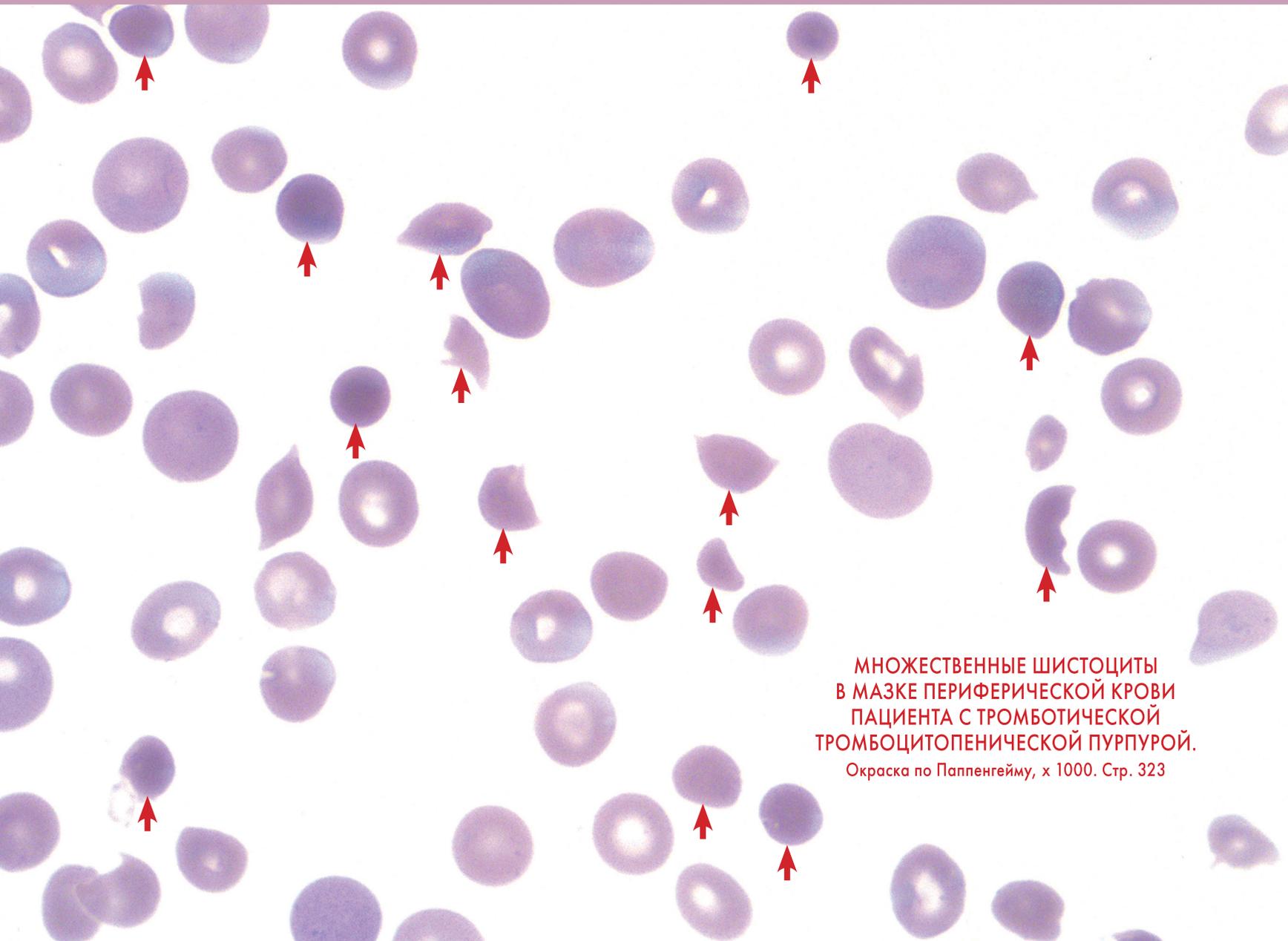


ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

68.3. 2023

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ШИСТОЦИТЫ
В МАЗКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
ПАЦИЕНТА С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ.

Окраска по Паппенгейму, x 1000. Стр. 323



IV КОНГРЕСС
ТРАНСФУЗИОЛОГОВ
РОССИИ



VII Конгресс
Гематологов
России

Глубокоуважаемые коллеги!

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
СОВЕТ НГО ПО ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

**проводят 11 – 13 апреля 2024 года в Москве
объединённые VII КОНГРЕСС ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ
и IV КОНГРЕСС ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ**

В Конгрессе примут участие ведущие российские и зарубежные ученые в области гематологии, трансфузиологии, трансплантации костного мозга, реаниматологии, клинической микробиологии, клинических и фундаментальных исследований, а также информационных инновационных проектов в области межрегионального сотрудничества и взаимодействия и других приоритетных направлений.

**Регистрация on-line на сайте НГО с 1 августа 2023 года до 1 апреля 2024 года.
Прием тезисов с 1 августа 2023 года до 30 ноября 2023 года.**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА:
ГОРОД МОСКВА, КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРА
МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
(АДРЕС: КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ. Д. 12)
ВСЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО КОНГРЕССУ БУДЕТ
РАЗМЕЩЕНА НА САЙТЕ НАЦИОНАЛЬНОГО
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (НГО) NPNGO.RU

Все зарегистрировавшиеся участники будут обеспечены материалами Конгресса. Участие не предусматривает регистрационных взносов. Программа секционных заседаний и постерная сессия будут формироваться на основе отбора лучших тезисов экспертным советом Конгресса.

