNA (1:10)	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV
9	РНК ВГС HBC RNA (1:10 000)	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC	ВГС HBC
10	РНК ВИЧ HIV RNA (1:10)	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV	ВИЧ HIV

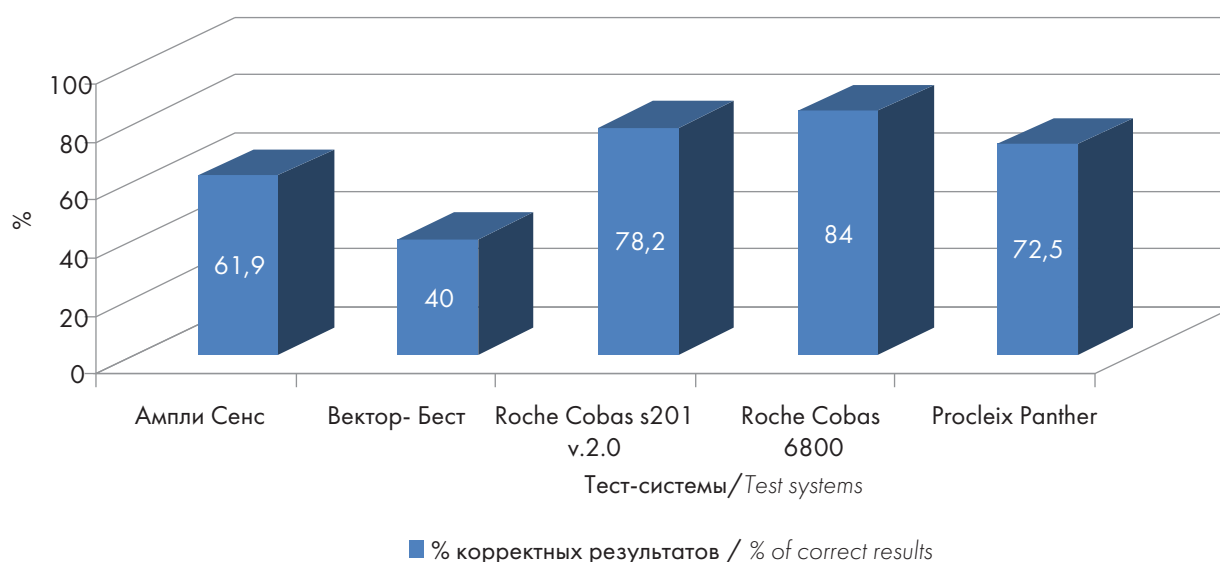


Рисунок 4. Доля корректных результатов, полученных при использовании различных тест-систем

Figure 4. The proportion of correct results obtained using various test systems

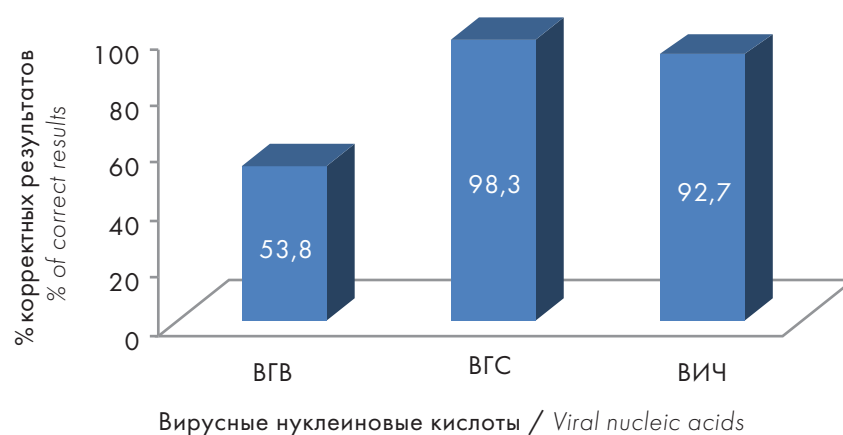


Рисунок 5. Доля обнаружения вирусных нуклеиновых кислот в образцах контрольных панелей суммарно на двух этапах выполнения исследования

Figure 5. The proportion of detection of viral nucleic acids in the samples of control panels in total at two stages of the project

Медицинские организации-участники исследования, использовавшие закрытые системы, предназначенные для исследования крови доноров на наличие молекулярных маркеров гемотрансмиссивных инфекций, представили лучшие итоги работы, поскольку получили наименьшее число несоответствий. Полученные результаты совпадают с данными исследования, проводимого отечественными авторами среди доноров крови в Республике Дагестан в 2017–2019 гг., в котором выполнялось сравнение различных методов NAT-скрининга маркеров инфекций. На примере частоты выявления НК ВГВ, было установлено, что чувствительность диагностикума «Cobas s 201» выше, чем

«Вектор-Бест» в 9,7 раза ($p < 0,002$) [13]. Показано, что наибольшее число некорректных результатов получено при определении ДНК ВГВ, что, очевидно, связано с ее меньшей концентрацией. Такая характеристика, вероятно, обусловлена особенностью жизненного цикла ВГВ. Все образцы крови доноров с низкой концентрацией ДНК ВГВ, на основе которых были созданы контрольные панели, содержали anti-НВс, что свидетельствует о наличии латентной формы инфекции у этих доноров. Следовательно, тестирование на anti-НВс целесообразно в качестве не дополнительного иммунологического, а рутинного исследования образцов донорской крови.

Литература

1. Белобородов В.А., Кельчевская Е.А. Переливание крови и ее компонентов. Иркутск: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; 2020.
2. Busch M.P., Bloch E.M., Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*. 2019; 133(17): 1854–64. DOI: 10.1182/blood-2018-11-833996.
3. Fiedler S.A., Oberle D., Chudy M., et al. Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HbsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008–2015). *Vox Sang.* 2019; 114(5): 443–50. DOI: 10.1111/vox.12770.
4. Knipe D.M., Howley P.M. (eds). *Fields Virology*. Sixth edition; Chapter 47. *Retroviridae*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013; Vol. 2: 1424–73.
5. Гайнова И.А., Бажан С.И., Лихошвай В.А. и др. Возможности математического моделирования при исследовании инфекции ВИЧ-1. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(4): 379–99.
6. Туполева Т.А. Латентная форма инфекции, вызванная вирусом гепатита В. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(2): 166–73. DOI: 10.25837/HAT.2018.68.2.007.
7. Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Николаева Л.И., Дедова А.В. Низкие концентрации РНК вируса гепатита С при серологически слабовыраженной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1): 30–5. DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-30-35.
8. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721/>
9. Вальчугова Л.М., Вальчугова Ю.С., Ямпольская Т.Д. Актуальность применения молекулярно-биологических методов (ПЦР) для выявления ДНК вируса гепатита В в серонегативной донорской крови при параллельном ИФА-скрининге на HbsAg. *Евразийский Союз Ученых*. 2019; 3(60): 4–6. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.5.60.4-6.
10. Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х. Выявление occultного гепатита В при тестировании донорской крови. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; 1: 66–9.
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов». URL: <https://base.garant.ru/74961670/>.
12. Наличие, безопасность и качество продуктов крови. Доклад Генерального директора на 75-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения. ВОЗ, 12 апреля, 2022. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_40-ru.pdf.
13. Танкаева Х.С., Илуева А.К., Жибурт Е.Б. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови и пациентов в Республике Дагестан. *Трансфузиология*. 2020; 21(1): 50–6.

Информация об авторах

Мисько Ольга Николаевна*, биолог отделения инфекционной безопасности трансфузий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miso80@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

References

1. Beloborodov V.A., Kelchevskaya Ye.A. Transfusion of blood and its components. Irkutsk; 2020. (In Russian).
2. Busch M.P., Bloch E.M., Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*. 2019; 133(17): 1854–64. DOI: 10.1182/blood-2018-11-833996.
3. Fiedler S.A., Oberle D., Chudy M., et al. Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HbsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008–2015). *Vox Sang.* 2019; 114(5): 443–50. DOI: 10.1111/vox.12770.
4. Knipe D.M., Howley P.M. (eds). *Fields Virology*. Sixth edition; Chapter 47. *Retroviridae*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013; Vol. 2: 1424–73.
5. Gaynova I.A., Bazhan S.I., Likhoshvay V.A., et al. Mathematical modeling possibilities in HIV-1 infection study. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(4): 379–99. (In Russian).
6. Tupoleva T.A. Occult form of infection caused by the hepatitis B virus. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63(2): 166–73. DOI: 10.25837/HAT.2018.68.2.007. (In Russian).
7. Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Nikolayeva L.I., Dedova A.V. Low concentrations of hepatitis C virus RNA in serologically mild infection. *Voprosy virusologii*. 2019; 64(1): 30–5. DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-30-35. (In Russian).
8. Federal State Statistics Service. Healthcare. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721/> (In Russian).
9. Valchugova L.M., Valchugova Y.S., Yampolskaya T.D. The relevance of the use of molecular biological methods (PCR) for the detection of hepatitis B virus DNA in seronegative donor blood during parallel ELISA screening for hBsAg. *Eurasian Union of Scientists*. 2019; 3(60): 4–6. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.5.60.4-6. (In Russian).
10. Eremeyeva Zh.G., Fazylov V.Kh. Detection of occult hepatitis B during donors' blood screening. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 1: 66–9. (In Russian).
11. Ministry of Health of the Russian Federation Directive N 1166n "Approval of procedure of medical examination blood donor, a list of medical contraindications (temporary and permanent) for blood donation, the withdrawal from blood donation period". URL: <https://base.garant.ru/74961670/>. (In Russian).
12. Availability, safety and quality of blood products. Report of the Director-General to the 75th World Health Assembly. WHO, April 12, 2022. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_40-ru.pdf. (In Russian).
13. Tankayeva Kh.S., Iluyeva A.K., Zhiburt E.B. Blood-borne infection in blood donors and recipients in Dagestan. *Transfuziologiya*. 2020; 21(1): 50–6. (In Russian).

Information about the authors

Olga N. Misko*, Biologist, Department of Infection Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: miso80@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

Тихомиров Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Солдатова Татьяна Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: soldatova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

Агуралиева Раисат Магомедовна, врач клинической лабораторной диагностики, отдел лабораторной диагностики, ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови»,
e-mail: raguralieva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-2191>

Кудинова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части, ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови»,
e-mail: ospkcam@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-202X>

Македонская Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения Республики Мордовия, главный врач, ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская станция переливания крови»,
e-mail: mrspk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-3937>

Воробьева Ксения Владимировна, заведующая микробиологической лабораторией, ГБУЗ «Станция переливания крови Министерства здравоохранения Краснодарского края»,
e-mail: lab-kspk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4639-4530>

Бочкова Галина Дмитриевна, врач клинко-диагностической лаборатории, лаборатории иммунологических и молекулярно-биологических исследований отдела лабораторной диагностики, ГУЗ «Станция переливания крови Ростовской области»,
e-mail: asublood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-626X>

Зубарева Людмила Михайловна, заведующая отделом контроля безопасности донорской крови и ее компонентов, ОГБУЗ «Смоленский центр крови»,
e-mail: ludmila-zubareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-7852>

Dmitry S. Tikhomirov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Tatiana A. Soldatova, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Department of Infection Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: soldatova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

Raisat M. Aguralieva, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Republican Blood Transfusion Station,
e-mail: raguralieva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-2191>

Elena V. Kudinova, Cand. Sci. (Med.), Deputy CEO, Samara Regional Blood Transfusion Station,
e-mail: ospkcam@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-202X>

Olga G. Makedonskaya, Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Ministry of Health of Republic of Mordovia, CEO, Mordovian Republican Blood Transfusion Station,
e-mail: mrspk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-3937>

Kseniya V. Vorobyova, Head of the Microbiological Laboratory, Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory,
e-mail: lab-kspk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4639-4530>

Galina D. Bochkova, Physician of Clinical Diagnostic Laboratory, Laboratory of Immunological and Molecular Biological Research, Department of Laboratory Diagnostics, Blood Transfusion Station in the Rostov Region,
e-mail: asublood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-626X>

Lyudmila M. Zubareva, Head of the Department of Safety Control of Donated Blood and Its Components, Smolensk Blood Center,
e-mail: ludmila-zubareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-7852>

Салимов Эмин Львович, доктор медицинских наук, заведующий отделением переливания крови, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
e-mail: dc13@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-5434>

Моор Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач, ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»,
e-mail: nbb@nso.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4923-0435>

Абакаров Руслан Рамазанович, биолог отделения инфекционной безопасности трансфузий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: arr05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-2779>

Гуляева Анна Андреевна, врач-бактериолог отделения инфекционной безопасности трансфузий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: a1573@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-6147>

Туполева Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, заведующий отделением инфекционной безопасности трансфузий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, первый заместитель генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.06.2022

Принята в печать: 20.03.2023

Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
e-mail: dc13@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-5434>

Julia V. Moor, Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk region, Chief Physician, Novosibirsk Blood Center,
e-mail: nbb@nso.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4923-0435>

Ruslan R. Abakarov, Biologist in the Department of Infection Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: arr05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-2779>

Anna A. Gulyaeva, Bacteriologist, Department of Infection Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: a1573@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-6147>

Tatiana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Infection Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Tatiana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Deputy CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Corresponding author

Received 21.06.2022

Accepted 20.03.2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228>

COVID-19 У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ В РОССИИ

Яковлева Е. В.^{*}, Выборных Д. Э., Гемдзян Э. Г., Зозуля Н. И.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Сведения о течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных наследственными коагулопатиями ограничены. Основными вопросами являются: как наследственные коагулопатии влияют на течение COVID-19, и, наоборот, как COVID-19 влияет на течение наследственных коагулопатий.

Цель — анализ течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России.

Методы. За период с 25.06.2022 по 31.07.2022 проведено поперечное опросное исследование, в которое были включены 187 больных наследственными коагулопатиями из разных городов и областей России. Использовали анкету на основе программного обеспечения для администрирования опросов (Google forms), включающую 27 вопросов.

Результаты. Перенесли COVID-19 115 (62 %) из 187 опрошенных больных наследственными коагулопатиями. Дважды COVID-19 перенесли 22 (19 %) больных. Госпитализация потребовалась 14 (12 %) больным: 10 — с тяжелой гемофилией А, 1 — с гемофилией В среднетяжелой формы, 2 — с болезнью Виллебранда и 1 — с гипопроконтинемией. Средний возраст госпитализированных больных составил 42 года. Во время COVID-19 геморрагический синдром в виде гемартрозов, экхимозов, гематом, носовых кровотечений, меноррагий, геморроидальных кровотечений, кровоизлияний в глазное яблоко отмечался у 9 (8 %) больных. Случаев тромбоза среди 115 переболевших COVID-19 не было. Среди больных наследственными коагулопатиями, переболевших COVID-19, по сравнению с больными, не болевшими COVID-19, болезнь Виллебранда встречалась статистически значимо чаще ($p = 0,04$). Изменения в течении основного заболевания после перенесенной COVID-19 констатировали 21 (18 %) из 115 больных: усиление болей в суставах отметили 11 (10 %) переболевших, 9 (8 %) жаловались на появление болей в суставах, которые ранее не беспокоили; изменения характера геморрагического синдрома описали 10 % больных.

Заключение. Вероятность госпитализации больных наследственными коагулопатиями при COVID-19 старше 40 лет значимо выше. Болезнь Виллебранда может рассматриваться как потенциальный фактор риска COVID-19. Учитывая отсутствие случаев тромбозов в опрошенной группе, возможно, наличие гипокоагуляции у больных наследственными коагулопатиями является защитным механизмом, препятствующим возникновению тромботических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, гемофилия, болезнь Виллебранда, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Выборных Д.Э., Гемдзян Э. Г., Зозуля Н.И. COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 219–228. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-219-228>

COVID-19 IN PATIENTS WITH CONGENITAL BLEEDING DISORDERS IN RUSSIA

Yakovleva E. V., Vybornykh D. E., Gemdzian E. G., Zozulya N. I.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Internationally published data about the course of COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders (CBDs) are limited. There are questions about how COVID-19 affects the course of CBDs and, conversely, how CBDs affect the course of coronavirus infection.

Aim — to analyze the course of COVID-19 in patients with CBDs in Russia.

Materials and methods. A cross-sectional survey was conducted at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow) for the period from June 25 to July 31, 2022. A cluster of 187 patients from different regions and cities of Russia were interviewed with a questionnaire based on survey administration software (Google forms) containing 27 questions.

Results. COVID-19 affected 115 (62 %) of 187 surveyed patients and 22 (19 %) patients suffered from coronavirus infection twice. Hospitalization was required for 14 (12 %) patients with an average age of 42 years (10 patients with severe hemophilia A, 1 patient with moderate hemophilia B, 2 patients with von Willebrand disease and 1 patient with hypoproconvertinemia). During COVID-19 bleeding was observed in 9 (8 %) patients and was represented by hemarthrosis, ecchymosis, hematomas, nosebleeds, menorrhagia, hemorrhoidal bleeding, hemorrhage in the eyeball. There were no cases of thrombosis among 115 COVID-19 patients. Among patients with CBDs who had COVID-19, compared with patients who had not COVID-19, von Willebrand disease was statistically significantly more common ($p = 0.04$). Changes in the course of CBD after COVID-19 were noted by 21 (18 %) of 115 patients: 11 (10 %) of those who were ill noted increased joint pain, 9 (8 %) complained of joint pain that had not been previously experienced; 10 % of patients described changes of hemorrhagic syndrome.

Conclusion. The probability of hospitalization of patients with CBDs and COVID-19 older than 40 is statistically significantly higher. Von Willebrand disease can be considered as a potential risk factor for COVID-19. Given the absence of cases of thrombosis in the interviewed group of patients, the results of the study suggest that the presence of hypocoagulation in patients with CBDs may be a protective pathophysiological mechanism that prevents the development of COVID-19-associated thrombotic complications.

Keywords: congenital bleeding disorders, hemophilia, von Willebrand disease, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, thrombosis

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Yakovleva E.V., Vybornykh D.E., Gemdzian E.G., Zozulya N.I. COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 219–228. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-219-228>

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется активацией системы гемостаза. Нарушения гемостаза при COVID-19 играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания [1–3]. COVID-19 ассоциируется с высоким риском венозных и/или артериальных тромбозов. Около трети случа-

ев смертей при COVID-19 вызваны тромбоэмболией легочной артерии [4–8]. В связи с этим больные наследственными коагулопатиями составляют особую группу, требующую дифференциальной диагностики клинических проявлений и оценки системы гемостаза в контексте наследственной коагулопатии и прово-

димой терапии, а также определения тактики ведения наследственной коагулопатии и инфекционного заболевания [9–12]. Основными вопросами, которые ставят исследователи [13–17], являются: как наследственные коагулопатии влияют на течение COVID-19, и, наоборот, как COVID-19 влияет на течение наследственных коагулопатий?

Цель исследования — анализ течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 25.06.2022 по 31.07.2022 проведено поперечное опросное исследование. Опрошены 187 больных наследственными коагулопатиями из разных городов и областей России с использованием анкеты на основе программного обеспечения для администрирования опросов (Google forms), включающей 27 вопросов. Вопросы касались основного заболевания и его лечения, симптомов COVID-19, изменения режима гемостатической терапии на фоне COVID-19, геморрагических проявлений и тромботических осложнений на фоне COVID-19, применения антикоагулянтной терапии, изменений течения основного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции.

Статистический анализ. Полнота заполнения опросников составила 95 %. Статистический анализ включал проверку соответствия непрерывной переменной нормальному закону, множественную регрессию (критерий Вальда), параметрическую оценку различия групп (непарный критерий Стьюдента) и частотный анализ (точный критерий Фишера). Объем исследуемой выборки ($n = 187$) определялся возможностями охвата респондентов за период исследования. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовали статистический пакет SPSS 20.0.

Результаты

Средний возраст больных составил 37 лет (3–71 год). В опросе участвовали 146 больных гемофилией А, 16 больных гемофилией В, 24 больных болезнью Виллебранда, 1 больная гипопроконвертинемией (табл. 1).

У 130 (70 %) из 187 опрошенных больных проводили профилактическую гемостатическую терапию концентратами факторов свертывания крови, 21 (11 %) больной получал профилактическую терапию эмицизумабом, 32 (17 %) больных — терапию концентратами факторов свертывания крови «по требованию», 3 (2 %) больных с ингибиторной формой гемофилии А — терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК), 1 больная гипопроконвертинемией — терапию эптакго-альфа активированным.

Перенесли COVID-19 115 (62 %) из 187 больных (табл. 1). На начало заболевания 82 (71 %) больных получали профилактическую терапию концентратами факторов свертывания крови, 11 (10 %) — профилактическую терапию эмицизумабом, 20 (17 %) — терапию концентратами факторов свертывания крови «по требованию», 1 (1 %) — терапию АИКК, 1 (1 %) — терапию эптакго-альфа активированным.

Зарегистрировано 39 случаев заболевания COVID-19 в 2020 г., 56 случаев — в 2021 г., 42 случая — в 2022 г. (за период 7 мес. на момент окончания проведения опроса). Дважды COVID-19 перенесли 22 (19 %) из 115 больных. Подавляющее большинство больных (88 %) перенесли COVID-19 в домашних условиях. Госпитализация потребовалась 14 (12 %) больным (10 больным тяжелой гемофилией А, 1 больному гемофилией В среднетяжелой формы, 2 больным с болезнью Виллебранда и 1 беременной женщине с гипопроконвертинемией). Наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 у больных наслед-

Таблица 1. Спектр наследственных коагулопатий у опрошенных больных
Table 1. The spectrum of congenital bleeding disorders in the interviewed patients

Диагноз / Diagnosis	Опрошенные больные Interviewed patients (n = 187)	Переболевшие COVID-19 COVID-19 patients (n = 115)	Неболевшие COVID-19 Patients who have not had COVID-19 (n = 72)
Гемофилия А / Hemophilia A			
Тяжелая / Severe	117 (63 %)	70 (60 %)	47 (40 %)
Среднетяжелая / Moderate	16 (9 %)	11 (69 %)	5 (31 %)
Легкая / Mild	10 (5 %)	4 (40 %)	6 (60 %)
Ингибиторная / With inhibitors	3 (2 %)	1 (33 %)	2 (67 %)
Гемофилия В / Hemophilia B			
Тяжелая / Severe	10 (5 %)	70 (60 %)	47 (40 %)
Среднетяжелая / Moderate	5 (3 %)	11 (69 %)	5 (31 %)
Легкая / Mild	1 (0,5 %)	4 (40 %)	6 (60 %)
Болезнь Виллебранда von Willebrand disease	24 (12 %)	19 (79 %)	5 (21 %)
Гипопроконвертинемия Hypoproconvertinemia	1 (0,5 %)	1 (100 %)	

ственными коагулопатиями не отличались от таковых в общей популяции (табл. 2). Гастроинтестинальные симптомы отмечены в 14 % случаев. Симптомы, которые могли быть общими и для наследственных коагулопатий, и для COVID-19, требовавшие дифференциальной диагностики (артралгии, оссалгии, миалгии), встречались у 7 из 115 больных.

Одной из задач исследования была оценка геморрагических и тромботических событий у больных наследственными коагулопатиями, заболевшими COVID-19. Во время COVID-19 кровотечения отмечались у 9 (8 %) больных. Геморрагический синдром у этих больных был представлен гемартрозами, экхимозами, гематомами, носовыми кровотечениями, меноррагиями, в 1 случае — геморроидальным кровотечением, также в 1 случае — кровоизлиянием в глазное яблоко. Случаев тромбоза среди 115 переболевших COVID-19 не было. Режим привычной гемостатической терапии менялся у 18 (16 %) больных. На момент начала инфекционного заболевания 15 из этих больных получали профилактическую терапию, 3 — терапию «по требованию». Среди больных, получавших профилактическую терапию, на период заболевания уменьшили профилактиче-

ские дозы 6 больных, не вводили препараты 8 больных, 1 больной перешел на режим «по требованию». В связи с COVID-19 исследование свертывающей системы проводили у 15 (13 %) из 115 переболевших больных. Антикоагулянтную терапию получали 8 (7 %) больных.

На вопрос «Изменилось ли течение основного заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции?» положительный ответ дали 21 (18 %) из 115 больных. Усиление болей в суставах после COVID-19 отметили 11 (10 %) переболевших, 9 (8 %) жаловались на появление болей в суставах, которые ранее не беспокоили. Изменения геморрагических проявлений после перенесенной COVID-19 характеризовали следующим образом: у 7 (6 %) больных увеличилась частота кровотечений, у 4 (4 %) частота кровотечений уменьшилась. Другими редкими симптомами, на которые больные жаловались после перенесенной COVID-19, были головные боли, тревожное состояние, бессонница. Заявили, что нуждаются в консультации врача в связи с указанными изменениями 8 (7 %) переболевших больных (рис. 1). Анализ группы переболевших COVID-19 больных наследственными коагулопатиями позволил выделить отдельные подгруппы для рассмотрения и изучения.

Характеристика больных, которым потребовалась госпитализация при заболевании COVID-19. В данную подгруппу включены 14 больных. Средний возраст больных составил 42 года, тогда как средний возраст больных наследственными коагулопатиями, которые перенесли COVID-19 в амбулаторных условиях ($n = 100$, один больной не указал данные, в каких условиях перенес COVID-19), составил 37 лет ($p = 0,033$) (рис. 2). Госпитализированы были 10 больных с тяжелой формой гемофилии А, из которых 8 человек получали профилактическую гемостатическую терапию концентратами фактора свертывания крови VIII, 2 — терапию эмицизумабом, 1 больной со среднетяжелой формой гемофилии В получал профилактическую терапию концентратом фактора IX, 1 больной болезнью Виллебранда получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII, содержащим фактор фон Виллебранда, еще 1 больной болезнью Виллебранда — терапию «по требованию», 1 больная гипопроконициемией — терапию эптаконг-альфа активированным. Изменение режима гемостатической терапии при COVID-19 последовало у 3 из 14 больных. Эти изменения были связаны с уменьшением доз или отменой гемостатического препарата. Антикоагулянтную терапию назначали 3 больным: в одном случае — эноксапарин натрия, в другом — аписабан, третий больной уточнить антикоагулянтный препарат не смог.

Геморрагический синдром, представленный гематомами и гемартрозами, был отмечен у 2 госпитализированных больных. Эти больные не меняли режим гемостатической терапии, и им не назначались антикоагулянтные препараты. Изменения в течении

Таблица 2. Симптомы COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями

Table 2. Symptoms of COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders

Симптом Symptom	Количество больных Number of patients n (%)
Общее недомогание, слабость Malaise, weakness	95 (83 %)
Аносмия / Anosmia	74 (64 %)
Температура тела до 38 °C Temperature up to 38 °C	34 (30 %)
Температура тела до 39 °C Temperature up to 39 °C	41 (36 %)
Температура тела до 40 °C Temperature up to 40 °C	8 (7 %)
Головная боль / Headache	53 (45 %)
Кашель / Cough	46 (40 %)
Боль в горле / Sore throat	35 (30 %)
Одышка / Shortness of breath	29 (25 %)
Нарушения стула / Stool disorders	13 (11 %)
Миалгия / Myalgia	4 (4 %)
Рвота / Vomiting	2 (2 %)
Тревога, нарушения сна Anxiety, sleep disorders	2 (2 %)
Оссалгии / Ossalgia	2 (2 %)
Боли в суставах / Joint pain	1 (1 %)
Гипергевзия / Hypergeusia	1 (1 %)
Ринорея / Rhinorrhea	1 (1 %)
Бессимптомное течение Asymptomatic	2 (2 %)

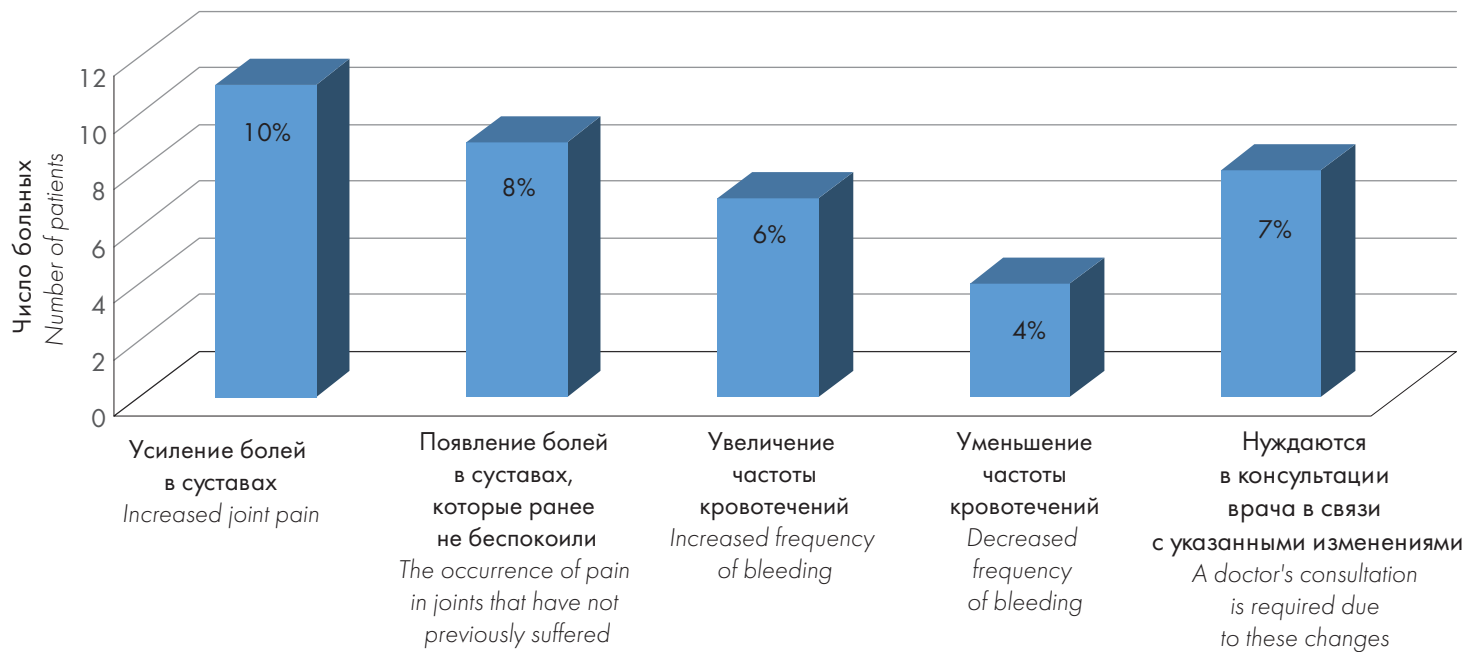


Рисунок 1. Изменения в течении основного заболевания у больных наследственными коагулопатиями после перенесенной новой коронавирусной инфекции. (Примечание: Изменения в течении основного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции отметили 21 (18 %) из 115 пациентов)

Figure 1. Changes in the course of the underlying disease in patients with congenital bleeding disorders after COVID-19. (Note: Changes in the course of the underlying disease after a coronavirus infection were noted by 21 (18 %) of 115 patients)

основного заболевания после перенесенной COVID-19 отметили 4 из 14 больных. Изменения были связаны у 1 больного с увеличением частоты кровотечений, у 2 больных — с усилением болей в суставах, у 2 больных — с вовлечением новых суставов, которые ранее не беспокоили. Сообщили о необходимости в консультации гематологом 1 из 4 указанных больных.

Характеристика больных, у которых на фоне COVID-19 отмечался геморрагический синдром. В данную подгруппу включены 9 (8 %) из 115 больных. Геморрагические проявления были описаны ранее. Средний возраст больных составил 41 год (18–65 лет). Связи возраста больных наследственными коагулопатиями с геморрагическим синдромом не выявлено. Эту подгруппу составили 6 больных тяжелой формой гемофилии А, получавших профилактическую терапию концентратами фактора VIII или эмицизумабом, и 3 больных болезнью Виллебранда (1 получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII в сочетании с фактором фон Виллебранда и 2 — терапию «по требованию»). Госпитализация потребовалась 2 из 9 больных: больному с тяжелой гемофилией А, получавшему профилактическую терапию концентратом фактора VIII, и больному тяжелой гемофилией А, получавшему терапию эмицизумабом. Ни один из 9 больных не менял режим гемостатической терапии, а также никому в этой подгруппе не назначали антикоагулянтную терапию. Дважды COVID-19 переболели 3 больных данной подгруппы.

Характеристика больных, которым была назначена антикоагулянтная терапия во время COVID-19. В данную подгруппу включены 8 (7 %) из 115 больных. Средний

возраст больных составил 35 лет (26–49 лет). Среди них были 3 больных с тяжелой формой гемофилии А и 1 больной со среднетяжелой формой гемофилии А, получавшие профилактическую терапию, 3 больных болезнью Виллебранда (1 получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII и фактора фон Виллебранда, 2 — терапию «по требованию»), 1 больная гипопроконвертинемией, получавшая терапию «по требованию» эптактог-альфа активированным. В этой подгруппе госпитализация во время COVID-19 потребовалась 3 больным: одному с тяжелой формой

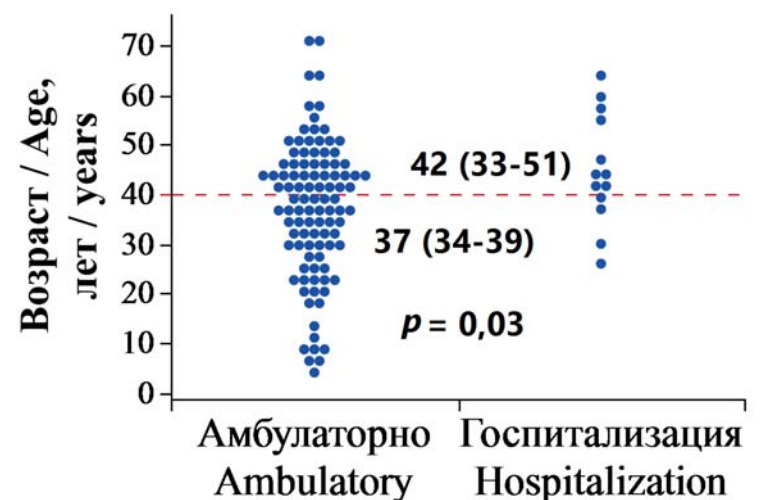


Рисунок 2. Распределение возраста больных наследственными коагулопатиями, переболевших COVID-19, в зависимости от вида оказания медицинской помощи. (Примечание: приведены средние значения возраста (95% ДИ))

Figure 2. Age distribution of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 depending on the type of medical care. (Note: The average values of age (95% CI) are given)

гемофилии А, получавшему профилактическую терапию концентратами фактора VIII, еще одному — с тяжелой формой гемофилии А, получавшему терапию эмицизумабом, и больной гипопроконвертинемией, которая получала эптактог-альфа активированный. Изменения режима гемостатической терапии последовали у 2 больных (с болезнью Виллебранда и гипопроконвертинемией). Геморрагический синдром во время COVID-19 не отмечался ни у одного из 8 больных. Изменения в течении основного заболевания после перенесенной COVID-19 отметили 3 больных: 2 отметили уменьшение частоты геморрагических проявлений, 2 — усиление болей в суставах, 1 — вовлечение ранее интактных суставов. Потребовалась консультация гематолога после перенесенной инфекции COVID-19 одному больному.

Среди переболевших COVID-19 оказался один больной с ингибиторной формой гемофилии. Он перенес COVID-19 в домашних условиях. Отмечал общее недомогание, слабость, подъемы температуры тела до 39 °С, головную боль, одышку, кашель, боль в горле, потерю обоняния и нарушения стула. Эпизодов кровотечения во время инфекционного заболевания не было. Он продолжал получать привычный режим гемостатической терапии. Антикоагулянтную терапию ему не назначали. После перенесенной COVID-19 отметил уменьшение частоты кровотечений.

Обсуждение

Данные литературы о течении COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями ограничены. Первое клиническое наблюдение COVID-19 у больного тяжелой гемофилией А, получавшего терапию препаратами фактора VIII «по требованию», было описано китайскими авторами в г. Ухань в апреле 2020 г. [18]. Ухудшение самочувствия больного началось с появления болей в конечностях, что было расценено как проявление гемофилии, и он самостоятельно ввел себе концентрат фактора VIII, однако без эффекта. На следующий день появились такие симптомы как тошнота, рвота, гипертермия, а в дальнейшем — кашель и одышка. Далее при обследовании диагностирована нижнедолевая пневмония («матовое стекло»). Больному проводили терапию осельтамивиром и цефдинином, частота геморрагических проявлений у больного во время COVID-19 не увеличилась [19, 20]. Тромботических событий у больного не было, выздоровел через 2 недели. Это клиническое наблюдение показало необходимость дифференциальной диагностики клинических симптомов, которые могут быть характерны и для гемофилии, и для COVID-19.

По данным испанских авторов [21], которые в период карантина и самоизоляции провели опрос 345 больных наследственными коагулопатиями, новая коронавирусная инфекция была диагностирована у 42 больных. Авторы выделили две подгруппы:

42 больных, перенесших COVID-19, и 303 не болевших больных и провели сравнительный анализ. В подгруппе больных, перенесших COVID-19, терапию концентратами факторов свертывания крови получали 81 % больных, нефакторную терапию — 19 %; тогда как в подгруппе больных, не болевших COVID-19, — 91 и 8 % соответственно. Больные с ВИЧ-инфекцией встречались с одинаковой частотой (11–12 %) в обеих подгруппах. В данном исследовании впервые описано течение COVID-19 у больных, получавших нефакторную терапию эмицизумабом и препаратом концизумаб, который в настоящее время используется в рамках клинических исследований. Клиническая картина коронавирусной инфекции больного тяжелой гемофилией А и ВИЧ-инфекцией, получавшего терапию эмицизумабом в дозе 6 мг/кг массы тела 1 раз в 4 недели и антиретровирусную терапию, была представлена кашлем и аносмией. Больному была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, а лечение эмицизумабом продолжено в прежнем режиме. Тромботических осложнений не было. У другого больного, страдавшего ингибиторной формой гемофилии В и получавшего терапию концизумабом, из-за опасения тромбозов концизумаб был отменен. Концентрация D-димера сохранялась повышенной в пределах двух значений верхней референсной границы. Гемостатическую терапию во время коронавирусной инфекции не назначали. Коронавирусная инфекция протекала в легкой форме, через 2 недели больной выздоровел. Геморрагических и тромботических осложнений не было. Среди всех 42 больных, перенесших COVID-19, тяжелое течение заболевания и тромботические события не описаны.

Другое ретроспективно-проспективное многоцентровое когортное исследование с использованием опросников оценивало влияние COVID-19 на итальянскую популяцию больных наследственными коагулопатиями (MECCCOVID-19) [17]. Было описано течение COVID-19 у 13 больных: у 6 — с тяжелой формой гемофилией А, у 3 — со среднетяжелой формой гемофилии А, у 2 — с легкой формой гемофилии А, у 1 больной — с дефицитом фактора свертывания крови XI, у 1 больного — с дефицитом фактора свертывания крови XIII. В этой группе 3 больным гемофилией А и сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, артериальная гипертензия, рак простаты, шизофрения) потребовалась госпитализация в связи с развитием острой дыхательной недостаточности; один из них умер. Геморрагический синдром описан в одном случае — тяжелое внутрибрюшное кровотечение у больной с дефицитом фактора свертывания крови XIII [17, 22]. Тромботических осложнений в данной группе больных не было.

А. Dorgalaleh и соавт. [8, 23, 24] из Ирана опубликовали несколько статей, посвященных течению COVID-19 у 70 больных наследственными коагуло-

патиями. Госпитализация потребовалась 10 больным, 4 из которых пребывали в реанимационном отделении. Кровотечения были отмечены у 19 % больных. Тромбоз диагностирован в одном случае у больной с 1-м типом болезни Виллебранда. Смертельных исходов не было.

Полученные в настоящем исследовании результаты сопоставимы с таковыми в испанской, итальянской и иранской популяциях больных. Большинство больных перенесли инфекцию в легкой или среднетяжелой форме. Наличие сопутствующей патологии отягощает течение COVID-19 и требует госпитализации, что подтвердили данные итальянских исследователей [17]. Тромбозы — редкое событие у больных наследственной коагулопатией и COVID-19 (1 случай среди всех исследований) [17, 21, 23, 24]. Кровотечения случаются у больных наследственными коагулопатиями на фоне COVID-19 — в российской популяции в 8 % случаев, максимально в 19 % случаев в иранской популяции [8, 23, 24]. Причем, по данным настоящего исследования, геморрагические проявления не обусловлены ни уменьшением частоты введения и доз гемостатических препаратов, ни применением антикоагулянтных препаратов.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают, что наличие наследственной коагулопатии не исключает возможность заболеть COVID-19. Вероятность госпитализации больных наследственными коагулопатиями при COVID-19 старше 40 лет статистически значимо выше (рис. 2). Если сравнивать доли больных различными наследственными коагулопатиями среди переболевших и не переболевших COVID-19, то процент больных болезнью Виллебранда оказался более чем в 2 раза выше в подгруппе переболевших COVID-19 ($p = 0,04$). Поэтому болезнь Виллебранда может рассматриваться как потенциальный фактор риска заболеваемости COVID-19 (табл. 1, рис. 3). По другим характеристикам (возраст, другие наследственные коагулопатии) сравниваемые подгруппы были сопоставимы. Связи частоты заболевания COVID-19 с типом и тяжестью гемофилии не выявлено.

Наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями не отличались от таковых в общей популяции [25, 26, 27]. Симптомы, которые могли быть общими и для наследственных коагулопатий, и для COVID-19 (артралгии, оссалгии, миалгии) и требовали дифференциальной диагностики, встречались редко — у 7 из 115 больных.

Учитывая отсутствие случаев тромбозов в данной группе больных, можно рассматривать гипокоагуляцию у больных наследственными коагулопатиями как защитный механизм при развитии ассоциированного COVID-19 гиперкоагуляционного синдрома. Данной гипотезы придерживаются и иранские авторы [8, 23, 24]. Однако, несмотря на гиперкоагуляци-

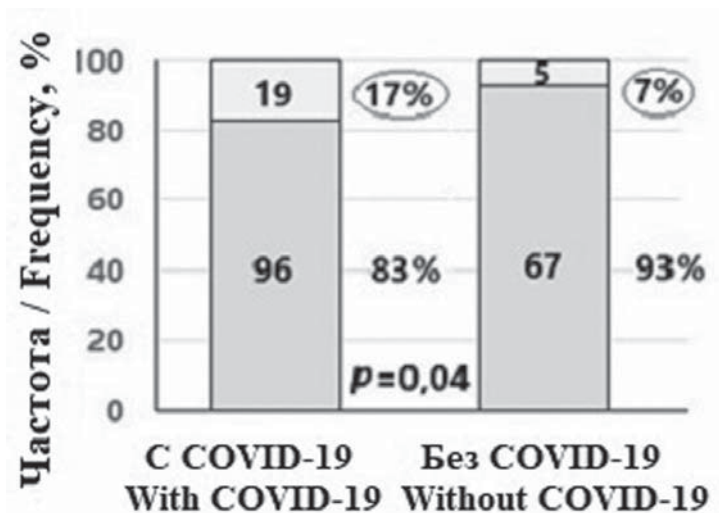


Рисунок 3. Частота болезни Виллебранда в группе больных наследственными коагулопатиями перенесших COVID-19 ($n = 115$) и в группе больных наследственными коагулопатиями не переболевших COVID-19 ($n = 72$). Среди больных наследственными коагулопатиями переболевших COVID-19, по сравнению с больными не переболевшими COVID-19, болезнь Виллебранда встречалась статистически значимо чаще: 17 % против 7 % (скорректированное отношение шансов: 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6)

Figure 3. The frequency of von Willebrand's disease in the group of patients with congenital bleeding disorders who had COVID-19 ($n = 115$) and in the group of patients with congenital bleeding disorders who did not have COVID-19 ($n = 72$). Among patients with congenital bleeding disorders who had COVID-19, compared with patients who did not have COVID-19, von Willebrand's disease was statistically significantly more common: 17 % vs. 7 % (adjusted odds ratio: 1.3; 95% CI 1.0–1.6)

онные изменения гемостаза во время COVID-19, наблюдались и геморрагические проявления. Поэтому режим заместительной гемостатической терапии во время коронавирусной инфекции должен определяться с учетом тяжести клинического фенотипа основного заболевания, коморбидности и лабораторных параметров. Данные опроса свидетельствуют о возможном влиянии COVID-19 на дальнейшее течение основного заболевания, так как у ряда больных частота геморрагических проявлений после перенесенной инфекции COVID-19 изменилась. Такие симптомы, как усиление болей в суставах или вовлечение новых суставов, проявляющееся артралгиями, могут свидетельствовать как о геморрагических, так и аутоиммунных реакциях.

Вопросы изучения течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями остаются открытыми. Данное исследование позволило получить и обобщить информацию, полученную от больных. Представляет дальнейший интерес анализ клинических и лабораторных данных больных во время болезни, что является недоступным в рамках амбулаторного неинфекционного отделения в силу отсутствия возможностей мониторинга показателей больного, находящегося на карантине в домашних условиях, или отсутствия возможностей совместного ведения больных наследственными коагулопатиями и COVID-19 в условиях специализированных инфекционных центров гематологом и инфекционистом.

Литература

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1511–3. DOI: 10.1111/jth.14818.
3. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
4. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(3): 143–60. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
5. Moschonas I.C., Tselepis A.D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52(1): 111–23. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3.
6. Rodriguez J.J., Munoz O.C., Porres-Aguilar M., Mukherjee D. Thromboembolic complications in severe COVID-19: Current antithrombotic strategies and future perspectives. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 23–9. DOI: 10.2174/1871529X21666210315123347.
7. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
8. Dorgalaleh A., Narouei F., Asadi M., et al. Congenital bleeding disorders and COVID-19 — An emphasis on the role of thrombosis as one of the main causes of morbidity and mortality in COVID-19. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022; 22(2): 83–6. DOI: 10.2174/1871529X22666220614090005.
9. Hermans C., Weill A., Pierce G.F. The COVID-19 pandemic: New global challenges for the haemophilia community. *Haemophilia.* 2020; 26(3): 371–2. DOI: 10.1111/hae.14001.
10. Coppola A., Tagliaferri A., Rivolta G.F., et al. Confronting COVID-19: Issues in hemophilia and congenital bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 819–22. DOI: 10.1055/s-0040-1712961.
11. Naderi M., Malek F., Miri Aliabad G., et al. Congenital bleeding disorders amid the COVID-19 pandemic: Open questions and recommendations. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020028. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10203.
12. Coppola A., Riccardi F., Tagliaferri A. Therapeutic choices in persons with haemophilia at the time of COVID-19. *Blood Transfus.* 2020; 18(4): 326–7. DOI: 10.2450/2020.0154-20.
13. Pipe S.W., Kaczmarek R., Srivastava A., et al.; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27(1): 41–8. DOI: 10.1111/hae.14191.
14. Hermans C., Lambert C., Sogorb A., et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia.* 2020; 26(5): 768–72. DOI: 10.1111/hae.14045.
15. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A. Practical recommendations for treatment of dental patients with congenital bleeding disorders during the Covid-19 pandemic: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7245. DOI: 10.3390/ijerph17197245.
16. Rivas-Pollmar M.I., Álvarez-Román M.T., Butta-Coll N.V., et al. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2202–4. DOI: 10.1111/jth.14954.

References

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1511–3. DOI: 10.1111/jth.14818.
3. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
4. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(3): 143–60. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
5. Moschonas I.C., Tselepis A.D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52(1): 111–23. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3.
6. Rodriguez J.J., Munoz O.C., Porres-Aguilar M., Mukherjee D. Thromboembolic complications in severe COVID-19: Current antithrombotic strategies and future perspectives. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 23–9. DOI: 10.2174/1871529X21666210315123347.
7. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
8. Dorgalaleh A., Narouei F., Asadi M., et al. Congenital bleeding disorders and COVID-19 — An emphasis on the role of thrombosis as one of the main causes of morbidity and mortality in COVID-19. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022; 22(2): 83–6. DOI: 10.2174/1871529X22666220614090005.
9. Hermans C., Weill A., Pierce G.F. The COVID-19 pandemic: New global challenges for the haemophilia community. *Haemophilia.* 2020; 26(3): 371–2. DOI: 10.1111/hae.14001.
10. Coppola A., Tagliaferri A., Rivolta G.F., et al. Confronting COVID-19: Issues in hemophilia and congenital bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 819–22. DOI: 10.1055/s-0040-1712961.
11. Naderi M., Malek F., Miri Aliabad G., et al. Congenital bleeding disorders amid the COVID-19 pandemic: Open questions and recommendations. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020028. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10203.
12. Coppola A., Riccardi F., Tagliaferri A. Therapeutic choices in persons with haemophilia at the time of COVID-19. *Blood Transfus.* 2020; 18(4): 326–7. DOI: 10.2450/2020.0154-20.
13. Pipe S.W., Kaczmarek R., Srivastava A., et al.; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27(1): 41–8. DOI: 10.1111/hae.14191.
14. Hermans C., Lambert C., Sogorb A., et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia.* 2020; 26(5): 768–72. DOI: 10.1111/hae.14045.
15. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A. Practical recommendations for treatment of dental patients with congenital bleeding disorders during the Covid-19 pandemic: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7245. DOI: 10.3390/ijerph17197245.
16. Rivas-Pollmar M.I., Álvarez-Román M.T., Butta-Coll N.V., et al. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2202–4. DOI: 10.1111/jth.14954.

17. Coluccia A., Marchesini E., Giuffrida A.C., et al.; AICE MECCOVID-19 Study Group. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. *Haemophilia*. 2021; 27(4): e575–8. DOI: 10.1111/hae.14331.
18. Cui D., Zhang A., Liu A., Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*. 2020; 26(4): e214–6. DOI: 10.1111/hae.14000.
19. Kato S., Ebina K., Ozawa A., Naganuma H., et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without *Clostridium difficile* toxin in children. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 1008–10. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70235-0.
20. Mosholder A.D., Racoosin J.A., Young S., et al. Bleeding events following concurrent use of warfarin and oseltamivir by medicare beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1420–8. DOI: 10.1177/1060028013500940.
21. Álvarez Román M.T., Butta Coll N., García Barcenilla S., et al. Registry of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 in Madrid. *Haemophilia*. 2020; 26(5): 773–8. DOI: 10.1111/hae.14089.
22. Quintavalle G., Coppola A., Ruggieri A., et al. Severe bleeding in a patient with factor XIII deficiency and COVID-19. *Haemophilia*. 2021; 27(1): e140–2. DOI: 10.1111/hae.14088.
23. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.
24. Dorgalaleh A., Dabbagh A., Tabibian S., et al. Patients with congenital bleeding disorders appear to be less severely affected by SARS-CoV-2: Is inherited hypocoagulability overcoming acquired hypercoagulability of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 853–5. DOI: 10.1055/s-0040-1713435.
25. Временные методические рекомендации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf.
26. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 9(2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
27. Al-Najjar D., Al-Najjar H., Al-Rousan N. CoVID-19 symptoms analysis of deceased and recovered cases using Chi-square test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11428–31. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23636.
17. Coluccia A., Marchesini E., Giuffrida A.C., et al.; AICE MECCOVID-19 Study Group. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. *Haemophilia*. 2021; 27(4): e575–8. DOI: 10.1111/hae.14331.
18. Cui D., Zhang A., Liu A., Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*. 2020; 26(4): e214–6. DOI: 10.1111/hae.14000.
19. Kato S., Ebina K., Ozawa A., Naganuma H., et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without *Clostridium difficile* toxin in children. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 1008–10. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70235-0.
20. Mosholder A.D., Racoosin J.A., Young S., et al. Bleeding events following concurrent use of warfarin and oseltamivir by medicare beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1420–8. DOI: 10.1177/1060028013500940.
21. Álvarez Román M.T., Butta Coll N., García Barcenilla S., et al. Registry of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 in Madrid. *Haemophilia*. 2020; 26(5): 773–8. DOI: 10.1111/hae.14089.
22. Quintavalle G., Coppola A., Ruggieri A., et al. Severe bleeding in a patient with factor XIII deficiency and COVID-19. *Haemophilia*. 2021; 27(1): e140–2. DOI: 10.1111/hae.14088.
23. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.
24. Dorgalaleh A., Dabbagh A., Tabibian S., et al. Patients with congenital bleeding disorders appear to be less severely affected by SARS-CoV-2: Is inherited hypocoagulability overcoming acquired hypercoagulability of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 853–5. DOI: 10.1055/s-0040-1713435.
25. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. (In Russian).
26. Malinnikova E.Yu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 9(2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32. (In Russian).
27. Al-Najjar D., Al-Najjar H., Al-Rousan N. CoVID-19 symptoms analysis of deceased and recovered cases using Chi-square test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11428–31. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23636.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Выборных Дмитрий Эдуардович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Scientific Researcher, Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Dmitry E. Vybornykh, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Гемджян Эдуард Георгиевич, научный сотрудник лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.01.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Eduard G. Gemdzhian, Scientific Researcher, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Corresponding author**

Received 06.01.2023

Accepted 20.03.2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-229-240>

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВНУТРИВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА В КАРДИОХИРУРГИИ

Степин А. В.

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», 620144, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Предоперационная анемия увеличивает риск неблагоприятных явлений в послеоперационном периоде, ухудшая клинические результаты и приводя к дополнительным расходам системы здравоохранения. Поиск новых фармакологических решений, направленных на коррекцию анемии в периоперационном периоде, определяется тенденцией к ограничению трансфузий аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови, при этом использование внутривенных препаратов железа в кардиохирургии не является общепринятым стандартом лечения.

Цель — обзор литературы, посвященной влиянию терапии внутривенными формами препаратов железа в периоперационном периоде на результаты кардиохирургических вмешательств.

Основные сведения. Использование внутривенных форм железа в периоперационном периоде у кардиохирургических больных приводит к увеличению концентрации гемоглобина и восстановлению запасов железа, а также снижает потребность в трансфузиях аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови. Коррекция анемии в сочетании с уменьшением количества перелитых доз эритроцитсодержащих компонентов крови может позитивно сказываться на летальности, продолжительности лечения в отделении интенсивной терапии и длительности пребывания стационаре. Коррекция дефицита железа при анемии и без нее может улучшать результаты теста 6-минутной ходьбы и качество жизни больных после оперативного лечения. Оптимальным является использование внутривенных форм железа за 10–14 дней до операции или в раннем послеоперационном периоде. Карбоксимальтозат железа может быть назначен в виде однократной инъекции/инфузии непосредственно перед вмешательством.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Степин А.В. Заместительная терапия внутривенными препаратами железа в кардиохирургии. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 229–240. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-229-240>

SUPPLEMENT INTRAVENOUS IRON THERAPY IN CARDIAC SURGERY

Stepin A. V.

Ural Institute of Cardiology, 620144, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Preoperative anemia which is present in 25–40 % of cardiac surgery patients increases the risk of adverse postoperative outcomes leading to higher medical expenses. The tendency to restrict allogenic transfusion rate has led to the search for new pharmacological solutions to correct anemia in the perioperative period, nevertheless the usage of intravenous iron preparations in cardiac surgery is still not a generally accepted standard of treatment.

Aim — review of the literature about the effects of perioperative intravenous iron therapy on the clinical outcomes in cardiac surgery.

Main findings. The use of intravenous iron preparations during the perioperative period in cardiac surgery results in better hemoglobin dynamics, iron repletion and less demand for allogenic transfusions. Anemia correction and lower transfusion rate might improve surgery outcomes such as mortality, intensive care unit length of stay and hospital length of stay. Iron repletion, regardless of presence of anemia, might improve the results of 6-minute walk test and patients' quality of life after surgery. The optimal time for intravenous iron therapy in cardiac surgery is 10–14 days before surgery or immediately after the intervention. Ferric carboxymaltose can be administered in a single injection/infusion shortly before or after surgery.

Keywords: anemia, iron, defecency, intravenous iron therapy, Ferric carboxymaltose

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Stepin A.V. Supplement intravenous iron therapy in cardiac surgery. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 229–240. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-229-240>

Введение

Анемия является независимым фактором риска неблагоприятных исходов в кардиохирургии, увеличивая риск осложнений, в том числе фатальных, удлиняя продолжительность лечения, а также снижая качество жизни больных в отдаленном периоде [1–5]. Согласно определению ВОЗ, анемия — это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин [2]. Выделяют легкую, умеренную и тяжелую степени анемии. Умеренная степень соответствует концентрации гемоглобина 70–90 г/л у женщин и 80–100 г/л для мужчин. Тяжелая анемия диагностируется при концентрации гемоглобина < 70 г/л у женщин и < 80 г/л у мужчин [6]. Железодефицитные анемии (ЖДА) преобладают в глобальной популяции (мужчины — 66,1 %, женщины — 56,8 %), на втором месте расположены гемоглобинопатии и гемолитические анемии (мужчины — 13,6 %, женщины — 16,1 %) [7, 8].

Выделяют относительный и абсолютный дефицит железа (ДЖ), критерии определения которого в различных источниках варьируют [2, 6, 9–20]. Уменьшение концентрации основного внутриклеточного депо железа — ферритина < 10–20 мкг/л и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) < 20 % обычно принимают за признаки абсолютного ДЖ [2, 6]. Функциональный ДЖ возникает при снижении его доступности на фоне повышенной концентрации гепсидина, экспрессия которого зависит от содержания цитокинов, например, интерлейкина-6 [6]. Снижение КНТЖ < 20 % и концентрации ферритина < 100 мкг/л считают признаком функционального ДЖ, при этом корпускулярные индексы, к которым относятся средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците, часто остаются неизменными [2, 6].

Показатель превалентности анемии в 2019 г. составил в глобальной популяции 23 176,2 (22 943,5–23 418,6)

на 100 тыс. жителей, а ожидаемое (среднее) количество потерянных лет трудоспособной жизни — 672,4 (447,2–981,5) [7]. Среди больных, направляемых на плановое оперативное лечение, анемия выявляется у каждого третьего [6]. Истинные значения распространенности анемии в хирургическом стационаре могут варьировать в широком диапазоне, составляя, по данным В. Clevenger и соавт. [2], 11–76 % в зависимости от типа планируемой процедуры и факторов риска. К факторам риска анемии относят пожилой возраст, женский пол, почечную недостаточность, проведение антитромботической терапии и использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 2]. По данным М. Hogan и соавт. [8], распространенность анемии у кардиохирургических больных составляет в среднем 26 % (15–54 %) и в большей степени зависит от использованных критериев диагностики.

Чем ниже предоперационная концентрация гемоглобина, тем выше вероятность неблагоприятных результатов лечения: уменьшение предоперационного показателя гематокрита на 5 % ассоциируется с увеличением риска летального исхода на 8 % (отношение шансов (ОШ) — 1,08; $p < 0,0001$), увеличением риска почечной недостаточности на 22 % (ОШ — 1,22; $p < 0,0001$) и увеличением риска инфекционных осложнений на 10 % (ОШ — 1,1; $p < 0,0001$) [8]. Предоперационная анемия увеличивает риск гемотрансфузий у кардиохирургических больных в несколько раз. По данным ряда исследований, вероятность переливания эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) крови больным с нормальной концентрацией гемоглобина крови до операции составляет 21–23 %, а больным с анемией — 60–62 % [8].

«Золотым стандартом» быстрого достижения целевых значений концентрации гемоглобина считают переливание ЭСК [2]. Несмотря на большие успехи в обеспечении безопасности продуктов крови, их использование продолжает ассоциироваться с риском развития нежелательных явлений. Переливание даже одной дозы ЭСК приводит к значимому увеличению риска смерти, развитию инфекции области хирургического вмешательства, острой почечной недостаточности и респираторных осложнений [2, 3]. С этим связано ужесточение требований при определении показаний к проведению трансфузий аллогенных ЭСК и последовательный поиск новых фармакологических решений, направленных на коррекцию анемии в периперационном периоде [1, 3, 13, 21–23].

В нескольких исследованиях была установлена эффективность лечения внутривенными формами железа хирургических и нехирургических больных с ДЖ вне зависимости от анемического статуса. Такие исследования были выполнены в гинекологии, абдоминальной хирургии и травматологии, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью [1, 6, 11,

15, 16, 24–27]. Несмотря на то что использование препаратов внутривенного железа включено в рекомендации по бережному отношению к продуктам крови в кардиохирургии, степень доказательности варьирует, а результаты ряда исследований и обзоров противоречивы [1, 8, 9, 15, 21, 28–31].

Целью настоящего обзора явилась систематизация литературы, посвященной влиянию терапии внутривенными формами препаратов железа в периперационном периоде на результаты кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы

Проведен поиск релевантных источников на русском и английском языках в базах данных Medline, EBASE, PUBMED, Google Scholar с 06.2012 по 06.2022 с использованием ключевых слов «результаты», «внутривенное железо», «операции на сердце», «анемия», «профилактика», «intravenous iron», «cardiac surgery», «anemia», «prevention», «outcomes». Всего для анализа было отобрано 13 публикаций: 5 ретроспективных обсервационных исследований, одно проспективное обсервационное, 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), одно псевдорандомизированное исследование (propensity score matching) (табл. 1). Для анализа также были использованы клинические рекомендации, обзорные статьи, статьи, содержащие информацию об эффективности и безопасности использования внутривенного железа у кардиохирургических больных.

Результаты

Предоперационный период

По данным М. Cladellas и соавт. [32], использование препаратов внутривенного железа в сочетании с эритропоэтином у больных с ЖДА в предоперационном периоде приводило к значимому увеличению концентрации гемоглобина с 112 ± 10 до 126 ± 9 г/л ($p < 0,001$), при этом побочных явлений использования такой терапии не выявлено [32]. Потребность в трансфузиях ЭСК составила 66 % в группе вмешательства против 93 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Авторы [32] указали на наличие линейной связи между предоперационной анемией и потребностью в переливаниях ЭСК ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Использование внутривенных препаратов железа у больных с анемией в этом исследовании приводило к снижению риска летального исхода (ОШ — 0,16; 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ): 0,28–0,97; $p = 0,04$), комбинированного показателя тяжелых осложнений (летальность, острая почечная недостаточность, инфекционные осложнения, сердечная недостаточность: ОШ — 0,13; 95% ДИ: 0,03–0,59; $p = 0,008$) и риска почечной недостаточности (ОШ — 0,23; 95% ДИ: 0,06–0,88; $p = 0,03$) [32]. В груп-

Таблица 1. Использование препаратов железа для внутривенного применения у кардиохирургических больных

Table 1. The usage of intravenous iron in cardiac surgical patients

№ No.	Источник, дизайн исследования Reference, study design	Число больных, возраст, операция Number of patients, age, type of surgery	Первичные/вторичные конечные точки Primary/secondary endpoints
1	Cladellas M. и соавт. [32], интервенционное исследование с историческим контролем Cladellas M., et al. [32] Interventional cohort study	134 больных старше 18 лет, операции с ИК 134 patients, over 18 years old, operations with CPB	Концентрация гемоглобина, потребность в трансфузиях ЭСК/летальность, тяжелые осложнения (ОПН, инфекция, продленная ИВЛ, основные сердечные и цереброваскулярные осложнения, новые случаи фибрилляции предсердий) Hb concentration, blood transfusion/mortality, the occurrence of serious adverse events (ARF, infections, prolonged CMV, major adverse cardiac and cerebrovascular events, new onset of atrial fibrillation)
2	Garrido-Martin P.B и соавт. [33], РКИ Garrido-Martin P.B., et al. [33], RCT	159 больных старше 18 лет, операции с ИК 159 patients, over 18 years old, operations with CPB	Концентрация гемоглобина/ферритина, ретикулоциты Hemoglobin /ferritin concentration, reticulocytes
3	Evans C.R. и соавт. [34], ретроспективное исследование Evans C.R., et al. [34], Retrospective study	450 больных старше 18 лет, операции с ИК 450 patients, over 18 years old, operations with CPB	Концентрация гемоглобина/ферритина, потребность в трансфузиях ЭСК, летальность, продолжительность лечения Hemoglobin/ferritin concentration, blood transfusion, mortality, LOS
4	Englund K. и соавт. [20], РКИ Englund K., et al. [20], RCT	102 больных старше 18 лет, трансплантация сердца 159 patients, over 18 years old, cardiac transplant	Пиковое потребление кислорода, абсолютный или относительный дефицит железа, мышечная динамометрия, лабораторные тесты функции сердца, качество жизни, безопасность Peak oxygen consumption, absolute or functional iron deficiency, muscle strength measured by a handgrip dynamometer, laboratory tests reflecting cardiac function, quality of life, and safety
5	Johansson P. и соавт. [35], РКИ Johansson P. et al. [35], RCT	50 больных старше 18 лет, операции с ИК 50 patients, over 18 years old, operations with CPB	Концентрации гемоглобина/ферритина, сывороточного железа, сатурация трансферрина, безопасность Hemoglobin/ferritin, serum iron concentrations, transferrin saturation, safety
6	Klein A. и соавт. [36], проспективное обсервационное мультицентровое исследование Klein A., et al. [36], prospective observational multi-center study	228 больных старше 18 лет, операции с ИК 228 patients over 18 years old, operations with CPB	Концентрация гемоглобина Hemoglobin concentration
7	Padmanabhan H. и соавт. [37], РКИ Padmanabhan H., et al. [37] RCT	50 больных старше 18 лет, операции с ИК 50 patients, over 18 years old, operations with CPB	Концентрация гемоглобина/ферритина, относительный и абсолютный ДЖ Hemoglobin/ferritin concentrations, absolute or functional iron deficiency
8	Ху Н. и соавт. [12], РКИ Xu H., et al. [12], RCT	150 больных старше 18 лет после коррекции пороков клапанов сердца с ЖДА 150 patients, over 18 years old, after valvular surgeries with IDA	Концентрации гемоглобина, ферритина, летальность, потребность в гемотрансфузиях, потребность в антимикробной терапии, продленная ИВЛ > 24 ч, продолжительность лечения > 10 дней, нарушения заживления раны, параклапанные фистулы Hemoglobin, ferritin concentrations, safety (rates of death, blood transfusion, antibiotic upgrade, CMV time > 24 hours, postoperative LOS > 10 days, poor wound healing, and perivalvular leakage)
9	Venturuni E. и соавт. [18], одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование Venturuni E., et al. [18], single-center retrospective observational study	106 больных старше 18 лет после кардиохирургических вмешательств 106 patients over 18 years after cardiac surgery	Динамика концентрации гемоглобина, гематологических параметров, натрийуретического пептида, СРБ, тест 6-минутной ходьбы Changes from baseline in hemoglobin, hematological parameters, natriuretic peptides, CRP, and 6-minute walk distance

Продолжение табл. 1

Table 1. Continuation

№ No.	Источник, дизайн исследования Reference, study design	Число больных, возраст, операция Number of patients, age, type of surgery	Первичные/вторичные конечные точки Primary/secondary endpoints
10	Nugara С. и соавт. [10], одноцентровое ретроспективное исследование Nugara C., et al. [10], single-center retrospective study	74 больных старше 18 лет после кардиохирургических вмешательств 74 patients over 18 years old after cardiac surgery	Динамика концентрации гемоглобина, гематологических параметров, тест 6-минутной ходьбы, длительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде Changes from baseline in hemoglobin, hematological parameters, 6-minute walk distance, postoperative LOS
11	Spahn D. и соавт. [14], РКИ Spahn D., et al. [14], RCT	1004 больных старше 18 лет, плановые кардиохирургические вмешательства 1004 patients over 18 years old, elective cardiac surgery	Потребность в трансфузиях ЭСК, концентрация гемоглобина, летальность, тяжелые осложнения (ОПН, инфекция, фибрилляция предсердий, продленная ИВЛ, большие сердечные и цереброваскулярные осложнения, тромботические и тромбоземболические осложнения), продолжительность лечения в стационаре и отделении интенсивной терапии Number of RBC transfusions, hemoglobin concentration, mortality, the occurrence of serious adverse events (ARF, infections, duration of CMV, major adverse cardiac and cerebrovascular events, new onset of atrial fibrillation, thrombotic and thromboembolic complications), LOS in intensive care and in hospital
12	Ranucci M. и соавт. [38], исследование методом псевдорандомизации Ranucci M., et al. [38], propensity score matching	228 больных старше 18 лет, операции с ИК 228 patients, over 18 years old, operations with CPB	Трансфузии ЭСК/потребность в переливании концентратов тромбоцитов и СЗП, кровотечения RBC transfusion/platelet and FFP transfusion, bleeding
13	Peters F. и соавт. [39], наблюдательное исследование Peters F., et al. [39], observational study	1265 больных старше 18 лет в 5 отделениях интенсивной терапии после кардиохирургических вмешательств 1,265 patients over 18 years old in 5 cardiothoracic ICUs	Концентрация гемоглобина, СРБ, лейкоцитов, потребность в трансфузиях ЭСК, потребность в антибиотикотерапии Hemoglobin concentration, CRP, WBC, RBC transfusion requirements, documented infection and antibiotic treatment

Примечание. ОПН — острая почечная недостаточность; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИК — искусственное кровообращение; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ЖДА — железодефицитная анемия; ДЖ — дефицит железа; ЭСК — эритроцитсодержащие компоненты крови; СЗП — свежезамороженная плазма; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ARF — acute renal failure; CPB — cardiopulmonary bypass; RBC — red blood cells; ICU — intensive care unit; RCT — randomized controlled study; IDA — iron deficiency anemia; LOS — length of stay; CMV — controlled mechanical ventilation; FFP — fresh frozen plasma; CRP — C-reactive protein.

пе, получавшей внутривенные препараты железа, реже чем в контрольной группе отмечались инфекционные осложнения (8 % против 24 %; $p < 0,01$), сердечная недостаточность (25 % против 44 %; $p < 0,01$), продленная вентиляция легких (15 % против 29 %; $p < 0,02$) [32].

По данным Р. Garrido-Martin и соавт. [33], использование внутривенных препаратов железа в предоперационном периоде в сравнении с пероральными формами или плацебо позволило эффективнее восстановить его дефицит на момент выписки больных из стационара ($p < 0,001$) и через месяц после операции ($p < 0,001$). Значимой динамики концентрации гемоглобина и уменьшения потребности в трансфузиях ЭСК в группе, получавшей внутривенные препараты железа, по сравнению с контрольной группой не выявлено [33].

В исследовании С.Р. Evans и соавт. [34] показано, что использование внутривенных препаратов железа у больных с анемией в предоперационном периоде позволило увеличить концентрацию гемоглобина

в среднем на 17 г/л (95% ДИ: 13–21), при этом потребность в трансфузиях ЭСК уменьшилась с 72 % у больных, не получавших лечения, до 46 % в группе лечения ($p = 0,018$), что сопоставимо с потребностью в трансфузиях ЭСК у больных без признаков анемии (37 %). Авторы также отметили уменьшение продолжительности пребывания в стационаре и послеоперационной летальности в группе больных с ЖДА, получивших терапию внутривенными препаратами железа, по сравнению с группой больных, не получившей лечение, однако разница не достигла статистической значимости.

По данным РКИ, выполненного Р. Johansson и соавт. [35], использование внутривенных препаратов железа в предоперационном периоде позволило увеличить концентрацию гемоглобина в предоперационном периоде по сравнению с группой, получавших плацебо (143 г/л против 140 г/л соответственно), на 5-й день послеоперационного периода (107 г/л против 105 г/л)

и через 1 мес. после оперативного лечения (126 г/л против 118 г/л). Значимо больше больных в группе лечения через месяц после оперативного вмешательства не имели анемии (39 % против 8 % соответственно; $p = 0,019$) при сопоставимой безопасности.

К.М. Brautaset Englund и соавт. [20] показали, что использование внутривенных препаратов железа у больных с ДЖ, направляемых на трансплантацию сердца, позволило значимо улучшить пиковое потребление кислорода, а также восстановить запасы железа на протяжении 6 мес. у 86 % больных по сравнению с 20 % больных, не получавших лечение ($p < 0,001$). Показатели качества жизни также были лучше у больных, получивших внутривенные препараты железа перед операцией, при сопоставимом профиле безопасности (27 случаев в группе лечения против 30 случаев в группе плацебо; $p = 0,39$).

В многоцентровых исследованиях [8, 36] показана эффективность использования внутривенных препаратов железа для коррекции анемии в предоперационном периоде у взрослых кардиохирургических больных, приводившее к увеличению концентрации гемоглобина, по сравнению с больными, не получавшими лечения, в среднем на 8,4 г/л (95% ДИ: 5,0–11,8; $p < 0,001$).

По данным Н. Padmanabhan и соавт. [37], использование внутривенных форм препаратов железа позволило эффективно восстанавливать его запасы по сравнению с пероральными формами, увеличивая концентрацию ферритина в среднем на 313 мкг/л (95% ДИ: 228–496) по сравнению с 5,5 мкг/л в группе с применением пероральных форм (95% ДИ: –1,4–19,4; $p < 0,001$). Предоперационное увеличение концентрации гемоглобина в группе, получавшей внутривенные препараты железа, составило в среднем 1,0 г/л (95% ДИ: –3,3–7,3) и 3,0 г/л (95% ДИ: –1,3–6,3) в группе больных, получавшей пероральные формы железа ($p = 0,42$). Несмотря на то, что интраоперационная кровопотеря у больных, получавших внутривенные препараты железа, была больше (655 мл, 95% ДИ: 162–1540), чем у больных, получавших пероральные препараты железа (313 мл, 95 % ДИ: 150–1750; $p < 0,007$), потребность в трансфузиях ЭСК между группами статистически не отличалась ($p = 0,16$).

Результаты крупного РКИ [14] показали, что использование комбинации 20 мг/кг железа карбоксималтозата (ЖКМ), 40 000 ЕД эритропоэтина подкожно, 1 мг витамина В₁₂ подкожно и 5 мг фолиевой кислоты в предоперационном периоде у больных с ЖДА, направляемых на кардиохирургические вмешательства, приводило к значимому снижению потребности в переливании ЭСК (ОШ — 0,70; 95% ДИ: 0,50–0,98) вплоть до 90-го дня после операции ($p = 0,018$). Кроме того, в группе лечения отмечалась лучшая динамика концентрации гемоглобина ($p < 0,001$).

По данным М. Ranucci и соавт. [38], использование ЖКМ в виде однократной инъекции у больных с анемией перед вмешательствами на открытом сердце сопровождалось снижением потребности в трансфузиях ЭСК по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию. Больные в группе лечения ЖКМ получили трансфузии ЭСК в 61 % случаев по сравнению с 76 % в контрольной группе (ОШ — 0,49; 95% ДИ: 0,26–0,84; $p < 0,01$), медиана перелитых доз ЭСК составила 1 в группе лечения ЖКМ (межквартильный диапазон — 0–2) против 2 доз в группе контроля (межквартильный диапазон — 1–3; $p < 0,001$). В группе ЖКМ концентрация гемоглобина была достоверно больше при поступлении (группа ЖКМ — $122 \pm 10,0$ г/л; контрольная группа — 117 ± 7 г/л; $p = 0,001$), во время искусственного кровообращения (группа лечения — $85,6 \pm 10,0$ г/л, контрольная группа — $81 \pm 9,7$ г/л; $p = 0,001$) и на 7-й день послеоперационного периода (группа ЖКМ — $103 \pm 12,4$ г/л, контрольная группа — $97 \pm 12,0$ г/л; $p = 0,001$). Больные в группе ЖКМ имели меньшую продолжительность лечения в стационаре ($p = 0,027$) и отделении интенсивной терапии ($p = 0,016$).

Послеоперационный период

Г. Peters и соавт. [39] изучили эффективность лечения внутривенными препаратами железа в отделении интенсивной терапии после кардиохирургических вмешательств. Распространенность анемии составила 86 %. Через 7 дней после лечения в группе больных, получавших внутривенные препараты железа, прирост концентрации гемоглобина составил 4 г/л по сравнению с –0,1 г/л в контрольной группе ($p > 0,05$). Потребности в трансфузиях ЭСК и антибактериальной терапии оказались сопоставимы между группами.

Н. Хи и соавт. [12] изучили эффективность лечения внутривенными препаратами железа по сравнению с плацебо в послеоперационном периоде у больных с ЖДА после коррекции пороков сердца. Использование внутривенных препаратов железа позволило эффективно компенсировать дефицит железа (концентрация ферритина в группе лечения была выше на 7-й и 14-й дни послеоперационного периода в сравнении с контрольной группой; $p < 0,001$). Увеличение концентрации гемоглобина на 14-й день послеоперационного периода составило > 20 г/л в группе внутривенного железа, различия в концентрациях гемоглобина были значимыми по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Показатели безопасности (летальность, потребность в гемотрансфузиях, потребность в антимикробной терапии и продленной вентиляции > 24 ч, продолжительность лечения > 10 дней, нарушения заживления раны, частота формирования параклапанных фистул) были сопоставимы между сравниваемыми группами.

В исследовании E. Venturuni и соавт. [18] сравнивали эффективность пероральных и внутривенных препаратов железа в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Прирост концентрации гемоглобина через 3 мес. после операции составил $12,53 \pm 1,27$ г/л в группе ЖКМ против $11,99 \pm 1,28$ г/л в группе перорального железа ($p = 0,03$). Другие показатели, характеризующие обмен железа, также оказались лучше в группе ЖКМ на момент окончания исследования: концентрация ферритина составила 689 ± 89 мкг/л против 219 ± 198 мкг/л ($p < 0,0001$), концентрация сывороточного железа составила 67 ± 27 мг/дл против 54 ± 15 мг/дл ($p = 0,0026$), КНТЖ составил 24 ± 10 % против 18 ± 5 % ($p = 0,0003$) соответственно. Применение ЖКМ сопровождалось лучшими результатами теста 6-минутной ходьбы и позволяло быстрее добиться снижения концентрации мозгового натрийуретического пептида. Тяжелых осложнений при проведении исследования не выявлено, профиль безопасности был сопоставим [18].

C. Nugara и соавт. [10] изучили эффективность лечения внутривенными препаратами (ЖКМ и железа глюконат) в послеоперационном периоде у больных с ЖДА после кардиохирургических вмешательств. На момент выписки из стационара в группе ЖКМ концентрация гемоглобина оказалась значимо более высокой (111 ± 12 г/л против 102 ± 11 г/л соответственно; $p = 0,001$), результаты теста 6-минутной ходьбы — лучше (279 ± 109 м против 236 ± 73 м соответственно; $p = 0,048$); кроме того, длительность пребывания в реабилитационном стационаре оказалась значимо более короткой в группе ЖКМ (20 ± 7 дней), чем в группе глюконата железа (25 ± 12 дней) ($p = 0,043$). Терапия ЖКМ и концентрации КНТЖ и железа в сыворотке крови оказались наиболее важными предикторами не только концентрации гемоглобина, но и результатов теста 6-минутной ходьбы.

Обсуждение

В большинстве процитированных исследований использовано определение анемии, предлагаемое ВОЗ, что подразумевает изучение концентрации гемоглобина в качестве дискретного, а не непрерывного показателя; однако негативное влияние анемии на исход лечения сильно зависит от ее тяжести [3, 21, 27]. Использование альтернативных критериев или их изменение в процессе исследования (например, отказ от половой дифференциации) затрудняет интерпретацию результатов, даже если выглядит обоснованным: так, концентрация гемоглобина в интервале 120–130 г/л у женщин может ассоциироваться с неблагоприятными результатами лечения [1, 8, 27].

Больные, которые готовятся к кардиохирургическому вмешательству, зачастую имеют сердечную недостаточность. В клинических рекомендациях по лечению

больных хронической сердечной недостаточностью, одобренными МЗ РФ, обозначено, что пероральные препараты железа неэффективны, и единственным препаратом, рекомендованным к применению у больных с сердечной недостаточностью и дефицитом железа, является ЖКМ, позволяющий улучшить симптомы сердечной недостаточности, функциональные возможности и качество жизни больных с сердечной недостаточностью [43].

По данным 9 исследований, включивших в анализ изучение концентрации ферритина, применение внутривенных препаратов железа сопровождалось значимым увеличением концентрации этого протеина у кардиохирургических больных [10, 12, 14, 18, 20, 33–35, 37]. Этот эффект возникал быстрее и сохранялся более длительно по сравнению с применением пероральных форм и плацебо, обнаруживался при использовании внутривенных препаратов железа в пред- и послеоперационном периодах, в том числе при незначимом изменении концентрации гемоглобина [10, 12, 14, 18, 20, 33–35, 37]. Полученные данные подтверждаются результатами систематических обзоров, исследованиями в популяциях некардиохирургических и нехирургических больных [1, 2, 8, 11, 15–17, 19, 21, 24–27, 29, 30, 40, 41]. Динамика других показателей, характеризующих относительный и абсолютный дефицит железа (КНТЖ и концентрация сывороточного железа), при использовании внутривенного железа имела сопоставимый с ферритином профиль [10, 12, 14, 18, 20].

По данным 7 исследований [10, 12, 14, 18, 32, 36, 38], использование внутривенных форм железа приводит к увеличению концентрации гемоглобина в группе кардиохирургических больных. Эти результаты совпадают с данными, полученными в популяции общехирургических и нехирургических больных. K.S. Gurusamy и соавт. [11] было показано, что после стимуляции эритропоэза при помощи внутривенных форм железа концентрация гемоглобина была значимо более высокой по сравнению с использованием пероральных форм железа (в среднем на 5 г/л; 95% ДИ: 7–3). По данным метаанализа, выполненного E. Litton и соавт. [24], использование внутривенных форм железа в предоперационном периоде эффективнее восстанавливает концентрацию гемоглобина по сравнению с пероральными формами (на 7 г/л; 95% ДИ: 5–8).

В 5 исследованиях, включенных в обзор, показано уменьшение потребности в трансфузиях аллогенных ЭСК. Эти данные совпадают с результатами, полученными в общехирургической популяции, в которой уменьшение потребности в переливании ЭСК в группе внутривенного железа составило 0,54 дозы в среднем (95% ДИ: 0,96–0,12) [14, 24, 32, 34, 38]. D. Spahn и соавт. [14] также указали на уменьшение потребности в трансфузиях компонентов крови. Потребность в переливаниях ЭСК может определяться выбором

трансфузионной стратегии и исходной концентрацией гемоглобина, что влияет на вариативность этого показателя [3, 21, 23, 27, 32, 38].

Анемия, кровотечение и трансфузии ЭСК считаются «смертельной триадой» при вмешательствах на открытом сердце [3]. Использование внутривенных препаратов железа в плановой хирургии позволило уменьшить потребность в ЭСК у больных с анемией [1, 11, 15, 19, 24–26, 41]. Несмотря на то, что интраоперационная кровопотеря в кардиохирургии является модифицируемым фактором риска, ее объемы остаются высокими, значительно превышая кровопотерю в плановой хирургии [3, 39]. Эта особенность может определять сохраняющуюся потребность в переливании ЭСК даже при стимуляции эритропоэза у кардиохирургических больных [3, 33, 37, 39].

По данным включенных в обзор исследований, при лечении внутривенными формами препаратов железа в кардиохирургии был получен профиль безопасности, сопоставимый с лечением плацебо и пероральными формами железа [10, 18, 32, 34, 35, 39]. Использование таких препаратов позволило значительно уменьшить продолжительность лечения и пребывания в отделении интенсивной терапии по данным двух исследований [32, 38], а показатели послеоперационной летальности оказались значимо более низкими [32]. Результаты исследований подтверждают данные о том, что внедрение в клиническую практику современных форм железа, например ЖКМ, позволяет практически нивелировать вероятность сопутствующих инфекций, часто регистрировавшихся при использовании декстранов [8, 12, 14, 27, 30, 32, 38–40].

В выполненных к настоящему времени исследованиях по использованию внутривенных форм железа в кардиохирургии не выявлено значимого увеличения количества побочных эффектов и риска инфекционных осложнений [10, 18, 32, 34, 35, 39]. Полученные результаты совпадают с данными Управления по контролю продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). Согласно FDA, было зарегистрировано всего 1141 нежелательное явление, связанное с назначением 30 млн доз внутривенных форм железа (38 нежелательных явлений на 1 млн доз). При этом количество жизнеугрожающих нежелательных явлений составило 4 на 1 млн введенных доз, ассоциированная летальность — 0,5 на 1 млн введенных доз [1].

Доказательная база, связывающая ДЖ с патогенезом и течением сердечной недостаточности, существенно расширяется, поэтому можно ожидать, что компенсация ДЖ может благоприятно влиять на качество жизни и самочувствие кардиохирургических больных, а также улучшить результаты ряда функциональных тестов, например теста 6-минутной ходьбы и эргоспирометрии вне зависимости от наличия анемии [2, 10, 16, 18, 20]. В двух исследованиях было по-

казано, что использование внутривенных форм железа позволило улучшить результаты теста 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода у больных после кардиохирургических вмешательств [10, 18, 20]. По данным K.K.V. Brautaset Englund и соавт. [20], качество жизни больных после трансплантации сердца в группе лечения внутривенным железом оказалось существенно более высоким.

В обзор включены исследования трех внутривенных форм железа: железа сахарата, железа изомальтозида и ЖКМ. ЖКМ позволил компенсировать дефицит железа путем назначения однократной инъекции или 15-минутной инфузии за счет обеспечения максимальной концентрации доступного железа [14, 18, 19]. Все внутривенные формы показали сопоставимый профиль безопасности по сравнению с современными пероральными формами, в том числе микросомальными, при большей эффективности, оцененной по динамике концентраций ферритина и гемоглобина [10, 18, 33, 37]. Современные формы высокодозных внутривенных препаратов железа демонстрируют лучшую переносимость по сравнению с декстранами [42].

Оптимальное время использования внутривенных препаратов железа в периоперационном периоде в кардиохирургии остается предметом дискуссий. По крайней мере в одном исследовании, включенном в обзор, указывалось на эффективность однократной дозы ЖКМ непосредственно перед кардиохирургическими вмешательствами, в то время как в другой работе оптимальным для лечения назывался срок 10–14 дней до операции [14, 38]. Согласно более ранним работам, доказательная база для использования внутривенных препаратов железа после операции была слабой, однако современные данные, вероятно, опровергают это утверждение [8, 10, 12, 17, 18, 21, 27, 39].

Таким образом, применение внутривенных форм железа, в том числе ЖКМ, в периоперационном периоде у кардиохирургических больных приводит к увеличению концентрации гемоглобина и восстановлению запасов железа, а также сопровождается снижением потребности в трансфузиях аллогенных ЭСК. Коррекция анемии в сочетании с уменьшением количества перелитых доз ЭСК может позитивно сказываться на таких клинических результатах, как летальность, продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии и стационаре, соответственно это приведет к экономии бюджета. Коррекция дефицита железа в присутствии анемии и без нее может приводить к улучшению результатов теста 6-минутной ходьбы и качества жизни больных после оперативного лечения. Оптимальным является использование внутривенных форм железа в срок за 10–14 дней до операции или в раннем послеоперационном периоде. ЖКМ может быть назначен в виде однократной инъекции/инфузии непосредственно перед вмешательством.