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

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: 31.10.2023

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-ru.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. №3, 301–424

© Федеральное государственное бюджетное учре-
ждение «Национальный медицинский исследова-
тельский 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 паранеопластических 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, д.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 ФГАОУ ВО «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-Йорк, 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, иммунофенотипирования 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: hi@htjournal.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: 31.10.2023

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.3, 301-424

© 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. Sklifosovskiy 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, Boikin 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, Dr. 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. Garmeaeva, 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. Tsaurov, 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

308–316

Воронцова А. А., Карамова А. Э., Никоноров А. А.,
Вербенко Д. А., Козлова И. В., Никонорова Е. Р.,
Кубанов А. А.

**Влияние фототерапии на динамику экспрессии мРНК
цитокинов в пораженной коже больных грибвидным
микозом**

317–334

Галстян Г. М., Клебанова Е. Е., Мамлеева С. Ю.,
Гржимоловский А. В., Ковригина А. М., Двирнык В. Н.,
Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Меликян А. Л.

**Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура —
сложности и ошибки диагностики**

335–343

Колосков А. В., Дивакова Ю. В., Беляева Е. Л.,
Токарева И. П., Каралевич С. А., Чернова Е. В.,
Филиппова О. И., Авдеева Т. И.

**Сравнение количественных и качественных
характеристик системы «Р-селектин —
тромбоциты — фактор фон Виллебранда —
металлопротеаза ADAMTS13» у больных сепсисом,
идиопатической тромбоцитопенической пурпурой
и здоровых лиц**

344–362

Смолянинова А. К., Беляева А. В., Сидорова Ю. В.,
Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С.,
Королева Д. А., Гемджян Э. Г., Ковригина А. М.,
Судариков А. Б., Никулина Е. Е., Нестерова Е. С.,
Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

**Высокодозная химиотерапия с трансплантацией
аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
в первой линии терапии фолликулярной лимфомы**

363–372

Мартинков В. Н., Новик Д. К., Веялкин И. В., Силин А. Е.,
Искров И. А.

**Заболеваемость Ph-негативными хроническими
миелопролиферативными заболеваниями
в Республике Беларусь**

374–381

Силина Н. Н., Корсакова Н. Е., Головина О. Г.,
Матвиенко О. Ю., Тарковская Л. Р., Ефремова Е. В.,
Волошин С. В.

**Интегральные методы в оценке системы гемостаза
у больных Ph-негативными миелопролиферативными
новообразованиями**

382–389

Тихомиров Д. С., Старкова О. Г., Овчинникова Е. Н.,
Шайдурова К. В., Демидов В. П., Шишканов Д. В.,
Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

**Безопасность трансфузий компонентов донорской
крови, заготовленных от доноров, имеющих
антитела к SARS-CoV-2**

Original articles

Vorontsova A. A., Karamova A. E., Nikonorov A. A.,
Verbenko D. A., Kozlova I. V., Nikonorova E. R., Kubanov A. A.

**The effect of phototherapy on the dynamics of cytokine
mRNA expression in the affected skin of patients with
mycosis fungoides**

Galstyan G. M., Klebanova E. E., Mamleeva S. Yu.,
Grzhimolovskii A. V., Kovrigina A. M., Dvirnyk V. N.,
Bessmertnyy D. K., Fidarova Z. T., Melikyan A. L.

**Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic
thrombocytopenic purpura — diagnostic difficulties and
errors**

Koloskov A. V., Divakova Yu. V., Belyaeva E. L., Tokareva I. P.,
Karalевич S. A., Chernova E. V., Philippova O. I., Avdeeva T. I.

**Comparison of quantitative and qualitative characteristics
of the system “P-selectin — platelets — von Willebrand
factor — metalloprotease ADAMTS13” in patients
with sepsis, idiopathic thrombocytopenic purpura and
healthy individuals**

Smolyaninova A. K., Belyayeva A. V., Sidorova Yu. V.,
Gabeeva N. G., Tatarnikova S. A., Badmazhapova D. S.,
Koroleva D. A., Gemdzian E. G., Kovrigina A. M.,
Sудариков A. B., Niculina E. E., Nesterova E. S.,
Obukhova T. N., Zvonkov E. E.

**High-dose chemotherapy with transplantation of
autologous hematopoietic stem cells in the first line of
follicular lymphoma therapy**

Martinkov V. N., Novik D. K., Veyalkin I. V., Silin A. E., Iskrov I. A.

**The incidence of Ph-negative chronic myeloproliferative
neoplasms in Belarus**

Silina N. N., Korsakova N. E., Golovina O. G.,
Matvienko O. U., Tarkovskaya L. R., Efremova E. V.,
Voloshin V. V.

**Global tests in patients with Ph-negative myeloproliferative
neoplasms**

Tikhomirov D. S., Starkova O. G., Ovchinnikova E. N.,
Shaidurova K. V., Demidov V. P., Shishkanov D. V.,
Tupoleva T. A., Gaponova T. V.

**Safety of plasma-derived blood products transfusions
harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative
donors**

390–397 **Состояние системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести**
Матвиенко О. Ю., Головина О. Г.

Клинические наблюдения

398–409 Королева Д. А., Габеева Н. Г., Галстян Г. М., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Федорова С. Ю., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.
Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы

410–423 Сафиуллина С. И., Евтюгина Н. Г., Хисматуллин Р. Р., Кравцова О. А., Хабирова А. И., Андрианова И. А., Аминова А. Г., Пешкова А. Д., Литвинов Р. И.
Качественные изменения тромбоцитов при аномалии Мея-Хегглина

The state of hemostasis system in patients after mild coronavirus infection
Matvienko O.Yu. Golovina O.G.