Литература

1. Beris P., Muñoz M., García-Erce J.A., et al. Perioperative anaemia management: Consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008; 100(5): 599–604. DOI: 10.1093/bja/aen054.
2. Clevenger B., Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia.* 2015; 70(Suppl 1): 20–8. DOI: 10.1111/anae.12918.
3. Купряшов А.А., Самуилова О.В., Самуилова Д.Ш. Бережное отношение к крови больного как приоритетная стратегия в кардиохирургии. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66(3): 395–416. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-395-416.
4. Юдин Г.В., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я. и др. Анемия как фактор риска дисфункции внутренних органов у больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца. *Кардиология.* 2021; 61(4): 39–45. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1596.
5. Калюта Т.Ю., Масляков В.В., Кажекин О.А. и др. Прогностическое значение анемического синдрома у плановых хирургических пациентов (обзор литературы). *Актуальные проблемы медицины.* 2020; 43(1): 165–75. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-1-165-175.
6. Malfatto G., Frisinghelli A., Ambrosetti M., et al. Iron deficiency from the standpoint of cardiac rehabilitation: Novel therapeutic opportunities. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019; 89(3). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1118.
7. Safiri S., Kolahi A.A., Noori M., et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2.
8. Hogan M., Klein A.A., Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 47(2): 218–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezu200.
9. Meybohm P., Westphal S., Ravn H.B. Perioperative anemia management as part of PBM in cardiac surgery — A narrative updated review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(4): 1060–73. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.06.047.
10. Nugara C., Vitale G., Caccamo G., et al. Effect of intravenous iron replacement therapy on exercise capacity in iron deficient anemic patients after cardiac surgery. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90(1). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1196.
11. Gurusamy K.S., Nagendran M., Broadhurst J.F., et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD010640. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2.
12. Xu H., Duan Y., Yuan X., et al. Intravenous iron versus placebo in the management of postoperative functional iron deficiency anemia in patients undergoing cardiac valvular surgery: A prospective, single-blinded, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33(11): 2941–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.063.
13. Steinbicker A.U. Role of anesthesiologists in managing perioperative anemia. *Curr Opin Anaesth.* 2019; 32(1): 64–71. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000671.
14. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: A prospective randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10187): 2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8.
15. Richards T., Breyman C., Brookes M.J., et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med.* 2021; 53(1): 274–85. DOI: 10.1080/07853890.2020.1867323.
16. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D., et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: A multicentre, double-blind, ran-

References

1. Beris P., Muñoz M., García-Erce J.A., et al. Perioperative anaemia management: Consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008; 100(5): 599–604. DOI: 10.1093/bja/aen054.
2. Clevenger B., Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia.* 2015; 70(Suppl 1): 20–8. DOI: 10.1111/anae.12918.
3. Kupryashov A.A., Samuilova O.V., Samuilova D.Sh. Optimal blood management as priority route in cardiac surgery. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2021; 66(3): 395–416. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-395-416. (In Russian).
4. Yudin G.V., Rybka M.M., Khinchagov D.Y., et al. Anemia as a risk factor for organ dysfunctions in patients operated on heart valves. *Kardiologiya.* 2021; 61(4): 39–45. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1596. (In Russian).
5. Kalyuta T.Yu., Maslyakov V.V., Kazhekin O.A., et al. Prognostic value of anemic syndrome in elective surgical patients (literature review). *Challenges in Modern Medicine.* 2020; 43(1): 165–75. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-1-165-175. (In Russian).
6. Malfatto G., Frisinghelli A., Ambrosetti M., et al. Iron deficiency from the standpoint of cardiac rehabilitation: Novel therapeutic opportunities. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019; 89(3). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1118.
7. Safiri S., Kolahi A.A., Noori M., et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2.
8. Hogan M., Klein A.A., Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 47(2): 218–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezu200.
9. Meybohm P., Westphal S., Ravn H.B. Perioperative anemia management as part of PBM in cardiac surgery — A narrative updated review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(4): 1060–73. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.06.047.
10. Nugara C., Vitale G., Caccamo G., et al. Effect of intravenous iron replacement therapy on exercise capacity in iron deficient anemic patients after cardiac surgery. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90(1). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1196.
11. Gurusamy K.S., Nagendran M., Broadhurst J.F., et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD010640. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2.
12. Xu H., Duan Y., Yuan X., et al. Intravenous iron versus placebo in the management of postoperative functional iron deficiency anemia in patients undergoing cardiac valvular surgery: A prospective, single-blinded, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33(11): 2941–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.063.
13. Steinbicker A.U. Role of anesthesiologists in managing perioperative anemia. *Curr Opin Anaesth.* 2019; 32(1): 64–71. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000671.
14. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: A prospective randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10187): 2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8.
15. Richards T., Breyman C., Brookes M.J., et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med.* 2021; 53(1): 274–85. DOI: 10.1080/07853890.2020.1867323.
16. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D., et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: A multicentre, double-blind, ran-

domised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.

17. Gupta S., Panchal P., Gilotra K., et al. Intravenous iron therapy for patients with preoperative iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery reduces blood transfusions: A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg*. 2020; 31(2): 141–51. DOI: 10.1093/icvts/ivaa094.

18. Venturini E., Iannuzzo G., DI Lorenzo A., et al. Short-term treatment of iron deficiency anemia after cardiac surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022; 40: 101038. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101038.

19. Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009; 69(6): 739–56. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00007.

20. Brautaset Englund K.V., Østby C.M., Rolid K., et al. Intravenous iron supplement for iron deficiency in cardiac transplant recipients (IronIC): A randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40(5): 359–67. DOI: 10.1016/j.healun.2021.01.1390.

21. Dhir A., Tempe D.K. Anemia and patient blood management in cardiac surgery — literature Review and current evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32(6): 2726–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.11.043.

22. Patel N.N., Avlonitis V.S., Jones H.E., et al. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2(12): e543–53. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00198-2.

23. Carson J.L., Stanworth S.J., Dennis J.A., et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 12(12): CD002042. DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub5.

24. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013; 347: f4822. DOI: 10.1136/bmj.f4822.

25. Ionescu A., Sharma A., Kundnani N.R., et al. Intravenous iron infusion as an alternative to minimize blood transfusion in peri-operative patients. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 18403. DOI: 10.1038/s41598-020-75535-2.

26. Elhenawy A.M., Meyer S.R., Bagshaw S.M., et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021; 10(1): 36. DOI: 10.1186/s13643-021-01579-8.

27. Tankard K.A., Park B., Brovman E.Y., et al. The impact of preoperative intravenous iron therapy on perioperative outcomes in cardiac surgery: A systematic review. *J Hematol*. 2020; 9(4): 97–108. DOI: 10.14740/jh696.

28. Quarterman C., Shaw M., Hughes S., et al. Anaemia in cardiac surgery — a retrospective review of a centre's experience with a pre-operative intravenous iron clinic. *Anaesthesia*. 2021; 76(5): 629–38. DOI: 10.1111/anae.15271.

29. Myles P.S., Richards T., Klein A. Preoperative intravenous iron for cardiac surgery. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1883–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32406-5.

30. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Rondinelli M.B., Weltert L. Preoperative intravenous iron for cardiac surgery. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1884. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32407-7.

31. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA); Boer C., Meesters M.I., Milojevic M., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *JCVA*. 2018; 32(1): 88–120. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.026.

32. Cladellas M., Farré N., Comín-Colet J., et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac

domised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.

17. Gupta S., Panchal P., Gilotra K., et al. Intravenous iron therapy for patients with preoperative iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery reduces blood transfusions: A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg*. 2020; 31(2): 141–51. DOI: 10.1093/icvts/ivaa094.

18. Venturini E., Iannuzzo G., DI Lorenzo A., et al. Short-term treatment of iron deficiency anemia after cardiac surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022; 40: 101038. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101038.

19. Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009; 69(6): 739–56. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00007.

20. Brautaset Englund K.V., Østby C.M., Rolid K., et al. Intravenous iron supplement for iron deficiency in cardiac transplant recipients (IronIC): A randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40(5): 359–67. DOI: 10.1016/j.healun.2021.01.1390.

21. Dhir A., Tempe D.K. Anemia and patient blood management in cardiac surgery — literature Review and current evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32(6): 2726–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.11.043.

22. Patel N.N., Avlonitis V.S., Jones H.E., et al. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2(12): e543–53. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00198-2.

23. Carson J.L., Stanworth S.J., Dennis J.A., et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 12(12): CD002042. DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub5.

24. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013; 347: f4822. DOI: 10.1136/bmj.f4822.

25. Ionescu A., Sharma A., Kundnani N.R., et al. Intravenous iron infusion as an alternative to minimize blood transfusion in peri-operative patients. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 18403. DOI: 10.1038/s41598-020-75535-2.

26. Elhenawy A.M., Meyer S.R., Bagshaw S.M., et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021; 10(1): 36. DOI: 10.1186/s13643-021-01579-8.

27. Tankard K.A., Park B., Brovman E.Y., et al. The impact of preoperative intravenous iron therapy on perioperative outcomes in cardiac surgery: A systematic review. *J Hematol*. 2020; 9(4): 97–108. DOI: 10.14740/jh696.

28. Quarterman C., Shaw M., Hughes S., et al. Anaemia in cardiac surgery — a retrospective review of a centre's experience with a pre-operative intravenous iron clinic. *Anaesthesia*. 2021; 76(5): 629–38. DOI: 10.1111/anae.15271.

29. Myles P.S., Richards T., Klein A. Preoperative intravenous iron for cardiac surgery. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1883–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32406-5.

30. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Rondinelli M.B., Weltert L. Preoperative intravenous iron for cardiac surgery. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1884. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32407-7.

31. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA); Boer C., Meesters M.I., Milojevic M., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *JCVA*. 2018; 32(1): 88–120. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.026.

32. Cladellas M., Farré N., Comín-Colet J., et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac

valve replacement. *Am J Cardiol.* 2012; 110(7): 1021–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.036.

33. Garrido-Martín P., Nassar-Mansur M.I., de La Llana-Ducrós R., et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg.* 2012; 15(6): 1013–8. DOI: 10.1093/icvts/ivs344.

34. Evans C.R., Jones R., Phillips G., et al. Observational study of pre-operative intravenous iron given to anaemic patients before elective cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2021; 76(5): 639–46. DOI: 10.1111/anae.15396.

35. Johansson P.I., Rasmussen A.S., Thomsen L.L. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015; 109(3): 257–66. DOI: 10.1111/vox.12278.

36. Klein A.A., Chau M., Yeates J.A., et al. Preoperative intravenous iron before cardiac surgery: A prospective multicentre feasibility study. *Br J Anaesth.* 2020; 124(3): 243–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.11.023.

37. Padmanabhan H., Siau K., Nevill A.M., et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: A pilot randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg.* 2019; 28(3): 447–54. DOI: 10.1093/icvts/ivy226.

38. Ranucci M., Pavesi M., Pistuddi V., Baryshnikova E. Preoperative anemia correction in cardiac surgery: A propensity-matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35(3): 874–81. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.015.

39. Peters F., Eveslage M., Gallitz I., et al. Post-operative iron carboxymaltose may have an effect on haemoglobin levels in cardiothoracic surgical patients on the ICU — An observational pilot study about anaemia treatment with intravenous iron. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45(1): 42–6. DOI: 10.1159/000481143.

40. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Besser M., et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017; 15(5): 422–37. DOI: 10.2450/2017.0113-17.

41. Banerjee S., McCormack S., Banerjee S., et al. Intravenous iron preparations for patients undergoing elective surgery — A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.

42. Auerbach M., Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017; 21(Suppl. 1): S83–92. DOI: 10.1111/hdi.12560.

43. Клинические рекомендации МЗ РФ. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf.

valve replacement. *Am J Cardiol.* 2012; 110(7): 1021–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.036.

33. Garrido-Martín P., Nassar-Mansur M.I., de La Llana-Ducrós R., et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg.* 2012; 15(6): 1013–8. DOI: 10.1093/icvts/ivs344.

34. Evans C.R., Jones R., Phillips G., et al. Observational study of pre-operative intravenous iron given to anaemic patients before elective cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2021; 76(5): 639–46. DOI: 10.1111/anae.15396.

35. Johansson P.I., Rasmussen A.S., Thomsen L.L. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015; 109(3): 257–66. DOI: 10.1111/vox.12278.

36. Klein A.A., Chau M., Yeates J.A., et al. Preoperative intravenous iron before cardiac surgery: A prospective multicentre feasibility study. *Br J Anaesth.* 2020; 124(3): 243–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.11.023.

37. Padmanabhan H., Siau K., Nevill A.M., et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: A pilot randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg.* 2019; 28(3): 447–54. DOI: 10.1093/icvts/ivy226.

38. Ranucci M., Pavesi M., Pistuddi V., Baryshnikova E. Preoperative anemia correction in cardiac surgery: A propensity-matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35(3): 874–81. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.015.

39. Peters F., Eveslage M., Gallitz I., et al. Post-operative iron carboxymaltose may have an effect on haemoglobin levels in cardiothoracic surgical patients on the ICU — An observational pilot study about anaemia treatment with intravenous iron. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45(1): 42–6. DOI: 10.1159/000481143.

40. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Besser M., et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017; 15(5): 422–37. DOI: 10.2450/2017.0113-17.

41. Banerjee S., McCormack S., Banerjee S., et al. Intravenous iron preparations for patients undergoing elective surgery — A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.

42. Auerbach M., Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017; 21(Suppl. 1): S83–92. DOI: 10.1111/hdi.12560.

43. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf. (In Russian).

Информация об авторе

Степин Артем Вячеславович*, заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ СО «Уральский Институт Кардиологии»,
e-mail: arstepin@me.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-2777>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 16.08.2022

Принята в печать: 20.03.2023

Information about the author

Artem V. Stepin*, Head of Cardiac Surgery Department, Ural Institute of Cardiology,
e-mail: arstepin@me.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-2777>

* Corresponding author

Received 16.08.2022

Accepted 20.03.2023

РОЛЬ НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ АЛГОРИТМОВ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Герлингер К.^{1,2*}, Перес-Феррер А.³, Диркманн Д.¹, Санер Ф.⁴, Маегеле М.^{5,6}, Калатаюд А. А. П.⁷, Ким Т. Й.⁸

¹ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Университетская клиника Эссена, Университет Дуйсбург-Эссен, Эссен, Германия

² Tem Innovations, Мюнхен, Германия

³ Отделение анестезиологии, Университетская клиника Инфанта Софии, Сан-Себастьян-де-лос-Рейес, Мадрид, Испания

⁴ Отделение общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, Университетская клиника Эссена, университет Дуйсбург-Эссен, Эссен, Германия

⁵ Отделение травматологии и ортопедической хирургии, Кельн-Мерхаймский медицинский центр (СММС), Кельн, Германия

⁶ Институт исследований в области оперативной медицины (IFOM), Университет Виттена/Гердекке (UW/H), кампус Кельн-Мерхайм, Кельн, Германия

⁷ Terapia Intensiva Adultos, Больница специальных исследований Ниньо и Мюджера, координатор Мексиканской группы по вопросам интенсивной терапии, Мексиканская коллегия врачей-специалистов по критическому акушерству (COMEOC), Керетарко, Мексика

⁸ Кафедра анестезиологии, Медицинский центр Университета Конкук, Школа медицины Университета Конкук, Сеул, Корея

Учитывая большое значение научно-обоснованных алгоритмов ротационной тромбоэластометрии для лечения кровотечений, разрешение на публикацию данной статьи в журнале «Гематология и трансфузиология» любезно предоставлено редакцией «Корейского журнала анестезиологии» и Клаусом Герлингером, Эссен/Мюнхен, Германия. Ранее опубликована в журнале «Korean Journal of Anesthesiology» (Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019; 72(4): 297-322. doi: 10.4097/kja.19169).

РЕЗЮМЕ

Ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ) является методом диагностики, «выполняемым по месту лечения» (point-of-care), который позволяет оценить вискоэластические свойства цельной крови в различных клинических условиях. Лечение острой кровопотери, проводимое под контролем РОТЭМ, стало неотъемлемой частью концепции, именуемой «Менеджмент крови пациента» (МКП), целью которой является повышение безопасности лечения больных с кровотечениями. В этом случае диагностика, выполняемая с помощью РОТЭМ, и проводимая на ее основе гемостатическая терапия должны быть связаны между собой научно обоснованными специфическими алгоритмами, адаптированными к конкретной группе больных в медицинских стационарах, и к возможности применения интервенций в области гемостаза, доступных в том или ином учреждении. Соответственно, алгоритмы диагностики, основанные на данных РОТЭМ, реализуют концепцию персонализированного или прецизионного лечения кровотечений в периоперационном периоде или «тераностический подход», т. е. сочетание персонализированной диагностики и целенаправленного лечения. Как было показано ранее, концепция МКП, основанная на данных РОТЭМ, позволяет эффективно уменьшить объем кровопотери, потребности в трансфузиях, количество осложнений и стоимость лечения. В рандомизированных контролируемых исследованиях, метаанализах и оценках медицинских технологий показано, что использование алгоритмов РОТЭМ привело к повышению безопасности больных и улучшению результатов лечения, включая уменьшение периоперационной заболеваемости и смертности. Однако имплементация РОТЭМ в концепцию МКП требует, чтобы пользователи имели адекватную техническую подготовку, были обучены интерпретации результатов, логистике, а также осуществлялись междисциплинарная коммуникация и сотрудничество врачей.

Ключевые слова: алгоритмы; лечение кровотечений, расходы на здравоохранение, импедансная агрегометрия, менеджмент крови пациента, тромбоэластометрия

Конфликт интересов: Клаус Герлингер работает в должности медицинского директора компании «Tem Innovations»; Даниэль Диркманн, Фуат Санер и Марк Маегеле являются членами научно-консультативного комитета «Instrumentation Laboratory» и получили компенсацию командировочных расходов и вознаграждение за выступления от компаний «Tem Innovations», «Instrumentation Laboratory/Werfen» и «CSL Behring»; Антонио Перес-Феррер, Анджело Аугусто Перес Калатаюд и Тхэ Йоп Ким сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов, связанного с данной статьей.

Для цитирования: Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud A.A.P., Kim T.-Y. Роль научно-обоснованных алгоритмов ротационной тромбоэластометрии для лечения кровотечений. Гематология и трансфузиология. 2023;68(2): 241–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-241-270>

THE ROLE OF EVIDENCE-BASED ALGORITHMS FOR ROTATIONAL THROMBOELASTOMETRY-GUIDED BLEEDING MANAGEMENT

Görlinger K.^{1,2*}, Pérez-Ferrer A.³, Dirkmann D.¹, Saner F.⁴, Maegele M.^{5,6}, Calatayud Á. A. P.⁷, Kim T.-Y.⁸

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

² Tem Innovations, Munich, Germany

³ Department of Anesthesiology, Infanta Sofia University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

⁴ Department of General, Visceral and Transplant Surgery, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

⁵ Department for Trauma and Orthopedic Surgery, CologneMerheim Medical Center (CMMC), Cologne, Germany

⁶ Institute for Research in Operative Medicine (IFOM), University Witten/Herdecke (UW/H), Campus Cologne-Merheim, Cologne, Germany

⁷ Terapia Intensiva Adultos, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Coordinador Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva, Colegio Mexicano de Especialistas en Obstetricia Crítica (COMEOC), Queretaro, Mexico

⁸ Department of Anesthesiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Given the importance of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry in the treatment of bleeding, permission to publish this article in the journal Hematology and Transfusiology is kindly granted by the editors of the Korean Journal of Anesthesiology and Klaus Gerlinger, Essen/Munich, Germany. Previously published in the Korean Journal of Anesthesiology (Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019; 72(4): 297-322. doi: 10.4097/kja.19169).

ABSTRACT

Rotational thromboelastometry (ROTEM) is a point-of-care viscoelastic method and enables to assess viscoelastic profiles of whole blood in various clinical settings. ROTEM-guided bleeding management has become an essential part of patient blood management (PBM) which is an important concept in improving patient safety. Here, ROTEM testing and hemostatic interventions should be linked by evidence-based, setting-specific algorithms adapted to the specific patient population of the hospitals and the local availability of hemostatic interventions. Accordingly, ROTEM-guided algorithms implement the concept of personalized or precision medicine in perioperative bleeding management ("theranostic" approach). ROTEM-guided PBM has been shown to be effective in reducing bleeding, transfusion requirements, complication rates, and health care costs. Accordingly, several randomized-controlled trials, meta-analyses, and health technology assessments provided evidence that using ROTEM-guided algorithms in bleeding patients resulted in improved patient's safety and outcomes including perioperative morbidity and mortality. However, the implementation of ROTEM in the PBM concept requires adequate technical and interpretation training, education and logistics, as well as interdisciplinary communication and collaboration.

Keywords: algorithms, bleeding management, health care costs, impedance aggregometry, patient blood management, thromboelastometry

Conflicts of interest: Klaus Görlinger is working as the Medical Director of Tem Innovations since July 2012; Daniel Dirkmann, Fuat Saner and Marc Maegele are members of the scientific advisory committee of Instrumentation Laboratory and received travel expense refunds and speakers fees from Tem Innovations, Instrumentation Laboratory/Werfen, and CSL Behring; Antonio Pérez-Ferrer, Angelo Augusto Pérez Calatayud and Tae-Yop Kim reported no potential conflict of interest relevant to this article.

For citation: Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.-Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 241–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-241-270>

Введение

Лечение кровотечений под контролем ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) является неотъемлемой частью концепции менеджмента крови пациента (МКП), важнейшей задачей которого является повышение безопасности больного [1]. Цель лечения заключается в том, чтобы остановить кровотечение, но при этом избежать необходимости массивных трансфузий, которые ассоциируются с высоким риском возникновения осложнений и смертностью [2–5]. Профилактические и/или необоснованные трансфузии плазмы или концентратов тромбоцитов не только не предотвращают кровотечения и не уменьшают потребности в трансфузиях, но и ассоциируются с худшими исходами, в том числе с более высокой смертностью [6–11]. Две трети смертельных исходов, ассоциированных с трансфузиями, вызваны острым повреждением легких, обусловленным трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузкой, а также трансфузионно-обусловленной иммуномодуляцией, осложняющейся внутрибольничной инфекцией [12].

Концепция лечения кровотечения, основанная на трансфузии компонентов крови в определенных пропорциях, не корректирует коагулопатию и не уменьшает смертность среди больных с массивным кровотечением [13–17]. Применение этой концепции не останавливает кровотечение, оно просто позволяет выиграть время для выявления причин кровотечения (коагулопатия и/или хирургические причины) и проведения адекватных гемостатических вмешательств для остановки кровотечения. Соответственно, некоторые центры используют гибридный подход, который заключается в том, что начинают с массивных трансфузий компонентов крови в определенных пропорциях до тех пор, пока не будут получены данные исследования системы свертывания и не будет возможность проведения более эффективной целевой гемостатической терапии [18].

Время при массивном кровотечении — это жизнь! Однако при выполнении стандартных лабораторных коагуляционных тестов требуется слишком много времени (30–90 мин) для принятия клинического решения [19–21]. Выполняемая по месту лечения (point-

of-care) диагностика с помощью РОТЭМ позволяет получить результаты обследования в течение 10–15 мин (рис. 1). Ранние амплитуды плотности сгустка, оцениваемые на 5-й и 10-й минутах после начала формирования сгустка (время коагуляции — coagulation time, CT), например, амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT (A5) и амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT (A10), хорошо коррелируют с максимальной плотностью сгустка (maximum clot firmness, MCF), концентрацией фибриногена в плазме крови и количеством тромбоцитов крови и обеспечивают короткое время выполнения исследования (табл. 1, рис. 2) [21–26]. Выполняемая по месту лечения диагностика с помощью РОТЭМ позволяет не только сократить время исследования по сравнению со стандартными лабораторными тестами, но ряд тестов РОТЭМ, такие как FIBTEM, превосходят лабораторные исследования (например, исследование концентрации фибриногена в плазме крови) в способности прогнозировать кровотечения и определять показания к трансфузиям в различных клинических ситуациях [27–31].

Показано, что лечение кровотечений с использованием алгоритмов, основанных на данных РОТЭМ, позволяет уменьшить потребности в трансфузиях, расходы на лечение и частоту осложнений. В ряде рандомизированных клинических исследований, метаанализов и оценок технологий здравоохранения показано, что использование алгоритмов, основанных на РОТЭМ, привело к повышению безопасности больных и улучшению результатов лечения, включая уменьшение количества периоперационных осложнений и смертности [32–36].

Соответственно, алгоритмы диагностики, основанные на показателях РОТЭМ, реализуют концепцию персонализированного или прецизионного лечения кровотечений в периоперационном периоде или «тераностический подход», т. е. сочетание персонализированной диагностики и целенаправленного лечения. Однако имплементация РОТЭМ в концепцию МКП требует, чтобы пользователи имели адекватную техническую подготовку, были обучены интерпретации результатов, логистике, а также осуществлялись междисциплинарная коммуникация и сотрудничество врачей.

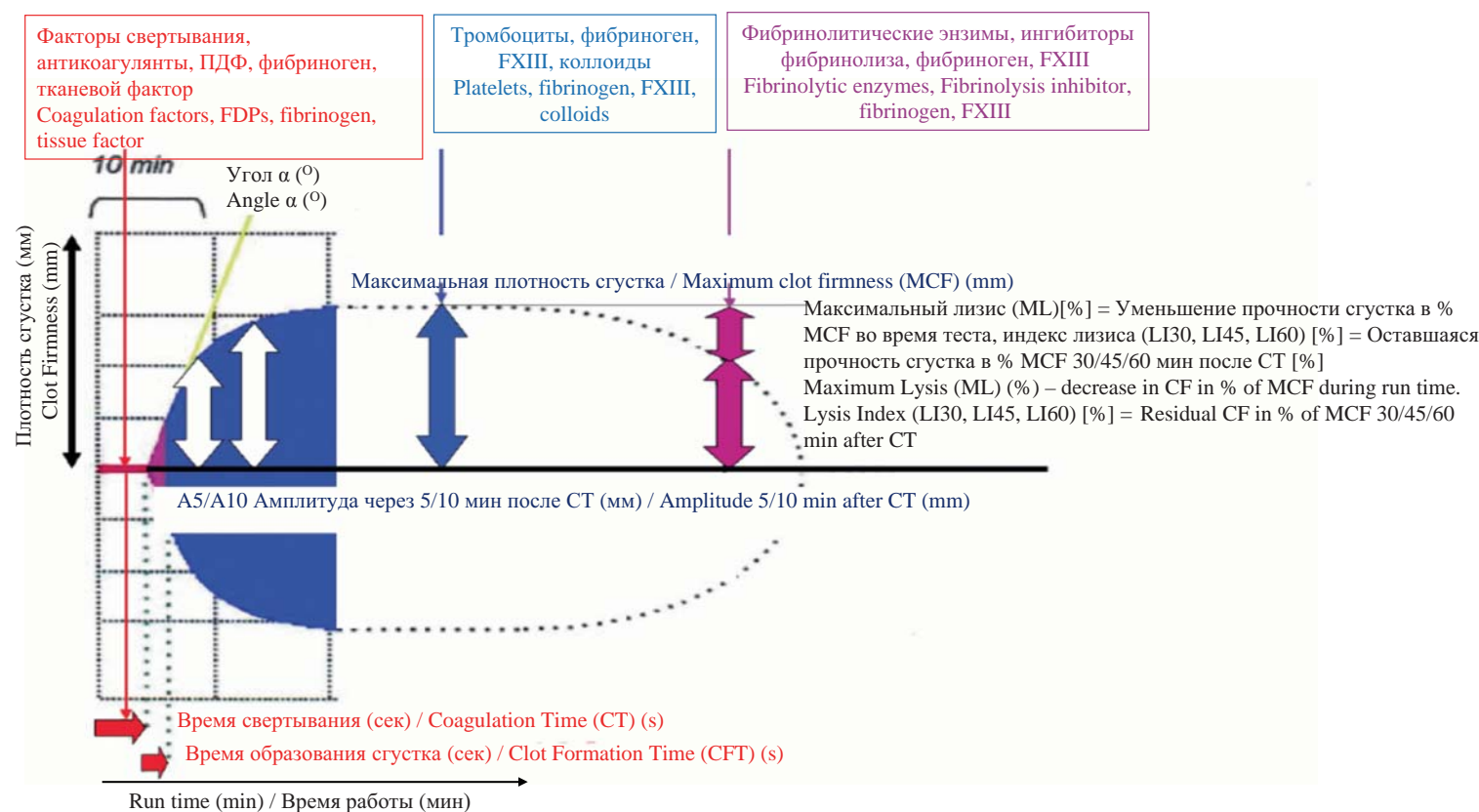


Рисунок 1. График РОТЭМ («темограмма»), отображающий наиболее важные клинические параметры и их информативное значение. FDPs — продукты деградации фибрина (фибриногена)

Figure 1. ROTEM trace ("temogram") displaying the clinically most important parameters and their informative value. FDPs — fibrin(ogen) split products

Базовая концепция лечения кровотечений с применением алгоритмов диагностики, основанных на данных РОТЭМ

Все представленные алгоритмы для РОТЭМ имеют схожую структуру. Целями алгоритмов являются проведение правильной гемостатической терапии, в правильных дозах (расчет дозы фибриногена и концентратов тромбоцитов, табл. 2), в нужное время («Сначала лечить то, что убивает первым!») и в нужной последовательности (рис. 3 и 4).

На первом этапе, прежде всего, необходимо установить наличие или отсутствие клинически значимого кровотечения и потенциальную необходимость в переливании крови. На втором (а может и на третьем) этапе решаются такие важные вопросы, как управление фибринолизом и реверсия антикоагулянтной терапии (например, в сердечно-сосудистой хирургии). Следующие два этапа направлены на укрепление прочности образующегося сгустка крови (переливание концентрата фибриногена и трансфузия концентрата тромбоцитов).

Дефицит фибриногена чаще всего ассоциируется с удлинением СТ в тесте EXTEM (СТ_{EX}). Однако удлинение СТ_{EX} может быть адекватно интерпретировано, только если в тесте FIBTEM амплитуда образования сгустка на 5-й и 10-й минутах (A5_{FIB} или A10_{FIB},

соответственно) так же изменена. Другими словами, результаты РОТЭМ необходимо интерпретировать в определенной последовательности (сначала A5_{FIB}, затем СТ_{EX}), заданной алгоритмом, а не в соответствии с их доступностью (сначала СТ_{EX}, затем A5_{FIB}). Это позволит избежать потенциально неправильной интерпретации результатов теста EXTEM. Другая причина заключается в том, что концентрация фибриногена в плазме крови при массивном кровотечении снижается быстрее, чем нарушается генерация тромбина (за исключением кровотечений, вызванных антикоагулянтами или гемофилией). Кроме того, увеличение генерации тромбина, по-видимому, ассоциируется с большим риском тромбоэмболических осложнений, чем при проведении заместительной терапии, в частности, концентратом фибриногена. Поэтому влияние на плотность сгустка (например, при уменьшенных A5_{FIB} и A5 в тесте EXTEM (A5_{EX})) должно предшествовать влиянию на образование тромбина (например, при удлинении СТ_{EX} и СТ в INTEM-тесте (СТ_{IN})).

Установлены референсные диапазоны тестов РОТЭМ для различных популяций здоровых людей, разделяемых по географическим критериям (американцы и неамериканцы), а также для таких категорий, как новорожденные, младенцы, дети, подростки и взрослые, а также для беременных женщин (I–III триместр и в перинатальном периоде) [37–42]. При этом референсный диапазон, описывающий 95%-ный доверительный ин-

Таблица 1. Тесты «ROTEM delta» (sigma) и «ROTEM platelet»
Table 1. “ROTEM delta” (sigma) and “ROTEM platelet” assays

Тест / Assay	Состав реагента / Reagents	Клинические комментарии / Clinical Comments
ROTEM™ (delta and sigma)		
EXTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene	Дефицит факторов внешнего пути, антагонисты витамина К и ПОАК, показания к назначению концентрата протромбинового комплекса Deficiency of factors of the extrinsic pathway: VKAs & DOACs; Indication for PCC administration
FIBTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен + цитохалазин D CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene + cytochalasin D	Полимеризация фибрина, расчет дозы концентрата фибриногена или криопреципитата; гиперфибринолиз, дефицит фактора XIII Fibrin polymerization; dose calculation for fibrinogen concentrate or cryo-precipitate; hyperfibrinolysis, FXIII deficiency
APTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен + аprotинин CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene + aprotinin	Верификация эффекта антифибринолитических препаратов, дифференциальная диагностика ретракции сгустка и дефицита фактора XIII (в комбинации с EXTEM) Verifying the effects of antifibrinolytic drugs, differential diagnosis to clot retraction and FXIII deficiency (in combination with EXTEM)
INTEM	CaCl₂ + эллаговая кислота CaCl ₂ + ellagic acid	Дефицит факторов внутреннего пути свертывания, оценка действия НФГ и протамина (в комбинации с HEPTEM) Deficiency of factors of the intrinsic pathway, UFH and protamine effects (in combination with HEPTEM)
HEPTEM	CaCl₂ + эллаговая кислота + гепариназа CaCl ₂ + ellagic acid + heparinase	Обследование пациентов с очень высокими концентрациями гепарина в плазме; оценка эффектов НФГ и протамина Testing in patients with very high heparin plasma concentration, UFH and protamine effects (in combination with INTEM)
NATEM	CaCl₂	Экспрессия тканевого фактора на циркулирующих клетках (например, моноцитах или злокачественных клетках); другие антикоагулянты (например, НМГ) Tissue factor expression on circulating cells (e. g., monocytes or malignant cells), other anticoagulants (LMWH)
NA-HEPTEM	CaCl₂ + гепариназа CaCl ₂ + heparinase	Экспрессия тканевого фактора на циркулирующих клетках (например, моноцитах или злокачественных клетках) в образцах крови с гепарином или ГПЭ; другие антикоагулянты (например НМГ) (в комбинации с NATEM) Tissue factor expression on circulating cells (e. g., monocytes or malignant cells) in blood samples with heparin or HLE other anticoagulants (LMWH) in combination with NATEM)
ECATEM*	CaCl₂ + экарин CaCl ₂ + ecarin	Действие прямых ингибиторов тромбина (например, гирудина, аргатробана, бивалирудина, дабигатрана), не чувствителен к гепарину, новая методика находится в стадии разработки Direct thrombin inhibitors (e. g., hirudin, argatroban, bivalirudin, dabigatran), non-sensitive to heparin, new preparation under development
ROTEM™ platelet assay		
ARATEM*	Арахидоновая кислота Arachidonic acid	Действие ЦОГ-1 (например, аспирина) и ингибиторов рецептора гликопротеина IIb/IIIa, эффекты ИК, травмы и сепсиса COX-1 (e. g., aspirin) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis
ADPTEM*	АДФ ADP	Эффекты ингибиторов АДФ (P2Y₁₂) (например, клопидогрел и прасугрел) и ингибиторов рецепторов гликопротеина, эффектов АИК, травмы и сепсиса ADP (P2Y ₁₂) (e. g., clopidogrel and prasugrel) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis
TRAPTEM*	Пептид-6, активирующий рецептор тромбина Thrombin receptor-activating peptide-6	Действие антагонистов активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина (например, ворапаксар) и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa; эффектов ИК, травмы и сепсиса Thrombin (PAR-1) (e. g., vorapaxar) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis

Примечание. * — на данный момент тест не зарегистрирован на территории РФ; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ИК — искусственное кровообращение; АДФ — аденозиндифосфат; ГПЭ — гепариноподобный эффект, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1.

Note. DOACs — direct oral anticoagulants; UFH — unfractionated heparin; LMWH — low-molecular-weight heparin; CBP — cardiopulmonary bypass; ADP — adenosine diphosphate; HLE — Heparin-like effect, COX — Cyclooxygenase —1.

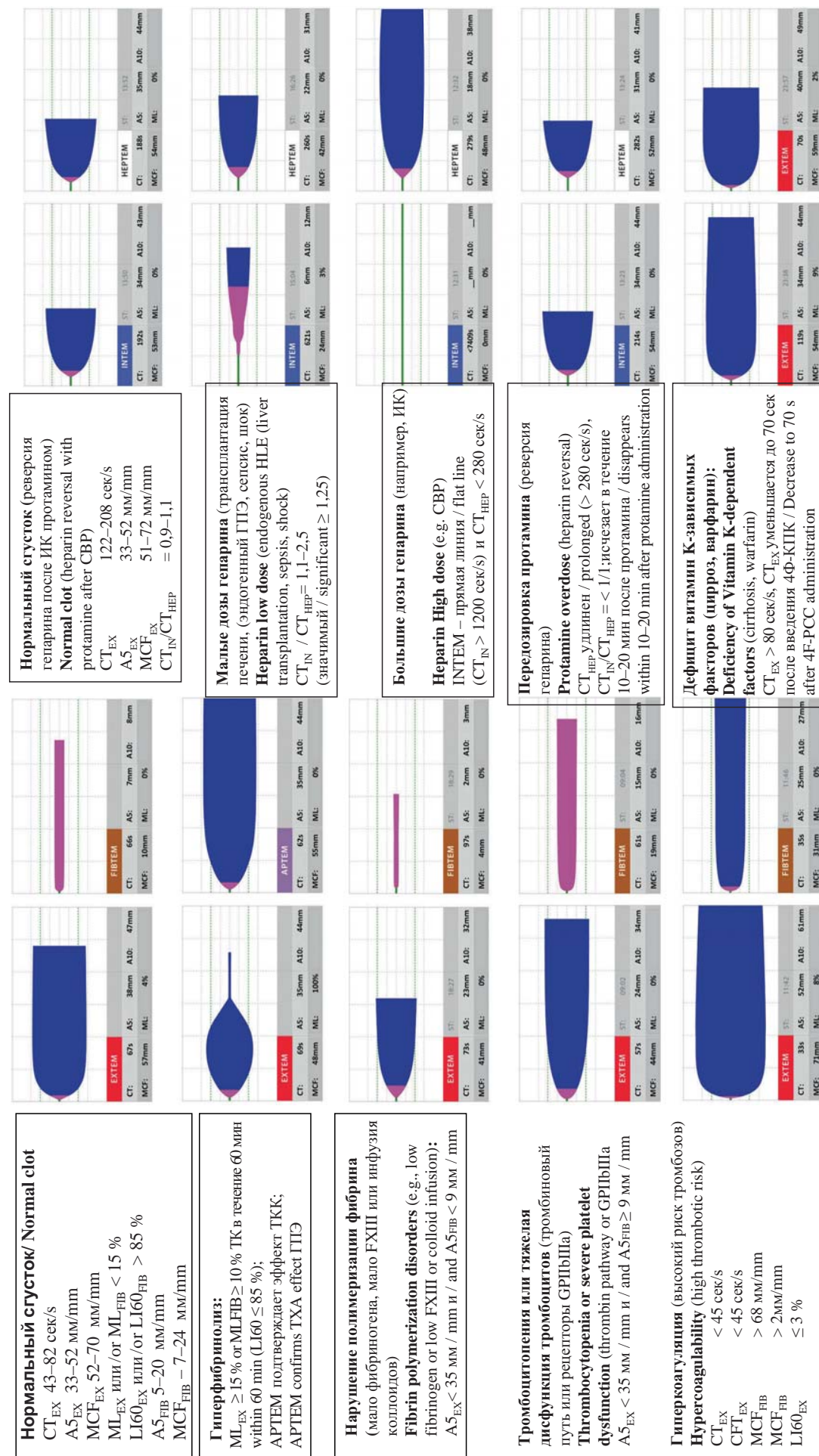


Рисунок 2. Характерные кривые ROTEM (таблицы). Диагностика выполняется при комбинации тестов (например, EXTEM и FIBTEM, EXTEM и АРТЕМ или INTEM и HEPTEM). CT – время коагуляции; A5 – амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT; A10 – амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT; MCF – максимальная плотность сгустка во время исследования; L160 – индекс лизиса 60 мин после CT; ТКК – транексамовая кислота (или другой антифибринолитический препарат); FXIII – фактор свертывания XIII; GPIIb/IIIa-R – GPIIb/IIIa-рецептор; CFT – время образования сгустка; ИК – искусственное кровообращение; ГПЭ – гепариноподобный эффект; 4Ф-КПК – четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса; EX – EXTEM; FIB – FIBTEM; HEP – HEPTEM; IN – INTEM

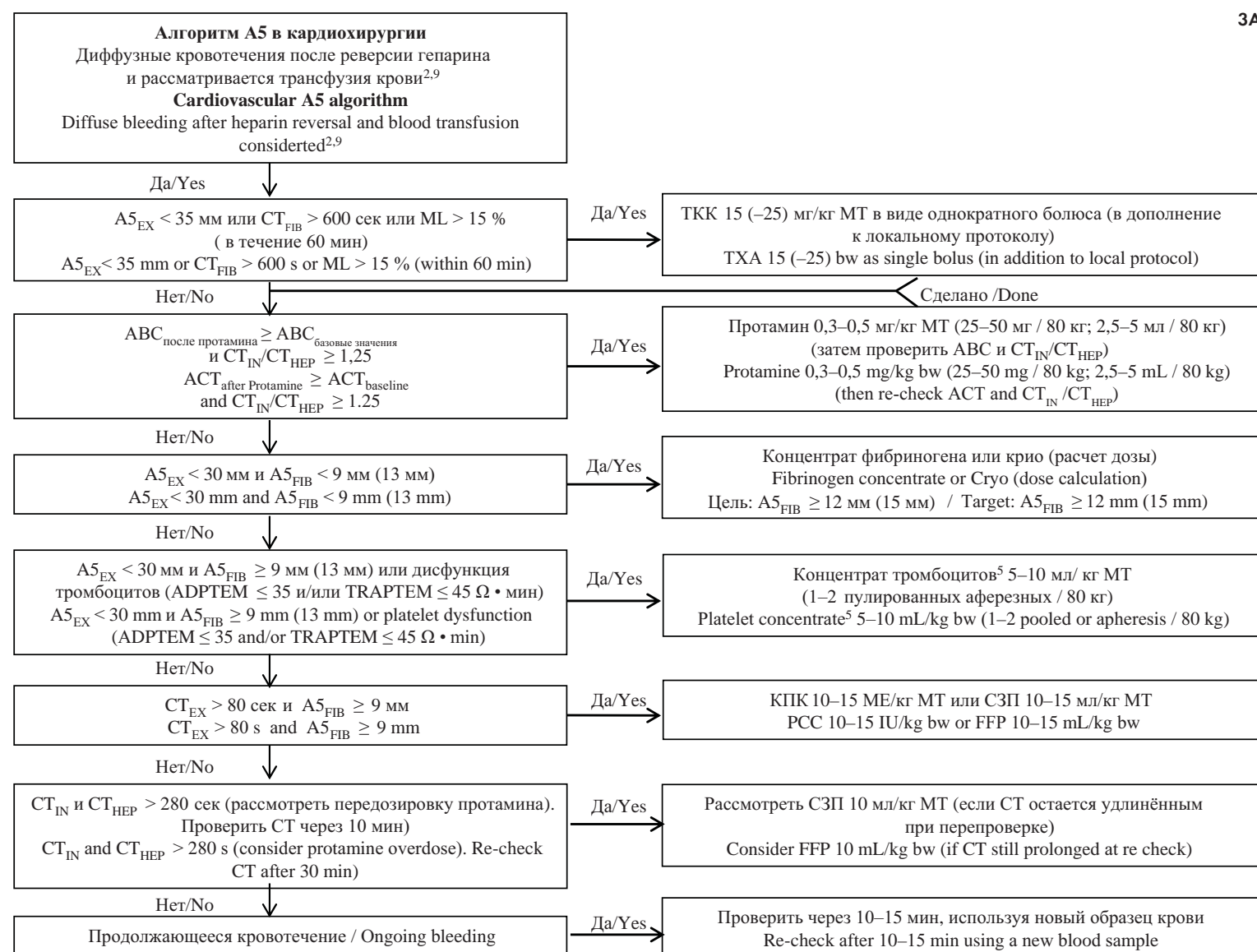
Figure 2. Characteristic ROTEM traces. The diagnostic performance is increased by test combinations (e.g., EXTEM and FIBTEM, EXTEM and АРТЕМ, or INTEM and HEPTEM). CT – coagulation time; A5 – amplitude of clot firmness 5 min after CT; A10 – amplitude of clot firmness 10 min after CT; MCF – maximum clot firmness; L160 – lysis index 60 min after CT; TXA – tranexamic acid (or other antifibrinolytic drug); FXIII – coagulation factor XIII; GPIIb/IIIa-R – GPIIb/IIIa-receptor; CFT – clot formation time; HLE – heparin-like effect; 4F-PCC – four factor prothrombin complex concentrate; EX – EXTEM; FIB – FIBTEM; HEP – HEPTEM; IN – INTEM

Таблица 2. Замещение фибриногена под контролем теста FIBTEM**Table 2.** FIBTEM-guided Fibrinogen Substitution

Целевое увеличение FIBTEM A5 (A10) (мм) Targeted increase in FIBTEM A5 (A10) (mm)	Доза фибриногена (мг/кг МТ) Fibrinogen dose (mg/kg bw)	Концентрат фибриногена (г/кг МТ) Fibrinogen concentrate (g/kg bw)	Криопреципитат (доз/ кг МТ) Cryoprecipitate (U/kg bw)
2	12,5	0,6 (1 г/80 кг) 0.6 (1 g/80 kg)	1 (5 доз/80 кг) 1 (5 U/80 kg)
4	25	1,2 (2 г/80 кг) 1.2 (2 g/80 kg)	2 (10 доз /80 кг) 2 (10 U/80 kg)
6	37,5	1,9 (3 г/80 кг) 1.9 (3 g/80 kg)	3 (15 доз /80 кг) 3 (15 U/80 kg)
8	50	2,5 (4 г/80 кг) 2.5 (4 g/80 kg)	4 (20 доз /80 кг) 4 (20 U/80 kg)
10	62,5	3,1 (5 г/80 кг) 3.1 (5 g/80 kg)	5 (25 доз /80 кг) 5 (25 U/80 kg)
12	75	3,8 (6 г/80 кг) 3.8 (6 g/80 kg)	6 (30 доз /80 кг) 6 (30 U/80 kg)

Примечание. МТ — масса тела.

Note. Bw — body weight.



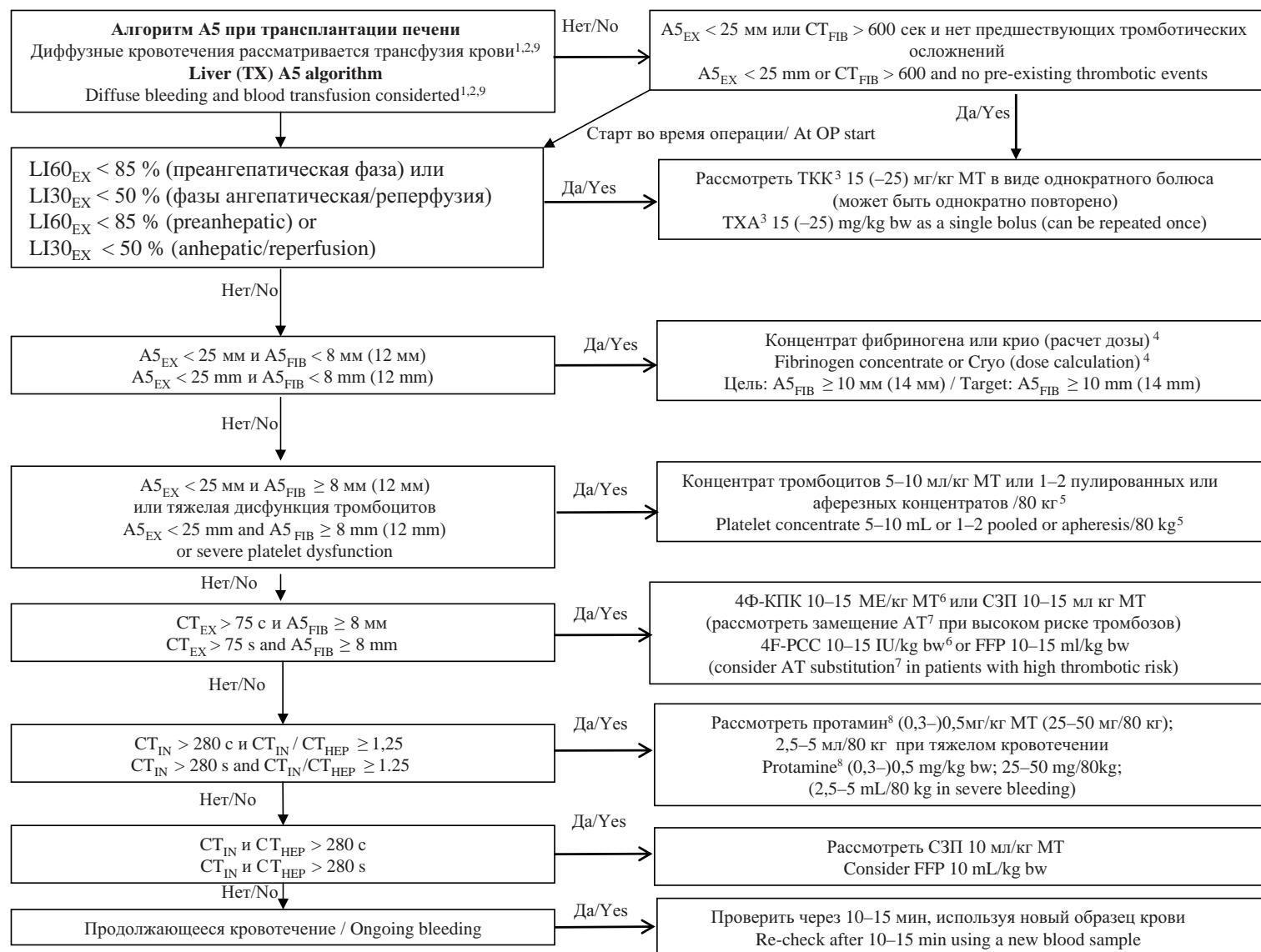


Рисунок 3. Основанный на доказательствах алгоритм с использованием показателя A5 теста РОТЭМ в кардиохирургии (А) и при трансплантации печени (Б). ¹ — Временные точки проведения РОТЭМ-теста во время ортотопической трансплантации печени: базовые значения, перепроверка через 60 мин или в случае кровотечения в преангепатической фазе; 5–10 мин после пережатия v. cava (ранняя ангепатическая фаза); 30–45 мин после пережатия v. cava (поздняя ангепатическая фаза); 5–10 мин после реперфузии; 30–45 мин после реперфузии; после ушивания кожи, и всегда в случае диффузного кровотечения, так же как 10–15 мин после специфических гемостатических интервенций. ² — Проверка основного состояния: температура > 35 °C; pH > 7,3; Ca²⁺ > 1 ммоль/л; Hb > 7 г/дл. ³ — Антифибринолитическая терапия [105, 107]: аминокaproновая кислота может быть использована вместо транексамовой кислоты (согласно локальным рекомендациям). CT_{FIB} > 600 сек представляет собой прямую линию на FIBTEM. Только преангепатический фибринолиз ассоциирован с возрастающей смертностью при ортотопической трансплантации печени [103]; гиперфибринолиз во время/после реперфузии без диффузного кровотечения может быть самоограничен; следует повторно провести тесты РОТЭМ после достижения параметром ML (максимальный лизис) значения 15 % и рассмотреть возможность отказа от терапии транексамовой кислотой. ⁴ — Расчет дозы концентрата фибриногена (постепенный подход, см. табл. 2): доза фибриногена (гр.) = целевое увеличение A5_{FIB} (мм) × масса тела (кг) / 160. Корректирующий фактор (140–160 мм кг/г) зависит от фактического объема плазмы. 10 доз криопреципитата ≈ 2 г концентрата фибриногена. ⁵ — Трансфузия концентрата тромбоцитов: трансфузия концентрата тромбоцитов у пациентов при трансплантации печени ассоциируется с увеличением смертности [123]! Следует рассмотреть возможность компенсации с помощью увеличения A5 ≥ 12 мм. Сердечно-сосудистая хирургия: проверить функцию тромбоцитов с помощью «ROTEM platelet» (ADPTEM и TRAPTEM) или «Multiplate» после прекращения искусственного кровообращения и реверсии гепарина протамином: A5_{EX} > 23–30 мм или ADPTEM ≤ 35 Ом·мин: 1 концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов. A5_{EX} > 15–22 мм или (ADPTEM ≤ 35 Ом·мин и TRAPTEM ≤ 45 Ом·мин): 2 концентрата тромбоцитов. A5_{EX} < 15 мм: 2 концентрата тромбоцитов + восполнение фибриногена. ⁶ — Если концентрат четырехфакторного протромбинового комплекса недоступен: 10–15 мл СЗП/кг массы тела или 45 (–90) мкг rFVIIa на кг массы тела (если у пациента нормальная температура тела, pH > 7,3, Ca²⁺ > 1 ммоль/л, A5 ≥ 30 мм и A5_{FIB} ≥ 9 мм, но СЗП неэффективна при уменьшении CT_{EX} ≤ 80 сек и CT_{HEP} ≤ 280 сек). ⁷ — Восполнение антитромбина следует рассматривать у пациентов с повышенным тромботическим риском (например, при первичном билиарном циррозе, синдроме Бадда — Киари, тромбозе portalной вены, малигнизации) и/или с ранее существовавшим серьезным дефицитом антитромбина. ⁸ — Протамин: эндогенный эффект гепарина после реперфузии печеночного трансплантата как правило самоограничивается и не требует введения протамина. Однако при сильном кровотечении следует рассмотреть введение протамина. ⁹ — Одновременные терапевтические вмешательства: одновременно следует проводить не более трех терапевтических вмешательств при первом анализе и сильном кровотечении, не более двух — при втором анализе и умеренном/сильном кровотечении, и только одно терапевтическое вмешательство — при втором или последующих анализах и легком/умеренном кровотечении. A5_{EX} — амплитуда прочности сгустка спустя 5 мин после времени свертывания в тесте EXTEM; CT_{FIB} — время свертывания в тесте FIBTEM (CT_{FIB} > 600 сек отражается прямой линией в тесте FIBTEM); ML — максимальный лизис (в течение 1 ч после старта); ABC — активированное время свертывания; CT_{IN} — время свертывания в тесте INTEM; CT_{HEP} — время свертывания в тесте HEPTEM; MT — масса тела; A5_{FIB} — амплитуда прочности сгустка спустя 5 мин после времени свертывания (CT) в тесте FIBTEM; CT_{EX} — время свертывания в

тесте EXTEM; 4Ф-КПК четырехфакторный — концентрат протромбинового комплекса; СЗП — свежемороженая плазма; LI60 — индекс лизиса (лизис сгустка в % от MCF) 60 мин после CT; LI30 — (лизис сгустка в % от MCF) 30 мин после CT; ME — международные единицы; AT — антитромбин; Ca_i^{2+} — концентрация ионизированного кальция; ТКС — транексамовая кислота

Figure 3. Evidence-based algorithms for ROTEM A5-guided bleeding management in (A) cardiovascular surgery and (B) liver transplantation. ¹ — Timing of ROTEM-analysis during orthotopic liver transplantation (OLT): Baseline; re-check after 60 min or in case of bleeding during pre-anhepatic phase; 5–10 min after cava clamping (early anhepatic phase); 30–45 min after cava clamping (late anhepatic phase); 5–10 min after reperfusion; 30–45 min after reperfusion; skin closure; and always in case of diffuse bleeding as well as 10–15 min after a specific hemostatic intervention. ² — Check basic conditions: Temp. > 35 °C; pH > 7.3; Ca_i^{2+} > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dl. ³ — Antifibrinolytic therapy [105, 107]: EACA can be used instead of TXA (based on local practice). $CT_{FIB} > 600$ s represents a flat-line in FIBTEM. Only pre-anhepatic hyperfibrinolysis is associated with increased mortality in OLT [103]; hyperfibrinolysis at/after reperfusion without diffuse bleeding may be self-limiting; re-check ROTEM analysis after ML reached 15 % and consider avoidance of TXA treatment. ⁴ — Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in $A5_{FIB}$ (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140–160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U cryoprecipitate ≈ 2 g fibrinogen concentrate. ⁵ — Platelet concentrate transfusion: Cave: Platelet transfusion is associated with increased mortality in liver transplantation [123]! Consider compensation by increased $A5_{FIB} \geq 12$ mm. Cardiovascular surgery: Check platelet function with “ROTEM platelet” (ADPTEM and TRAPTEM) or “Multiplate” after weaning from CPB and heparin reversal with protamine: $A5_{EX}$ 23–30 mm or ADPTEM ≤ 35 Ohm·min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. $A5_{EX}$ 15–22 mm or (ADPTEM ≤ 35 Ohm·min and TRAPTEM ≤ 45 Ohm·min): 2 platelet concentrates. $A5_{EX} < 15$ mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution. ⁶ — If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10–15 ml FFP/kg bw or 45 (–90) µg rFVIIa/kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, Ca_i^{2+} > 1 mmol/L, $A5_{EX} \geq 30$ mm, and $A5_{FIB} \geq 9$ mm but FFP is not effective to decrease $CT_{EX} \leq 80$ s and $CT_{HEP} \leq 280$ s). ⁷ — Anti-thrombin (AT) substitution: Consider AT substitution in patients with an increased risk of thrombosis (e.g., primary biliary cirrhosis, Budd – Chiari Syndrome, portal vein thrombosis, malignancies) and/or known pre-existing severe AT deficiency. ⁸ — Protamine: Endogenous heparin effect after liver graft reperfusion usually is self-limiting and does not require reversal by protamine. However, consider protamine administration in severe bleeding. ⁹ — Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). $A5_{EX}$ — amplitude of clot firmness 5 min after coagulation time in EXTEM; CT_{FIB} — coagulation time in FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ s reflects a flat-line in FIBTEM); ML — maximum lysis (within 1 h run time); ACT — activated clotting time; CT_{IN} — coagulation time in INTEM; CT_{HEP} — coagulation time in HEPTM; bw — body weight, $A5_{FIB}$ — amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM; CT_{EX} — coagulation time in EXTEM; PCC — prothrombin complex concentrate; FFP — fresh frozen plasma; LI60 — Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 60 min after CT; LI30 — Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 30 min after CT; IU — international units; AT — anti-thrombin; Ca_i^{2+} — ionized calcium concentration; TXA — tranexamic acid, CPB — cardiopulmonary bypass, EACA: epsilon-aminocaproic acid

тервал (95% ДИ) для конкретной популяции здоровых людей, может использоваться только для ориентации и не предназначен для прогнозирования кровотечений или решения вопроса о необходимости трансфузии.

Пороговые или триггерные значения (например, применяемые в алгоритмах РОТЭМ) используемые для принятия клинического решения, определяются при ситуационно-специфических наблюдательных исследованиях с помощью ROC-анализа или многомерного регрессионного анализа [27–31, 43–45]. Целевые значения для алгоритмов РОТЭМ валидируют при проведении ситуационно-специфических интервенционных исследований для того, чтобы оценить, приводит ли терапевтическое вмешательство к достижению гемостаза, уменьшению потребности в трансфузиях и/или улучшению результата лечения больного [32, 45, 46].

Необходимо учитывать следующие правила при лечении кровотечений, основываясь на алгоритмах РОТЭМ:

- Следует избегать любых ненадлежащих гемотрансфузий или гемостатических вмешательств.
- РОТЭМ не предназначен для ответа на вопрос «Будет ли у этого больного кровотечение?», а отвечает на вопрос «Почему у этого больного кровотечение?».
- Первое решение при лечении кровотечения в каждом алгоритме, основанном на данных РОТЭМ (рис. 3, 4), — это клинический вопрос, имеется ли диффузное (коагулопатическое/микрососудистое) кровотечение, и должна ли быть выполнена гемотрансфузия. Если ответ на этот клинический вопрос отрицательный, то на этом алгоритм, основанный на данных РОТЭМ, прекращается.

- Не следует лечить патологические лабораторные результаты («цифры») при отсутствии кровотечения (низкое положительное прогностическое значение стандартных лабораторных коагулологических тестов (14–24 %), вискоэластических тестов (15–24 %) и тестов, оценивающих функциональное состояние тромбоцитов (27–50 %)), чтобы избежать ненужного лечения, которое может привести к тромбоэмболическим осложнениям и увеличению расходов на лечение [31, 47, 48].

- Используйте в алгоритмах РОТЭМ высокую отрицательную прогностическую значимость результатов вискоэластических тестов (90–97 %) и тестов, оценивающих функциональное состояние тромбоцитов (80–95 %), для исключения причин кровотечения. В соответствии с алгоритмом РОТЭМ «Не делать», при принятии решения рассматриваются только гемостатические мероприятия, обладающие высоким потенциалом остановки кровотечения, но позволяющие при этом избежать тромбоэмболических осложнений (концепция «терапевтического окна») [31, 47, 48].

- Если и вискоэластические тесты (приборы «ROTEM delta» или «ROTEM sigma»), и тесты, оценивающие функциональное состояние тромбоцитов (прибор «ROTEM platelet»), находятся в норме, то кровотечение следует рассматривать как хирургическое и предпринять меры к его адекватному лечению

- Необходимо принимать во внимание диагностические ограничения для каждого прибора и исследования (например, оценка эффекта дезагрегантных препаратов и выявление болезни фон Виллебранда с помощью вискоэластических тестов) [49].

Приборы и реагенты для тромбоэластометрии и импедансной агрегометрии при исследованиях цельной крови

РОТЭМ включает в себя полуавтоматическую систему «ROTEM delta», которая работает с автоматизированной пипеткой, управляемой компьютером, и обладает четырьмя независимыми каналами для вискоэластических тестов, а также в комбинации с модулем «ROTEM platelet» — двумя дополнительными каналами для импедансной агрегометрии в цельной крови для анализа функции тромбоцитов в режиме *Point-of-Care*. Соответственно, модуль «ROTEM platelet», оценивая функцию тромбоцитов, позволяет перекрыть «слепую зону» тромбоэластометрии, тем самым дополняя ее. «ROTEM sigma» представляет собой полностью автоматическую картриджную тромбоэластометрическую систему, которая включает в себя четыре анализа (фактически EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C и APTEM C (тип 1 или полный картридж) или EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C, и HEPTEM C (тип 2 или полный картридж + картридж с гепариной)). При этом не требуется пипетирование, в картридж помещается закрытая пробирка с цельной цитратной кровью. «ROTEM sigma» может легко использоваться в любом месте, где он находится, медицинским персоналом без навыков пипетирования.

В системе РОТЭМ используются три различных типа реагентов. Во-первых, существуют так называемые «жидкие реагенты» (liquid reagents, LR) для системы «ROTEM delta» (табл. 1), при использовании которых требуется выполнение нескольких этапов пипетирования путем комбинирования 1–2 различных жидких реактивов для каждого анализа. Реагенты для тестов, в которых свертывание запускается по внешнему пути, EXTEM, FIBTEM и APTEM, содержат ингибитор гепарина полибрен, который инактивирует до 5 МЕ/мл нефракционированного гепарина. Это позволяет выполнять и интерпретировать эти тесты даже при высоких концентрациях гепарина, например, при подключении больного к аппарату искусственного кровообращения [50–52]. Во-вторых, реагенты с микросферами, используемые в картриджах «ROTEM sigma», работают аналогичным образом, их обозначают буквой «С» (cartridge-based assay для «ROTEM sigma»), а результаты сохраняются в базе данных под названиями EXTEM C, FIBTEM C и APTEM C. В-третьих, для «ROTEM delta» и «ROTEM platelet» доступны так называемые «реагенты однократного применения» (single use reagents, SUR) (табл. 1). Однако у реагентов однократного применения для «ROTEM delta» есть важное ограничение, а именно, реагенты однократного применения для тестов EXTEM S, FIBTEM S и APTEM S не содержат ингибитор гепарина. Поэтому они не должны применяться у больных, получающих

нефракционированный гепарин (например, в сердечно-сосудистой хирургии или у больных, получающих нефракционированный гепарин в терапевтической дозе), а также у больных, у которых можно ожидать значительного эндогенного высвобождения гепариноидов (например, после реперфузии трансплантата при трансплантации печени, или у больных с тяжелым шоком). В этих условиях при использовании реагентов однократного применения нефракционированный гепарин может привести к удлинению времени свертывания (clotting time, CT) и времени формирования сгустка (clot formation time, CFT), а также к уменьшению прочности сгустка (значений амплитуд и MCF). Эффект гепарина можно проверить с помощью тестовой комбинации INTEM (S) и HEPTEM (S). Все HEPTEM-тесты («жидкие реагенты», реагенты однократного применения и картриджные тесты для «ROTEM sigma») содержат гепариназу, которая нейтрализует до 7 МЕ/мл гепарина, поэтому они могут быть использованы для образцов крови с высокими концентрациями гепарина [50, 51].

Наиболее важные параметры РОТЭМ, используемые в алгоритмах лечения кровотечений, представлены на рисунке 1, а характерные кривые РОТЭМ (тэмограммы) показаны на рисунке 2.

Алгоритмы использования РОТЭМ в различных клинических условиях в сердечно-сосудистой хирургии

Большинство больных, которым выполняются кардиохирургические операции, может получать антифибринолитические препараты в профилактическом порядке в соответствии с локальным протоколом. В этом случае оцениваемый РОТЭМ контроль фибринолиза приобретает второстепенное значение.

В кардиохирургии нейтрализация гепарина с помощью «жидких реагентов» («ROTEM delta») и в картриджах («ROTEM sigma») позволяет проводить РОТЭМ-тесты в образцах крови с высокими концентрациями гепарина в конце операций с применением искусственного кровообращения (например, при снятии зажима с аорты) [32, 46, 52–55]. Это дает возможность своевременно заказывать компоненты крови, в частности концентраты тромбоцитов и криопреципитат в случае отсутствия концентрата фибриногена. Во время проведения кардиохирургической операции «временное окно» для выполнения гемостатических интервенций находится между нейтрализацией действия гепарина с помощью протамина и ушиванием грудной клетки/транспортом больного в отделение интенсивной терапии и ограничено 30–45 минутами. Поэтому наиболее важным в этой ситуации является проведение в течение короткого времени тестов, выполняемых по месту лечения, поскольку время, отведенное на лечение, ограничено.

Выявление остаточного эффекта гепарина или передозировки протамина в сердечно-сосудистой хирургии необходимо проводить перед рассмотрением других гемостатических вмешательств (шаг 3 алгоритма на рис. 3А). Примечательно, что удлинение активированного времени свертывания крови не является специфическим для оценки эффекта остаточного действия гепарина. В центрах, использующих соотношение 1 : 1 между общей начальной дозой гепарина и дозой протамина, вводимого для реверсии действия гепарина, передозировка протамина может быть еще более частой причиной незначительного удлинения активированного времени свертывания. J. Ichikawa и соавт. [56] сообщили о слабой корреляции между активированным временем свертывания ($r = 0,12$), активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) ($r = 0,36$) и концентрацией гепарина, определяемой с помощью анти-Ха активности. Напротив, соотношение CT_{IN}/CT_{HEP} хорошо коррелировало ($r = 0,72$) с анти-Ха активностью. Кроме того, J. Ichikawa и соавт. [56] показали, что анти-Ха активность менее 0,2 Ед/мл, что соответствует соотношению CT_{IN}/CT_{HEP} ниже 1,25, не была связана с повышенной послеоперационной кровопотерей из средостения. Напротив, передозировка протамина приводит не только к незначительному удлинению активированного времени свертывания за счет ингибирования активации фактора V (отношение $CT_{IN}/CT_{HEP} \leq 1$), но и к значительному и длительному подавлению функции тромбоцитов, в том числе за счет действия на аденозиндифосфат (АДФ) и пептиды, активирующие рецептор тромбина [57–60]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что передозировка протамина приводит к значительному увеличению кровопотери [57–60], ассоциируется с увеличением потребности в трансфузиях и необходимости в повторных операциях после кардиохирургических вмешательств [61, 62]. Поэтому не рекомендуется придерживаться соотношения 1 : 1 между общей начальной дозой гепарина и дозой протамина. Более эффективным представляется соотношение гепарина к протамину, равное 1 : 0,6–0,8 [56, 61, 62]. Дополнительное назначение протамина однозначно не оптимально для больных с удлиненным активированным временем свертывания из-за возможной передозировки протамина.

Кроме того, низкая амплитуда FIBTEM должна рассматриваться как причина удлиненного активированного времени свертывания, а также удлиненных CT_{IN} , CT_{HEP} и CT_{EX} , в частности, у детей, которым выполняются кардиохирургические операции, поскольку плазменная концентрация фибриногена у этой категории больных быстро уменьшается из-за гемодилюции [63]. Фибриноген является фактором, играющим ключевую роль в развитии кровотечений после сердечно-сосудистых операций, так как происходит уменьшение его

плазменной концентрации, с одной стороны, вследствие дилюции, с другой стороны, — вследствие потребления во время и после проведения искусственного кровообращения. K. Karkouti и соавт. [64] показали, что плазменная концентрация фибриногена после проведения искусственного кровообращения менее 2 г/л соответствует $A5_{FIB} < 9$ мм ($A10_{FIB} < 10$ мм) [21] и ассоциируется со значительно более высокой вероятностью необходимости выполнения трансфузий ≥ 5 доз эритроцитсодержащих компонентов. Это соответствует результатам, представленным другими авторами [52, 65], и является причиной для установки пороговых значений $A5_{FIB} < 9$ мм в алгоритме для замещения содержания фибриногена крови концентратом фибриногена или криопреципитатом в кардиохирургии. M. Ranucci и соавт. [66–69] показали, что заместительная терапия концентратом фибриногена в кардиохирургии эффективна для остановки кровотечения у больных с гипофибриногенемией, но замещение фибриногена при значениях $A5_{FIB} > 16$ мм (соответствует концентрации фибриногена в плазме крови около 3 г/л) не приводит к какому-либо дальнейшему улучшению. Поэтому первая цель в сердечно-сосудистом алгоритме — это увеличение $A5_{FIB} \geq 12$ мм (концентрация фибриногена плазмы $\geq 2,5$ г/л), а вторая цель (если кровотечение продолжается при сложной сердечно-сосудистой операции) — $A5_{FIB} \geq 15$ мм (концентрация фибриногена плазмы ≥ 3 г/л). $A5_{FIB} \geq 12$ мм (концентрация фибриногена плазмы $\geq 2,5$ г/л) может компенсировать тромбоцитопению ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) или дисфункцию тромбоцитов после искусственного кровообращения [53, 70]. Расчет дозы концентрата фибриногена или криопреципитата основан на целевом увеличении амплитуды FIBTEM и представлен в таблице 2 [46, 53, 66, 71, 72].

Примечательно, что ни концентрат фибриногена, ни концентрат факторов протромбинового комплекса, ни рекомбинантный активированный фактор свертывания VII не являются «волшебными средствами» для лечения кровотечений и должны применяться только в ситуациях, когда они показаны, учитывая клиническую ситуацию и результаты данных РОТЭМ, в адекватных дозах, подобранных в рамках алгоритма лечения кровотечений.

Тромбоцитопения, наряду с дисфункцией тромбоцитов, часто встречается после операций на сердце с применением искусственного кровообращения и должна рассматриваться как причина интраоперационного и послеоперационного кровотечения. Ожидаемое увеличение $A5_{EX}$ ($A10_{EX}$, MSF_{EX}) после трансфузии концентратов тромбоцитов (один концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов для взрослого больного) составляет около 8–10 мм (у больных с циррозом печени — лишь около 5 мм) (рис. 3В) [73–75]. Это может быть использовано для подбора дозы в нашем алгоритме.

Поскольку вискоэластические тесты не чувствительны к воздействию на функцию тромбоцитов антиагрегантных препаратов, искусственного кровообращения и протамина, то выполняемый по месту лечения метод импедансной агрегометрии с цельной кровью («ROTEM platelet») является идеальным дополнением к тромбоэластометрии в сердечно-сосудистой хирургии [32, 46, 53, 76, 77]. Предоперационное тестирование функций тромбоцитов может быть использовано для выявления дефекта остаточной функции тромбоцитов у больных, получающих дезагрегантные или другие препараты, которые могут нарушить функцию тромбоцитов, с целью сокращения времени ожидания до оперативного вмешательства после прекращения действия антагонистов АДФ-рецепторов [78–82]. Однако выявление интраоперационных и послеоперационных изменений функций тромбоцитов представляется более значимым и важным для контроля периперационного кровотечения у кардиохирургических больных, которым выполняется искусственное кровообращение [47, 60, 82–85]. Соответственно, результаты тестирования функции тромбоцитов, полученные после введения протамина, лучше коррелируют с объемом кровопотери по торакальным дренажам после операции и необходимостью трансфузий в послеоперационном периоде, которые зависели от степени подавления функции тромбоцитов и различных видов ингибированных рецепторов [47]. Соответствующие пороговые значения для «ROTEM platelet» ADPTM и TRAPTEM после введения протамина были реализованы в нашем сердечно-сосудистом алгоритме (рис. 3А). Примечательно, что по данным ряда исследований и одного метаанализа, установлено, что включение выполняемого по месту лечения тестирования функции тромбоцитов в алгоритмы трансфузий ассоциируется с уменьшением величины кровопотери и необходимости трансфузий у кардиохирургических больных [32, 46, 54, 55, 86].

Последняя часть алгоритма посвящена проблеме нарушения генерации тромбина. Здесь дефицит коагуляционных факторов внешнего пути свертывания обнаруживают в кардиоваскулярном алгоритме по увеличению $CT_{EX} > 80$ сек, если при этом $A5_{FIB}$ в норме (≥ 9 мм). А. Blasi и соавт. [87] сообщили, что $CT_{EX} \geq 84$ сек соответствует международному нормализованному отношению (МНО) $> 1,5$ в 93 % случаев, в то время как CT_{EX} меньше этого значения соответствует безопасному значению МНО $< 1,5$ в 100 % случаев у больных, принимающих аценокумарол после elective замены сердечного клапана (ROC AUC — 0,998). Эти результаты были подтверждены D.E. Schmidt и соавт. [88] при обследовании больных, получавших варфарин. Напротив, частота ложноотрицательных результатов при выявлении варфарин-индуцированной коагулопатии с помощью

Каолин-ТЭГ и Rapid-ТЭГ была клинически неприемлемой (45,5 и 40,9 % соответственно) [89]. Целью является повышение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови примерно до 40–60 %, которое достаточно для выработки необходимого количества тромбина и при этом позволяет избежать тромбозов, обусловленных лечением [48, 52, 71, 90]. В нескольких исследованиях было показано, что такой подход с использованием концентратов факторов свертывания под контролем РОТЭМ (фибриногена и четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса), в частности, у сердечно-сосудистых больных, ассоциировался со значительным снижением риска возникновения тромбоэмболических событий (отношение шансов (ОШ) — 0,44, 95% ДИ: 0,28–0,70; $p = 0,0006$) [32–34, 46, 91, 92]. В отличие от концентрата факторов протромбинового комплекса, трансфузии плазмы ассоциируются с высокой частотой возникновения трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки и недостаточности правого желудочка [7, 11, 93–95].

Версия алгоритма для сердечно-сосудистой системы A10 (США) была опубликована в «Руководстве по оказанию неотложной медицинской помощи» в клинике общего профиля Массачусетса [96].

В трансплантации печени и абдоминальной хирургии

Структура алгоритма РОТЭМ для трансплантации печени и висцеральной хирургии (рис. 3В) аналогична таковой алгоритму для сердечно-сосудистой хирургии (рис. 3А). Оба начинаются с клинического выявления диффузного кровотечения и рассмотрения вопроса о необходимости гемотрансфузии с последующим контролем фибринолиза, плотности сгустка и генерации тромбина. Однако в этой ситуации более важным является контроль фибринолиза и выявление эндогенных гепариноподобных эффектов [97]. Стандартные лабораторные коагуляционные тесты у больных с циррозом печени чаще всего характеризуются тромбоцитопенией и увеличением МНО. Однако эти патологические результаты стандартных лабораторных тестов не ассоциируются с повышенной кровоточивостью, поскольку у этой группы больных необходимо учитывать ребалансировку гемостаза. Поскольку этот ребалансированный гемостаз неустойчив, это состояние легко нарушается, что может привести как к кровотечению, так и к тромбозу [97]. Примечательно, что либеральная стратегия рутинных трансфузий компонентов крови, в частности плазмы, ассоциируется с возникновением нозокомиальных инфекций, цитратной интоксикации, острого повреждения легких, обусловленного трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки, portalной гипертензии, что может спровоцировать

кровотечение и ассоциируется с повышенной внутрибольничной смертностью [98, 99]. Соответственно, ограничительная трансфузионная стратегия приводит к уменьшению смертности у больных с циррозом печени и кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [100]. Следует избегать лечения «цифр» результатов стандартных лабораторных исследований. Необоснованные трансфузии плазмы и тромбоцитов могут привести к цитратной интоксикации, портальной гипертензии и органной недостаточности вследствие острого повреждения легких, обусловленного трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки.

У 60–80 % больных, которым выполняется трансплантация печени, выявляется фибринолиз, чаще всего после реперфузии печеночного трансплантата. Однако в большинстве случаев он самоограничивается в течение 30–180 мин без необходимости дополнительного лечения [101–103]. Фибринолиз на этапе резекции печени (преангепатическая фаза) ассоциируется с повышенной 30-дневной (26 % против 0 %; $p = 0,000$) и 6-месячной смертностью (32 % против 4 %; $p = 0,003$), а фибринолиз после реперфузии ассоциируется с тромбозом в воротной вене и печеночной артерии (42 % против 8 %; $p = 0,002$) [103]. Соответственно, применение антифибринолитических препаратов должно быть тщательно продумано, в частности, если фибринолиз происходит после реперфузии: в литературе нет сообщений об увеличении количества гемотрансфузий при трансплантации печени после отказа от применения аprotинина [101–104]. Низкая плотность сгустка по данным EXTEM ($A5_{EX} < 25$ мм) и прямая линия на FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ сек) являются хорошими предикторами фибринолиза и могут быть использованы для анализа риска кровотечения в начале операции [105, 106]. Примечательно, что FIBTEM является наиболее чувствительным к фибринолизу тестом, так как в этом методе диагностика фибринолиза не зависит от опосредованной тромбоцитами ретракции сгустка [107, 108].

В ряде наблюдательных исследований сообщено о пороговых величинах амплитуд, характеризующих плотность сгустка, в тестах EXTEM и FIBTEM ($A5$, $A10$, MCF), которые позволяют прогнозировать кровотечение, и под контролем которых можно проводить заместительную терапию концентратом фибриногена и трансфузии концентратов тромбоцитов во время и после трансплантации печени [31, 43, 44, 109]. Пороговые значения, равные 25 мм для $A5_{EX}$ (35 мм — для $A10_{EX}$ и 45 мм — для MCF_{EX}) и 8 мм — для $A5_{FIB}$ (9 мм — для $A10_{FIB}$ и 10 мм — для MCF_{FIB}), являются более низкими пороговыми значениями в сравнении с таковыми для больных в сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и акушерстве. Примечательно, что тест FIBTEM предпочтительней использовать

для прогноза кровотечения при трансплантации печени по сравнению с определением концентрации фибриногена в плазме крови, поскольку тест позволяет оценить не только количество фибриногена, но и полимеризацию фибрина, на которую воздействуют дисфибриногены, активность фактора XIII и коллоидные растворы [110–113]. Имплементация теста FIBTEM для контроля над проведением заместительной терапии концентратом фибриногена в алгоритмы лечения кровотечений при трансплантации печени существенно снижала потребность в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов, плазмы и концентратов тромбоцитов [31, 92, 97, 101, 114–118]. Напротив, по данным контролируемых рандомизированных исследований, превентивное назначение концентрата фибриногена не влияло на потребность в трансфузиях компонентов крови при проведении трансплантации печени [119].

Проводимые под контролем РОТЭМ во время трансплантации печени или у больных с циррозом печени, которым выполняли инвазивные вмешательства, трансфузии концентратов тромбоцитов могут быть уменьшены на 64–75 % без каких-либо дополнительных случаев кровотечения по сравнению с тактикой, при которой за триггер для трансфузий концентратов тромбоцитов принято их количество в крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$ [92, 97, 120–122]. Это особенно важно, в свете того, что трансфузии концентратов тромбоцитов во время трансплантации печени ассоциируются с уменьшением однолетней выживаемости больных (74 % против 92 %; $p < 0,001$) [123].

Для характеристики тяжести заболевания печени может использоваться МНО (например, в баллах по шкале MELD), но оно не позволяет оценить генерацию тромбина и риск кровотечения у больных с циррозом печени [97, 124–127]. Пороговое значение параметра CT_{EX} , равное 75 сек, является предпочтительным для прогнозирования кровотечения у данной категории больных, а лечение, проводимое под контролем CT_{EX} , дает возможность существенно уменьшить количество трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) и введений концентратов факторов протромбинового комплекса [31, 97, 124–129]. Это позволяет избежать избыточной терапии и возникновения тромбоэмболических осложнений [92, 97, 125–130]. Трансфузии СЗП не увеличивают генерацию тромбина у больных с циррозом печени и ассоциируются с высоким риском развития трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки и портальной гипертензии [92, 97, 116, 126, 130]. В отличие от современных четырехфакторных концентратов протромбинового комплекса, содержащих значительное количество протеинов С и S, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII не содержит антикоагулянтов, и его применение ассоциируется с повышенной частотой тромбоэмболических осложнений, в частности, артериального

тромбоза при трансплантации печени и при других клинических ситуациях. Поэтому следует избегать его применения [131, 132].

Эндогенная гепаринизация или гепариноподобный эффект подробно описан у больных при проведении трансплантации печени [97, 101, 105, 133, 134]. После реперфузии печеночного трансплантата (CT_{IN} 270–3312 сек) у 50 % больных может быть выявлен гепариноподобный эффект от умеренной (CT_{IN}/CT_{HEP} отношение $\geq 1,25$) до тяжелой (CT_{IN}/CT_{HEP} отношение $\geq 2,0$) степени выраженности. Соотношение CT_{IN}/CT_{HEP} является более чувствительным тестом для определения гепариноподобного эффекта, чем активированное частичное тромбопластиновое время. Тяжелый гепариноподобный эффект ассоциировался с повышенной потребностью в трансфузиях, а гепариноподобный эффект во время ангиопатической фазы при трансплантации печени ассоциировался с увеличением трехмесячной смертности [135]. Гепариноподобный эффект после реперфузии чаще всего самоограничивается после стабилизации гемодинамики [97, 101]. В противном случае гепариноподобный эффект может быть нейтрализован небольшим количеством протамина [97, 101, 136].

Так как реагенты однократного применения для тестов EXTEM S, FIBTEM S и APTEM S не содержат ингибитора гепарина, их нельзя использовать у больных, которым выполняется трансплантация печени. Гепариноподобный эффект может привести к неправильной интерпретации результатов РОТЭМ из-за удлиненных СТ и CFT, а также к снижению амплитуд плотности сгустка (значений A и MCF) при использовании реагентов однократного применения в этих условиях [97].

Результаты ROTEM также могут быть использованы для оценки риска развития тромбоза, концепция «терапевтического окна» для лечения кровотечений под контролем РОТЭМ может быть использована для предотвращения тромбоэмболических осложнений [31, 49, 97, 116, 118, 126, 137]. A. Hincker и соавт. [137] сообщили, что предоперационные значения АЧТВ, МНО и количества тромбоцитов крови не были предикторами развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений после больших некардиохирургических операций. Напротив, параметр A10 в тестах INTEM и EXTEM (пороговое значение $A10_{EX}$ — 61,5 мм; ROC AUC — 0,751) явился лучшим предиктором тромбоэмболических осложнений. В данном исследовании тест FIBTEM также не был предиктором тромбоэмболических осложнений. Напротив, в некоторых исследованиях у больных циррозом печени и/или перенесших трансплантацию печени была показана прогностическая значимость увеличения MCF_{FIB} (пороговое значение — от 18 до 25 мм; относительный риск (ОР) — 4,8) в отношении развития

тромбозов воротной вены и печеночной артерии. Это, в частности, относится к больным с наследственной или приобретенной тромбофилией (например, с дефицитом антитромбина, протеинов С или S, мутацией фактора V Лейдена, волчаночным антикоагулянт, антифосфолипидными антителами) и к больным с гепатоцеллюлярной или холангиоцеллюлярной карциномой [138–141]. Это еще раз подчеркивает важность правильного подбора дозировки и необходимость избегать избыточной терапии, в том числе концентратом фибриногена.

Версия A10 была недавно представлена в учебнике по лечению кровотечений, опубликованном в США [97].

В травматологии и ортопедической хирургии

Алгоритм РОТЭМ с использованием параметра A5 для травматологии и ортопедической хирургии представлен на рисунке 3В.

В проведенном ранее рандомизированном контролируемом исследовании (CRASH-2) было установлено, что транексамовая кислота должна назначаться всем больным с травмой и значительной кровопотерей в течение 3 часов после получения повреждений, так как введение транексамовой кислоты ассоциировалось с относительным риском смертельного исхода, равным 0,91 (95% ДИ: 0,85–0,97; 14,5 % против 16,0 % смертельных исходов от всех причин) [142]. Однако в данном исследовании было установлено увеличение смертности, если введение транексамовой кислоты начинали позже, чем через 3 часа после травмы (ОР — 1,44; 95% ДИ: 1,12–1,84; 4,4 % против 3,1 % смертности от кровотечения) [143, 144]. Соответственно, введение транексамовой кислоты может быть начато позднее, чем через 3 часа после травмы, только в случае, если имеются признаки травма-индуцированной коагулопатии ($A5_{EX} < 35$ мм или прямая линия на FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ сек)) или гиперфибринолиз (EXTEM или FIBTEM максимальный лизис (ML) ≥ 5 % в течение 60 мин) [105, 145–147]. Тем не менее, до сих пор ведутся дебаты о том, следует ли проводить профилактическое или терапевтическое введение транексамовой кислоты в лечебных учреждениях, в которых возможно выполнение вискоэластических тестов [145–155]. Физиологический фибринолиз и полная остановка фибринолиза (fibrinolysis shutdown) могут быть определены с помощью РОТЭМ в тесте EXTEM как значение параметра LI60 (индекс лизиса через 60 мин), равное 82–97,9 % и ≥ 98 % соответственно [156].

Примечательно, что FIBTEM является наиболее чувствительным к фибринолизу тестом [107, 157].

R. Davenport и соавт. показали, что острая травматическая коагулопатия функционально характеризуется снижением амплитуды плотности сгустка

на РОТЭМ [20, 36, 158–160]. При пороговом значении $A5_{EX} \leq 35$ мм с помощью РОТЭМ можно идентифицировать острую травматическую коагулопатию через 5 мин по СТ и предсказать необходимость проведения массивных трансфузий (частота выявления $A5_{EX} \leq 35$ мм составила 71 % против 43 % для МНО $> 1,2$; $p < 0,001$). У больных с $A5_{EX} > 35$ мм потребность в трансфузиях была меньше 2 доз эритроцитсодержащих компонентов в течение 12 часов и 1 дозы СЗП в течение 12 часов. У больных с $A5_{EX} < 35$ мм потребность в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов и плазмы оказалась значительно больше. Это позволяет инициировать и ограничивать протоколы массивных трансфузий у больных с травмой и кровотечением [161, 162].

Н. Schöchl и соавт. [27] показали, что тест FIBTEM ($A5_{FIB}$ и $A10_{FIB}$) позволяет сделать ранний прогноз необходимости проведения массивных трансфузий (≥ 10 доз эритроцитсодержащих компонентов в течение 24 часов после поступления). Значение $A10_{FIB} < 8$ мм (концентрация фибриногена в плазме крови < 150 мг/дл) ассоциировалось с увеличением частоты массивных трансфузий. С помощью ROC-анализа показано, что значение $A10_{FIB} \leq 4$ мм (концентрация фибриногена в плазме крови < 100 мг/дл) с большой вероятностью (ROC AUC — 0,83) являлось предиктором проведения массивных трансфузий. Решающую роль фибриногена в достижении гемостаза при травме подтвердили J.S. Nagemo и соавт. [163], которые выявили значительное увеличение 28-дневной смертности больных с травмой, у которых при поступлении концентрация фибриногена была ниже критического значения 2,29 г/л, что соответствовало значениям $A10_{FIB}$ 12,5 мм и $A5_{FIB}$ 11,5 мм. Эти результаты были подтверждены в международном проспективном валидационном исследовании, в которое были включены 808 больных с травмой [28]. При пороговом значении $A5_{EX} \leq 37$ мм острая травматическая коагулопатия выявлялась в 66,3 % случаев. Пороговое значение $A5_{EX} \leq 40$ мм являлось предиктором проведения массивных трансфузий с частотой 72,7 %. При пороговом значении $A5_{FIB} \leq 8$ мм острая травматическая коагулопатия была обнаружена в 67,5 % случаев, а пороговое значение $A5_{FIB} \leq 9$ являлось предиктором массивных трансфузий в 77,5 % случаев. Соответственно, для восполнения фибриногена плазмы крови и переливания тромбоцитов в нашем алгоритме для травмы были выбраны пороговые значения параметров $A5_{EX}$ и $A5_{FIB}$, равные 35 и 9 мм соответственно. Такие же пороговые значения были приведены группой авторов в консенсусных рекомендациях по проведению трансфузий, основанных на данных вискоэластических тестов, при ранней реанимации у больных с травмой и в клинических рекомендациях Немецкой ассоциации AWMF по лечению политравмы [164–166].