Case Reports

Koroleva D. A., Gabeeva N. G., Galstyan G. M., Kovrigina A. M., Yatsyk G. A., Fedorova S. Yu., Mangasarova Ya. K., Zvonkov E. E.
Successful treatment of relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma with central nervous system involvement

Safiullina S. I., Evtugina N. G., Khismatullin R. R., Kravtsova O. A., Khabirova A. I., Andrianova I. A., Aminova A. G., Peshkova A. D., Litvinov R. I. **Qualitative platelet alterations in May — Hegglin anomaly**

ВЛИЯНИЕ ФОТОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ЭКСПРЕССИИ мРНК ЦИТОКИНОВ В ПОРАЖЕННОЙ КОЖЕ БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

Воронцова А.А.^{1,*}, Карамова А.Э.¹, Никоноров А.А.¹, Вербенко Д.А.¹, Козлова И.В.¹, Никонорова Е.Р.², Кубанов А.А.¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107076, Москва, Россия

² Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), 117216, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В патогенезе грибкового микоза (ГМ) играют роль цитокиновая среда и иммунная дисрегуляция. Влияние ультрафиолетового излучения на лимфопрлиферативный субстрат и патогенетические звенья при ГМ не изучено.

Цель: оценить влияние ультрафиолетового излучения спектра В с длиной волны 311 нм (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных ГМ.

Материалы и методы. Проведено сравнительное нерандомизированное исследование динамики экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже и эффективности фототерапии у 28 больных ГМ на ранних стадиях (IА–IIА), из которых 9 получали лечение УФВ-311 нм и 19 — ПУВА-терапию. Экспрессию мРНК генов интерлейкинов (ИЛ): ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22 определяли относительно эндогенного контроля *GAPDH* с использованием метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с детекцией в режиме реального времени. Оценку эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии проводили с использованием клинических индексов BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT.

Результаты. В группе УФВ-311 нм — mSWAT снизился в 3,71 раза ($p < 0,008$), BSA — в 3 раза ($p < 0,013$); в группе ПУВА — mSWAT в 3,47 раза ($p < 0,001$), а BSA в 2,19 раза ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в экспрессии исследуемых цитокинов в группе УФВ-311 нм не отмечено; при проведении ПУВА-терапии выявлено значимое повышение экспрессии ИЛ17F на 19% ($p = 0,003$) и ИЛ22 на 27% ($p = 0,021$). Корреляционный анализ выявил исходно слабую корреляцию ИЛ4 с ИЛ17А ($r = 0,43$, $p < 0,027$) и с ИЛ17F ($r = 0,43$, $p < 0,028$). Под действием фототерапии наблюдалось формирование цитокиновой сети в пораженной коже с высокой силой связи: ИЛ4 с ИЛ17А ($r = 0,73$, $p < 0,001$), с ИЛ17F ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и ИЛ22 ($r = 0,43$, $p < 0,024$); ИЛ17А с ИЛ17F ($r = 0,78$, $p < 0,001$); ИЛ22 с ИЛ17А ($r = 0,63$, $p < 0,001$) и ИЛ17F ($r = 0,66$, $p < 0,001$). В группе ПУВА-терапии выявлена отрицательная корреляция высокой силы ИЛ17А с mSWAT ($r = -0,79415$, $p = 0,010586$) и с BSA ($r = -0,75432$, $p = 0,018849$).

Заключение. Формирование положительных корреляционных взаимодействий между ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22 в пораженной коже больных ГМ под воздействием УФ-излучения может быть одним из механизмов реализации терапевтического эффекта фототерапии при ГМ.

Ключевые слова: грибковый микоз, цитокины, фототерапия, интерлейкины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Воронцова А.А., Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В., Никонорова Е.Р., Кубанов А.А. Влияние фототерапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных грибковым микозом. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):308–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-308-316>

THE EFFECT OF PHOTOTHERAPY ON THE DYNAMICS OF CYTOKINE mRNA EXPRESSION IN THE AFFECTED SKIN OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Vorontsova A.A.^{1,*}, Karamova A.E.¹, Nikonorov A.A.¹, Verbenko D.A.¹, Kozlova I.V.¹, Nikonorova E.R.², Kubanov A.A.¹

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, 107076, Moscow, Russian Federation

²All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), 117216, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The role of the cytokine environment and immune deregulation in the pathogenesis of mycosis fungoides is unquestionable. Despite the fact that one of the methods of therapy for the early stages of mycosis fungoides is phototherapy (PUVA, UVB-311 nm), the effect of ultraviolet radiation on the lymphoproliferative substrate and pathogenetic links in mycosis fungoides has not been fully studied.

Aim: to evaluate the effect of NB-UVB and PUVA therapy on the dynamics of cytokine mRNA expression in the affected skin of patients with mycosis fungoides.

Material and Methods. A comparative non-randomized study of the cytokine mRNA expression dynamics in the affected skin and of the effectiveness of phototherapy was carried out in 28 patients with early stage of mycosis fungoides. The *IL4*, *IL17A*, *IL17F*, and *IL22* mRNA expression was determined relative to the endogenous control GAPDH using the real-time reverse transcription PCR (RT-PCR). Evaluation of the effectiveness of NB-UVB and PUVA therapy was carried out using a BSA score (skin lesion area) and a modified severity-weighted assessment tool (mSWAT) score.