Схожие пороговые значения используются в европейском многоцентровом рандомизированном исследовании iTACTIC (внедрение алгоритмов лечения для коррекции травма-индуцированной коагулопатии; ClinicalTrials.gov, ID: NCT02593877): $A5_{FIB} < 10$ мм — показание для проведения заместительной терапии концентратом фибриногена и $(A5_{EX} - A5_{FIB}) < 30$ мм — для трансфузии концентрата тромбоцитов [167]. Это также согласуется с пороговыми значениями теста FIBTEM, опубликованными H.S. Na и соавт. [29], которые приведены как предикторы массивного кровотечения при тотальном эндопротезировании/артропластике тазобедренного сустава.

Кроме того, острая травматическая коагулопатия характеризуется ранней дисфункцией тромбоцитов, которая проявляется действием на АДФ-рецепторы и пептиды, активирующие рецептор тромбина, и выявляется с помощью импедансной агрегометрии цельной крови [168]. М.Р. Chapman и соавт. [169] сообщили о возможном использовании в качестве предиктора массивных трансфузий (≥ 10 доз эритроцитсодержащих компонентов) или смерти от кровотечения в течение 6 часов после травмы порогового значения 53 Ω min (ROC AUC — 0,97) «ROTEM platelet» тест TRAPTEM и порогового значения 65 Ω min (ROC AUC — 0,88) «ROTEM platelet» тест ADPTEM. Однако необходимы интервенционные исследования, чтобы ответить на вопрос, является ли ранняя дисфункция тромбоцитов при травме только биомаркером тяжести травмы, или же ее выявление является показанием к трансфузии концентратов тромбоцитов [170].

Согласно мнению группы авторов клинических рекомендаций по использованию вискоэластических тестов для выбора трансфузионной стратегии в ранней травматологической реанимации и клиническим рекомендациям Немецкой ассоциации AWMF по терапии политравмы, уменьшение генерации тромбина рассматривается в нашем алгоритме по травме как показание к трансфузии плазмы или введению четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса, если $CT_{EX} > 80$ сек и $A5_{FIB} \geq 9$ мм, что соответствует рекомендациям AWMF по терапии политравмы [164–166]. Это также соответствует протоколу iTACTIC [167]. При тяжелых кровотечениях вследствие травмы массивные трансфузии, проводимые по протоколу, который подразумевает фиксированное соотношение переливаемых эритроцитсодержащих компонентов и плазмы, не эффективны для лечения острой травматической коагулопатии и не уменьшают смертность [12–17, 171]. Р. Innerhofer и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании сравнили эффективность введения концентратов факторов свертывания (концентрата фибриногена, фактора XIII и четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса) под контролем тестов РОТЭМ с транс-

фузиями плазмы для лечения острой травматической коагулопатии и остановки кровотечения [172, 173]. Поскольку в процессе лечения коагулопатия могла возобновляться, могло быть несколько циклов терапевтического вмешательства. В группе СЗП после двух циклов у 52 % больных не удалось вылечить острую травматическую коагулопатию и остановить кровотечение, из-за чего возникала необходимость в «качестве терапии спасения» перейти к введению концентратов факторов свертывания под контролем РОТЭМ [172, 173]. Напротив, лечение концентратами факторов свертывания под контролем РОТЭМ оказалось неэффективным только у 4 % больных, и им дополнительно в «качестве терапии спасения» потребовалось перелить СЗП. Более того, частота массивных трансфузий (12 % против 30 %; $p = 0,042$), количество дней проведения гемофильтрации (11,0 против 27,0; $p = 0,038$), частота случаев развития полиорганной недостаточности (50 % против 66 %; $p = 0,15$), и частота возникновения венозных тромбозов (8 % против 18 %; $p = 0,22$) были меньше в группе РОТЭМ. В соответствии с Европейскими рекомендациями по травме (рекомендация № 33), концентрат факторов протромбинового комплекса или плазму больному с кровотечением следует вводить только основываясь на доказанном с помощью вискоэластических тестов выявленном замедлении процесса инициации свертывания, а также при условии нормальных значений содержания фибриногена в крови [174]. Эндогенная гепаринизация с развитием гепариноподобного эффекта, выявленная с помощью вискоэластических тестов (по отношению ST_{IN}/ST_{HEP}), выявляется у 5 % больных с тяжелой травмой и, по-видимому, связана с деградацией эндотелиального гликокаликса [175].

Наконец, тромбоз является большой проблемой в травматологии, ортопедии и нейрохирургии, поэтому следует избегать избыточного лечения, реализуя концепцию «терапевтического окна» и используя лечение кровотечений под контролем РОТЭМ. Это касается также своевременного начала профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде [137, 172, 176–178].

Версия алгоритма для травмы, основанного на параметрах A10 (США), опубликована в руководстве по лечению травма-индуцированной коагулопатии, изданном в США [145].

В акушерстве и при послеродовых кровотечениях

Алгоритм лечения кровотечений в акушерстве и при послеродовых кровотечениях (рис. 4В) очень похож на алгоритм при травме (рис. 4А), но учитывает изменения концентрации фибриногена в плазме крови и иные референсные значения в тесте FIBTEM у беременных, а, следовательно, имеет и другие поро-

вые значения $A5_{FIB}$, и целевые значения, определенные для этих ситуаций в обсервационных и интервенционных исследованиях [41, 42].

Как упоминалось выше, наиболее частыми причинами послеродовых кровотечений являются атония матки, плацентарные осложнения («Тонус» и «Ткань» из критериев 4Т, которые включает в себя «Тонус», «Ткань», «Травма», «Тромбин»). Гемостатические мероприятия (трансфузии плазмы, концентратов тромбоцитов, введение факторов свертывания) следует проводить только в случае наличия коагулопатии [179]. Соответственно, комитет по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу по проблемам женского здоровья и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) рекомендовал следующее: 1) если результаты методов, выполняемых по месту лечения (вискоэластических тестов), или лабораторных методов исследований гемостаза в норме, то трансфузия СЗП не требуется; 2) не рекомендуется использовать концентрат фибриногена без мониторинга его содержания в крови или профилактически [180]. Тем не менее, любое массивное кровотечение может привести к коагулопатии. Соответственно, лечение послеродовых кровотечений представляет собой сложную задачу [181–183].

Примечательно, что значения $A5$ и фибриногена в плазме крови в предродовом периоде не могут рассматриваться в качестве предикторов возникновения кровотечения в послеродовом периоде. Однако значения параметров теста FIBTEM при начинающемся послеродовом кровотечении позволяют прогнозировать его прогрессирование и необходимость проведения трансфузий и могут быть использованы для назначения гемостатической терапии при послеродовом кровотечении [33, 184–189]. Разумеется, результаты стандартных коагуляционных лабораторных тестов и РОТЭМ в послеродовом периоде могут быть полезны для больных, у которых имеется наследственный дефицит факторов свертывания [190], однако в большинстве случаев информация о наследственном заболевании может быть получена при сборе анамнеза.

Гиперфибринолиз наиболее часто встречается при послеродовых кровотечениях, сопровождающихся тяжелым шоком, и у женщин с эмболией околоплодными водами, в дальнейшем он может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [191–194]. На основании данных исследования WOMAN, рекомендуется раннее (в течение 3 часов после родов) введение транексамовой кислоты женщинам с послеродовым кровотечением [144, 195]. В исследовании WOMAN с помощью назначения транексамовой кислоты удалось уменьшить смертность от кровотечений (1,5 % против 1,9 %; $p = 0,045$; ОР — 0,81; 95% ДИ: 0,65–1,00). Однако смертность от всех причин существенно не изменилась (2,3 %

против 2,6 %, $p = 0,16$; ОР — 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,05), поскольку увеличилась смертность от сепсиса (0,2 % против 0,1 %; $p = 0,15$; ОР — 1,87; 95% ДИ: 0,79–4,40) и органной недостаточности (0,3 % против 0,2 %; $p = 0,29$; ОР — 1,87; 95% ДИ: 0,75–2,53), что в итоге «перевесило» уменьшение смертности от кровотечений. Как уже сообщалось в исследовании CRASH-2, преимущества терапии транексамовой кислотой наиболее очевидны, если ее назначать в течение первых 3 часов после родов [144, 195]. Поэтому транексамовую кислоту следует назначать как можно скорее при возникновении послеродового кровотечения [144, 195]. Продолжительная трансфузия транексамовой кислотой в исследовании WOMAN не использовалась [195]. С помощью РОТЭМ и методов импедансной агрегометрии была оценена частота развития гиперфибринолиза и патогенетические механизмы, за счет которых достигались положительные эффекты транексамовой кислоты в популяции женщин из Нигерии, включенных в исследование WOMAN [196, 197].

Быстрые изменения концентрации плазменного фибриногена и полимеризация фибрина (FIBTEM) играют ключевую роль в развитии и прогрессии тяжелого послеродового кровотечения [26, 30, 189, 198]. P.W. Collins и соавт. [30] показали, что $A5_{FIB}$ (скорректированное ОШ — 0,85; 95 % ДИ: 0,77–0,95; $p = 0,02$) является лучшим предиктором прогрессии послеродового кровотечения с суммарной кровопотерей более 2500 мл, чем плазменная концентрация фибриногена, определенная по методу Клауса (скорректированное ОШ — 0,93; 95% ДИ: 0,49–1,19; $p = 0,813$). У женщин с прогрессирующим послеродовым кровотечением, при котором потребовалась трансфузия до 8 доз компонентов крови (эритроцитсодержащих компонентов + СЗП + концентратов тромбоцитов), плазменная концентрация фибриногена и $A5_{FIB}$ составили (данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала), соответственно, 2,1 (1,8–3,4) г/л и 12 (7–17) мм, по сравнению с 3,9 (3,2–4,5) г/л и 19 (17–23) мм у женщин, у которых прогрессии кровотечения не было. Соответственно, пороговое значение $A5_{FIB}$ для нашего алгоритма послеродовых кровотечений было установлено равным < 12 мм, а целевые значения — равными ≥ 16 мм (точка разделения в исследовании — 17 мм). Это соответствует ливерпульскому алгоритму, опубликованному S. Mallaiah и соавт. [185], и рекомендациям комитета по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу [180]. S. Mallaiah и соавт. [185, 199] и R.A. Smith и соавт. [200, 201] сообщили о значительном уменьшении количества гемотрансфузий ($p < 0,0001$), трансфузий больших объемов крови (более 5 доз эритроцитсодержащих компонентов) (11,2 % против 28,6 %; $p = 0,006$), частоты проведения гистерэктомии (5,6 % против 14 %;

$p = 0,089$), развития трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки (0 % против 9 %; $p < 0,001$), необходимости перевода в отделение интенсивной терапии (1,9 % против 9 %; $p = 0,027$). Схожие результаты опубликовали D. Snegovskikh и соавт. [186], согласно которым значительно уменьшились кровопотеря, объемы переливания эритроцитсодержащих компонентов и СЗП ($p < 0,001$), частота гистерэктомии (25,0 % против 53,5 %; $p = 0,013$), частота перевода в отделение интенсивной терапии (3,6 % против 43,1 %; $p < 0,001$) и длительность госпитализации после родов (4 против 5 дней; $p < 0,001$). Напротив, по данным рандомизированных контролируемых исследований, превентивная терапия концентратом фибриногена послеродового кровотечения при предполагаемой кровопотере ≥ 1500 мл была неэффективной, поскольку средняя концентрация фибриногена плазмы при рандомизации составляла $4,5 \pm 1,2$ г/л [202]. Это согласуется с результатами рандомизированного контролируемого исследования OBS2, в котором не выявили эффекта в подгруппе больных, получавших концентрат фибриногена, если значение параметра $A5_{FIB}$ составляло 13–15 мм. Только у больных с $A5_{FIB} \leq 12$ мм отмечалось уменьшение объема кровопотери после применения концентрата фибриногена (300 мл против 700 мл) и переливания аллогенных компонентов крови (1,0 доза против 3,0 доз) [203, 204]. Это еще раз подтвердило верность порогового значения $A5_{FIB}$ и целевых значений, используемых в нашем алгоритме послеродовых кровотечений.

Уменьшение генерации тромбина редко является причиной послеродовых кровотечений, но может возникать из-за продолжающегося кровотечения и дилуции (рис. 5), или в случае развития приобретенной гемофилии (рис. 6). В первом случае проблема может быть разрешена с помощью введения четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса или трансфузий СЗП, а в случае развития приобретенной гемофилии — введением рекомбинантного активированного фактора свертывания VII или концентрата активированных факторов протромбинового комплекса (или антиингибиторного коагулянтного комплекса, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, препарат FEIBA).

Поскольку целенаправленная индивидуализированная терапия все больше признается наилучшей практикой для лечения травматических и послеродовых кровотечений, терапия коагулопатии под контролем РОТЭМ при травме и послеродовых кровотечениях рекомендуется в ряде национальных и международных клинических рекомендаций, и некоторые авторы даже утверждают, что выполняемые по месту лечения тесты должны проводиться в обязательном порядке в травматологическом приемном покое и в родильном отделении [164–166, 174, 188, 205–213].

4A

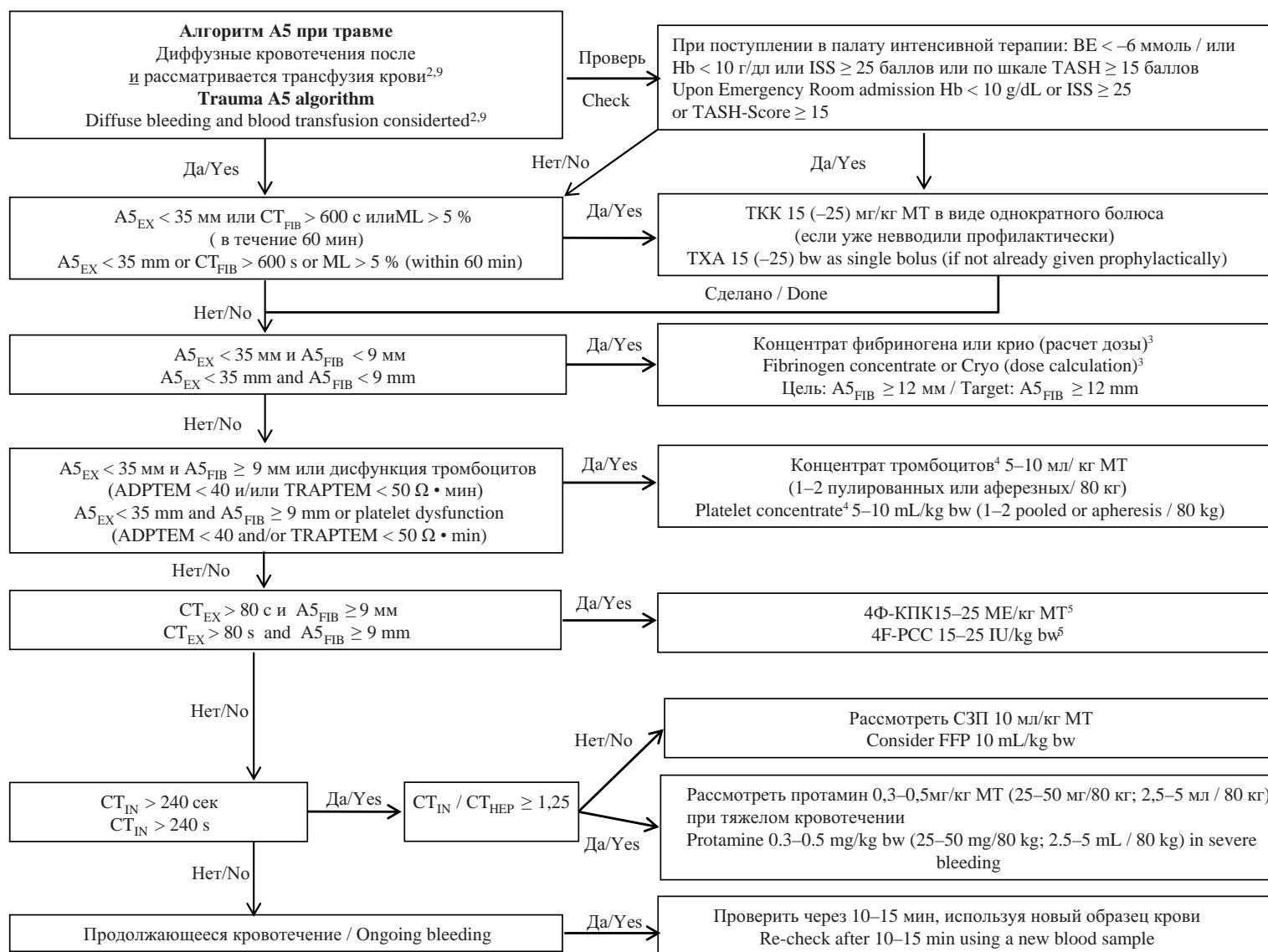
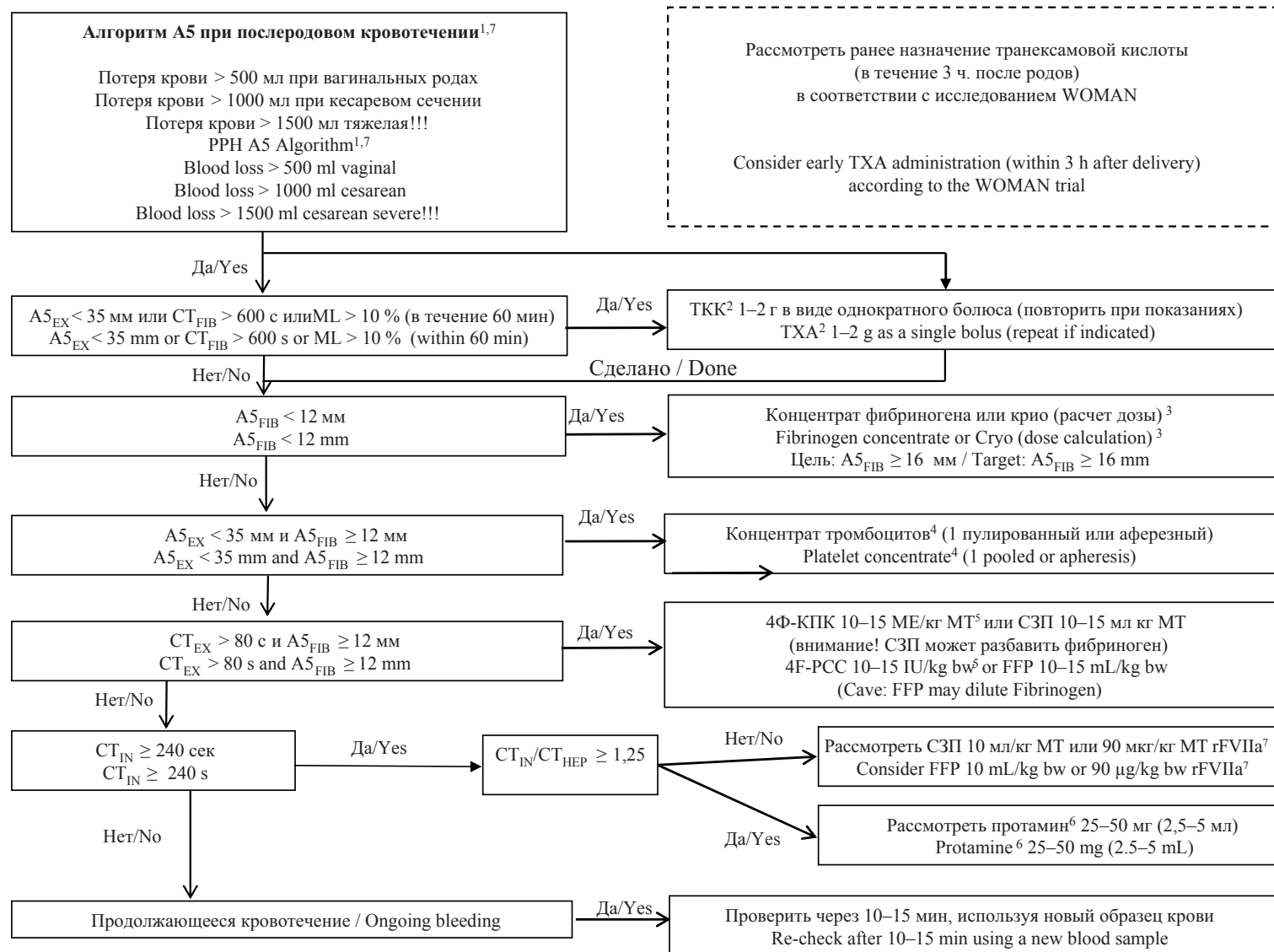


Рисунок 4. Основанный на доказательствах алгоритм с использованием показателя А5 теста РОТЭМ: А — в травматологии/ортопедии; Б — в акушерстве/послеродовом кровотечении. ¹ — Необходимо проверить основные условия: Температура > 35 °С; pH > 7,3; Ca²⁺ > 1 ммоль/л; Hb ≥ 7 г/дл. ² — Антифибринолитическая терапия [105, 142–146, 153, 157, 195]: Профилактическое введение ТКК может быть проведено в течение 3 ч после травмы или родов [142–144, 195]. Непрерывная инфузия ТКК может быть выполнена при травме [142–144]. СТ_{FIB} > 600 сек представляет собой прямую линию в FIBTEM. Вместо ТКК может быть использована аминокпроновая кислота (согласно локальным рекомендациям). ³ — Расчет дозы фибриногена (поэтапный подход; см. табл. 2): Доза фибриногена (г) = целевое увеличение А5_{FIB} (мм) × масса тела (кг) / 160. Корректирующий коэффициент (140–160 мм кг/г) зависит от фактического объема плазмы. 10 доз криопреципитата ≈ 2 г концентрата фибриногена. ⁴ — Трансфузия концентрата тромбоцитов: Необходимо проверить функцию тромбоцитов с помощью «ROTEM platelet» (ADPTEM и TRAPTEM) или «Multiplate», если доступно [168, 169]. Трансфузия тромбоцитов может не улучшить функцию тромбоцитов в случае травма-индуцированной коагулопатии [170]. Следует рассмотреть возможность компенсации за счет увеличения А5_{FIB} ≥ 12 мм. Следует рассмотреть ТКК (25 мг/кг) и/или десмопрессин; 0,3 мкг/кг у больных, получающих двойную антиагрегантную терапию, и/или ADPTEM < 30 Ω·min. Ожидаемый подъем на 1 дозу концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов на 80 кг: 8–10 мм в А5_{EX}, А5_{EX} 28–35 мм или ADPTEM < 40 Ω·min: 1 концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов. А5_{EX} 20–28 мм или (ADPTEM < 40 Ω·min и TRAPTEM < 50 Ω·min): 2 концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов. А5_{EX} < 20 мм: 2 концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов (≥ 4 г). ⁵ — Если четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса недоступен: СЗП 10–15 мл/кг массы тела или rFVIIa 45–90 мкг/кг массы тела (если больной с нормальной температурой и pH > 7,3, а также Ca²⁺ > 1 ммоль/л, и А5 ≥ 35 мм и А5 ≥ 9 мм, но СЗП неэффективна при СТ_{EX} ≤ 80 сек и СТ_{HEP} ≤ 240 сек). Необходимо рассмотреть возможность развития приобретенной гемофилии А при раннем сильном кровотечении: EXTEM и FIBTEM в норме, но СТ_{IN} и СТ_{EX} значительно удлинены (см. рис. 6). Терапия: rFVIIa. ⁶ — Протамин: эндогенный гепариноподобный эффект может возникнуть при тяжелой травме и шоке. Гемодинамическая стабилизация является наиболее важной терапией. Однако при сильном кровотечении может быть рассмотрен вопрос о назначении протамин. ⁷ — Одновременные терапевтические вмешательства: максимум три вмешательства одновременно (при первом анализе и сильном кровотечении). Максимум два вмешательства одновременно (при втором анализе и при умеренном или сильном кровотечении). Выполнение только одного вмешательства (на втором или более позднем анализе и при слабом или умеренном кровотечении). ISS — шкала тяжести травмы; TASH — ассоциированное с травмой сильное кровотечение; А5_{EX} — амплитуда плотности сгустка через 5 минут после времени свертывания (СТ) в EXTEM; СТ_{FIB} — СТ в FIBTEM (СТ_{FIB} > 600 сек отражает прямую линию в тесте FIBTEM); ML — максимальный лизис (в течение 1 ч после начала); А5_{FIB} — амплитуда плотности сгустка через 5 мин после СТ в FIBTEM; МТ — масса тела; СТ_{EX} — СТ при EXTEM; 4Ф-КПК — четырехфакторный концентрат



протромбинового комплекса; МЕ — международные единицы; СЗП — свежемороженая плазма; CT_{IN} — CT в INTEM; CT_{HEP} — CT в HEPTM; ТКК — транексамовая кислота; rFVIIa — активированный рекомбинантный фактор VII; ГПЭ — гепариноподобный эффект

Figure 4. Evidence-based algorithms for ROTEM A5-guided bleeding management: A — in trauma/orthopedic surgery, B — in obstetrics/postpartum hemorrhage. ¹ — Check basic conditions: Temp. > 35 °C; pH > 7.3; Ca_i²⁺ > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dL. ² — Antifibrinolytic therapy [105, 142–146, 153, 157, 195]: Prophylactic administration of TXA can be given within 3 h after trauma or delivery [142–144, 195]. Continuous infusion of TXA can be performed in trauma [142–144]. CT_{FIB} > 600 s represents a flat-line in FIBTEM. EACA can be used instead of TXA (based on local practice). ³ — Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in A5_{FIB} (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140–160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U Cryoprecipitate ≈ 2 g Fibrinogen concentrate. ⁴ — Platelet concentrate transfusion: Check platelet function with “ROTEM platelet” (ADPTEM and TRAPTEM) or “Multiplate”, if available [168–169]. Cave: Platelet transfusion might not improve platelet function in TIC [170]. Consider compensation by increased A5_{FIB} ≥ 12 mm. Consider TXA (25 mg/kg) and/or desmopressin (DDAVP; 0.3 µg/kg) in patients with dual antiplatelet therapy and/or ADPTEM < 30 Ω·min. Expected increase per pooled/apheresis PC per 80 kg: 8–10 mm in A5_{EX}, A5_{EX} 28–35 mm or ADPTEM < 40 Ω·min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. A5_{EX} 20–28 mm or (ADPTEM < 40 Ω·min and TRAPTEM < 50 Ω·min): 2 pooled or apheresis platelet concentrates. A5_{EX} < 20 mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution (≥ 4 g). ⁵ — If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10–15 mL FFP/kg bw or 45–90 µg rFVIIa/kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, and Ca_i²⁺ > 1 mmol/L, and A5_{EX} ≥ 35 mm, and A5_{FIB} ≥ 9 mm but FFP is not effective to decrease CT_{EX} ≤ 80 s and CT_{HEP} ≤ 240 s). Consider acquired hemophilia A in early severe bleeding, EXTEM and FIBTEM are normal but CT_{IN} and CT_{HEP} are significantly prolonged (see Fig. 6). Therapy: rFVIIa. ⁶ — Protamine: Endogenous HLE might occur in severe trauma and shock. Hemodynamic stabilization is the most important therapy. However, protamine administration might be considered in severe bleeding. ⁷ — Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). ISS — injury severity score; TASH — trauma associated severe hemorrhage; A5_{EX} — amplitude of clot firmness 5 min after coagulation time (CT) in EXTEM; CT_{FIB} — CT in FIBTEM (CT_{FIB} > 600 s reflects a flatline in FIBTEM); ML — maximum lysis (within 1 h run time); A5_{FIB} — amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM; bw — body weight; CT_{EX} — CT in EXTEM; 4F-PCC — four factor prothrombin complex concentrate; IU — international units; FFP — fresh frozen plasma; CT_{IN} — CT in INTEM; CT_{HEP} — CT in HEPTM; PPH — postpartum hemorrhage; TXA — tranexamic acid; rFVIIa — activated recombinant factor VII; Ca_i²⁺ — ionized calcium concentration; EACA — epsilon-aminocaproic acid; TIC — trauma-induced coagulopathy; HLE — heparin-like effect

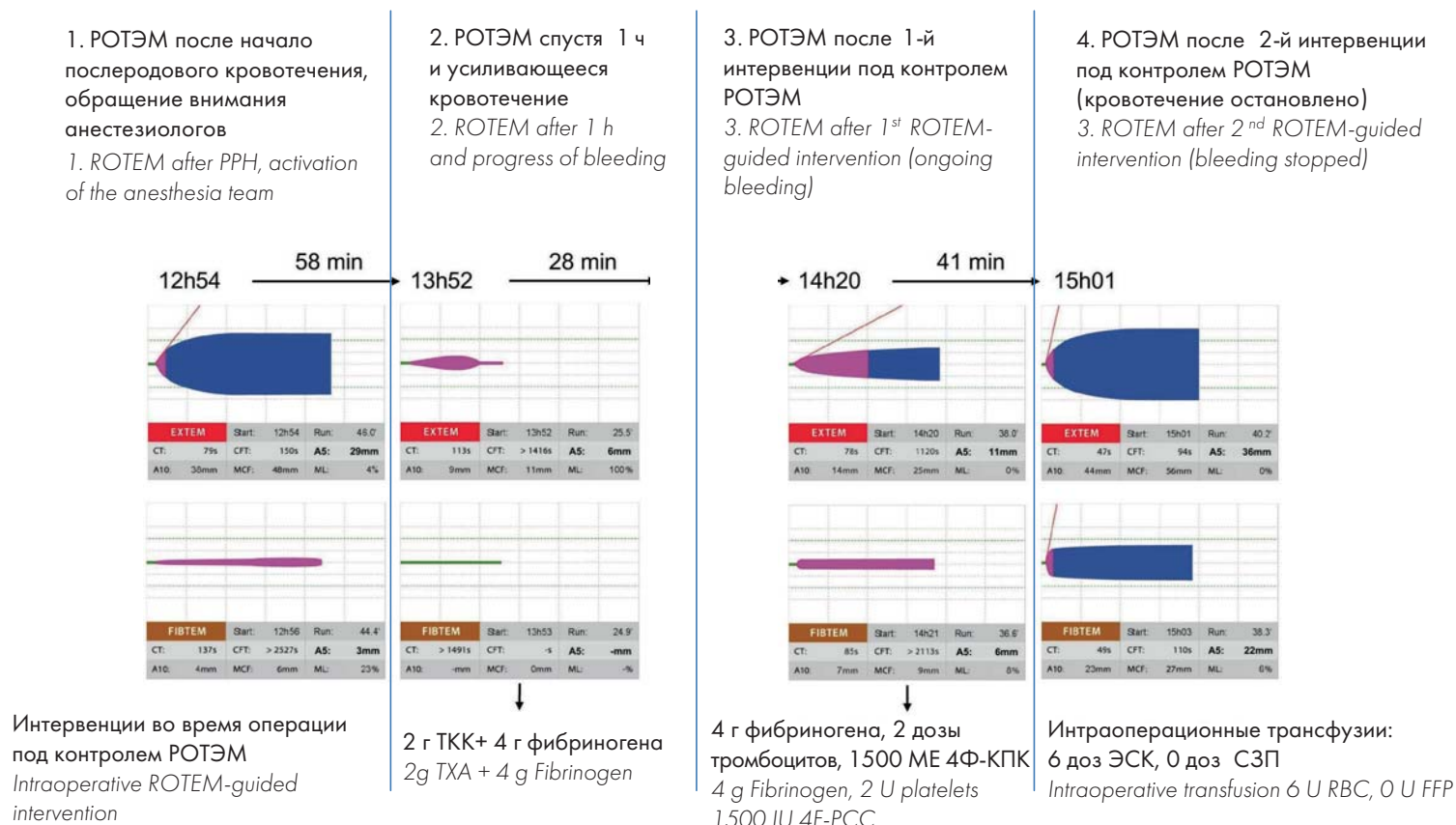


Рисунок 5. Случай ROTEM-управляемого менеджмента кровотечения при послеродовом кровотечении. Первый тест РОТЭМ выполнен анестезиологами после начала послеродового кровотечения. Первый тест РОТЭМ уже показал снижение FIBTEM A5 (4 мм) и поздний гиперфибринолиз (FIBTEM ML 23 %). К сожалению, терапия на тот момент не была выполнена, и в течение следующего часа коагулопатия и кровотечение прогрессировали. В связи с задержкой терапии второй РОТЭМ-тест выявил fulminantный гиперфибринолиз и прямую линию на FIBTEM. Соответственно, в течение 20 мин после проведения второго теста РОТЭМ были введены 2 г транексамовой кислоты и 4 г концентрата фибриногена (расчетное увеличение $A5_{\text{FIB}}$ – 8 мм), и проверили эффект с помощью третьего теста 8 минут спустя. Здесь измеренное увеличение $A5_{\text{FIB}}$ было на 2 мм ниже рассчитанного увеличения из-за продолжающегося кровотечения. Удлиненное CT EXTEM во втором тесте (из-за отсутствия фибриногена) нормализовалось в третьем тесте (пограничные результаты с CT_{EX} 78 сек и CT_{FIB} 85 сек). Плотность сгустков EXTEM и FIBTEM (A5) улучшилась, но все еще была слишком низкой и ассоциировалась с продолжающимся кровотечением. Поэтому во время второго вмешательства под контролем РОТЭМ были введены еще 4 г концентрата фибриногена, 2 дозы концентрата пурированных тромбоцитов и 1500 МЕ 4Ф-КПК. Это вмешательство остановило кровотечение, и четвертый тест показал нормальную темограмму для беременной женщины. Время между вторым и четвертым тестом, включая два РОТЭМ-контролируемых управляемых терапевтических вмешательства, составило 69 мин, и пациентке в общей сложности было перелито 6 доз эритроцитсодержащих компонентов и не было перелито ни одной дозы СЗП. Острое повреждение легких обусловленное трансфузией, трансфузионно-ассоциированная циркуляторная перегрузка и другие осложнения не возникли, пациентка была экстубирована после операции и переведена из отделения интенсивной терапии на следующее утро. A5 – амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT; A10 – амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT; ML – максимальный лизис во время выполнения теста; CT – время свертывания; CFT – время формирования сгустка; MCF – максимальная плотность сгустка; 4Ф-КПК – четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса; СЗП – свежзамороженная плазма; МЕ – международные единицы; ЭСК – эритроцитсодержащий компонент

Figure 5. A case of ROTEM-guided bleeding management in postpartum hemorrhage. The first ROTEM was performed after PPH activation of the anesthesia team. The first ROTEM showed already a decreased FIBTEM A5 (4 mm) and a late hyperfibrinolysis in FIBTEM (ML 23 %). Unfortunately, this has not been treated at this time and coagulopathy and bleeding progressed within the next hour. Due to the delay in treatment, the second ROTEM showed a fulminant hyperfibrinolysis and a flat-line in FIBTEM. Accordingly, 2 g tranexamic acid and 4 g fibrinogen concentrate have been administered (calculated increase in $A5_{\text{FIB}}$ – 8 mm) within 20 min after the second ROTEM analysis and the effect has been checked with the third ROTEM analysis 8 min later. Here, the measured increase in $A5_{\text{FIB}}$ was 2 mm below the calculated increase due to the ongoing bleeding. The prolonged EXTEM CT in the second ROTEM (due to the lack of fibrinogen) normalized in the third ROTEM (borderline results with CT_{EX} 78 s and CT_{FIB} 85 s). EXTEM and FIBTEM clot firmness (A5) improved but were still too low and associated with ongoing bleeding. Therefore, further 4 g fibrinogen concentrate, 2 pooled platelet concentrates, and 1500 IU 4F-PCC have been administered in the second ROTEM-guided intervention. This intervention stopped the bleeding and the fourth ROTEM analysis showed a normal temogram for a pregnant woman. The time between the second and fourth ROTEM analysis – including the two ROTEM-guided interventions – was 69 min and overall 6 U RBC and no FFP have been transfused to the patient. No TRALI, TACO, or other complications occurred, and the patient could be extubated after surgery and discharged from the ICU the next morning. PPH – postpartum hemorrhage; A5 – amplitude of clot firmness 5 min after CT; A10 – amplitude of clot firmness 10 min after CT; ML – maximum lysis during runtime; CT – coagulation time; CFT – clot formation time; MCF – maximum clot firmness; 4F-PCC – four factor prothrombin complex concentrate; RBC – red blood cells; FFP – fresh frozen plasma; IU – international units; TRALI – transfusion-related acute lung injury; TACO – transfusion-associated circulatory overload

Влияние на потребность в трансфузиях, исходы лечения больных и затраты на лечение

Внедрение алгоритмов лечения кровотечений под контролем РОТЭМ в качестве неотъемлемой части менеджмента крови больного привело к значительному уменьшению частоты кровотечений, необходимости в гемотрансфузиях, частоты развития осложнений и расходов на лечение в стационаре. Наибольшее количество доказательств доступно для сердечно-сосудистой хирургии [32–35, 45, 46, 54, 55, 66, 69, 214–218], а доказательства эффективности и безопасности лечения кровотечений под контролем параметров РОТЭМ в других клинических ситуациях в настоящее время накапливаются [12, 35, 36, 92, 101, 114–118, 172, 185, 186, 189, 219–228]. В метаанализе А.С. Дерре и соавт. [34], включающем 9 рандомизированных контролируемых исследований, 8 когортных исследований, 8332 больных, сообщается, что у больных отношение шансов получить аллогенные компоненты крови составляет 0,63; (95% ДИ: 0,56–0,71; $p < 0,0001$), получить трансфузию эритроцитсодержащих компонентов — 0,63 (95% ДИ: 0,50–0,78; $p < 0,0001$), трансфузию плазмы — 0,31 (95% ДИ: 0,13–0,74; $p < 0,0001$), трансфузию концентратов тромбоцитов — 0,62 (95% ДИ: 0,42–0,92), $p = 0,0292$, отношение шансов необходимости проведения повторной операции из-за послеоперационного кровотечения составляет 0,56 (95% ДИ: 0,45–0,71; $p < 0,00001$), возникновения цереброваскулярных осложнений — 0,64 (95% ДИ: 0,31–1,30; $p = 0,1345$), послеоперационной острой почечной недостаточности — 0,77 (95% ДИ: 0,61–0,98; $p = 0,0278$), тромбоэмболических событий — 0,44 (95% ДИ: 0,28–0,70; $p = 0,0005$). Кроме того, кокрейновский анализ, опубликованный в 2016 г. [35], показал, что в исследованиях, использовавших РОТЭМ, относительный риск смертности составил 0,44 (95% ДИ: 0,21–0,93; $p = 0,03$), а в исследованиях с использованием тромбоэластографии (ТЭГ) — 0,72 (95% ДИ: 0,25–2,07; $p = 0,54$). Анализ исследований, в которых лечение кровотечений проводили под контролем РОТЭМ или ТЭГ, показал, что отношение рисков смертности составило 0,52 (95% ДИ: 0,28–0,95; $p = 0,03$). Кокрейновский анализ также подтвердил значительное уменьшение потребности в трансфузиях и частоты возникновения острого повреждения почек, требовавшего лечения гемодиализом (ОР — 0,46; 95% ДИ: 0,28–0,76; $p = 0,003$).

В двух крупных многоцентровых когортных исследованиях, анализировавших потребность в трансфузиях и результаты лечения больных до и после внедрения концепции менеджмента крови больного, включая лечение кровотечений под контролем РОТЭМ, были рекрутированы 129 719 и 605 046 больных соответственно [229, 230]. Р. Meybohm и соавт. [229] в качестве

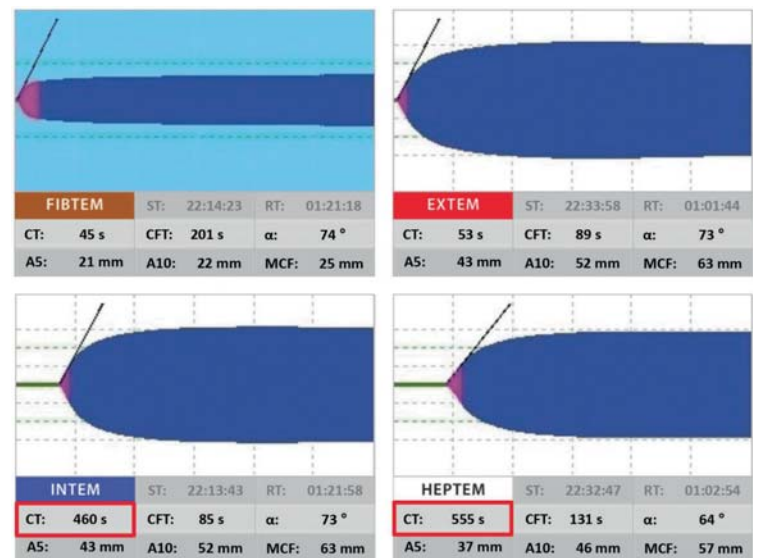


Рисунок 6. Пример РОТЭМ у пациента с приобретенной гемофилией с ингибиторами к FVIII. Характерное для приобретенной гемофилии изображение: значительно удлинены параметры CT INTEM и CT HEPTTEM (460 и 555 сек соответственно), при этом CT EXTEM и CT FIBTEM находятся в нормальном диапазоне (53 и 45 сек соответственно), так как эта коагулопатия не влияет на внешний и общий пути. Терапией является введение rFVIIa или активированного концентрата протромбинового комплекса (FEIBA). ST — время начала теста; RT — продолжительность теста; CT — время свертывания; CFT — время образования сгустка; α — угол альфа в градусах; AS — амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT; A10 — амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT; MCF — максимальная плотность сгустка; ML — максимальный лизис в течение времени выполнения теста

Figure 6. ROTEM pattern of acquired hemophilia A with inhibitors to FVIII. Characteristic for acquired hemophilia, this ROTEM shows a significantly prolonged INTEM and HEPTTEM CT (460 and 555 s, respectively) but short CTs in EXTEM and FIBTEM (53 and 45 s, respectively) since the extrinsic and common pathway are not affected by this coagulopathy. The appropriate treatment is rFVIIa (recombinant activated factor VII) or activated PCC (FEIBA, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity). ST — start time; RT — run time; CT — coagulation time; CFT — clot formation time; α — alpha angle in degrees; AS — amplitude of clot firmness 5 min after CT; A10 — amplitude of clot firmness 10 min after CT; MCF — maximum clot firmness; ML — maximum lysis during runtime

основного вывода сообщили об относительном уменьшении, в среднем, трансфузий эритроцитсодержащих компонентов на 17 % ($1,05 \pm 0,05$ дозы по сравнению с $1,21 \pm 0,05$ дозы; $p < 0,001$) и уменьшении частоты развития острой почечной недостаточности на 30 % (1,67 % против 2,39 %; $p < 0,001$). М.Ф. Leyhu и соавт. [230, 231] показали уменьшение трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, плазмы и концентратов тромбоцитов, переливаемых в течение одной госпитализации, на 41 % ($p < 0,001$), что позволило сэкономить 18 507 092 австралийских доллара (18 078 258 долларов США) и приводило к предполагаемой экономии средств по видам деятельности в размере 80–100 млн австралийских долларов (78–97 млн долларов США). Кроме того, они сообщили об уменьшении с коррективкой на риски развития внутрибольничных инфекций (ОШ — 0,79; 95% ДИ: 0,73–0,86; $p < 0,001$), острого инфаркта миокарда и инсульта (ОШ — 0,69; 95% ДИ: 0,58–0,82; $p < 0,001$), внутрибольничной смертности (ОШ — 0,72; 95% ДИ: 0,67–0,77; $p < 0,001$) и длительности пребывания в стационаре (коэффициент заболе-

ваемости — 0,85; 95% ДИ: 0,84–0,87; $p < 0,001$). Таким образом, эти большие когортные исследования, включившие в себя более 700 000 больных, подтвердили, что имплементация концепции МКП, включая лечение кровотечений под контролем РОТЭМ, привела к уменьшению использования компонентов крови, затрат на компоненты крови и улучшению результатов лечения больных.