Results. The study included 28 patients with early stages (IA–IIA) of mycosis fungoides; 9 patients received NB-UVB and 19 received PUVA therapy. 3.71-fold decrease in mSWAT ($p < 0.008$), and 3-fold decrease in BSA scores ($p < 0.013$) were observed in the NB-UVB-treated group. In the PUVA-treated group 3.47- and 2.19-fold lower scores of mSWAT ($p < 0.001$) and BSA ($p < 0.001$) were found. There were no significant differences in the expression of the studied cytokines in the NB-UVB-treated group; however, a significant 19 and 72 % increase in *IL17F* ($p = 0.003$) and *IL22* ($p = 0.021$) was revealed after PUVA therapy. Correlation analysis has shown a weak correlation between *IL4* and *IL17A* ($r = 0.43$, $p < 0.027$), and *IL17F* ($r = 0.43$, $p < 0.028$) before the treatment. Under the influence of phototherapy, the formation of a cytokine network in the affected skin was observed: there were positive associations between *IL4* and *IL17A* ($r = 0.73$, $p < 0.001$), *IL17F* ($r = 0.7$, $p < 0.001$) and *IL22* ($r = 0.43$, $p < 0.024$); *IL17A* and *IL17F* ($r = 0.78$, $p < 0.001$); *IL22* and *IL17A* ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and *IL17F* ($r = 0.66$, $p < 0.001$). In the PUVA-treated group a high negative correlation between *IL17A* and mSWAT ($r = -0.79415$, $p = 0.010586$), BSA ($r = -0.75432$, $p = 0.018849$) were found.

Conclusion: The positive correlations between *IL4*, *IL17A*, *IL17F* and *IL22* in the affected skin of patients with mycosis fungoides may underlie the positive effect of phototherapy.

Keywords: mycosis fungoides, cytokines, phototherapy, interleukins

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Vorontsova A.A., Karamova A.E., Nikonorov A.A., Verbenko D.A., Kozlova I.V., Nikonorova E.R., Kubanov A.A. The effect of phototherapy on the dynamics of cytokine mRNA expression in the affected skin of patients with mycosis fungoides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(3):308–316 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-308-316>

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее частый представитель группы первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК), на долю которого приходится до 60% регистрируемых случаев ТКЛК. Клиническая картина ГМ вариативна и характеризуется полиморфизмом высыпаний. При классическом варианте развития заболевания наблюдается стадийность клинических проявлений от пятнистых очагов к инфильтративно-бляшечным очагам и затем — к опухолям [1]. Неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов в коже, а затем и в лимфатических узлах, крови и внутренних органах, лежащая в основе патогенеза ГМ, опосредуется за счет нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов регуляции, а также участия клеток микроокружения [2]. Цитокиновая среда, влияя на фенотип и функциональные свойства Т-клеток кожи [3], может определять прогноз заболевания. В частности, высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ)-4, ИЛ-17 на ранней стадии ГМ ассоциированы с быстрым прогрессом заболевания и снижением выживаемости [4]. При этом данные о роли ИЛ-17 в патогенезе ГМ противоречивы [5]. Показано, что в пораженной коже больных ГМ наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-22, но не ИЛ-17А и ИЛ-17F [6]. В то же время Т. Krejsgaard и соавт. [7], напротив, сообщили о повышенной экспрессии цитокинов ИЛ-17А и ИЛ-17F в пораженной коже при ГМ в сравнении с хроническими дерматозами и здоровыми лицами. Вместе с тем блокаторы пути ИЛ-17А, ИЛ-12/23 и ИЛ-23 могут вызывать прогрессию ГМ [8]. С. Schlapbach и соавт. [9] в результате проведенных исследований влияния цитокинов на развитие ТКЛК установили, что цитокины, продуцируемые Т-клетками, являются ведущими медиаторами формирования очагов поражения в коже. Фототерапия применяется для лечения ГМ с 70-х годов прошлого века и зарекомендовала себя как эффективный метод лечения больных ранними стадиями ГМ. Метод терапии, использующий прием фотосенсибилизаторов и облучение ультрафиолетовыми лучами спектра А (ПУВА-терапия) и облучение ультрафиолетовыми лучами спектра В длиной 311 нм (УФВ-311 нм), включен в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению больных ГМ [10, 11]. ПУВА-терапия и УФВ-311 нм обладают разными электромагнитными свойствами, что влияет на глубину проникновения излучения в кожу и оказываемое в ней воздействие. В целом как ПУВА-терапия, так и УФВ-311 нм оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, однако механизмы влияния различных спектров ультрафиолетового излучения на злокачественный лимфопролиферативный процесс, в том числе на цитокиновую среду, мало изучены [12–14]. Все это обосновывает необходимость

исследования экспрессии цитокинов и ее динамику при проведении терапии больным ГМ, а также взаимосвязи изменений в цитокиновом профиле с эффективностью лечения, в том числе с использованием различных методов фототерапии.

Целью данной работы являлось оценить влияние УФВ-311 нм и ПУВА-терапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных ГМ.

Материалы и методы

Сравнительное нерандомизированное исследование взаимосвязи динамики экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже с эффективностью применения фототерапии у больных ГМ проводили на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями включения больных были возраст старше 18 лет и наличие установленного диагноза ГМ на ранних стадиях (IВ–IIА) заболевания. На момент включения в исследование больные не должны были получать системную иммуномодулирующую и/или иммуносупрессивную терапию. Исследование проведено в период с 2020 по 2022 гг. В исследование включены 28 больных (13 мужчин и 15 женщин): 14 (50%) больных на стадии IВ, 14 (50%) больных — IIА. Возраст больных варьировал от 28 до 74 лет (в среднем 58,2 года). Больные были распределены в две группы терапии: 9 получали лечение УФВ-311 нм (3 мужчин и 6 женщин; 6 (66,7%) больных на стадии IВ, 3 (33,3%) — на стадии IIА), 19 — ПУВА-терапию (7 мужчин и 12 женщин; 8 (42,1%) больных на стадии IВ, 11 (57,9%) — на стадии IIА).

Метод УФВ-311 нм основан на использовании узкого спектрального диапазона средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 310–315 нм и максимумом эмиссии 311 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовали ультрафиолетовую кабину «UV 7002 К», укомплектованную лампами для узкополосной средневолновой фототерапии. На основании определения фототипа кожи назначали начальную дозу облучения, которая составляет 0,1–0,2 Дж/см². Процедуры проводились 4 раза в неделю, повышая последующие разовые дозы (каждую 1–2 процедуры) на 0,1 Дж/см².

Метод ПУВА-терапии основан на сочетанном воздействии на кожу псораленовых фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–400 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовали ультрафиолетовую кабину «UV 7002 К», укомплектованную лампами для ПУВА-терапии. В качестве фотосенсибилизатора применяли перорально препарат «Амми большой плодов фурукумарины» в таблетках

по 20 мг в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения. Начальная доза УФА назначалась в зависимости от фототипа кожи и составляла 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую вторую процедуру на 10–30%, или на 0,25–1,0 Дж/см².

Клиническую оценку эффективности терапии проводили для общей группы фототерапии и для каждого метода (ПУВА-терапия и УФВ-311 нм) отдельно при помощи индексов BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT. Более подробно оценка эффективности лечения изложена ранее в публикации результатов сравнительной эффективности различных методов фототерапии в лечении больных ГМ [15].

Материалом для исследования явились образцы биоптатов пораженной кожи 28 больных ГМ. Масса биоптата составляла 20–30 мг. После получения биоптата кожи сразу же помещали в стерильную пробирку, заполненную реагентом для предотвращения деградации РНК «AllProtect Tissue Reagent» (QIAGEN, Германия). Непосредственно перед выделением тотальной РНК проводили взвешивание и гомогенизацию биообразца на приборе «TissueLyser II» (QIAGEN, Германия) в режиме 4 мин при 30 Гц/мин. Для выделения тотальной РНК использовали набор для выделения РНК «miRNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия) согласно инструкции к набору. В полученных пробах измеряли концентрацию РНК, а также соотношение оптической плотности раствора РНК, измеренной при 280, 260 и 230 нм на спектрофотометре в режиме работы с РНК (NanoVue, фирма «General Electric», США).

Показатели экспрессии мРНК генов *ИЛ-4*, *ИЛ-17А*, *ИЛ-17F*, *ИЛ-22* определяли как разницу величины пороговых циклов эндогенного контроля GAPDH и исследуемого гена с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией с детекцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Выделение общей РНК из кожных биоптатов, обработанных консервирующим буфером для нуклеиновых кислот (ООО «Биолабмикс», Россия), проводили после гомогенизации на приборе «Tissue Lyser II» (QIAGEN, Германия) с использованием набора «RNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР проводили одновременно с обратной транскрипцией с использованием реакционной смеси ОТ-ПЦР-РВ (ООО «Биолабмикс», Россия), а также наборов для анализа экспрессии генов, разработанных ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Реакции проводили в объеме 25 мкл в стандартных 96-луночных планшетах в амплификаторе «StepOne 5» (Applied Biosystems, США). Температурный профиль реакции: 45 °С — 20 минут, 95 °С — 5 минут, затем 40 циклов 95 °С — 15 секунд,

60 °С — 1 минута. Учет и анализ результатов осуществляли при помощи программного обеспечения к амплификатору «Quant Studio Design & Analysis Software v.5.0» (ThermoFisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя.

Статистический анализ. Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio (версия 4.2.2) и языка программирования R (версия 1.3.1056). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проверку распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Перед сравнением данных и корреляционным анализом проводили центрирование и шкалирование данных, а также трансформацию Бокса — Кокса для приведения данных к нормальному распределению при помощи функции «preProcess» пакета «caret». Корреляционный анализ проведен по методу Пирсона. При нормальном распределении данных сравнение групп проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента; при распределении, не соответствующем гауссовому, использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения и медиан и межквартильного интервала (Ме [МКИ]). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Общий ответ на терапию в общей группе фототерапии составил 78,6% (частичная ремиссия 18 и полная ремиссия 4), в 21,4% наблюдалась стабилизация заболевания (6); индекс mSWAT снижался в 3,49 раза ($p < 0,001$), BSA в 2,62 раза ($p < 0,001$). В группе лечения УФВ-311 нм общий ответ наблюдался в 88,9% (полная ремиссия — у 2 (22,2%) больных, частичная ремиссия — у 6 (66,7%)), недостаточный — у 1 (11,1%); общий ответ в группе ПУВА-терапии составил 73,6% (полная ремиссия — у 2 (10,5%), частичная ремиссия — у 12 (63,1%) больных, недостаточный — у 5 (26,4%) больных. Значимых различий в показателях клинических индексов (mSWAT и BSA) между группами терапии как до, так и после лечения не наблюдали (табл. 1). В группе УФВ-311 нм mSWAT снизился в 3,71 раза ($p < 0,008$), а BSA — в 3 раза ($p < 0,013$); в группе ПУВА-терапии mSWAT снизился в 3,47 раза ($p < 0,001$), а BSA — в 2,19 раза ($p < 0,001$).

Эффективность УФВ-311 нм и ПУВА-терапии наблюдали у больных с очагами различного типа: пятнистыми, фолликулотропными, инфильтративно-бляшечными (рис. 1, 2).