В метаанализе, оценивающем эффективность имплементации мультимодальной концепции МКП по каждой из трех ее частей, в том числе в 17 исследованиях с участием 235 779 хирургических больных, частота трансфузии была уменьшена на 39 % (ОР — 0,61; 95% ДИ: 0,55–0,68; $p < 0,00001$), средняя продолжительность пребывания в стационаре сократилась на 0,45 дня (95% ДИ: 0,25–0,65; $p < 0,00001$), общее количество осложнений уменьшилось на 20 % (ОР — 0,80; 95% ДИ: 0,74–0,88; $p < 0,00001$), смертность уменьшилась на 11 % (ОР — 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,98; $p = 0,02$) [232].

Соответственно, европейские, американские и австралийские руководства по лечению периоперационного кровотечения, кровотечения при травме и руководство по МКП рекомендуют внедрение МКП,

включая алгоритмы лечения с использованием методов, выполняемых по месту лечения [164, 166, 174, 180, 205–210, 233]. Внедрение МКП также поддерживается правительством Австралии и Европейской комиссией [234–237].

Экономия средств происходит как за счет сокращения расходов, связанных с трансфузиями, так и за счет сокращения расходов на лечение потенциально предотвратимых осложнений [33, 238, 239]. При экономическом анализе, включавшем 8 исследований (5 когортных исследований, 2 рандомизированных контролируемых исследования и один метаанализ), опубликованные в период с 2012 по 2017 г., в которые суммарно были включены 755 733 больных, средняя расчетная экономия затрат на приобретение компонентов крови составила 977 703 доллара США на 1000 больных, а средняя расчетная экономия затрат на приобретение концентратов протромбинового комплекса — 1 786 729 долларов США на 1000 больных [240]. Наибольшая экономия была установлена в исследованиях, в которые были включены больные с высоким риском кровотечения [32, 218], а наименьшая — в когортных исследованиях, в которые была включена вся популяция больных в стационарах, внедривших концепцию МКП [229, 230].

Литература / References

- Zacharowski K., Spahn D.R. Patient blood management equals patient safety. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016; 30(2): 159–69. DOI: 10.1016/j.bpa.2016.04.008.
- Bochicchio G.V., Napolitano L., Joshi M., et al. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: A prospective, risk-adjusted study. *World J Surg.* 2008; 32(10): 2185–9. DOI: 10.1007/s00268-008-9655-0.
- Ranucci M., Baryshnikova E., Castelvechio S., Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(2): 478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015.
- Turan A., Yang D., Bonilla A., et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2013; 60(8): 761–70. DOI: 10.1007/s12630-013-9937-3.
- Ruseckaite R., McQuilten Z.K., Oldroyd J.C., et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: Results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sang.* 2017; 112(3): 240–8. DOI: 10.1111/vox.12487.
- Inaba K., Branco B.C., Rhee P., et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6): 957–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.031.
- Desborough M., Sandu R., Brunskill S.J., et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(7): CD007614. DOI: 10.1002/14651858.CD007614.pub2.
- Baharoglu M.I., Cordonnier C., Salman R.A., et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10038): 2605–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0.
- Warner M.A., Chandran A., Jenkins G., Kor D.J. Prophylactic plasma transfusion is not associated with decreased red blood cell requirements in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2017; 124(5): 1636–43. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001730.

- Warner M.A., Jia Q., Clifford L., et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion.* 2016; 56: 682–90. DOI: 10.1111/trf.13414.
- Bolton-Maggs P.H., Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013; 163(3): 303–14. DOI: 10.1111/bjh.12547.
- Khan S., Brohi K., Chana M., et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76(3): 561–7. DOI: 10.1097/TA.0000000000000146.
- Khan S., Davenport R., Raza I., et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2015; 41(2): 239–47. DOI: 10.1007/s00134-014-3584-1.
- Balvers K., van Dieren S., Baksaas-Aasen K., et al. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of coagulopathy. *Br J Surg.* 2017; 104(3): 222–9. DOI: 10.1002/bjs.10330.
- Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: The PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313(5): 471–82. DOI: 10.1001/jama.2015.12.
- Cannon J.W., Johnson M.A., Caskey R.C., et al. High ratio plasma resuscitation does not improve survival in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(2): 211–7. DOI: 10.1097/TA.0000000000001549.
- McQuilten Z.K., Crighton G., Brunskill S., et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: Results from a systematic review. *Transfus Med Rev.* 2018; 32(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.003.
- Winearls J., Reade M., Miles H., et al. Targeted coagulation management in severe trauma: The controversies and the evidence. *Anesth Analg.* 2016; 123(4): 910–24. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001516.

19. Toulon P., Ozier Y., Ankri A., et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009; 101(2): 394–401.
20. Davenport R., Manson J., De'Ath H., et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011; 39(12): 2652–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5.
21. Olde Engberink R.H., Kuiper G.J., Wetzels R.J., et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28(2): 210–6. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.12.004.
22. Görlinger K., Dirkmann D., Solomon C., Hanke A.A. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: Reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013; 110(2): 222–30. DOI: 10.1093/bja/aes374.
23. Dirkmann D., Görlinger K., Dusse F., et al. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: A step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57(5): 594–603. DOI: 10.1111/aas.12040.
24. Perez-Ferrer A., Vicente-Sanchez J., Carceles-Baron M.D., et al. Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015; 115(6): 896–902. DOI: 10.1093/bja/aev369.
25. Song J.G., Jeong S.M., Jun I.G., et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2014; 112(2): 290–7. DOI: 10.1093/bja/aet325.
26. Toffaletti J.G., Buckner K.A. Use of earlier-reported rotational thromboelastometry parameters to evaluate clotting status, fibrinogen, and platelet activities in postpartum hemorrhage compared to surgery and intensive care patients. *Anesth Analg.* 2019; 128(3): 414–23. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003499.
27. Schöchl H., Cotton B., Inaba K., et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011; 15(6): R265. DOI: 10.1186/cc10539.
28. Hagemo J.S., Christiaans S.C., Stanworth S.J., et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: An international prospective validation study. *Crit Care.* 2015; 19(1): 97. DOI: 10.1186/s13054-015-0823-y.
29. Na H.S., Shin H.J., Do S.H. FIBTEM provides prediction of massive bleeding in total hip replacement arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27(3): 340–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000428.
30. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: A prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
31. Dötsch T.M., Dirkmann D., Bezinover D., et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 402–10. DOI: 10.1093/bja/aex122.
32. Weber C.F., Görlinger K., Meininger D., et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012; 117(3): 531–47. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318264c644.
33. Whiting P., Al M., Westwood M., et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015; 19(58): 1–228. DOI: 10.3310/hta19580.
34. Deppe A.C., Weber C., Zimmermann J., et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry based coagulation management in cardiac surgery: A meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016; 203(2): 424–33. DOI: 10.1016/j.jss.2016.03.008.
35. Wikkelsø A., Wetterslev J., Møller A.M., Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8): CD007871. DOI: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.
36. Brohi K., Eaglestone S. Traumatic coagulopathy and massive transfusion: Improving outcomes and saving blood. *Programme Grants Appl Res.* 2017; 5: 1–73.
37. Lang T., Bauters A., Braun S.L., et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16(4): 301–10. DOI: 10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19.
38. Schenk B., Görlinger K., Tremel B., et al. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEM delta. *Anaesthesia.* 2019; 74(3): 348–56. DOI: 10.1111/anae.14542.
39. Oswald E., Stalzer B., Heitz E., et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: Age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010; 105(6): 827–35. DOI: 10.1093/bja/aeq258.
40. Sokou R., Foudoulaki-Papazis L., Lytras T., et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(10): 1592–7. DOI: 10.1515/cclm-2016-0931.
41. de Lange N.M., van Rheeën-Flach L.E., Lancé M.D., et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014; 112(5): 852–9. DOI: 10.1093/bja/aet480.
42. Oudghiri M., Keita H., Kouamou E., et al. Reference values for rotation thromboelastometry (ROTEM) parameters following non-haemorrhagic deliveries. Correlations with standard haemostasis parameters. *Thromb Haemost.* 2011; 106(1): 176–8. DOI: 10.1160/TH11-02-0058.
43. Blasi A., Beltran J., Pereira A., et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion.* 2012; 52(9): 1989–98. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03526.x.
44. Fayed N., Mourad W., Yassen K., Görlinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2015; 42(2): 99–108. DOI: 10.1159/000381733.
45. Nakayama Y., Nakajima Y., Tanaka K.A., et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015; 114(1): 91–102. DOI: 10.1093/bja/aev339.
46. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A., et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011; 115(6): 1179–91. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.
47. Petricevic M., Konosic S., Biocina B., et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM® platelet and Multiplate® impedance aggregometry. *Anaesthesia.* 2016; 71(6): 636–47. doi: 10.1111/anae.13303.
48. Faraoni D., Emani S., Halpin E., et al. Relationship between transfusion of blood products and the incidence of thrombotic complications in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6): 1943–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.04.039.
49. Görlinger K., Iqbal J., Dirkmann D., Tanaka K.A. Whole blood assay: Thromboelastometry. In: Teruya J. (ed). *Management of bleeding patients.* Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 37–64. DOI: 10.1007/978-3-319-30726-8_5.

50. Gronchi F., Perret A., Ferrari E., et al. Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A prospective, observational in-vivo study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(2): 68–75. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328363171a.
51. Ortmann E., Rubino A., Altemimi B., et al. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(7): 1207–16. DOI: 10.1111/jth.12988.
52. Mace H., Lightfoot N., McCluskey S., et al. Validity of thromboelastometry for rapid assessment of fibrinogen levels in heparinized samples during cardiac surgery: A retrospective, single-center, observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30(1): 90–5. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.04.030.
53. Görlinger K., Shore-Lesserson L., Dirkmann D., et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(Suppl 4): S20–34. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.014.
54. Karkouti K., McCluskey S.A., Callum J., et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: A retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology.* 2015; 122(3): 560–70. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000556.
55. Karkouti K., Callum J., Wijeyesundera D.N., et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: A stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation.* 2016; 134(16): 1152–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956.
56. Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K., et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28(4): 1003–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.010.
57. Ni Ainle F., Preston R.J., Jenkins P.V., et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood.* 2009; 114(8): 1658–65. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222109.
58. Mittermayr M., Velik-Salchner C., Stalzer B., et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM): Results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2009; 108(3): 743–50. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818657a3.
59. Gertler R., Wiesner G., Tassani-Prell P., et al. Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25(6): 981–6. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.11.020.
60. Ortmann E., Klein A.A., Sharples L.D., et al. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate®) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2013; 116(3): 533–40. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31827cee88.
61. Koster A., Börgermann J., Gummert J., et al. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: Results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20(3): 290–5. DOI: 10.1177/1076029613484085.
62. Meesters M.I., Veerhoek D., de Lange F., et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2016; 116(2): 251–61. DOI: 10.1160/TH16-02-0117.
63. Yamamoto T., Wolf H.G., Sinzobahamvya N., et al. Prolonged activated clotting time after protamine administration does not indicate residual heparinization after cardiopulmonary bypass in pediatric open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63(5): 397–403. DOI: 10.1055/s-0035-1554998.
64. Karkouti K., Callum J., Crowther M.A., et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: An observational study. *Anesth Analg.* 2013; 117(1): 14–22. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318292efa4.
65. Reinhöfer M., Brauer M., Franke U., et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(3): 212–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f3f9d4.
66. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
67. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: Insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth.* 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aeu539.
68. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen levels after cardiac surgical procedures: Association with postoperative bleeding, trigger values, and target values. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
69. Ranucci M., Baryshnikova E., Pistuddi V., et al. The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 24(2): 196–202. DOI: 10.1093/icvts/ivw339.
70. Ranucci M., Baryshnikova E., Ranucci M., Silvetti S. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 96–100. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.157.
71. Tanaka K.A., Bader S.O., Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(1): 72–80. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000025.
72. Collins P.W., Solomon C., Sutor K., et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth.* 2014; 113(4): 585–95. DOI: 10.1093/bja/aeu086.
73. Flisberg P., Rundgren M., Engström M. The effects of platelet transfusions evaluated using rotational thromboelastometry. *Anesth Analg.* 2009; 108(5): 1430–2. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819bccb7.
74. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int.* 2013; 33(3): 362–7. DOI: 10.1111/liv.12038.
75. Kander T., Tanaka K.A., Norström E., et al. The effect and duration of prophylactic platelet transfusions before insertion of a central venous catheter in patients with bone marrow failure evaluated with point-of-care methods and flow cytometry. *Anesth Analg.* 2014; 119(4): 882–90. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000259.
76. Görlinger K., Jambor C., Hanke A.A., et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother.* 2007; 34(6): 396–411. DOI: 10.1159/000109642.
77. Karon B.S., Tolan N.V., Koch C.D., et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. *Clin Chem.* 2014; 60(12): 1524–31. DOI: 10.1373/clinchem.2014.226332.
78. Scharf R.E. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(8): 865–83. DOI: 10.1055/s-0032-1328881.
79. Ranucci M., Baryshnikova E., Soro G., et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(1): 123–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.022.
80. Ranucci M., Colella D., Baryshnikova E., Di Dedda U.; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 970–6. DOI: 10.1093/bja/aeu315.
81. Polzin A., Helten C., Dannenberg L., et al. Platelet reactivity in patients on aspirin and clopidogrel therapy measured by a new bedside whole-

- blood assay. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 73(7): 40–7. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000631.
82. Mahla E., Suarez T.A., Bliden K.P., et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(2): 261–9. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
 83. Romlin B.S., Söderlund F., Wåhlander H., et al. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: A prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5): 847–54. DOI: 10.1093/bja/aev194.
 84. Romlin B.S., Söderlund F., Wåhlander H., et al. Perioperative monitoring of platelet function in paediatric cardiac surgery by thromboelastometry, or platelet aggregometry? *Br J Anaesth.* 2016; 116(6): 822–8. DOI: 10.1093/bja/aew053.
 85. Petricevic M., Milicic D., White A., et al. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 40(3): 383–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1246-y.
 86. Corredor C., Wasowicz M., Karkouti K., Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2015; 70(6): 715–31. DOI: 10.1111/anae.13083.
 87. Blasi A., Muñoz G., de Soto I., et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res.* 2015; 136(3): 669–72. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.003.
 88. Schmidt D.E., Holmström M., Majeed A., et al. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res.* 2015; 135(5): 1007–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.02.022.
 89. Dunham C.M., Rabel C., Hileman B.M., et al. TEG® and RapidTEG® are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: A prospective cohort study. *Thromb J.* 2014; 12(1): 4. DOI: 10.1186/1477-9560-12-4.
 90. Hanke A.A., Joch C., Görlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): A pharmacovigilance study. *Br J Anaesth.* 2013; 110(5): 764–72. DOI: 10.1093/bja/aes501.
 91. Grottko O., Levy J.H. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology.* 2015; 122(4): 923–31. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000608.
 92. Görlinger K., Fries D., Dirkmann D., et al. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39(2): 104–13. DOI: 10.1159/000337186.
 93. Refaai M.A., Goldstein J.N., Lee M.L., et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion.* 2015; 55(11): 2722–9. DOI: 10.1111/trf.13191.
 94. Sarode R., Milling T.J. Jr., Refaai M.A., et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128(11): 1234–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
 95. Clifford L., Jia Q., Subramanian A., et al. Risk factors and clinical outcomes associated with perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology.* 2017; 126(3): 409–18. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001506.
 96. Ahn Y., Goerlinger K. Coagulopathy and hypercoagulability. In: Wiener-Kronish J.P., Bachi A., Chamin J.E., et al. (eds). *Critical Care Handbook of the General Massachusetts Hospital.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016: 322–50.
 97. Görlinger K., Sakai T., Dirkmann D., et al. Bleeding related to liver transplant. In: Teruya J. (ed). *Management of bleeding patients.* Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 263–80.
 98. Smith N.K., Kim S., Hill B., et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: A case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 22(2): 180–90. DOI: 10.1177/1089253217736298.
 99. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., et al. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg.* 2015; 7(6): 86–93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86.
 100. Wang J., Bao Y.X., Bai M., et al. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(40): 6919–27. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6919.
 101. Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hämostasologie.* 2006; 26(3 Suppl 1): S64–76.
 102. Poon K.S., Chen C.C., Thorat A., et al. Fibrinolysis after reperfusion of liver graft. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015; 53(1): 41–3. DOI: 10.1016/j.aat.2014.12.001.
 103. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., et al. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: Impact on mortality. *Transplant Proc.* 2017; 49(9): 2117–21. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025.
 104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20(5): 584–90. DOI: 10.1002/lt.23839.
 105. Dirkmann D., Görlinger K., Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesth Analg.* 2014; 119(3): 533–42. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000333.
 106. Kim E.H., Song S.H., Kim G.S., et al. Evaluation of “flat-line” thromboelastography after reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47(2): 457–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.032.
 107. Abuelkasem E., Lu S., Tanaka K., et al. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2016; 116(4): 507–12. DOI: 10.1093/bja/aew023.
 108. Katori N., Tanaka K.A., Szlam F., Levy J.H. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg.* 2005; 100(6): 1781–5. DOI: 10.1213/01.ANE.0000149902.73689.64.
 109. Sabate A., Blasi A., Costa M., et al. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84(4): 447–54. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12023-7.
 110. Caldwell S.H., Sanyal A.J. Coagulation disorders and bleeding in liver disease: Future directions. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(1): 155–7. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.011.
 111. Bedreli S., Sowa J.P., Malek S., et al. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2017; 37(4): 562–8. DOI: 10.1111/liv.13254.
 112. Raspé C., Besch M., Charitos E.I., et al. Rotational thromboelastometry for assessing bleeding complications and factor XIII deficiency in cardiac sur-

- gery patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(9_suppl): 136S–44S. DOI: 10.1177/1076029618797472.
113. Fenger-Eriksen C., Moore G.W., Rangarajan S., et al. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*. 2010; 50(12): 2571–6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02752.x.
114. Noval-Padillo J.A., León-Justel A., Mellado-Mir as P., et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: Implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc*. 2010; 42(8): 2973–4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.08.011.
115. Alamo J.M., León A., Mellado P., et al. Is “intra-operating room” thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc*. 2013; 45(10): 3637–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.008.
116. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: A single-center experience. *Transfusion*. 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
117. Leon-Justel A., Noval-Padillo J.A., Alvarez-Rios A.I., et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta*. 2015; 446: 277–83. DOI: 10.1016/j.cca.2015.04.022.
118. Zamper R.P., Amorim T.C., Queiroz V.N., et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: A before-after study. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 198. DOI: 10.1186/s12871-018-0664-8.
119. Sabate A., Gutierrez R., Beltran J., et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2016; 16(8): 2421–9. DOI: 10.1111/ajt.13752.
120. Fayed N.A., Abdallah A.R., Khalil M.K., Marwan I.K. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets*. 2014; 25(8): 576–86. DOI: 10.3109/09537104.2013.849335.
121. Debernardi Venon W., Ponzo P., Sacco M., et al. Usefulness of thromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(11): 1313–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000442.
122. Basili S., Raparelli V., Napoleone L., et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: Results from the pro-liver study. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(3): 368–75. DOI: 10.1038/ajg.2017.457.
123. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009; 108(4): 1083–91. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59.
124. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res*. 2009; 124(1): 132–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.11.008.
125. Mallett S.V., Sugavanam A., Krzanicki D.A., et al. Alterations in coagulation following major liver resection. *Anaesthesia*. 2016; 71(6): 657–68. DOI: 10.1111/anae.13459.
126. Saner F.H., Kirchner C. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease. *Visc Med*. 2016; 32(4): 241–8. DOI: 10.1159/000446304.
127. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M., Caldwell S.H. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2): 274–81. DOI: 10.1038/ajg.2016.498.
128. Abuelkasem E., Mazzeffi M.A., Lu S.Y., et al. Ex vivo evaluation of 4 different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016; 22(4): 468–75. DOI: 10.1002/lt.24379.
129. Bedreli S., Sowa J.P., Gerken G., et al. Management of acute-on-chronic liver failure: Rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut*. 2016; 65(2): 357–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309922.
130. Abuelkasem E., Hasan S., Mazzeffi M.A., et al. Reduced requirement for prothrombin complex concentrate for the restoration of thrombin generation in plasma from liver transplant recipients. *Anesth Analg*. 2017; 125(2): 609–15. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002106.
131. Lodge J.P., Jon as S., Jones R.M., et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(8): 973–9. DOI: 10.1002/lt.20470.
132. Simpson E., Lin Y., Stanworth S., et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (3): CD005011. DOI: 10.1002/14651858.CD005011.pub4.
133. Kettner S.C., Gonano C., Seebach F., et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1998; 86(4): 691–5. DOI: 10.1097/00000539-199804000-00002.
134. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P., et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2009; 29(5): 754–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01977.x.
135. Yassen K., Refaat E., Helal S., et al. Perioperative heparinase rotational thromboelastometry monitoring during and after adult living related liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(e-Suppl 56): 286. URL: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/ESA_Abstracts_2018.pdf.
136. Gouvêa G., Toledo R., Diaz R., et al. Protamine sulphate for treatment of severe post-reperfusion coagulopathy in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009; 13(8): 1053–7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01108.x.
137. Hincker A., Feit J., Sladen R.N., Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care*. 2014; 18(5): 549. DOI: 10.1186/s13054-014-0549-2.
138. Rossetto V., Spiezia L., Senzolo M., et al. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM®) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res*. 2013; 132(2): e131–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.06.009.
139. Zanetto A., Senzolo M., Vitale A., et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2017; 49(4): 440–5. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.019.
140. Blasi A., Molina V., Sanchez-Cabús S., et al. Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarcinoma: Is there a place for thromboelastometry? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29(1): 61–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000672.
141. Kamel Y., Hassanin A., Ahmed A.R., et al. Perioperative thromboelastometry for adult living donor liver transplant recipients with a tendency to hypercoagulability: A prospective observational cohort study. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45(6): 404–12. DOI: 10.1159/000489605.
142. CRASH-2 trial collaborators; Shakur H., Roberts I., et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9734): 23–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
143. CRASH-2 collaborators; Roberts I., Shakur H., et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1096–101. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X.

144. Gayet-Ageron A., Prieto-Merino D., Ker K., et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: A meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018; 391(10116): 125–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
145. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A. Rotational thromboelastometry (ROTEM). In: Gonzalez E., Moore H.B., Moore E.E. (eds). *Trauma induced coagulopathy*. Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 267–98.
146. Chapman M.P., Moore E.E., Ramos C.R., et al. Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75(6): 961–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f.
147. Moore E.E., Moore H.B., Gonzalez E., et al. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion*. 2016; 56(Suppl 2): S110–4. DOI: 10.1111/trf.13486.
148. Roberts I. Fibrinolytic shutdown: Fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. *Transfusion*. 2016; 56(Suppl 2): S115–8. DOI: 10.1111/trf.13490.
149. Maegele M. Uncritical use of tranexamic acid in trauma patients: Do no further harm! *Unfallchirurg*. 2016; 119(11): 967–72. DOI: 10.1007/s00113-016-0236-7.
150. Valle E.J., Allen C.J., Van Haren R.M., et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(6): 1373–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000242.
151. Harvin J.A., Peirce C.A., Mims M.M., et al. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(5): 905–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000000612.
152. Meizoso J.P., Karcutskie C.A., Ray J.J., et al. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2017; 224(4): 575–82. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.018.
153. Moore H.B., Moore E.E., Huebner B.R., et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res*. 2017; 220: 438–43. DOI: 10.1016/j.jss.2017.04.028.
154. Meizoso J.P., Dudaryk R., Mulder M.B., et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84(3): 426–32. DOI: 10.1097/TA.0000000000001792.
155. Johnston L.R., Rodriguez C.J., Elster E.A., Bradley M.J. Evaluation of military use of tranexamic acid and associated thromboembolic events. *JAMA Surg*. 2018; 153(2): 169–75. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3821.
156. Stettler G.R., Moore E.E., Moore H.B., et al. Redefining postinjury fibrinolysis phenotypes using two viscoelastic assays. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86(4): 679–85. DOI: 10.1097/TA.0000000000002165.
157. Harr J.N., Moore E.E., Chin T.L., et al. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015; 41(1): 49–56. DOI: 10.1007/s00068-014-0400-0.
158. Frith D., Davenport R., Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012; 25(2): 229–34. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3182383509675.
159. Veig as P.V., Callum J., Rizoli S., et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24(1): 114. DOI: 10.1186/s13049-016-0308-2.
160. Davenport R.A., Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29(2): 212–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000295.
161. Wanderer J.P., Nathan N. Massive transfusion protocols: When to turn on, and off, the fire hose. *Anesth Analg*. 2017; 125(6): 1827. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002617.
162. Foster J.C., Sappenfield J.W., Smith R.S., Kiley S.P. Initiation and termination of massive transfusion protocols: Current strategies and future prospects. *Anesth Analg*. 2017; 125(6): 2045–55. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002436.
163. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P., et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenemia in trauma: A multicentre observational study. *Crit Care*. 2014; 18(2): R52. DOI: 10.1186/cc13798.
164. Inaba K., Rizoli S., Veig as P.V., et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(6): 1220–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000000657.
165. Maegele M., Schöchl H., Menovsky T., et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: Advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2017; 16(8): 630–47. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
166. Bouillon B. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF Register-Nr. 012/019. Stand: 2016 July. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187_Orthop%C3%A4die_und_Unfallchirurgie/012-019m_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2016-09-abgelaufen.pdf.
167. Baksaas-Aasen K., Van Dieren S., Balvers K., et al. Data-driven development of ROTEM and TEG algorithms for the management of trauma hemorrhage: A prospective observational multicenter study. *Ann Surg*. 2019; 270(6): 1178–85. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002825.
168. Solomon C., Traintinger S., Ziegler B., et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost*. 2011; 106(2): 322–30. DOI: 10.1160/TH11-03-0175.
169. Chapman M.P., Moore E.E., Moore H.B., et al. Early TRAP pathway platelet inhibition predicts coagulopathic hemorrhage in trauma. *Shock*. 2015; 43(Suppl 1): 33.
170. Vulliamy P., Gillespie S., Gall L.S., et al. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83(3): 388–97. DOI: 10.1097/TA.0000000000001520.
171. Gonzalez E.A., Moore F.A., Holcomb J.B., et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007; 62(1): 112–9. DOI: 10.1097/01.ta.0000250497.08101.8b.
172. Innerhofer P., Fries D., Mittermayr M., et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017; 4(6): e258–71. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
173. Grottko O., Rossaint R. Coagulation factor concentrates and point-of-care coagulation monitoring: Both might be essential for optimal treatment of trauma-induced coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2017; 4(6): e246–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30065-0.
174. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Crit Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
175. Ostrowski S.R., Johansson P.I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73(1): 60–6. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825b5c10.
176. Holley A.D., Reade M.C. The 'procoagulopathy' of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(6): 578–86. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000032.
177. Moore H.B., Moore E.E., Lir as I.N., et al. Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: Hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. *Am J Surg*. 2017; 214(6): 1041–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.036.

178. Dhillon N.K., Smith E.J., Ko A., et al. The risk factors of venous thromboembolism in massively transfused patients. *J Surg Res.* 2018; 222: 115–21. DOI: 10.1016/j.jss.2017.09.038.
179. Solomon C., Collis R.E., Collins P.W. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012; 109(6): 851–63. DOI: 10.1093/bja/aes361.
180. Collins P., Abdul-Kadir R., Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(1): 205–10. DOI: 10.1111/jth.13174.
181. McNamara H., Mallaiah S., Barclay P., et al. Coagulopathy and placental abruption: Changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24(2): 174–9. DOI: 10.1016/j.ijoa.2014.12.005.
182. James A.H., McIntock C., Lockhart E. Postpartum hemorrhage: When uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol.* 2012; 87(Suppl 1): S16–22. DOI: 10.1002/ajh.23156.
183. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: A continuing challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 132–7. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.132.
184. Kaufner L., Henkelmann A., von Heymann C., et al. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *J Perinat Med.* 2017; 45(4): 427–35. DOI: 10.1515/jpm-2016-0009.
185. Mallaiah S., Barclay P., Harrod I., et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015; 70(2): 166–75. DOI: 10.1111/anae.12859.
186. Snegovskikh D., Souza D., Walton Z., et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth.* 2018; 44: 50–6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.003.
187. Girard T., Mörtl M., Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: The postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(3): 267–74. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000081.
188. Butwick A.J., Goodnough L.T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(3): 275–84. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000180.
189. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: From research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 37: 106–17. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.
190. Hanke A.A., Elsner O., Görlinger K. Spinal anaesthesia and caesarean section in a patient with hypofibrinogenemia and factor XIII deficiency. *Anaesthesia.* 2010; 65(6): 641–5. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06324.x.
191. Truong H.T., Browning R.M. Anaphylaxis-induced hyperfibrinolysis in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24(2): 180–4. DOI: 10.1016/j.ijoa.2014.12.009.
192. Annecke T., Geisenberger T., Kürzl R., et al. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21(1): 95–100. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328332cfe2.
193. Collins N.F., Bloor M., McDonnell N.J. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22(1): 71–6. DOI: 10.1016/j.ijoa.2012.09.008.
194. Chen CH, Lee KC, Hsieh YJ. Amniotic fluid embolism complicated with pulmonary embolism during cesarean section: Management with TEE and ROTEM®. *Asian J Anesthesiol.* 2017; 55(4): 93–4. DOI: 10.1016/j.aja.2017.12.002.
195. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10084): 2105–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
196. Roberts I., Shakur H., Fawole B., et al. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with postpartum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 143. DOI: 10.1186/s12884-018-1794-1.
197. Dallaku K., Shakur H., Edwards P., et al. Statistical analysis plan for the WOMAN-ETAPlaT study: Effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation. *Wellcome Open Res.* 2016; 1: 30. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.10105.2.
198. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
199. Mallaiah S., Chevannes C., McNamara H., Barclay P. A reply. *Anaesthesia.* 2015; 70(6): 760–1. DOI: 10.1111/anae.13128.
200. Smith R.A., Mallaiah S., Chevannes C., McNamara H. Lessons from four years' experience in the use of ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2017; 31(Suppl 1): S7.
201. Smith R.A., Mallaiah S., Barclay P., et al. Improved outcomes with ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2017; 31(Suppl 1): S14.
202. Wikkelsø A.J., Edwards H.M., Afshari A., et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: Randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 114(4): 623–33. DOI: 10.1093/bja/aeu444.
203. Collins P.W., Cannings-John R., Bruynseels D., et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 411–21. DOI: 10.1093/bja/aex181.
204. Collins P.W., Cannings-John R., Bruynseels D., et al. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 422–34. DOI: 10.1093/bja/aex245.
205. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology.* 2015; 122(2): 241–75. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000463.
206. Klein A.A., Arnold P., Bingham R.M., et al. AAGBI guidelines: The use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia.* 2016; 71(7): 829–42. DOI: 10.1111/anae.13489.
207. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
208. Curry N.S., Davenport R., Pavord S., et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018; 182(6): 789–806. DOI: 10.1111/bjh.15524.
209. Schlembach D., Helmer H., Henrich W., et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(4): 382–99. DOI: 10.1055/a-0582-0122.
210. Roulet S., de Maistre E., Ickx B., et al. Position of the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019; 38(5): 539–48. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.014.
211. Collis R. Coagulation point-of-care testing on the labour ward should be mandatory. *Int J Obstet Anesth.* 2016; 27: 66–9. DOI: 10.1016/j.ijoa.2016.06.006.

212. Abir G., Mhyre J. Maternal mortality and the role of the obstetric anesthesiologist. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(1): 91–105. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.005.
213. McDonnell N.J., Browning R. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!). *Int J Obstet Anesth.* 2018; 33: 4–7. DOI: 10.1016/j.ijoa.2017.08.008.
214. Pearse B.L., Smith I., Faulke D., et al. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang.* 2015; 109(3): 267–79. DOI: 10.1111/vox.12279.
215. Trevisan D., Zavatti L., Gabbieri D., et al. Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: An Italian single-center experience. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82(10): 1077–88.
216. Vasques F., Spiezia L., Manfrini A., et al. Thromboelastometry guided fibrinogen replacement therapy in cardiac surgery: A retrospective observational study. *J Anesth.* 2017; 31(2): 286–90. DOI: 10.1007/s00540-016-2271-5.
217. Mehaffey J.H., Schubert S.A., Gelvin M.G., et al. A new intraoperative protocol for reducing perioperative transfusions in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(1): 176–81. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.032.
218. Smith I., Pearse B.L., Faulke D.J., et al. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(2): 426–33. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.06.027.
219. Buscher H., Zhang D., Nair P. A pilot, randomised controlled trial of a rotational thromboelastometry-based algorithm to treat bleeding episodes in extra-corporeal life support: The TEM Protocol in ECLS Study (TEMPEST). *Crit Care Resusc.* 2017; 19(Suppl 1): 29–36.
220. Smart L., Mumtaz K., Scharpf D., et al. Rotational thromboelastometry or conventional coagulation tests in liver transplantation: Comparing blood loss, transfusions, and cost. *Ann Hepatol.* 2017; 16(6): 916–23. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5283.
221. Schaden E., Kimberger O., Kraincuk P., et al. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth.* 2012; 109(3): 376–81. DOI: 10.1093/bja/aes186.
222. Nardi G., Agostini V., Rondinelli B., et al. Trauma-induced coagulopathy: Impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care.* 2015; 19(1): 83. DOI: 10.1186/s13054-015-0817-9.
223. Haas T., Spielmann N., Restin T., et al. Higher fibrinogen concentrations for reduction of transfusion requirements during major paediatric surgery: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 115(2): 234–43. DOI: 10.1093/bja/aev136.
224. Guan J., Cole C.D., Schmidt M.H., Dailey A.T. Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine.* 2017; 27(5): 528–33. DOI: 10.3171/2017.5.SPINE1788.
225. Naik B.I., Pajewski T.N., Bogdonoff D.I., et al. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2015; 23(2): 239–49. DOI: 10.3171/2014.12.SPINE14620.
226. Prat N.J., Meyer A.D., Ingalls N.K., et al. Rotational thromboelastometry significantly optimizes transfusion practices for damage control resuscitation in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(3): 373–80. DOI: 10.1097/TA.0000000000001568.
227. Fries D., Innerhofer P., Spahn D.R. Transfusion approaches and mortality in trauma patients: A narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43(7): 759–71. DOI: 10.1055/s-0037-1605570.
228. Stein P., Kaserer A., Sprengel K., et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia.* 2017; 72(11): 1317–26. DOI: 10.1111/anae.13920.
229. Meybohm P., Herrmann E., Steinbicker A.U., et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: A prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg.* 2016; 264(2): 203–11. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001747.
230. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: A retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017; 57(6): 1347–58. DOI: 10.1111/trf.14006.
231. Leahy M.F., Roberts H., Mukhtar S.A., et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion.* 2014; 54(4): 1133–45. DOI: 10.1111/trf.12362.
232. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E., et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269(5): 794–804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095.
233. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
234. National Blood Authority Australia. Patient blood management guidelines: Module 1-6. 2011–2018. URL: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
235. National Blood Authority Australia. National blood management implementation strategy 2017–2021. 2017. URL: <https://www.blood.gov.au/system/files/National-Patient-Blood-Management-Strategy-2017-2021-Final.pdf>.
236. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Building national programmes of patient blood management (PBM). A guide for health authorities. Publications office of the European Union, Luxembourg, March 2017. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/2017_eupbm_authorities_en_0.pdf.
237. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Supporting patient blood management (PBM) in the EU. A practical implementation guide for hospitals. Publications office of the European Union, Luxembourg, March 2017. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/2017_eupbm_hospitals_en_0.pdf.
238. Görlinger K., Kozek-Langenecker S.A. Economic aspects and organization. In: Marcucci C.E., Schoettker P. (eds). *Perioperative hemostasis. Coagulation for Anesthesiologists.* Basel: Springer Publishing; 2015: 421–45.
239. Fuller R.L., McCullough E.C., Bao M.Z., Averill R.F. Estimating the costs of potentially preventable hospital acquired complications. *Health Care Financ Rev.* 2009; 30(4): 17–32.
240. Görlinger K., Dirkmann D., Tanaka A.K., et al. Implementation of thromboelastometry-guided patient blood management results in cost-savings for blood product acquisition and potentially preventable hospital acquired complications. 10th Annual Meeting of the German Society of Health Economics (DGGEÖ). 2018: 228–9.

Информация об авторах

Клаус Герлингер*, доктор медицины, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Университетский госпиталь в Эссене, Университет Дуйсбург-Эссен; TEM Innovations,
e-mail: kgoerlinger@ilww.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-9528>

Антонио Перес-Феррер, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-4446>

Даниэль Диркманн, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-1889>

Фуат Санер, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-4573>

Марк Маегеле, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0634-4723>

Анхель Аугусто Перес Калатаюд, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-0730>

Тхэ Йоп Ким, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-8969>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.02.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Information about the authors

Klaus Görlinger*, MD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen; TEM Innovations,
e-mail: kgoerlinger@ilww.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-9528>

Antonio Pérez-Ferrer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-4446>

Daniel Dirkmann, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-1889>

Fuat Saner, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-4573>

Marc Maegele, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0634-4723>

Angelo Augusto Pérez Calatayud, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-0730>

Tae-Yop Kim, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-8969>

* Corresponding author

Received 21.02.2023

Accepted 20.03.2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-271-280>


ГЕМОНАДЗОР В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

Похабов Д. С., Шестаков Е. А., Матвеев С. А., Шалыгин Л. Д., Жибурт Е. Б.*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ведение. Гемонадзор представляет собой набор процедур надзора, охватывающих все этапы заготовки и переливания крови, от донации и обработки крови и ее компонентов до их назначения и переливания больным, а также их последующее наблюдение. Система гемонадзора Великобритании развивается уже 25 лет и является одной из ведущих в мире.

Цель — изучить анализ неблагоприятных событий в службе крови Великобритании в 2021 г.

Основные сведения. Переливание крови в Великобритании остается безопасным, риск смерти от переливания крови составляет 0,92 на 100 000 выданных компонентов. Задержки переливания крови и легочные осложнения (в основном циркуляторная перегрузка) были причинами 77,1 % (27 из 35) смертей, связанных с переливанием крови в 2021 г. Ошибки (в том числе предпосылки к реакциям) по-прежнему составляют большую часть отчетов. В 2021 г. 2569 из 3161 (81,3 %) всех отчетов были связаны с ошибками. Предпосылки к реакциям по-прежнему составляют значительную долю: 1155/3161 (36,5 %) инцидентов. Недостаточное укомплектование персоналом, отсутствие надлежащей подготовки, плохой контроль и низкая культура безопасности были определены как факторы, способствовавшие многочисленным инцидентам. Их необходимо срочно решать, чтобы снизить риск для безопасности больных. Обеспечение безопасности трансфузий на основе процесса с помощью многостороннего подхода, надлежащего обучения, соответствующих ресурсов, ориентированного на пользователя дизайна и обучения на собственном опыте имеют важное значение. Предупреждения о необходимости повторного определения в лабораторных информационных медицинских системах продолжают способствовать сообщениям об ошибках. Тенденции патологических трансфузионных реакций, таких как фебрильные, аллергические, гипотензивные и гемолитические реакции, аналогичны предыдущим годам. Весь персонал, занимающийся переливанием крови, должен быть компетентным и уверенным в распознавании и надлежащем лечении трансфузионных реакций у реципиентов.

Ключевые слова: переливание крови, ошибки, реакции, осложнения, безопасность, побочные эффекты, гемонадзор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Матвеев С.А., Шалыгин Л.Д., Жибурт Е.Б. Гемонадзор в Великобритании. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 271–280. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-271-280>

HAEMOVIGILANCE IN THE UNITED KINGDOM

Pokhabov D. S., Shestakov E. A., Matveev S. A., Shalygin I. D., Zhiburt E. B.*

Pirogov National Medical and Surgical Center, 105203, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Haemovigilance is the set of surveillance procedures covering the entire blood transfusion chain, from the donation and processing of blood and its components, through to their provision and transfusion to patients, including patient follow-up. The United Kingdom (UK) haemovigilance system has been developing for 25 years and is one of the world's leading hemovigilance systems.

Aim — to review the analysis of adverse events in the UK blood service in 2021.

Methods. Analysis of the British haemovigilance system report for 2021.

Results. Blood transfusion remains safe in the UK, with a risk of death from a blood transfusion of 0.92 per 100,000 components issued. Transfusion delays and pulmonary complications (mostly circulatory overload) were responsible for 77.1 % (27 out of 35) of blood transfusion-related deaths in 2021. Errors (including near miss cases) still make up the majority of reports. In 2021, 2569 out of 3161 (81.3 %) of all reports were associated with errors. Prerequisites for reactions still make up a significant proportion: 1155/3161 (36.5 %) incidents. Understaffing, lack of proper training, poor supervision and poor safety culture have been identified as contributing factors to numerous incidents. They need to be addressed urgently to reduce the risk to patient safety. Ensuring the safety of process-based transfusions through a multi-pronged approach, proper training, appropriate resources, user-centric design, and learning by doing are essential. Reassignment warnings in laboratory health information systems continue to contribute to error reporting. Trends in abnormal transfusion reactions such as febrile, allergic, hypotensive and hemolytic reactions are similar to previous years. All personnel involved in blood transfusion should be competent and confident in recognizing and appropriately treating transfusion reactions in recipients.

Conclusion. Haemovigilance is an important tool for improving the efficiency and safety of blood transfusion.

Keywords: blood transfusion, errors, reactions, complications, safety, adverse events, haemovigilance

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Matveev S.A., Shalygin I.D., Zhiburt E.B. Haemovigilance in the United Kingdom. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 271–280. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-271-280>

Введение

Гемонадзор — это набор процедур надзора, охватывающих всю цепочку трансфузии: от донации и обработки крови и ее компонентов до их переливания реципиентам. Он включает в себя мониторинг, отчетность, расследование и анализ нежелательных явлений, связанных с донацией, обработкой и переливанием крови, а также разработку и выполнение рекомендаций по предотвращению их возникновения или повторения [1].

При упоминании гемонадзора часто проводят параллели с авиационной безопасностью. Первая авиаката-

строфа произошла через 4 года после начала полетов. 17 сентября 1908 г. Оруэлл Райт демонстрировал самолет американской армии. Самолет пилотировал Райт, а его пассажиром был Томас Селфридж. В последовавшей катастрофе пилот был серьезно ранен, а пассажир стал первым погибшим в авиации. По мере того как строилось все больше самолетов, количество авиационных происшествий быстро росло. Первое официальное расследование катастрофы в 1931 г. легло в основу концепции о том, что причины несчастных случаев не должны быть секретом. Это также стало отправной

точкой для использования инженерных принципов при проектировании и строительстве самолетов в качестве ключа к снижению риска авиационных происшествий. Крупное столкновение самолетов над Гранд-Каньоном в 1956 г. привело к дальнейшим потрясениям и формированию принципа независимости структуры, расследующей несчастные случаи: в этом сегодня можно провести параллели с гемонадзором. Следующее крупное изменение произошло в 1967 г., когда появился бортовой диктофон. Впервые акцент в расследовании авиационных происшествий сместился с описания того, что произошло, на описание того, как и почему это произошло. Очень скоро стало очевидным, что в ряде аварий были общие факторы, и что все имеющиеся ресурсы не использовались для их предотвращения. Это привело к быстрому развитию «управления ресурсами экипажа», в котором подробно рассматривались человеческие факторы, взаимодействия и наилучший способ использования всех доступных ресурсов. За очень короткий период количество авиационных происшествий резко сократилось. Наибольшее количество погибших в авиации было в 1972 г. — чуть меньше 3500. С тех пор количество пассажиро-миль резко увеличилось, но количество погибших уменьшилось. На каждый триллион пассажиро-километров в 1970 г. приходилось чуть более 3000 погибших. Это число сократилось в геометрической прогрессии, упав ниже 500 в 1999 г., а сейчас постоянно значительно ниже 100 [2].