При исследовании экспрессии мРНК генов цитокинов (*ИЛ4*, *ИЛ17А*, *ИЛ17F*, *ИЛ22*) не выявили различий между показателями до и после терапии в общей группе. При разделении больных по виду фототерапии в группе УФВ-311 нм различий в экспрессии мРНК исследуемых цитокинов до и после лечения также не наблюдали, а в группе PUVA-терапии отмечено

Таблица 1. Клинические индексы оценки тяжести состояния больных ГМ, получавших лечение УФВ-311 нм и ПУВА-терапию
Table 1. Clinical disease severity indices for assessing the severity of patients with mycosis fungoides receiving NB-UVB and PUVA therapy

Показатели/Parameters	УФВ-311 нм/NB-UVB (n = 9)		ПУВА-терапия/PUVA (n = 19)	
Количество процедур Number of procedures	31,3 ± 9,2 (от 13 до 40)/(from 13 to 40)		31,1 ± 9,4 (от 16 до 40)/(from 16 to 40)	
Стадия лечения Treatment stage	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
mSWAT	26,0 (17,5–44,1)	7,0 (5,6–10,5)*	26,0 (16,9–56,8)	7,5 (3,55–18,75)*
BSA	21,0 (12,5–35,0)	7,0 (4,5–10,3)*	16,4 (11,0–36,0)	7,5 (2,9–12,5)*

Примечание: * различия между значениями до лечения и после лечения достоверны, $p < 0,05$; данные представлены (за исключением «количество процедур») в виде Me (МКИ).

Note: * significant difference between parameters before and after treatment, $p < 0.05$; data are presented (excluding "number of procedures") as Me (IQR).

Таблица 2. Корреляционные взаимодействия между экспрессией генов изучаемых цитокинов и клиническими индексами у больных ГМ до и после терапии

Table 2. Correlation interactions between gene expression of the studied cytokines and clinical disease severity indices (mSWAT, BSA) in patients with mycosis fungoides before and after phototherapy

До лечения/Before treatment (n = 28)						
	mSWAT	BSA	ИЛ4/IL4	ИЛ17А/IL17А	ИЛ17F/IL17F	ИЛ22/IL22
mSWAT	1	0,975*	-0,325	-0,107	-0,370	-0,220
BSA	0,975*	1	-0,284	-0,184	-0,345	-0,205
ИЛ4/IL4	0,325	-0,284	1	0,432*	0,430*	0,262
ИЛ17А/IL17А	-0,107	-0,184	0,432*	1	0,254	0,122
ИЛ17F/IL17F	-0,370	-0,345	0,430*	0,254	1	0,275
ИЛ22/IL22	-0,220	-0,205	0,262	0,122	0,275	1
После лечения/After treatment (n = 28)						
	mSWAT	BSA	ИЛ4/IL4	ИЛ17А/IL17А	ИЛ17F/IL17F	ИЛ22/IL22
mSWAT	1	0,988*	-0,004	-0,165	-0,030	-0,325
BSA	0,988*	1	0,001	-0,116	-0,010	-0,326
ИЛ4/IL4	-0,004	0,001	1	0,730*	0,703*	0,432*
ИЛ17А/IL17А	-0,165	-0,116	0,730*	1	0,781*	0,630*
ИЛ17F/IL17F	-0,030	-0,010	0,703*	0,781*	1	0,658*
ИЛ22/IL22	-0,325	-0,326	0,432*	0,630*	0,658*	1

Примечание: * $p < 0,05$.

Note: * $p < 0.05$.

статистически значимое повышение после лечения экспрессии мРНК *ИЛ17F* на 19% ($p = 0,003$): с 14,3 (12,5–15,8) до 17,0 (15,2–18,0) и *ИЛ22* на 27% ($p = 0,021$): с $9,61 \pm 2,64$ до $12,22 \pm 3,85$.

При корреляционном анализе в общей группе фототерапии (табл. 2) выявили исходно слабую степень корреляции в биоптатах кожи экспрессии генов *ИЛ4* с *ИЛ17А* ($r = 0,43$, $p < 0,027$) и с *ИЛ17F* ($r = 0,43$, $p < 0,028$). Фототерапия сопровождалась формированием цитокиновой сети в биоптатах пораженной кожи с высокой силой межцитокиновых связей: *ИЛ4* с *ИЛ17А* ($r = 0,73$, $p < 0,001$), с *ИЛ17F* ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и *ИЛ22* ($r = 0,43$, $p < 0,024$); *ИЛ17А* с *ИЛ17F* ($r = 0,78$, $p < 0,001$); *ИЛ22* с *ИЛ17А* ($r = 0,63$, $p < 0,001$) и *ИЛ17F* ($r = 0,66$, $p < 0,001$).

В группе УФВ-311 нм не обнаружили корреляции между значениями клинических индексов и экспрессии генов исследуемых цитокинов, но выявили корреляции между экспрессией генов *ИЛ4* и *ИЛ17А*, *ИЛ4* и *ИЛ17F*, *ИЛ17А* и *ИЛ17F* (рис. 3).

В группе ПУВА-терапии имелась отрицательная корреляция высокой силы между экспрессией гена *ИЛ17А* и клиническими индексами mSWAT и с BSA (рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило вовлеченность цитокинов ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22 в патогенез ГМ. При этом их вклад в патогенез данного заболевания различен: сообщалось о значительном повышении экспрессии мРНК *ИЛ-22*, *ИЛ-4* в пораженной коже при ТКЛК [6]. Более того, снижение экспрессии мРНК *ИЛ-22* (повышенная экспрессия мРНК *ИЛ22* наблюдалась на ранних стадиях ГМ, т.е. в пятнистых и инфильтративно-бляшечных очагах поражения) — было сопряжено с прогрессией заболевания и трансформацией очагов поражения в опухоли [16]. С этой точки зрения выявленное в настоящем исследовании повышение экспрессии гена *ИЛ-22* после ПУВА-



Рисунок 1. Клиническая эффективность применения УФВ-311 нм у больных с преимущественно с пятнистыми высыпаниями (а) и с инфильтративно-бляшечными очагами (б)
Figure 1. Clinical picture of patient with patch stage mycosis fungoides (a) and plaque stage mycosis fungoides (b) before and after treatment of UVB-NB



Рисунок 2. Клиническая эффективность применения ПУВА-терапии у больного преимущественно с фолликулотропными очагами (а) и у больного с инфильтративно-бляшечными очагами (б)
Figure 2. Clinical picture of patient with folliculotropic mycosis fungoides (a) and plaque stage mycosis fungoides before and after PUVA treatment (b)

терапии оказывает позитивное влияние, препятствуя прогрессии заболевания.

Обращает на себя внимание и обнаруженная в данном исследовании отрицательная корреляция mSWAT после фототерапии с экспрессией гена *ИЛ17А*, что позволяет рассматривать данный цитокин как прогностически благоприятный, учитывая, что низкая экспрессия генов *ИЛ17А* и *ИЛ17F* при ГМ может быть связана с нарушением иммунного надзора и способствовать онкогенезу [17], а применение в терапии блокаторов пути интерлейкина-17А может вызывать прогрессию ГМ [8]. Более того, относительно низкая экспрессия *ИЛ-17* может объяснить отсутствие нейтрофильной

инфильтрации в опухолях, что является причиной частого возникновения бактериальных инфекций в коже при ТКЛК [6].

Поскольку ТКЛК происходят из Т-клеток, которые играют жизненно важную роль в противоопухолевом ответе, воздействия, позволяющие реализовать реверсирование иммунологических механизмов, ведущих к злокачественной лимфопролиферации, представляются весьма перспективными [18]. В связи с чем важным результатом данного исследования является выявленное формирование под влиянием фототерапии цитокиновой сети в пораженной коже больных ГМ. Установленный эффект фототерапии в виде

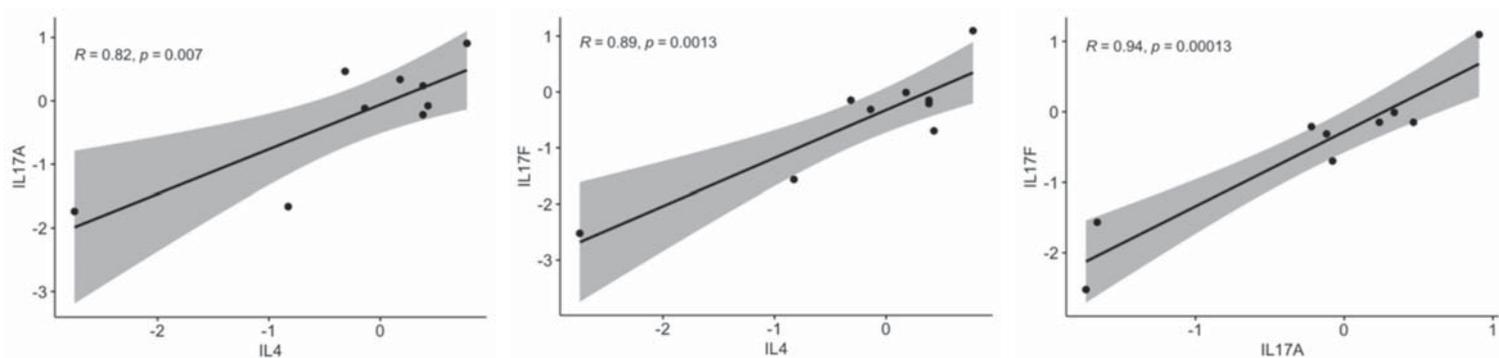


Рисунок 3. Корреляционные взаимодействия между экспрессией генов исследуемыми цитокинами в биоптате пораженной кожи больных ГМ при лечении УФВ-311 нм
Figure 3. Correlation interactions between gene expression of the studied cytokines in the affected skin of patients with mycosis fungoides after treatment of UVB-NB

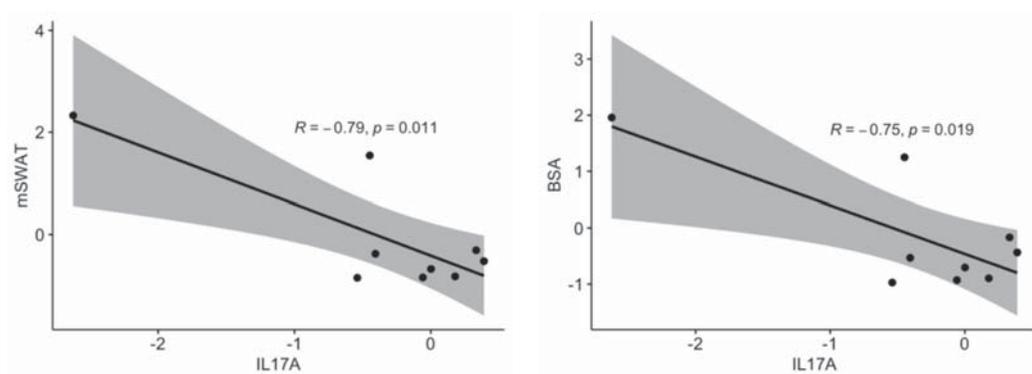


Рисунок 4. Корреляционные взаимодействия между клиническими индексами тяжести заболевания (mSWAT, BSA) и экспрессией гена ИЛ17А в пораженной коже больных ГМ под воздействием ПУВА-терапии
Figure 4. Correlation interactions between clinical disease severity indices (mSWAT, BSA) and gene expression of IL17A in affected skin of patients with mycosis fungoides after treatment of PUVA

формирования в коже кластера цитокинов с высокой силой межцитокиновой корреляции, скорее всего, и является тем воздействием, которое обеспечивает «реверсирование иммунологических механизмов», нормализующих функцию Т-клеток и, соответственно, обеспечивающих позитивный эффект фототерапии.