В России в 2021 г. зарегистрировано 32 трансфузионные реакции [3], причины которых в цитируемом документе не расшифрованы.

Система гемонадзора в Великобритании (Serious Hazards of Transfusion, SHOT) развивается в течение 25 лет и является одной из ведущих мире [4].

Цель настоящего сообщения — изучить анализ неблагоприятных событий в службе крови Великобритании в 2021 г.

Методы

Изучен отчет системы гемонадзора в Великобритании за 2021 г. [2]. Данные сопоставлены с аналогичными отчетами за 2017–2020 гг.

Результаты

В первый год отчетности SHOT в 1996 г. было представлено 169 отчетов. В 2021 г., т. е. 25 лет спустя, было получено в общей сложности 4088 отчетов. Сперва отчетность была добровольной, теперь она стала обязательной. Считается, что более широкое участие связано с конфиденциальными анонимными данными и признанием того, что отчетность по схемам гемонадзора помогает поддерживать повышение безопасности больных. Количество отчетов зависит как от частоты реакций, так и от умения их распознавать и отчитываться. Часть отчетов экспертами SHOT удаляется

из анализа. С 2019 г. отдельно стали учитывать выявление новых антител к антигену RhD (табл. 1).

С 2018 г. отчеты SHOT содержат данные о количестве выданных компонентов крови (табл. 2). Аналогично практике других развитых стран в 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции привела к уменьшению количества выдаваемых и переливаемых компонентов крови [5–7].

В последние годы в Великобритании создается 17–19 сообщений о трансфузионных реакциях на каждые 10 тысяч доз выданных компонентов крови (табл. 3).

Важные сообщения SHOT

- Переливание крови в Великобритании остается безопасным, и данные SHOT за последние 10 лет показывают, что риск смерти от переливания составляет 0,92 на 100 000 выданных компонентов. Это включает все случаи смерти, о которых сообщается с достоверностью, начиная от возможной, вероятной или подтвержденной.

- Задержки переливания крови и легочные осложнения (в основном трансфузионно-ассоциированная циркуляторная перегрузка) были причинами 27 (77,1 %) из 35 смертей, связанных с переливанием крови в 2021 г.

- Ошибки (в том числе предпосылки к реакциям) по-прежнему составляют большую часть отчетов. В 2021 г. 2569/3161 (81,3 %) всех отчетов были связаны с ошибками.

- Предпосылки к реакциям по-прежнему составляют значительную долю: 1155/3161 (36,5 %) инцидентов, о которых сообщается в SHOT.

- Недостаточное укомплектование персоналом, отсутствие надлежащей подготовки, плохой контроль и низкая культура безопасности были определены как факторы, способствующие многочисленным инцидентам, о которых сообщалось в SHOT. Их необходимо срочно решать, чтобы снизить риск для безопасности больных. Важное значение имеет обеспечение безопасности трансфузий на основе процесса с помощью многостороннего подхода, надлежащего обучения, соответствующих ресурсов, ориентированного на пользователя дизайнера и обучения на собственном опыте.

- Предупреждения о необходимости повторного определения в лабораторных информационных медицинских системах (ЛИМС) продолжают способствовать сообщениям об ошибках. Включение принципов человеческого фактора в разработку предупреждений и избежание ненужных предупреждений поможет повысить удобство использования ЛИМС и уменьшить количество ошибок.

- Тенденции частоты зарегистрированных патологических трансфузионных реакций, таких как фебрильные, аллергические, гипотензивные и гемолитические

Таблица 1. Сообщения о трансфузионных реакциях, поступивших в систему гемонадзора SHOT
Table 1. Reports of transfusion reactions received by the SHOT haemovigilance system

Показатель / Index	Годы / Years				
	2017	2018	2019	2020	2021
Поступило / Submitted	3959	4037	4248	4063	4088
Включено в отчет / Included in the report	3230	3326	3060	2881	2878
Удалено / Withdrawn	НД / ND	НД / ND	679	735	706
Неполный отчет на 31 декабря / Incomplete report on December 31	НД / ND	НД / ND	461	395	465
Анти-D иммунизация / Anti-D immunization	НД / ND	НД / ND	46	52	46

Примечание. НД — нет данных.
Note. ND — no data.

Таблица 2. Компоненты крови, выданные службами крови Великобритании
Table 2. Blood components issued from the UK Blood Services

Год Year	Эритроциты RBC	Тромбоциты Platelets	СЗП FFP	РД-СЗП SD-FFP	МС-СЗП MB-FFP	Крио Cryo	Всего Total
2021	1 607 174	287 057	182 582	73 835	2352	43 345	2 196 345
2020	1 523 695	268 771	167 877	67 469	6469	40 236	2 074 517
2019	1 661 595	297 088	191 187	102 260	8055	46 798	2 306 983
2018	1 692 334	295 404	194 630	99 190	7060	45 897	2 334 515

Примечание. СЗП — свежезамороженная плазма; РД — вирус-инактивированный растворителем и детергентом; МС — вирус-инактивированный метиленовым синим; крио — криопреципитат. Педиатрические/неонатальные дозы вирус-инактивированный метиленовым синим плазмы учтены как единичные дозы; количество криопреципитата выражено в виде пулов и единичных доз по мере выдачи; все остальные компоненты являются эквивалентными дозами для взрослых. В данных 2020 и 2021 г. не учтена антиковидная плазма.
Note. RBC — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; SD-FFP — solvent detergent FFP; MB-FFP — methylene blue-treated FFP; Cryo — cryoprecipitate. Paediatric/neonatal MB-FFP are expressed as single units; cryoprecipitate numbers are expressed as pools and single donations as issued; all other components are adult equivalent doses. In 2020 and 2021 data Covid convalescent plasma is not included.

Таблица 3. Участие разных стран Великобритании в гемонадзоре
Table 3. Participation of different UK countries in haemovigilance

Показатель / Parameter	Годы / Years				
	2017	2018	2019	2020	2021
Англия / England					
выдано доз / issued units, n	2 029 453	1 980 377	1 957 857	1 765 368	1 866 772
отчеты / reports, n	3307	3227	3539	3370	3366
отчетов на 10 000 доз reports per 10,000 components issued	16,3	16,3	18,1	13,7	18,1
Шотландия / Scotland					
выдано доз / issued units, n	200 191	189 894	186 551	167 007	178 261
отчеты / reports, n	330	391	395	403	401
отчетов на 10 000 доз reports per 10,000 components issued	16,5	20,6	21,2	14,0	22,5
Уэльс / Wales					
выдано доз / issued units, n	113 017	108 794	105 388	93 405	95 126
отчеты / reports, n	189	196	165	180	190
отчетов на 10 000 доз reports per 10,000 components issued	16,7	18,0	15,7	12,2	20,0
Северная Ирландия / Northern Ireland					
выдано доз / issued units, n	57 072	55 450	57 187	48 737	56 096
отчеты / reports, n	133	223	149	110	131
отчетов на 10 000 доз reports per 10,000 components issued	23,3	40,2	26,1	16,8	23,4

реакции, аналогичны предыдущим годам. Весь персонал, занимающийся переливанием крови, должен быть компетентным и уверенным в распознавании и надлежащем лечении трансфузионных реакций у реципиентов.

Летальность

В 2021 г. зарегистрировано 35 трансфузионных реакций с летальным исходом, в том числе:

- циркуляторная перегрузка — 11;
- задержка переливания крови — 9;
- другие легочные осложнения (не связанные с циркуляторной перегрузкой) — 7.

Тяжелые реакции

Зарегистрировано 136 тяжелых трансфузионных реакций, которые определялись как:

- Возникновение потребности в интенсивной терапии и/или искусственной вентиляции легких, гемодиализе и/или развитие почечной недостаточности.
- Развитие коагулопатии, индуцированной переливанием крови, в сочетании с лечением массивного кровотечения (из-за дилуции факторов свертывания крови после несбалансированной инфузионной терапии, чрезмерного использования кристаллоидов/коллоидов).
- Появление признаков острого внутрисосудистого гемолиза, т. е. гемоглобинемии, макрогемоглобинурии.
- Развитие опасной для жизни острой реакции, требующей немедленного медицинского вмешательства.
- Развитие персистирующей вирусной инфекции.
- Развитие острой симптоматической подтвержденной инфекции.
- Возникновение сенсibilизации к антигенам D или K у лиц детородного возраста.
- Развитие реакции, приводящей к низкой или высокой концентрации гемоглобина крови в степени, достаточной для риска для жизни, если не будет немедленного медицинского вмешательства.

Кумулятивный риск

По итогам наблюдения SHOT за 2012–2021 гг. риск трансфузионных реакций составил:

- фебрильные, аллергические или гипотензивные реакции — 1 из 8138;
- трансфузионно-ассоциированная циркуляторная перегрузка — 1 из 23 175;
- гемолитические трансфузионные реакции — 1 из 55 216;
- легочные осложнения (без трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки) — 1 из 117 530;
- посттрансфузионная пурпура — 1 из 3 085 171;
- посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина» — 1 из 24 681 368.

АВО-несовместимые переливания

Было 3 АВО-несовместимых переливания: антикоагулянтной плазмы, свежезамороженной плазмы и криопреципитата, все они были обусловлены ошибками оператора. Два из этих 3 переливаний выполнены в нерабочее время. Сопутствующие факторы, выявленные в этих инцидентах: кадровые проблемы, высокая рабочая нагрузка, пробелы в знаниях, усталость от решений и предвзятость предположений.

Всего в 2016–2021 гг. зарегистрировано 19 АВО-несовместимых переливаний и 1778 предпосылок к ним.

Побочные реакции у доноров

Неблагоприятные реакции у доноров зафиксированы с частотой на 0,26 на 10 000 донаций.

Среди 51 тяжелой побочной реакции у доноров выделяют:

- проблемы, связанные с введением иглы, сохраняющиеся более одного года (в основном предполагаемые или подтвержденные повреждения нервов и сухожилий) — 25;
- травма, приведшая к перелому в течение 24 ч после донорства (включая сломанные зубы) — 10;
- госпитализация в течение 24 ч после сдачи крови — 9.

SHOT рекомендует станциям переливания крови (СПК) убедиться, что доноры крови осведомлены:

- о любых «материальных рисках», связанных с донорством крови, в рамках процесса получения согласия перед донацией;
- о важности сообщения обо всех побочных эффектах донорства, особенно о тех, которые происходят после того, как донор покинул СПК.

Службе крови Великобритании нужно внедрить «Инструмент оценки тяжести нежелательных явлений у доноров крови», разработанный в 2020 г. рабочей группой AABB по контролю за гемонадзором за донорами и одобренный Международным обществом переливания крови (International Society of Blood Transfusion, ISBT), Международной сетью гемонадзора (International Haemovigilance Network, INH) и Европейским альянсом крови (European Blood Alliance, EBA) [8].

Человеческий фактор

Человеческий фактор указан в качестве причины в 2569 из 3161 отчета об ошибках. SHOT полагает, что термин «человеческая ошибка» больше не должен использоваться в качестве вывода в любом отчете об инциденте, и расследователи должны сосредоточиться на поиске системных и организационных факторов, которые способствовали происшествию. Инциденты должны расследоваться персоналом, обученным этому процессу, и персоналу должно быть выделено защи-

щенное время для обучения методам расследования инцидентов и проведения всесторонних расследований инцидентов. В качестве примера приводят задачу обычной свежезамороженной плазмы вместо антиковидной. Дозу ошибочно поместили в желтый контейнер, предназначенный для антиковидной плазмы. В больнице было огромное количество случаев COVID-19, и многие сотрудники не были знакомы с этим компонентом. Персонал во всех отделениях был перегружен физически и эмоционально. Это было трудное время для контроля и внедрения каких-либо изменений, и очное обучение не могло быть проведено, поэтому для помощи персоналу было создано обучающее видео, но освоение, вероятно, было разным.

Ошибки введения анти-RhD-иммуноглобулина (анти-D Ig)

SHOT констатирует необходимость неинвазивного пренатального определения фенотипа RhD плода.

Анти-D Ig следует вводить до выписки больной, чтобы избежать задержек и пропусков. При выявлении ошибки в назначении анти-D Ig должно быть проведено официальное расследование инцидента и его обсуждение на соответствующих собраниях. Системы информационных технологий, включая электронные системы отслеживания крови, следует использовать в полной мере для поддержки безопасного и надлежащего назначения анти-D Ig. Поставщики систем должны работать с экспертами в предметной области и информационно-технологическими отделами внутри организаций для разработки и внедрения функций, предназначенных для поддержки надлежащей практики.

341 ошибка назначения анти-D Ig распределилась следующим образом:

- отсутствие или позднее введение анти-D Ig — 228;
- анти-D Ig, введенный матери D-негативного ребенка — 50;
- анти-D Ig ввели женщине с иммунными анти-D — 16;
- анти-D Ig, введенный D-положительной женщине — 15;
- ошибки обращения и хранения анти-D Ig — 11;
- неправильная доза анти-D Ig — 10;
- другие ошибки — 10;
- анти-D Ig ввели не той женщине — 1.

Переливание некорректного компонента крови

К этим 266 случаям отнесли две категории ситуаций:

1. Если больному был перелит компонент крови ($n = 93$):

- неправильной группы крови;
- который был предназначен для другого больного и был несовместим с реципиентом;
- который был предназначен для другого реципиента, но оказался совместимым с реципиентом;

- отличный от назначенного, например, концентрат тромбоцитов вместо эритроцитосодержащего компонента.

2. Если больному был перелит компонент крови, который не соответствовал его конкретным требованиям ($n = 173$), например:

- облученные компоненты;
- тромбоциты, совместимые по антигенам лейкоцитов человека (HLA);
- антиген-негативные дозы эритроцитов для больного с известными антителами;
- эритроциты расширенного фенотипа для больного с определенным клиническим состоянием (например, гемоглобинопатией) или
- компонент с неонатальной спецификацией, где это указано.

Сюда не входят случаи, когда было принято клиническое решение о намеренном переливании компонентов, не соответствующих спецификации, ввиду срочности клинического применения.

119 ошибок были допущены в клинике и 147 — в лаборатории.

К тяжелым осложнениям отнесли 3 случая переливания женщинам с детородным потенциалом K-положительных эритроцитов с последующим развитием анти-K-антител.

SHOT отмечает, что:

- Доступные функциональные возможности и алгоритмы ЛИМС должны использоваться в полной мере для удовлетворения конкретных требований больных.
- Предупреждения ЛИМС должны быть релевантными, понятными для пользователя, неуправляемыми и действенными. Они должны регулярно пересматриваться и обновляться по мере необходимости.
- Четкая, своевременная и всесторонняя связь между всеми бригадами и больницами, участвующими в лечении больных, жизненно важна для обеспечения безопасности переливания крови.
- Ответность и расследование предаварийной ошибки ускоряет раннее выявление риска и предоставляет ценные возможности для повышения безопасности переливания крови.
- Стандартные операционные процедуры должны быть простыми, ясными, краткими и объяснять обоснование каждого шага. Это облегчит вовлечение персонала и повысит соответствие требованиям.
- Положительная идентификация реципиента должна быть проведена до получения образца крови перед переливанием и до введения любого компонента крови.

Ошибки обращения и хранения

К этим 244 ошибкам отнесли все зарегистрированные эпизоды, когда больному переливали компонент крови или продукт плазмы, предназначенный для больного,

но при этом обращение и хранение могли сделать компонент менее безопасным для переливания.

SHOT обращает внимание:

- Для использования инфузионных насосов необходимо разработать и соблюдать детальный и надежный процесс, чтобы обеспечить правильную, предписанную скорость и время переливания.
- Сообщалось об ошибках, когда персонал выбирал неправильные системы для переливания крови. Причина — сходство с упаковкой систем для введения растворов. Внешний вид упаковок этих двух разных систем должен ярко отличаться.
- Наблюдение за больным во время переливания крови необходимо для предотвращения чрезмерного времени переливания, ошибок и во избежание потенциального вреда для больного. Эффективная передача работ между сменами поможет обеспечить своевременное завершение переливаний. Обучение переливанию крови и оценка компетентности клинического персонала должны включать осведомленность о потенциальном влиянии этих ошибок.

При подготовке персонала рекомендуется:

- ЛИМС должна обеспечивать предотвращение выдачи компонентов крови с истекшим сроком годности.
- Когда срок годности компонентов крови истекает при выдаче больному, ЛИМС или система электронного отслеживания крови должна предупреждать сотрудников, чтобы они предприняли соответствующие действия (возврат доз из места хранения и отправка компонентов с истекшим сроком годности на утилизацию).
- Лабораторные системы мониторинга температуры должны иметь подробный и надежный процесс для оповещения соответствующего персонала, а также подтверждения персоналом любых предупреждений/сигналов тревоги и принятия соответствующих мер. Персонал должен реагировать на проблемы адекватными корректирующими и профилактическими действиями, необходимыми для обеспечения безопасного хранения компонентов крови.

Предотвратимые, отсроченные или недостаточные/избыточные трансфузии и инциденты, связанные с концентратом протромбинового комплекса

При анализе отчетов об этих 347 ситуациях SHOT сообщает:

- Задержки переливания компонентов крови и введения концентрата протромбинового комплекса часто связаны с несколькими факторами, в том числе кадровыми вопросами, и влияют на безопасность больных.
- Улучшение лечения недостаточности кроветворения позволяет сократить количество трансфузий.
- Многим мужчинам и женщинам старше 50 лет могут быть назначены для экстренного переливания эри-

троциты группы O D-положительные, а не группы O D-отрицательные.

- При назначении и применении переливания крови детям продолжают совершаться ошибки, которых можно было избежать.

Задержка переливания крови

В эту группу из 179 отчетов включили ситуации, когда переливание крови или компонентов крови было клинически показано, но не было проведено или было значительно отложено, или отсутствие компонентов крови привело к задержке, что повлияло на помощь больному (не ограничиваясь экстренным переливанием).

Ключевые сообщения SHOT

- Сообщалось об ошибках на всех этапах маршрута переливания крови, а задержки в оказании помощи больным в переливании крови увеличиваются на протяжении всего пути больного, включая переводы между отделениями или больницами.
- Проблемы со связью продолжают тормозить все этапы пути «от вены до вены».
- Продолжают поступать отчеты о том, что протоколы массивной трансфузии (ПМТ) не были активированы или не соблюдались должным образом.
- Кадровые проблемы с плохим соотношением больных и персонала в клинических отделениях приводят к задержкам с введением компонентов крови. Кадровые проблемы в отделениях переливания крови также вносят свой вклад.
- Большие кровотечения у детей случаются редко, и персонал часто не знаком с необходимыми процедурами.

Рекомендации

- ПМТ активируются после быстрой идентификации фактического или подозреваемого массивного кровотечения с травматической коагулопатией или без нее. На них необходимо реагировать быстро, как и на любые другие вызовы реанимации, чтобы обеспечить эффективное лечение без каких-либо задержек у больных с кровотечением.
- Оборудование (звуковые сигналы, пейджеры, принтеры) необходимо регулярно проверять, чтобы они не приводили к задержкам в чрезвычайных ситуациях.
- Больницы, оказывающие помощь детям, должны иметь педиатрический ПМТ и обеспечивать соответствующее обучение и подготовку персонала соответствующих детских клиник и лабораторий.

В качестве примера приведен случай:

Мужчина в возрасте 80 лет с ишемией миокарда и анемией, гемоглобин — 63 г/л, получил первую дозу эритроцитсодержащего компонента, но вторую дозу

задержали на 12 ч, что привело к его смерти. Было несколько вопросов:

- Форма заявки содержала неверные данные, поэтому была отклонена.
- Не удалось найти исправленную форму заявки, когда курьер пришел забрать дозу. Курьер не проинформировал клиническое отделение об этом.
- Необходимо было отправить дополнительную форму заявки.
- Все эти факторы и плохая связь способствовали задержке.

Переливание, которое можно было не делать

В эту группу из 166 отчетов включили ситуации, когда проводится предполагаемое переливание, а сам компонент крови пригоден для переливания и совместим с больным, но когда решение, ведущее к переливанию, ошибочно.

Ключевые сообщения SHOT:

- Для больных с анемией, если нет гемодинамической нестабильности, перед переливанием необходимо сделать паузу и провести обследование.
- Если результаты обследования больного неожиданны или выходят за рамки ожидаемых тенденций, необходимо подумать, соответствуют ли они клинической картине. Если нет чрезвычайной ситуации, следует повторить обследование, прежде чем действовать по этим результатам.
- Если больной не находится в критическом состоянии из-за кровотечения, необходимо поговорить с отделением переливания крови, прежде чем запросить эритроцитсодержащие компоненты группы О для экстренной помощи.
- Необходимо соблюдать осторожность при учете концентрации гемоглобина, полученной с помощью приборов, выполняющих диагностику на месте оказания медицинской помощи (Point-Of-Care). В идеале результат должен быть подтвержден исследованием венозной крови, если позволяет время.

Рекомендации SHOT

- Избыточное переливание крови у больных с недостаточностью кроветворения подвергает их риску трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки. Клинический персонал должен быть ознакомлен с результатами общего анализа крови, которые указывают на дефицит железа (микроцитоз), витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (макроцитоз).
- Обучение по трансфузиологии должно включать показания для экстренного переливания эритроцитсодержащих компонентов группы О, а также путь верификации: доступны ли однокрупные или совместимые дозы.
- Лаборатории должны иметь механизм оповещения других подразделений об ошибочных результатах —

разбавленный образец, взятый для биохимического исследования, должен инициировать проверку гематологических образцов, взятых в то же время.

Другие важные сообщения и рекомендации

- Расчет объема трансфузий у детей по-прежнему вызывает озабоченность. Медицинский персонал, участвующий в назначении/авторизации компонентов крови для детей, должен быть знаком с расчетом и назначением правильных доз.
- Прирост концентрации гемоглобина после трансфузий следует проверять и использовать для определения дальнейшей трансфузионной поддержки.
- Больницы должны обеспечить обновление своих руководств по переливанию крови для детей, чтобы они включали расчеты в г/л, а не в г/дл.
- Персонал, разрешающий переливание крови ребенку, должен быть обучен, чтобы знать, как рассчитывать правильную дозу всех компонентов.
- Точная идентификация больного имеет основополагающее значение для его безопасности. При заборе крови следует избегать ошибок идентификации больного. Эта практика должна подкрепляться всеми сотрудниками путем обязательного обучения переливанию крови и регулярно проверяться.
- Пробирки с образцами крови должны быть промаркированы рядом с больным.
- Политика больниц в области переливания крови должна включать руководство по безопасной маркировке образцов донора и реципиента, включая пуповинную кровь.
- Персонал должен использовать контрольный список (чек-лист) перед переливанием крови. Если местные правила предусматривают проверку с участием двух человек, это следует делать независимо.
- Ручной ввод информации о больном и результате определения группы крови может привести к ошибкам. Там, где информационные технологии недоступны, должны быть внедрены независимые процессы проверки.
- Выдачу эритроцитсодержащих компонентов в ситуации сильного кровотечения не следует откладывать на время ожидания результатов определения концентрации гемоглобина.
- Фрагментация электронной карты больного в нескольких цифровых системах затрудняет обнаружение и принятие мер по клинически важной информации, особенно в условиях все более загруженной рабочей среды.
- Не следует назначать антигистаминные препараты или глюкокортикостероиды для лечения или предотвращения фебрильных реакций.
- Анафилактические трансфузионные реакции непредсказуемы и могут возникнуть в любых условиях.

Весь персонал, участвующий в проведении трансфузий, должен быть обучен распознаванию и лечению тяжелых аллергических реакций.

- Если у больного была фебрильная или аллергическая реакция на аферезные тромбоциты, необходимо назначить пулированные тромбоциты в добавочном растворе.

- Следует проводить формализованную предтрансфузионную оценку риска трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки, когда это возможно, для всех больных, получающих переливание к эритроцитсодержащим компонентам (особенно если они старше 50 лет или имеют массу тела менее 50 кг), и принимать соответствующие смягчающие меры [9].

- Исследование острых трансфузионных реакций должно включать серологическую пробу на совместимость соответствующих доз, чтобы облегчить идентификацию антител, направленных на редко встречающиеся антигены эритроцитов, которые обычно не присутствуют на эритроцитах панели для скрининга антител.

Литература

1. WHO. User guide for navigating resources on stepwise implementation of haemovigilance systems (2022). URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047860>.
2. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Annual Report 2021. Manchester, NHS; 2022.
3. Приказ ФМБА России от 28 апреля 2022 г. № 128 «Об утверждении докладов о правоприменительной практике по результатам государственного контроля (надзора) в 2021 году». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202204290002>.
4. Чемоданов И.Г., Аверьянов Е.Г., Кузнецов С.И. и др. Гемонадзор в Великобритании. Трансфузиология. 2020; 21(1): 68–78.
5. Кузнецов С.И., Кудинова Е.В., Жибурт Е.Б. Заготовка крови в период инфекции COVID-19. Менеджер здравоохранения. 2020; 5: 41–4.
6. Танкаева Х.С., Лачуева М.К., Абдулаев И.А. и др. Изменение работы службы крови Дагестана в условиях пандемии COVID-19. Трансфузиология. 2020; 21(3): 211–6.
7. Зарубин М.В., Бабушкин О.С., Зазнобов М.Е. и др. Организация заготовки донорской крови в условиях вспышки COVID-19. Трансфузиология. 2021; 22(1): 4–12.
8. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Аверьянов Е.Г. и др. Осложнения донаций крови и ее компонентов. Трансфузиология. 2019; 20(4): 275–91.
9. Чемоданов И.Г., Гореликова Л.Г., Лясковский А.И. и др. Инструмент профилактики трансфузионной циркуляторной перегрузки. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018; 13(4): 93–5. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.81.47.018.

Поэтому должны быть предусмотрены местные процессы, обеспечивающие доступность дозы для проведения полного серологического исследования.

- Риск гемолиза из-за пассивного переливания анти-А и анти-В невелик, но присутствует, и его следует учитывать в любой ситуации, когда переливают относительно большие объемы несовместимой плазмы (включая компоненты тромбоцитов). Важно также признать, что, хотя тестирование на антитела АВО с высоким титром у доноров крови может снизить риск гемолитической реакции при «иногруппном переливании крови», его нельзя устранить этим путем.

- Служба крови Великобритании хранит образцы каждой сданной крови не менее 3 лет. В течение этого времени можно провести тестирование этих образцов, если есть подозрение на гемотрансмиссивную инфекцию.

Таким образом, гемонадзор остается важным инструментом выявления причин ошибок и повышения эффективности переливания крови.

References

1. WHO. User guide for navigating resources on stepwise implementation of haemovigilance systems (2022). URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047860>.
2. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Annual Report 2021. Manchester, NHS; 2022.
3. Order of the FMBA of Russia dated April 28, 2022 N 128 "On approval of reports on law enforcement practice based on the results of state control (supervision) in 2021". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202204290002>. (In Russian).
4. Chemodanov I.G., Averyanov E.G., Kuznetsov S.I., et al. Haemovigilance in the UK. Transfuziologiya. 2020; 21(1): 68–78. (In Russian).
5. Kuznetsov S.I., Kudina E.V., Zhiburt E.B. Blood collection during COVID-19 infection. Manager Zdravoochranenia. 2020; 5: 41–4. (In Russian).
6. Tankayeva Kh.S., Lachueva M.K., Abdulaev I.A. Changes in the work of the blood service of Dagestan in the context of the COVID-19 pandemic. Transfuziologiya. 2020; 21(3): 211–6. (In Russian).
7. Zarubin M.V., Babushkin O.S., Zaznobov M.E. Organization of donated blood procurement during the COVID-19 outbreak. Transfuziologiya. 2021; 22(1): 4–12. (In Russian).
8. Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Averyanov E.G. Complications of blood donations and its components. Transfuziologiya. 2019; 20(4): 275–91. (In Russian).
9. Chemodanov I.G., Gorelikova L.G., Lyaskovskii A.I., et al. A tool for the prevention of transfusion circulatory overload. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2018; 13(4): 93–5. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.81.47.018. (In Russian).

Информация об авторах

Похабов Дмитрий Сергеевич, соискатель кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: doctor01@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>

Шестаков Евгений Андреевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sheugeny@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

Матвеев Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: iuv@pirogov-center.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9257-7496>

Шалыгин Леонид Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой сестринского дела Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: iuv@pirogov-center.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0243-4828>

Жибурт Евгений Борисович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ezhiburt@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 07.11.2022

Принята в печать: 20.03.2023

Information about the authors

Dmitry S. Pokhabov, Applicant, Department of Transfusion Medicine, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: doctor01@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>

Evgeny A. Shestakov, Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor, Department of Transfusion Medicine, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: sheugeny@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

Sergey A. Matveev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department Thoracic and Cardiovascular Surgery, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: iuv@pirogov-center.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9257-7496>

Leonid D. Shalygin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nursing, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: iuv@pirogov-center.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0243-4828>

Eugene B. Zhiburt*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Transfusion Medicine, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center,
e-mail: ezhiburt@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

* Corresponding author

Received 07.11.2022

Accepted 20.03.2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-281-287>

ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У БЛИЗНЕЦОВ

Валиев Т. Т.^{1*}, Волкова А. С.¹, Осипова И. В.²

¹ НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420059, Республика Татарстан, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Однояйцевые близнецы представляют собой уникальную модель, с помощью которой можно оценить конкордантность различных заболеваний, в том числе острого лейкоза. Отмечается, что для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) характерна высокая конкордантность либо при монохориальной монозиготной двойне, либо при сращении плацент, что подтверждает модель развития этого заболевания во внутриутробном периоде.

Цель — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ОЛЛ у однояйцевых близнецов.

Основные сведения. Представлен клинический случай развития common-варианта В-линейного ОЛЛ у однояйцевых близнецов с интервалом в 3 месяца. У одного из братьев заболевание характеризовалось рецидивирующим течением, но современная риск-адаптированная терапия позволила получить 15-летнюю ремиссию без проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У второго близнеца из двойни продолжительность жизни после достижения ремиссии ОЛЛ составляет 22 года.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, близнецы, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Валиев Т.Т., Волкова А.С., Осипова И.В. Острые лимфобластные лейкозы у близнецов. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 281–287. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-281-287>

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAS IN TWINS

Valiev T. T.^{1*}, Volkova A. S.¹, Osipova I. V.²

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation

² Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan, 420059, Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Identical twins are a unique model that can be used to assess the concordance of various diseases, including acute leukemia. It should be noted that acute leukemia is characterized with high concordance in cases of monovular twins or placentas adhesion, which confirms the model of development of this disease in the prenatal period.

Aim — to present a clinical case of successful diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in identical twins.

Main findings. Clinical cases demonstrate the development of common-variant of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in identical twins with three months interval. The disease course of one of the brothers was characterized by relapses, but treatment with highly effective protocols usage achieved 15-year remission without allogeneic stem cell transplantation. In case of second twin, disease-free life expectancy is 22 years.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, twins, diagnosis, treatment

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Valiev T.T., Volkova A.S., Osipova I.V. Acute lymphoblastic leukemias in twins. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 281–287. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-281-287>

Введение

По данным литературы, близнецы составляют 3 % среди всех новорожденных и около 97 % среди многоплодных беременностей. При естественном наступлении беременности (в отсутствие применения вспомогательных репродуктивных технологий) монозиготные, то есть генетически идентичные близнецы, встречаются в 30 % случаев [1]. Монозиготные близнецы представляют собой уникальную модель, с помощью которой можно оценить вклад генетических факторов и факторов внешней среды в развитие ряда заболеваний у обоих близнецов. В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение наследования различных заболеваний у близнецов. В некоторых случаях заболевания имеют почти 100 % конкордантность, в первую очередь, в случаях наследования доминантных мутантных генов с высокой пенетрантностью (например, хоря Гентингтона) [2, 3]. Исторически исследова-

тели придерживались общепринятой точки зрения, заключающейся в том, что конкордантность отражает унаследованную восприимчивость к различным заболеваниям. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) конкордантность достаточно высока, а при других злокачественных новообразованиях — низкая: например, у близнецов с ретинобластомой этот показатель составил всего 2 %. Кроме того, частота встречаемости конкордантного лейкоза у близнецов из дизиготной двойни была очень низкой, что привело к предположению, что общая плацентарная среда монозиготных близнецов может способствовать развитию лейкоза у каждого из близнецов [3]. В 1962 г. I.J. Wolman предположил, что заболевание возникло у одного близнеца во внутриутробном периоде и передалось другому через совместное кровообращение [4]. Это предположение, как оказалось, было правильным, однако осталось незамеченным среди

исследователей, и дальнейшие работы по изучению роли кровообращения близнецов в развитии лейкоза были продолжены лишь в 1970-е годы [5]. Теория возникновения лейкоза у близнецов была сформирована на основании данных о большом количестве анастомозов в монохориальной плаценте, сообщающемся кровотоке близнецов и, с учетом общего кровотока, попадания единого пула стволовых лейкемических клеток в кровотоки второго близнеца. В то же время, для формирования и роста лейкемического клона необходимо дальнейшее накопление генетических мутаций. Таким образом, при ОЛЛ высокая конкордантность характерна в случае монохориальной однойяцевой двойни (60 % случаев), либо при сращении двух плацент с сообщающимся кровотоком [3].

Одним из наиболее частых вариантов ОЛЛ у детей в возрасте до 18 месяцев является про-В ОЛЛ с перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*). Конкордантность этого подварианта лейкоза среди однойяцевых монохориальных близнецов достигает 100 %. Среди детей-близнецов в возрасте от 2 до 15 лет, среди которых более распространены подварианты ОЛЛ из В-клеточных предшественников, конкордантность значительно ниже и составляет около 15 % [6]. Х. Li и соавт. описали течение ОЛЛ у двух пар монозиготных близнецов. Наименьший возраст детей, у которых был диагностирован ОЛЛ, составил 7 мес., наибольший — 2 года 5 мес. У близнецов был подтвержден про-В иммуноподвариант ОЛЛ, а при исследовании методом полимеразной цепной реакции — химерный транскрипт *MLL-AF4*. У больных была завершена программная терапия, продолжительность полной ремиссии составляет 4 года [7].

Другую распространенную транслокацию, часто выявляемую у близнецов с ОЛЛ — $t(12;21)$, приводящую к образованию химерного транскрипта *ETV6-RUNX1*, описала английская исследовательская группа во главе с А.М. Ford в 2017 г. [8]. Они подтвердили моноклональное, пренатальное происхождение *ETV6-RUNX1*-позитивного ОЛЛ у монозиготных близнецов. При проведении секвенирования у двух близнецов была выявлена идентичная нуклеотидная последовательность в генах *ETV6* и *RUNX1*, что свидетельствовало об их происхождении из единой клетки-предшественницы. Кроме того, у другой пары монозиготных близнецов с подтвержденным диагнозом ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)$ исследователи также оценивали образцы крови, взятой в раннем неонатальном периоде в рамках скрининга (карты Гатри). Было выявлено, что транскрипт *ETV-RUNX1* определялся в периферической крови новорожденного, что также подтвердило внутриутробное происхождение ОЛЛ [8].

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у монозиготных близнецов встречается гораздо реже. Описано всего несколько таких наблюдений. Интервалы между де-

бютами заболевания были различны — от синхронного выявления до нескольких лет. Y.V. Jimenez-Antolinez и соавт. [9] описали случай младенческого ОМЛ у двух однойяцевых близнецов. У первого близнеца диагноз был верифицирован после появления жалоб на бледность кожных покровов, носовые кровотечения и боли в костях. У второго близнеца отмечалось бессимптомное течение заболевания, диагноз был подтвержден через 7 дней после установления диагноза у первого близнеца. В течение 2,5 и 4 лет у близнецов сохраняется ремиссия после проведенного программного лечения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора (сестры) [9]. Напротив, М. Debeljak и соавт. [10] описали возникновение ОМЛ у двух однойяцевых близнецов с интервалом развития болезни в 13,5 лет. Дебют заболевания у первого сиблинга был выявлен в 21 месяц, у второго — в 15 лет. У каждого из близнецов была верифицирована герминальная мутация в гене *CEBP* — транскрипционном факторе, регулирующем процессы миелопоэза, дифференцировки гранулоцитов и моноцитов. Эта мутация определила предрасположенность близнецов к развитию ОМЛ, а появление второй — соматической — мутации во втором аллеле гена привело к развитию заболевания. После проведенного лечения у обоих больных сохраняется клинко-гематологическая ремиссия [10].

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ОЛЛ у однойяцевых близнецов.

Клиническое наблюдение

Больной А., родившийся 31.08.1994, обратился с родителями в приемный покой Детской республиканской клинической больницы 12.02.1999 г. в возрасте 4 лет 5 месяцев, с жалобами на слабость, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита, фебрильную температуру тела. Указанные жалобы беспокоили в течение 1 недели. Из анамнеза известно, что ребенок — от многоплодной беременности, протекавшей на фоне нефропатии у матери; из монозиготной двойни. Мать ребенка во время беременности работала на автозаправочной станции, но с нефтепродуктами не контактировала. Роды произошли на сроке 36 недель путем кесарева сечения. В остальном анамнез жизни был без особенностей. Ребенок осмотрен врачом-генетиком, врожденные генетические синдромы, в том числе синдром Ниймеген, предрасполагающие к развитию злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, были исключены.

Объективно при поступлении состояние ребенка было тяжелым, обусловлено выраженным интоксикационным синдромом, анемическим синдромом. Шейные, надключичные и подключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы при осмотре и пальпации были не увеличены. Печень пальпиро-

валась на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка при пальпации и перкуссии была не увеличена.

В клиническом анализе крови от 12.02.1999 лейкоциты составляли $4,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 55 г/л, тромбоциты — $66 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 80 мм/час. В лейкоцитарной формуле: бластные клетки — 49 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные — 17 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 2 %, плазматические клетки — 1 %, лимфоциты — 26 %. Биохимические показатели крови, включая активность лактатдегидрогеназы сыворотки, оставались в пределах референсных значений. По данным миелограммы от 15.02.1999 в костном мозге определялся тотальный бластоз. Цитологически бластные клетки были представлены лимфобластами типа L2. При цитохимическом исследовании миелопероксидаза была отрицательной в 100 % клеток, PAS-реакция в виде гранул — 100 %. 15.02.1999 проведено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии: иммунофенотип бластных клеток соответствовал common-варианту В-линейного ОЛЛ. При исследовании ликвора 18.02.1999 цитоз составил 3/3 (нейтрофилы — 40 %, лимфоциты — 60 %), белок — 0,25 г/л. На основании клинико-лабораторных данных установлен клинический диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, L2-вариант, common (ВII)-иммуноподвариант, ЦНС-негативный статус, стандартный риск».

Больному проведена терапия по протоколу «ALL-BFM-1995» [11]. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки составили менее $1 \times 10^9/\text{л}$, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составляли 1 %, на 33-й день терапии бластные клетки в костном мозге — 0,5 %. Полный объем терапии, предусмотренной протоколом лечения, был завершен в августе 2001 г.

Через 1,5 года после окончания поддерживающей терапии, в феврале 2003 г. в возрасте 8 лет 6 месяцев, у больного А. появились жалобы на боли в ногах, животе, поясничной области с тенденцией к нарастанию интенсивности, а также на подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. 05.03.2003 ребенок поступил в отделение онкогематологии «Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан» в тяжелом состоянии, с выраженным болевым синдромом. Видимые слизистые были влажные, чистые, периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы — без патологических изменений. Размеры печени и селезенки при пальпации и перкуссии были не увеличены.

В клиническом анализе крови от 05.03.2003 лейкоциты составляли $2,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 84 г/л, тромбоциты — $203 \times 10^9/\text{л}$, нейт-

рофилы — 43 %, лимфоциты — 41 %, моноциты — 2 %, бластные клетки — 2 %, СОЭ — 54 мм/час. В миелограмме бластные клетки составляли 88 %, по морфоцитохимическим признакам были отнесены к лимфобластам типа L2. Иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга определило common-вариант В-линейного ОЛЛ. При исследовании ликвора 06.03.2003: цитоз — 1/3, белок — 0,1 г/л. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов, яичек патологические изменения не выявлены. По данным клинико-лабораторного обследования констатирован первый поздний костномозговой рецидив common (ВII)-иммуноподварианта ОЛЛ.

11.03.2003 начата терапия по протоколу «ALL-REZ BFM 02», группа S1 [12]. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки составили менее $1 \times 10^9/\text{л}$, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составили 1 %, на 33-й день бластные клетки в костном мозге — 0,5 %. В апреле 2003 г. констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Поддерживающая терапия завершена в 2005 г. Ребенок продолжал динамическое наблюдение у педиатра.

В августе 2006 г., в возрасте 12 лет, через 9 месяцев после окончания поддерживающей терапии противорецидивного протокола, ребенок заметил увеличение размеров правого яичка, нараставшее в динамике. 30.11.2006 больной поступил в отделение онкогематологии. При поступлении общее состояние было средней степени тяжести, интоксикация не выражена, кожа и слизистые — физиологической окраски, периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Обращало на себя внимание увеличение размеров правого яичка до $4,0 \times 3,0$ см, оно было плотное, безболезненное, кожа над ним не изменена. Левое яичко — без особенностей. В клиническом анализе крови от 01.12.2006 лейкоциты составляли $12,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 139 г/л, тромбоциты — $227 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные — 72 %, лимфоциты — 18 %, моноциты — 5 %, эозинофилы — 1 %. В миелограмме от 30.11.2006: бластные клетки — 2 %, лейко-эритроидное соотношение — 3,0:1. При компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии головного мозга патологических изменений не выявлено.

30.11.2006 выполнена пункционная биопсия правого яичка. При цитологическом исследовании обнаружены лимфобласты. 05.12.2006 проведена скрототомия, правосторонняя орхэктомия; биопсия левого яичка. По результатам гистологического исследования удаленного правого яичка выявлено замещение нормальной ткани яичка лимфобластами, что характер-

но для специфического поражения при ОЛЛ. В левом яичке опухолевого роста не было. Полученные клинико-лабораторные данные позволили установить второй поздний экстрамедуллярный (тестикулярный) рецидив ОЛЛ.

Проведена терапия «ALL-REZ BFM Pilot 02», группа S2 [12]. С 18.12.2006 по 22.05.2007 выполнена интенсивная часть программы, с 06.06.2007 по 20.06.2007 проведена лучевая терапия на область левого яичка в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 Гр; с 20.06.2007 по 04.07.2007 — лучевая терапия на область головного мозга + С1 в СОД 12 Гр; на область правого яичка в СОД 15 Гр. Поддерживающая терапия проведена в период 20.07.2007 — 01.08.2008. Терапия завершена в возрасте 15 лет.

Таким образом, общий срок лечения больного составил 10 лет 6 месяцев, длительность терапии — 2670 дней (7 лет 3 месяца 10 дней). После окончания терапии прошло 15 лет, больной жив, признаков заболевания у него нет (рис. 1).

Второй близнец — мальчик М., родившийся 31.08.1994. С февраля 1999 г. ребенок наблюдался педиатром и гематологом в связи с заболеванием ОЛЛ брата-близнеца. Гематологические показатели за время наблюдения были в пределах референсных значений. В конце мая 1999 г. отмечены нарастающая бледность кожных покровов, слабость. 31.05.1999, т. е. через 3 месяца после установки диагноза ОЛЛ у брата-

близнеца, в возрасте 4 лет 9 месяцев больной поступил в отделение онкогематологии с подозрением на острый лейкоз. При осмотре его состояние было тяжелое, обусловленное интоксикацией, анемическим и геморрагическим синдромом. Отмечалась микрополиадения шейной группы лимфатических узлов; пальпировался край печени, селезенка не пальпировалась. В клиническом анализе крови при поступлении: лейкоциты — $1,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $1,75 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 56 г/л, тромбоциты — $55 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 25 мм/час. В лейкоцитарной формуле лимфоциты составляли 90 %. Биохимические показатели крови были без особенностей.

При исследовании миелограммы от 01.06.1999 выявлен тотальный бластоз. При цитохимическом исследовании костного мозга миелопероксидаза была отрицательной в 100 % клеток, PAS-реакция в виде гранул — 100 %. Морфоцитохимические признаки соответствовали L2-варианту ОЛЛ. 03.06.1999 проведено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии: иммунофенотип бластных клеток соответствовал common-варианту В-линейного ОЛЛ, аналогичному тому варианту, который был диагностирован у брата-близнеца. Ликвор от 09.06.1999: цитоз — 1/3 (нейтрофилы — 34 %, лимфоциты — 66 %), белок — 0,16 г/л. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз,

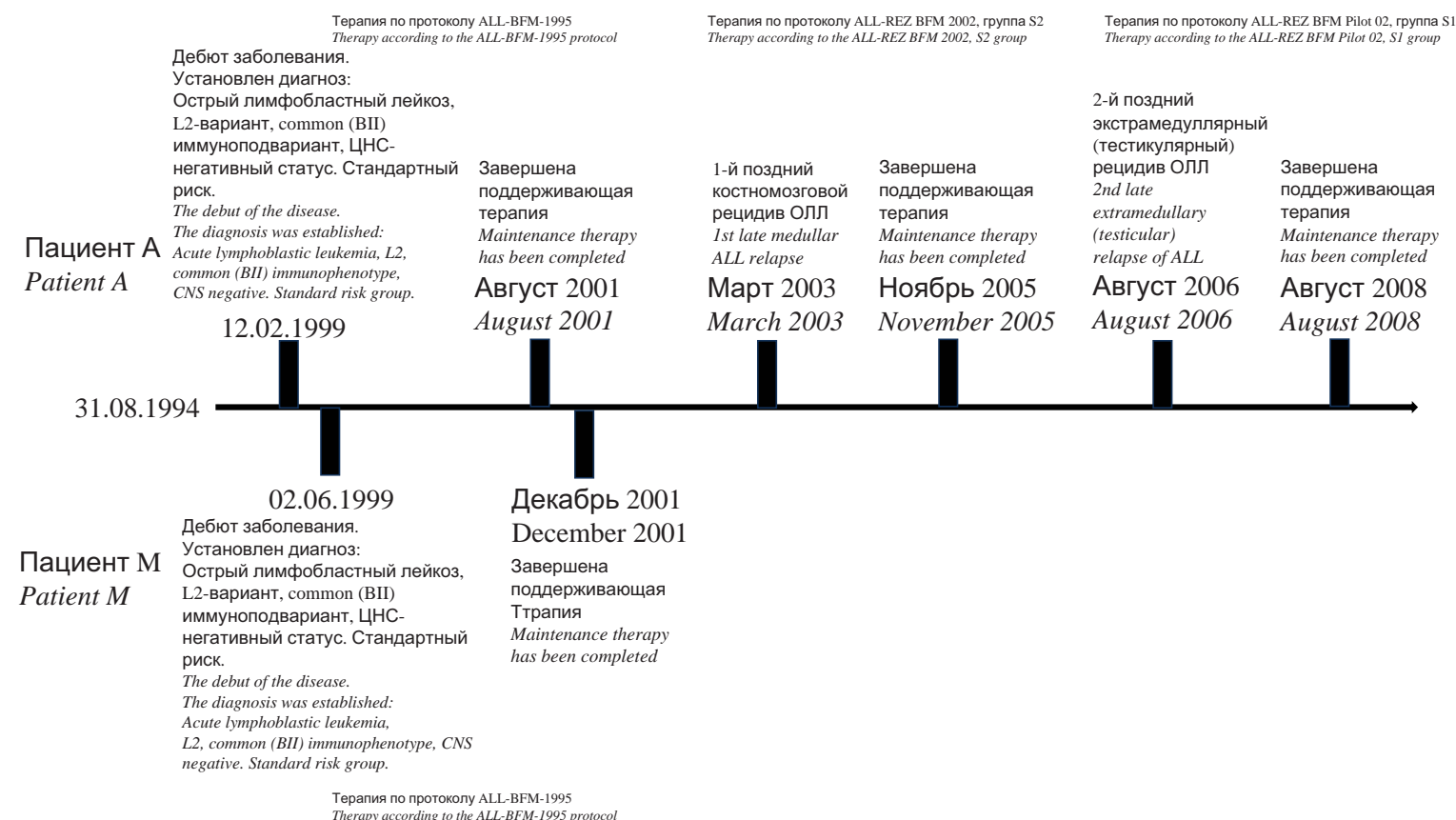


Рисунок. Схема истории болезни близнецов А. и М.
Figure. Diagram of the medical history of twins A. and M.

L2-вариант, common (BII)-иммуноподвариант, ЦНС-негативный статус, стандартный риск».

Терапию проводили по протоколу «ALL-BFM-1995» [11] с 02.06.1999. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки не определялись, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составляли 0,5 %, на 33-й день сохранялась клинико-гематологическая ремиссия. Полный объем терапии завершен в декабре 2001 г. Длительность наблюдения после ремиссии 1 — 22 года. Схема истории болезни обоих больных представлена на рисунке 1.

Обсуждение

Первое сообщение о случае острого лейкоза у близнецов появилось в литературе в 1882 г., и с тех пор было описано большое количество подобных клинических наблюдений. Подтверждение теории о внутриутробном формировании общего прелейкемического клона (пула стволовых лейкемических клеток) было достигнуто путем использования методов молекулярно-генетической диагностики. В парах близнецов были выявлены аналогичные мутации в генах, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина, а также аналогичные перестройки Т-клеточного рецептора. Конкордантность ОЛЛ среди новорожденных близнецов с монохориальной плацентой может достигать 100 % [3]. Тем не менее существуют данные о случаях дискордантности по острому лейкозу с перестройкой гена *KMT2A* в паре монозиготных близнецов. В одном из описанных наблюдений плацента была дихориальной, что, вероятно, привело к разделению кровотока и препятствовало попаданию стволовых лейкемических клеток в кровотоки второго близнеца. В другой паре близнецов плацента была монохориальной, однако заболевание было выявлено только у одного близнеца. Возможно, что в данном случае заболевание носило постнатальный характер. Таким образом, предполагается, что редкие случаи дискордантного лейкоза с мутацией в гене *KMT2A* у близнецов возникают либо в случаях дихориальной плаценты, либо в результате возникновения мутаций в постнатальном периоде [3]. Появление мутации внутриутробно не всегда приводит к развитию лейкоза. Необходимы дополнительные генетические события для перехода из состояния прелейкемии до дебюта острого лейкоза. В этом отношении мутации в гене *KMT2A* должны рассматриваться в качестве исключения, поскольку, с учетом очень короткого латентного периода от рождения ребенка до дебюта острого лейкоза, можно предположить, что одной мутации в гене *KMT2A* достаточно для развития заболевания, либо для его возникновения необходима вторая мутация, которая инициирует

ся первичным генетическим событием с участием гена *KMT2A*. В то же время, описывая драйверные мутации с образованием химерных транскриптов *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1* и *BCR-ABL1*, следует отметить, что в этих случаях необходимо второе генетическое событие для трансформации прелейкемии в острый лейкоз. Механизм развития лейкоза в данном случае представлен двухэтапной моделью, аналогичной гипотезе «двойного удара» Кнудсона: для возникновения заболевания требуется возникновение двух последовательных мутаций (в герминальных клетках и в соматических клетках) [13].

Представленные клинические наблюдения демонстрируют развитие одного и того же иммунологического подварианта ОЛЛ у однояйцевых близнецов с интервалом в 3 мес. У одного из братьев заболевание характеризовалось рецидивирующим течением, но современная риск-адаптированная терапия позволила получить 15-летнюю ремиссию без проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У второго близнеца из двойни продолжительность жизни после достижения ремиссии ОЛЛ составляет 22 года. Терапевтический протокол «ALL-BFM-1995» не предполагал рассматривать наличие перестроек в гене *KMT2A* как критерий высокой группы риска/неблагоприятного прогноза, лишь спустя десятилетия было показано неблагоприятное прогностическое влияние *KMT2A* на прогноз при ОЛЛ у детей [14]. В настоящее время, благодаря обобщению и анализу данных, обнаружение транслокаций t(9;22), t(4;11), перестроек *KMT2A*, определение гиподиплоидного набора хромосом в бластных клетках наряду с клиническими признаками (возраст больного, ответ на лечение на 8-й, 15-й и 33-й дни индукционной терапии) позволяет стратифицировать больных ОЛЛ в группу высокого риска с выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии ОЛЛ. Для объяснения различного клинического течения ОЛЛ у близнецов (в одном случае — рецидивирующее течение, а в другом — быстрый и полный многолетний ответ на терапию), вероятно, проведение секвенирования следующего поколения (next generation sequencing) позволило бы более полно оценить генетический профиль и выявить особенности ОЛЛ, ответственные за течение заболевания.

Таким образом, представленные клинические наблюдения подтверждают высокую конкордантность ОЛЛ у монозиготных близнецов. Детским онкогематологам, онкологам, а также педиатрам необходимо проводить тщательное наблюдение за вторым близнецом для своевременной диагностики заболевания и начала специального лечения.

Литература / References

1. Gill P., Lende M.N., Van Hook J.W. Twin births. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Yelland L.N., Scurrah K.J., Ferreira P., et al. Conducting clinical trials in twin populations: A review of design, analysis, recruitment and ethical issues for twin-only trials. *Twin Res Hum Genet.* 2021; 24(6): 359–64. DOI: 10.1017/thg.2021.52.
3. Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: Lessons in natural history. *Blood.* 2003; 102(7): 2321–33. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3817.
4. Wolman I.J. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr.* 1962; 60: 91–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80014-6.
5. Clarkson B.D., Boyse E.A. Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins. *Lancet.* 1971; 1(7701): 699–701. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)92705-x.
6. Ford A.M., Colman S., Greaves M. Covert pre-leukaemic clones in healthy co-twins of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 2023; 37(1): 47–52. DOI: 10.1038/s41375-022-01756-1.
7. Li X., Sun N., Huang X., Ju X. Two pairs of monozygotic twins with concordant acute lymphoblastic leukemia (ALL): Case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(5): e299–303. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000098.
8. Ford A.M., Greaves M. ETV6-RUNX1⁺ acute lymphoblastic leukaemia in identical twins. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 962: 217–28. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2_14.

9. Jimenez-Antolinez Y.V., Gonzalez-Lopez E.E., Ruiz I.Y.V., et al. Concordant acute myeloblastic leukemia in identical twins treated with allogeneic transplantation from a younger HLA-identical sibling following a single apheresis procedure. *Int J Hematol Oncol.* 2020; 10(1): IJH32. DOI: 10.2217/ijh-2020-0017.
10. Debeljak M., Kitanovski L., Pajič T., Jazbec J. Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein α with 13 years difference at onset. *Haematologica.* 2013; 98(7): e73–4. DOI: 10.3324/haematol.2012.082578.
11. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D., et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: A retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma.* 2016; 63(3): 456–61. DOI: 10.4149/316_150910N482.
12. Eckert C., Parker C., Moorman A.V., et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: Combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. *Eur J Cancer.* 2021; 151: 175–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.034.
13. Knudson A.G. Stem cell regulation, tissue ontogeny, and oncogenic events. *Semin Cancer Biol.* 1992; 3(3): 99–106.
14. El Chaer F., Keng M., Ballen K.K. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15(2): 83–9. DOI: 10.1007/s11899-020-00582-5.

Информация об авторах

Валиев Тимур Теймуразович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Волкова Анастасия Сергеевна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Осипова Илья Вадимовна, главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая отделением онкологии, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», e-mail: ivos29@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 30.03.2023

Принята в печать: 19.05.2023

Information about the authors

Timur T. Valiev*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Anastasiya S. Volkova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Ilsia V. Osipova, Chief Freelance Specialist in Pediatric Oncology of Ministry of Health of Republic of Tatarstan; Head of the Department of Oncology of Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan, e-mail: ivos29@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

* Corresponding author

Received 30.03.2023

Accepted 19.05.2023

ЗАГОТОВКА, ТРАНСПОРТИРОВКА И ХРАНЕНИЕ КРОВИ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Камельских Д. В.^{1,2*}, Серебряный Р. С.²

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

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Технологии заготовки крови имели большое значение в годы Великой Отечественной войны, что было связано с необходимостью увеличения срока годности, упрощением процесса транспортировки и безопасностью использования крови.

Цель — реконструкция технологий заготовки и переливания крови, альтернатив переливанию крови и мер, направленных на организацию заготовки и клинического использования крови, в годы Великой Отечественной войны.

Основные сведения. Освещаются процессы заготовки донорской крови во время Великой Отечественной войны. Показаны методы подготовки донора к проведению процедуры, технологические приемы в момент взятия крови у первичных и повторных доноров (анестезия, интервалы между донациями и т. д.). Описаны способы заготовки «цитратной», консервированной, трупной, дефибринированной и плацентарной крови. Большое значение имели проведение паспортизации, хранения и транспортировки донорской крови.

Ключевые слова: Великая Отечественная война, донорство крови, донация, донорская кровь, технологии заготовки крови, утильная кровь, трупная кровь, плацентарная кровь, история медицины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Камельских Д.В., Серебряный Р.С. Заготовка, транспортировка и хранение крови в годы Великой Отечественной войны. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 288–295. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-288-295>

COLLECTION, TRANSPORTATION AND STORAGE OF BLOOD DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

Kamelskikh D. V.^{1,2*}, Serebryany R. S.²

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Blood collection technologies were of great importance during the Great Patriotic War. This was due to the need to increase the shelf life, simplify the transportation process and ensure the safety (including the exclusion of bacterial contamination) of transfusions.

Aim — to describe the technologies for blood collection and transfusion, alternatives to blood transfusion and measures aimed at organizing the collection and clinical use of blood in the Great Patriotic War.

Main findings. This article describes the process of collecting donated blood during the Great Patriotic War. Methods of preparing a donor for the procedure, technological methods at the time of taking blood from primary and repeated donors (anesthesia, intervals between donations, etc.) are shown. Methods for the preparation of citrated blood, preserved blood, cadaveric blood, defibrinated and placental blood are described. The labor-intensive procedure used in those years required a scrupulous attitude to the preparation of equipment and solutions. Marking, storage and transportation of donated blood were of great importance.

Keywords: the Great Patriotic War, blood donor, blood donation, technologies of blood collection, salvage blood, cadaveric blood, placental blood, history of medicine

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kamelskikh D.V., Serebryany R.S. Collection, transportation and storage of blood during the Great Patriotic War. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 288–295. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-288-295>

Введение

Технологии заготовки крови имели большое значение как в довоенные годы, так и в годы Великой Отечественной войны. Это, прежде всего, было связано с необходимостью увеличения срока годности, упрощением процесса транспортировки и безопасностью (в том числе, исключением бактериального загрязнения) клинического использования крови.

Цель настоящей работы — представить технологии заготовки и переливания крови, альтернативы переливанию крови и меры, направленные на организацию заготовки и клинического использования крови, в годы Великой Отечественной войны.

Заготовка крови

Методы заготовки крови в годы Великой Отечественной войны условно можно разделить

на способы с использованием цитрата (заготовка «цитратной» и консервированной крови) и без применения цитрата (заготовка трупной и дефибрированной крови) (рис. 1) [1, 2].

Большое значение придавалось подготовке аппаратуры и приготовлению растворов. Перед стерилизацией все места соединения частей аппаратуры для заготовки крови проверяли на предмет «точной пригонки», особое внимание обращали на соединения стеклянных и резиновых трубок, а также на плотность прилегания стеклянных пробок. Это было необходимо, чтобы кровь не соприкасалась с окружающим воздухом [3].

Для заготовки «цитратной» крови после механической очистки (промывание под краном с мылом и применением специальных ершиков в течение 5 мин) банки трижды промывали раствором 1 г аммиака и 1 г дву-

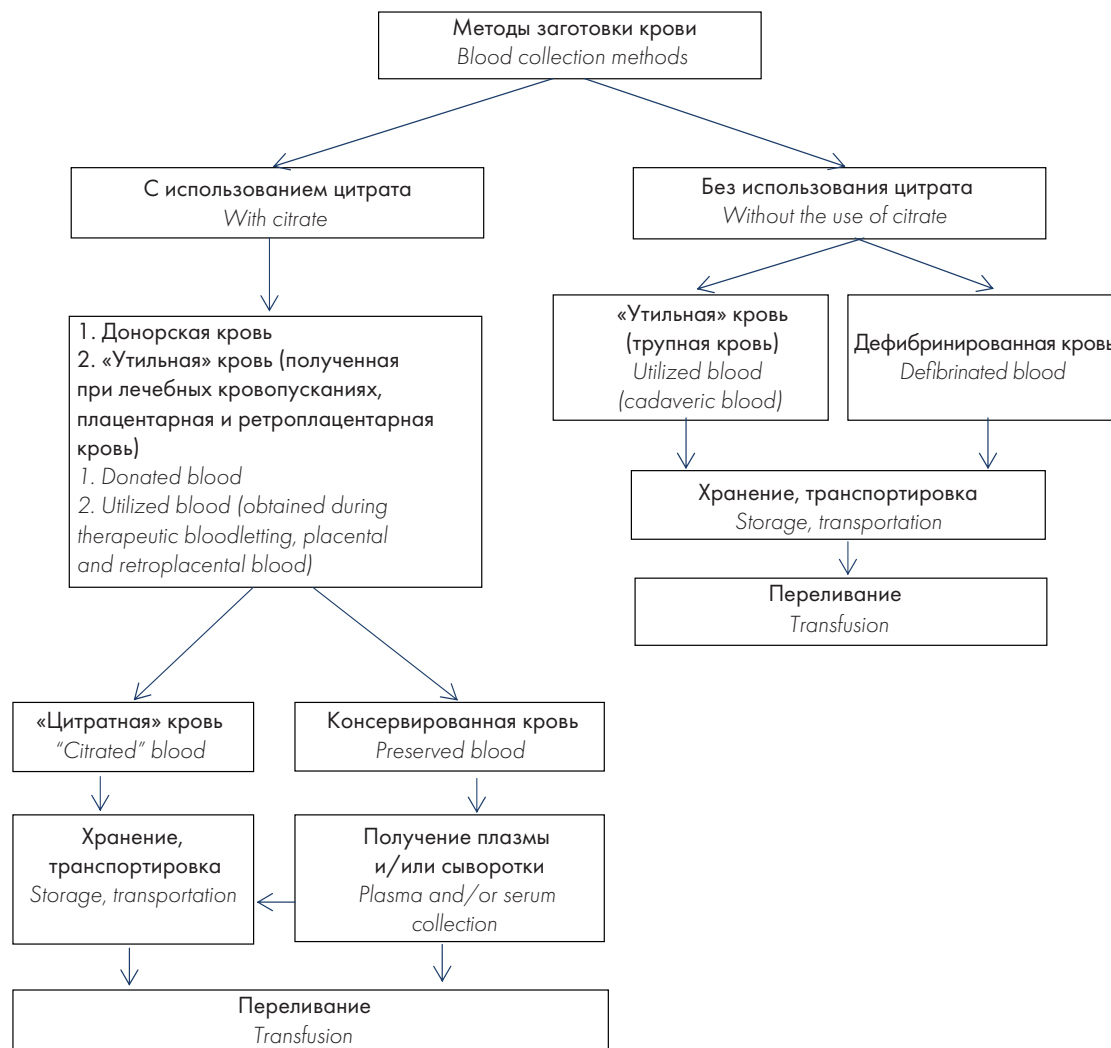


Рисунок 1. Методы заготовки крови в годы ВОВ
Figure 1. Methods of blood collection during the Great Patriotic War

углекислой соды в 100 мл воды с использованием ершика. Затем их стенки тщательно обволакивали хром-пиком (насыщенный (приблизительно 10 %) раствор двуххромовокислого калия в серной кислоте) и оставляли на 30–40 мин. Механическая очистка с применением ершиков не подходила для ампул Центрального института переливания крови (ЦИПК), которые вместо этого трехкратно прополаскивали (по 30 взбалтываний на каждое действие) раствором соды и нашатырного спирта (по 1 г на 100 мл воды)) [1]. Далее следовало ополаскивание 9–10 раз водопроводной и 3–4 раза дистиллированной водой. После этой процедуры банки или кипятили 20 мин, или стерилизовали в автоклаве 1 ч при давлении в 1,2 атм. Только после этого посуда могла быть использована для взятия крови. После охлаждения ее прополаскивали 5%-ным раствором лимоннокислого натрия. Аналогичную процедуру проводили при обработке резиновых и стеклянных трубок [1, 3]. В случае отсутствия аммиака, соды и серной кислоты, их заменяли на 3–5%-ный раствор древесной золы [4]. Затем в банку наливали нужное количество стабилизатора (цитрата или другого стаби-

лизатора). Для заготовки крови с использованием цитрата применяли 10 мл 4–6%-ного раствора цитрата (в рецепте «№ 1 ЦИПК» использовался 5%-ный раствор) [5], а при заготовке консервированной крови к нему добавляли 1 мл 25%-ного раствора глюкозы на каждые 100 мл крови [1]. Горлышко обвязывали стерильной марлей или в него вставляли каучуковую пробку, и аппарат для взятия крови считался снаряженным.

Одновременно готовили приемную систему, состоявшую из длинной (227–250 мм) стеклянной трубки, несколько загнутой на одном конце; к другому концу присоединяли резиновую трубку с надетой на нее канюлей. Через стеклянную и резиновую трубки пропускали 5%-ный раствор лимоннокислого натрия; стеклянный конец опускали через марлю в банку и удерживали стерильной салфеткой; канюля подавалась врачу, производившему пункцию вены. После переливания оборудование обрабатывали и использовали повторно [1].

Можно было подготовить посуду для заготовки крови заранее. С этой целью перед стерилизацией в автоклаве в подготовленную для стерилизации банку

наливали необходимое количество стабилизатора, монтировали посуду для взятия крови и стерилизовали в автоклаве в течение 30 мин при 1,2 атм. Этот метод стал широко доступен после внедрения в практику в 1943 г. раствора цитрата натрия, разработанного в ЦИПК П.С. Васильевым и Ф.Р. Виноград-Финкель [4]. Стерильная посуда могла храниться до 3 суток [3]. С 1944 г. к уже имеющимся растворам антикоагулянта (цитрат) и консерванта (глюкоза) стали добавлять раствор сульфата азола натрия (в концентрации 1 : 1000 мл крови) или другие антисептики (например, сульфидил и риванол, как это делал Ленинградский институт переливания крови). В течение всей Великой Отечественной войны продолжались работы по совершенствованию растворов для увеличения сроков и простоты хранения [4].

При подготовке игл сначала осуществляли механическую очистку: мыли в воде, тщательно протирали, внутренний канал прочищали мандреном. После механической очистки иглы опускали последовательно в спирт и эфир на 15 мин и кипятили в течение 20 мин. Иглы хранили в 3%-ном растворе парафина в эфире. При необходимости заточки иглы это производили до мойки [1].

В 1940-х годах заготовка донорской крови являлась врачебной процедурой, приравненной к хирургической операции. Для обеспечения стерильности при заготовке донорской крови отделение консервирования крови делили на подготовительный блок, где обрабатывали и монтировали аппаратуру для крови, и операционный блок. Последний должен был быть изолированным от других отделений и состоял из операционных для взятия крови у доноров и для заготовки плазмы, а также из отдельной операционной для розлива стерильных консервирующих растворов. За час до начала работы осуществлялась «влажная обработка стен и полов горячим 0,5%-ным раствором соды и аммиака, а через 3 ч работы — увлажнение теплой водой с добавлением антисептических растворов (3 % лизола, 1 % хлорамина). В боксе воздух дополнительно увлажняли опариванием [4]). В операционных, стены и потолки должны были быть окрашены масляной краской, а полы покрыты линолеумом или плитками.

Донацию проводили в асептических условиях операционной. Кровь заготавливали в стеклянные емкости (банки или ампулы, а иногда в любые прозрачные стеклянные сосуды [6]) (рис. 2), так называемый «закрытый метод заготовки крови» [4]. Перед входом в операционную у донора проверяли группу крови по стандартным сывороткам; донор предварительно снимал обувь, надевал маску, закрывающую лицо и голову, матерчатые чулки на ноги, стерильный халат, а медперсонал — еще и стерильные резиновые перчатки (рис. 3) [3]. А.А. Багдасаров и П.Л. Сельцовский так описывали подготовку донора к взятию крови: «Рука донора подготавливается следующим образом:

на середину плеча накладывается жгут с таким расчетом, чтобы полностью был сохранен пульс на лучевой артерии и не было цианоза. Кожа локтевого сгиба протирается последовательно бензином и спиртом, закрывается стерильным бельем. Интрадермально делается анестезия 0,5%-ным раствором новокаина без адреналина. После этого врач пунктирует вену и по получению хорошей непрерывной струи присоединяет к игле канюлю» [1]. Кровь должна была поступать в банку непрерывной струей (при поступлении крови каплями процедуру прекращали) при постоянном помешивании банки [3]. В среднем, за одну процедуру у первичных доноров брали не более 200 мл, а у повторных доноров — 400–500 мл крови [2]. Банку наполняли кровью так, чтобы при закрытии стерильной пробкой не было просачивания крови между пробкой и горлышком. Правила укупорки различались в зависимости от банки: «пробки в стандартных банках обязательно заливаются расплавленным парафином или воском и затем плотно забинтовываются. В других сосудах пробки закрываются стерильной марлей

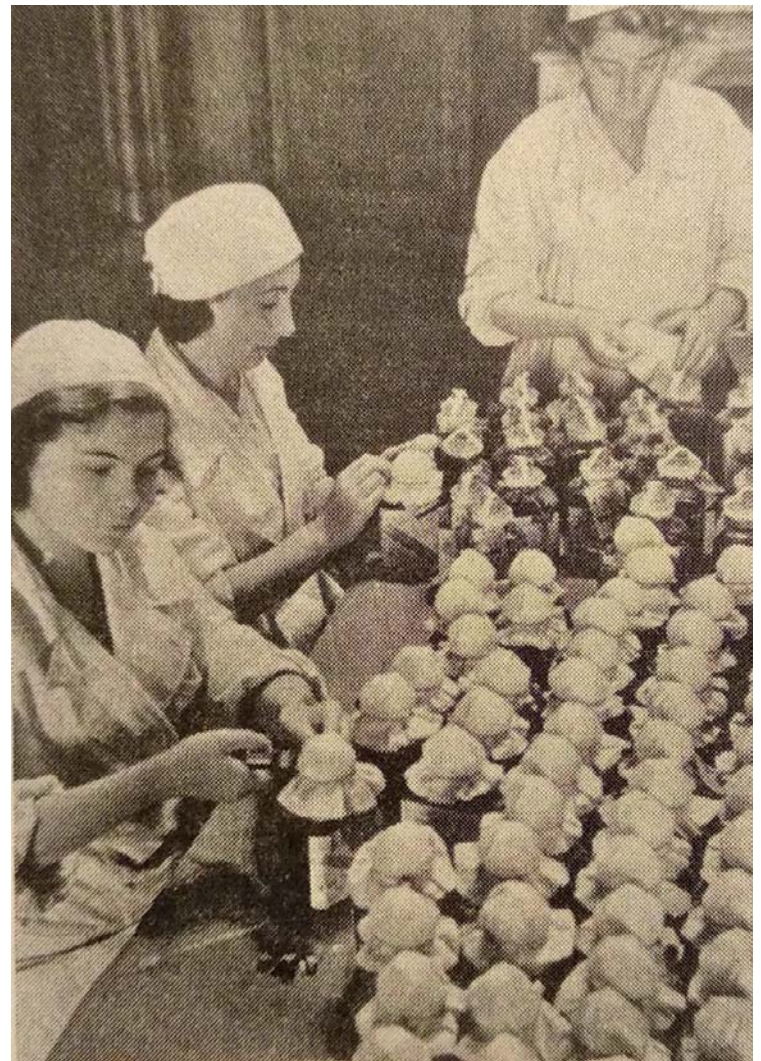


Рисунок 2. Сотрудники Института переливания крови за упаковкой крови для отправки на фронт. Москва, 1942 г. [7]

Figure 2. Workers of the Institute of Blood Transfusion pack blood to be sent to the front lines. Moscow, 1942 [7]



Рисунок 3. Заготовка крови. Медсестра Щукина Л.М. и врач Струкова Е.И., Ленинградский институт переливания крови [8]
Figure 3. Blood collection. Nurse Schukina L.M. and physician Strukova E.I., Leningrad Institute of Blood Transfusion [8]

и вощанкой. После укупорки сосуда на его горлышко накладывается пломба» [3].

Заготовка консервированной крови, кроме подготовки аппаратуры и растворов, а также непосредственного взятия крови, включала этапы паспортизации, хранения и транспортировки. Консервированную кровь заготавливали в стеклянные банки или специальные ампулы [1]. Паспортизации предавали особое значение. «Паспортизация консервированной крови должна проводиться чрезвычайно тщательно. На доноров, назначаемых на кровоизвлечение, составляется наряд, в котором доноры располагаются по групповой принадлежности, т. е. вначале группа О(І), затем А(ІІ) и т. д. ... В операционной донор предъявляет свое донорское удостоверение с фотокарточкой... Донора не отпускают из операционной до тех пор, пока на банку с кровью не будет наклеена этикетка [на которой указывали число, месяц и год заготовки, группу крови, порядковый номер, количество крови и стабилизатора, фамилии донора и врача взявшего кровь [3]] и на горлышко не навешен ярлык с указанием номера банки и группы крови, причем данные в этикетке и на ярлыке, сверяются с данными, получаемыми при опросе донора; все это производится

в присутствии врача, бравшего кровь. До навешивания ярлыка предварительно проверяется групповая принадлежность донора. Не разрешается: проведение паспортизации в отсутствии врача; взятие крови у нового донора до окончания паспортизации крови, взятый у предыдущего; взятие крови одновременно у двух доноров разноименных групп...» [1]. В операционной дополнительно заполняли журнал, в который вносили те же данные, что и на этикетку [3]. Учитывая, что станции переливания крови и донорские пункты в годы Великой Отечественной войны работали без выходных и праздников, а ежедневно приходили до нескольких тысяч доноров, то можно представить каких усилий стоила эта работа [9].

Для получения плазмы, кровь набирали, как для консервации, и отстаивали 1–2 дня: жидкая часть — «отстой» — являлась плазмой. Сыворотку готовили следующим способом: «в длинный круглый сосуд типа цилиндра набирается кровь, на следующий день необходимо кровь обвести по стенке сосуда стеклянной палочкой, через 2–3 дня отсосать» (для чего рекомендовалось применять аппарат для прямого переливания крови). Все манипуляции с плазмой и сывороткой производили в стерильных условиях [1].

В 1939 г. в ЦИПК разработали способ высушивания плазмы и сыворотки в вакууме, что дало возможность их легко транспортировать и хранить даже при комнатной температуре. При разведении раствором глюкозы они не уступали при клиническом применении нативной плазме [4].

20 января 1942 г. приказом Наркомздрава СССР № 35 была утверждена «Временная инструкция по замораживанию, хранению, транспортировке и употреблению замороженной и оттаянной плазмы крови в лечебных учреждениях» по методу Р.Б. Давыдова (плазму замораживали и хранили при температуре ниже -15°C) [10]. Срок хранения сыворотки и плазмы — до 2 лет.

Для получения дефибринированной крови в высокий сосуд круглой формы набирали кровь, которую помешивали Т-образной стеклянной палочкой во время и в течение 15 мин после донации. Ожидали еще 1 час до окончания процесса дефибринирования, затем кровь фильтровали. Заготовка таким способом не предполагала использования стабилизатора. Хранили полученную дефибринированную кровь при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$ 10–12 дней [1].

В целях экономии донорской крови для использования ее при лечении раненных на фронтах, в эвакогоспиталях и гражданской сети в ряде случаев использовалась «утильная» кровь (кровь, полученная от кровопусканий, например от гипертоников, трупная и плацентарная кровь) [11]. Это свидетельствовало о бережном отношении советских медиков к крови как к ресурсу [12].

Трупную кровь забирали из внутренней яремной вены внезапно погибших лиц (лучше в течение первых 6 ч после смерти), не имевших противопоказаний как доноры крови, а также признаков окоченения, утопления, гнилостных изменений, обширных внешних повреждений и гнойничковых заболеваний кожи [1]. Срок хранения при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$ составлял до 45 дней. Несомненным преимуществом являлось получение большого количества крови от одного трупа (до 4 л) и хранение такой крови без антикоагулянта [2, 12]. Труп придавалось положение Тренделенбурга, кровь извлекали из внутренней яремной вены путем введения канюли по направлению к сердцу. После извлечения крови обязательно проводили реакцию Вассермана и вскрытие трупа [1].

Пуповинную и плацентарную кровь заготавливали в емкости по 150–200 мл. После рождения плода пуповина перерезалась между двумя зажимами Кохера, наложенными на расстоянии 10 см от ребенка. Маточный конец пуповины под зажимом обрабатывался спиртом и йодом, пуповина прокалывалась иглой. Пуповинную и плацентарную кровь не брали у двоен из пуповины плода, родившегося первым, и у лиц, имевших противопоказания, аналогичные противопоказаниям для доноров крови. Вместе с основной емкостью наби-

рали до 5 мл крови в пробирку для лабораторных исследований (реакция Вассермана, групповая принадлежность) [1, 2].

В годы Великой Отечественной войны с целью полезного использования эритроцитов, которые оставались после отделения плазмы, проводили, и не безуспешно, исследования по консервированию эритроцитной массы [4].

Транспортировка и хранение крови

В условиях военного времени грузы, в том числе донорскую кровь, к «потребителям» доставляли различными способами, от которых зависел срок ее хранения. Консервированную кровь хранили при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$: при переноске и в авиатранспорте — до 20 дней, по грунту и железной дороге — до 15 дней. В ряде случаев удавалось продлить срок хранения до 30–35 дней [2, 13]. Однако рекомендовалось ограничиваться сроком хранения в 15 дней, а кровь, заготовленную с использованием только цитрата, использовать в течение 10 дней. Транспортировка крови производилась в специальных изотермических ящиках, температура в которых должна была быть $+2-10^{\circ}\text{C}$. Летом температура в ящиках поддерживалась при помощи льда или банками с охлаждающими смесями. Зимой те же банки наполняли водой, нагретой до 50°C . При температуре воздуха $+1-10^{\circ}\text{C}$ кровь разрешалось транспортировать без специальной упаковки [1, 3]. Консервированная донорская кровь являлась «срочным медицинским грузом» и доставлялась из различных частей страны к линии фронта самолетами «Особой авиагруппы связи» Гражданского воздушного флота [14, 15]. Кровь рекомендовалось хранить и транспортировать в ампулах и строго вертикально во избежание «вспенивания» [4]. В целом, за годы войны донорская кровь перевозилась «на самолете, в поезде, гужевым транспортом, на пароходе, в подводной лодке, сбрасывалась с парашютом» [16]. На фронтах при отсутствии холодильного оборудования кровь хранили в проветриваемых комнатах зимой, в ящиках со льдом летом или даже в погребах, ямах или колодцах, в ведре или ящике, опущенном до уровня воды [3]. Успешно была испытана упаковка донорской крови для сбрасывания ее без парашюта: «стандартные банки с кровью тщательно обертывались ватой, затем соломой, хорошо упаковывались в корзинки, изготовленные из прутьев ивы, погружались на санитарные самолеты и сбрасывались с них в условленном месте (бой банок был небольшим)» [4]. На ампулу для предотвращения сотрясения при транспортировке надевали два кольца из старой резиновой трубки, после чего ампулу заворачивали в один слой лигнина или ваты и помещали в ящик [1]. Паспортизация, хранение и другие осуществлялись по правилам для консервированной крови [1, 2].

Литература

1. Багдасаров А.А., Сельцовский П.Л. Краткий справочник по переливанию крови. М. — Л.: Медгиз; 1941.
2. Шамов В.Н., Филатов А.Н. Руководство по переливанию крови. М. — Л.: Медгиз; 1940.
3. Филатов А.Н., Кухарчик В.В. Памятка по переливанию крови. Практическое пособие для врачей и медицинских сестер. Л.: Медгиз; 1941.
4. Багдасаров А.А. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Общие вопросы военно-полевой хирургии (сепсис, инородные тела, кровотечение, переливание крови, шок, обезболивание). Заготовка консервированной крови. М.: Медгиз; 1955: Т. 3.
5. Багдасаров А.А. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Общие вопросы военно-полевой хирургии (сепсис, инородные тела, кровотечение, переливание крови, шок, обезболивание). Исторические данные о переливании крови. М.: Медгиз; 1955: Т. 3.
6. Фабрика жизни: Ленинградский институт переливания крови в годы блокады. Культура Петербурга. https://vk.com/wall-16964914_2431ст.
7. Завалищенко Л.И., Гусев П.И., Ковалев П.П., Леонченко В.Д., Яковлев Н.А. (сост.) Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны, 1941–1945. Сборник документов и материалов. Под ред. М.И. Барсукова, Д.Д. Кувшинского. М.: Медицина; 1977.
8. Струнников С.Н. Кровь берут медсестра Щукина Л.М. и врач Струкова Е.И. [Изоматериал]: [Фотография]. : фотопечать; 9,2 × 14 см. (Институт переливания крови). IZO Ф2/2.1-438. М.: РГБ.
9. Солдатенков В.Е., Четкин А.В. Донорство крови в блокадном Ленинграде. Трансфузиология. 2014; 15(1): 15–23.
10. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Фонд Р8009. Опись 1. Дело 424. Л. 59.
11. Медицинский работник. 1941; 25 июня: 51 (378).
12. Михель Д.В. Переливание крови: Советская Россия и Запад (1918–1941). Отечественные записки. 2006; 1: 157–74.
13. Филатов А.Н. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Общие вопросы военно-полевой хирургии (сепсис, инородные тела, кровотечение, переливание крови, шок, обезболивание). Переливание крови во время Великой Отечественной войны. М.: Медгиз; 1955: Т. 3.
14. ГАРФ. Фонд 8009. Опись 1. Дело 424. Л. 371.
15. ГАРФ. Фонд 482. Опись 47. Дело 660. Л. 3.
16. Радужкевич В. Донорство в дни войны. Новосибирск: ОГИЗ-Новосибгиз; 1941.

Информация об авторах

Камельских Денис Владимирович^{*}, трансфузиолог отделения переливания крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; соискатель ученой степени, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,
e-mail: kamelskih@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1118-6969>

References

1. Bagdasarov A.A., Seltsovsky P.L. Brief reference book on blood transfusion. Moscow — Leningrad: Medgiz; 1941. (In Russian).
2. Shamov V.N., Filatov A.N. Guidelines for blood transfusion. Moscow — Leningrad: Medgiz; 1940. (In Russian).
3. Filatov A.N., Kukharchik V.V. Memo on blood transfusion. A practical guide for doctors and nurses. Leningrad: Medgiz; 1941. (In Russian).
4. Bagdasarov A.A. The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. General issues of military field surgery (sepsis, foreign bodies, bleeding, blood transfusion, shock, anesthesia). Collection of canned blood. Moscow: Medgiz; 1955: Vol. 3. (In Russian).
5. Bagdasarov A.A. The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. General issues of military field surgery (sepsis, foreign bodies, bleeding, blood transfusion, shock, anesthesia). Collection of canned blood. Moscow: Medgiz; 1955: Vol. 3. (In Russian).
6. Factory of Life: Leningrad Institute of Blood Transfusion during the blockade. Culture of St. Petersburg. https://vk.com/wall-16964914_2431ст (In Russian).
7. Zavalishchenko L.I., Gusev P.I., Kovalev P.P., Leonchenko V.D., Yakovlev N.A. Health care during the Great Patriotic War, 1941–1945. Collection of documents and materials. Moscow: Medicine; 1977. (In Russian).
8. Strunnikov S.N. Blood is taken by the nurse Schukina L.M. and doctor Strukova E.I. [Izomaterial]: [Photo]. : photo printing; 9.2 × 14 cm. (Institute of Blood Transfusion). IZO Ф2/2.1-438. Moscow: RSL.
9. Soldatenkov V.E., Chechetkin A.V. Blood donation in besieged Leningrad. Transfuziologiya. 2014; 15(1): 15–23. (In Russian).
10. State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund R8009. Inventory 1. Case 424. L. 59. (In Russian).
11. Medical worker. 1941; June 25: 51 (378). (In Russian).
12. Mikhel D.V. Blood Transfusion: Soviet Russia and the West (1918–1941). Otechestvennye zapiski. 2006; 1: 157–74. (In Russian).
13. Filatov A.N. The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. General issues of military field surgery (sepsis, foreign bodies, bleeding, blood transfusion, shock, anesthesia). Blood transfusion during the Great Patriotic War. Moscow: Medgiz; 1955: Vol. 3. (In Russian).
14. SARF. Fund 8009. Inventory 1. Case 424. L. 371. (In Russian).
15. SARF. Fund 482. Inventory 47. Case 660. L. 3. (In Russian).
16. Radushkevich V. Donation during the war. Novosibirsk: OGIZ-Novosibgiz; 1941. (In Russian).

Information about the authors

Denis V. Kamelskih^{*}, Transfusiologist, Department of Blood Transfusion, National Medical Research Center for Hematology; Candidate for a scientific degree, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
e-mail: kamelskih@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1118-6969>

Серебряный Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,
e-mail: niiimramn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2328-2931>
Information about the authors

Roman S. Serebryany, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
e-mail: niiimramn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2328-2931>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.04.2022

Принята в печать: 20.03.2023

*** Corresponding author**

Received 25.04.2022

Accepted 20.03.2023



**ЛЮБИМОВА
ЛИДИЯ СЕМЕНОВНА**
11.08.1941 – 07.05.2023

Любимова Лидия Семеновна родилась в г. Волгограде и после возвращения из эвакуации постоянно проживала в Москве. В 1964 г. окончила лечебный факультет I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело» и была принята в ординатуру по специальности «Гематология» в Центральный Ордена Ленина Институт переливания крови МЗ СССР (ЦОЛИПК — ныне ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ), затем — в аспирантуру. С тех пор до 2012 г. она работала в отделении гематологии сначала младшим научным сотрудником, затем — старшим научным сотрудником, а после реорганизации — в отделении гемобластозов и трансплантации костного мозга ведущим научным сотрудником. Лидия Семеновна проработала в НМИЦ гематологии 48 лет. Она внесла неоценимый вклад в организацию, разработку и внедрение в клиническую практику интенсивных методов лечения и в первую очередь — трансплантации аллогенного и аутологичного костного мозга. Еще обучаясь в аспирантуре, Лидия Семеновна активно занималась применением трансплантационных методик и неоднократно являлась донором гемопоэтических клеток. Позднее Лидия Семеновна возглавила научно-исследовательские работы, посвященные трансплантации костного мозга, и была одним из первых гематологов в стране, успешно применившим трансплантацию аллогенного костного мозга больному острым лейкозом в условиях тотального облучения тела. После завершения обучения в аспирантуре в 1970 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1992 г. — на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Трансплантация костного мозга у больных острыми лейкозами и апластической анемией». При непосредственном участии Лидии Семеновны были подготовлены и изданы первые методические рекомендации «Трансплантация аллогенного костного мозга при острых лейкозах и апластической анемии», изданные в 1986 г.

Лидия Семеновна выполняла большую клиническую и консультативную работу, повседневно педагогическую и образовательную деятельность, обучала ординаторов, аспирантов, врачей из других городов страны выполнению трансплантации костного мозга, читала лекции, ежегодно участвовала в работе школы гематологов. Она воспитала множество учеников, под ее руководством защищено более 10 кандидатских диссертаций, ею опубликовано свыше 300 научных работ, главы в монографиях. Результаты работ неоднократно докладывались на отечественных и зарубежных конференциях, съездах, форумах. Лидия Семеновна была награждена значком «Отличник здравоохранения», званием «Заслуженный врач РФ», медалями «Ветеран труда» и «850-летию Москвы», почетной грамотой «За участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС», куда

она была направлена в мае 1986 г., Почетной грамотой АМН СССР «За плодотворный труд в развитии медицинской науки и здравоохранения». Лидия Семеновна была инициативным, эрудированным, высококвалифицированным гематологом, обладала чувством высокой ответственности, способностью к принятию самостоятельных решений. Пользовалась заслуженным авторитетом и уважением среди сотрудников.

Память о Лидии Семеновне сохранится в сердцах ее учеников, коллег, сотрудников НМИЦ гематологии!

ISSN 0234-5730



9 770234 573007