Механизмы, лежащие в основе цитокиновой нормализации функции Т-клеток под влиянием фототерапии

у больных ГМ, требуют дальнейшего изучения и проведения исследований в выборках большего размера. Однако формирование крупных выборок и распределение больных по сопоставимым группам — сложная задача, являющаяся существенным ограничением в проведении подобных исследований, посвященных ГМ, ввиду орфанности патологии и выраженной гетерогенности клинических проявлений.

Литература

1. de Masson A., O'Malley J.T., Elco C.P., et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* 2018; 10(440): eaar5894. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar5894.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 205.e1–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
3. Kienzl P., Polacek R., Reithofer M., et al. The cytokine environment influence on human skin-derived T cells. *FASEB J.* 2019; 33(5): 6514–25. DOI: 10.1096/fj.201801416R.
4. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11): 1431–5. DOI: 10.1111/jdv.12299.
5. Yoo J., Shah F., Velangi S., et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(4): 414–7. DOI: 10.1111/ced.13777.

References

1. de Masson A., O'Malley J.T., Elco C.P., et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* 2018; 10(440): eaar5894. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar5894.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 205.e1–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
3. Kienzl P., Polacek R., Reithofer M., et al. The cytokine environment influence on human skin-derived T cells. *FASEB J.* 2019; 33(5): 6514–25. DOI: 10.1096/fj.201801416R.
4. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11): 1431–5. DOI: 10.1111/jdv.12299.
5. Yoo J., Shah F., Velangi S., et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(4): 414–7. DOI: 10.1111/ced.13777.

6. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., et al. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7529–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.
7. Krejsgaard T., Litvinov I.V., Wang Y., et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2013; 122(6): 943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889.
8. Amitay-Laish I., Guenova E., Ortiz-Romero P.L., et al. The Course of Mycosis Fungoides under Cytokine Pathway Blockers: A Multicentre Analysis of Real-life Clinical Data. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(16): adv00277. Published 2020 Sep 30. DOI: 10.2340/00015555-3642.
9. Schlapbach C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin. *Blood.* 2023; 141(2): 127–8. DOI: 10.1182/blood.2022018390.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибовидного микоза. Доступно на https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1
11. Trautinger F., Knobler R., Willemze R., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006; 42(8): 1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025.
12. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R., et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996; 107(2): 235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
13. Aufiero B.M., Talwar H., Young C., et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006; 82(2): 132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
14. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999; 140(6): 995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
15. Карамова А.Э., Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96(5): 24–30. DOI: 10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30.
16. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M., et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005; 174(6): 3695–702. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3695.
17. Papathelemi D., Patsatsi A., Papanastassiou D., et al. Protein and mRNA Expression Levels of Interleukin-17A, -17F and -22 in Blood and Skin Samples of Patients with Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(18): adv00326. DOI: 10.2340/00015555-3688.
18. Bobrowicz M., Fassnacht C., Ignatova D., et al. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(10): 733–45. DOI: 10.1159/000509281.
6. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., et al. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7529–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.
7. Krejsgaard T., Litvinov I.V., Wang Y., et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2013; 122(6): 943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889.
8. Amitay-Laish I., Guenova E., Ortiz-Romero P.L., et al. The Course of Mycosis Fungoides under Cytokine Pathway Blockers: A Multicentre Analysis of Real-life Clinical Data. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(16): adv00277. Published 2020 Sep 30. DOI: 10.2340/00015555-3642.
9. Schlapbach C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin. *Blood.* 2023; 141(2): 127–8. DOI: 10.1182/blood.2022018390.
10. Russian clinical recommendations for diagnosis and treatment of mycosis fungoides. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1 (In Russian).
11. Trautinger F., Knobler R., Willemze R., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006; 42(8): 1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025.
12. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R., et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996; 107(2): 235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
13. Aufiero B.M., Talwar H., Young C., et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006; 82(2): 132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
14. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999; 140(6): 995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
15. Karamova AE, Zhilova MB, Znamenskaya LF, Vorontsova AA. Efficiency of phototherapy in patients with mycosis fungoides: preliminary results of a comparative non-randomized study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;96(5):24–30. DOI: 10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30 (In Russian).
16. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M., et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005; 174(6): 3695–702. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3695.
17. Papathelemi D., Patsatsi A., Papanastassiou D., et al. Protein and mRNA Expression Levels of Interleukin-17A, -17F and -22 in Blood and Skin Samples of Patients with Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(18): adv00326. DOI: 10.2340/00015555-3688.
18. Bobrowicz M., Fassnacht C., Ignatova D., et al. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(10): 733–45. DOI: 10.1159/000509281.

Информация об авторах

Воронцова Анастасия Александровна*, младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vorontsova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Карамова Арфеня Эдуардовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: karamova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Никоноров Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikonorov_all@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Вербенко Дмитрий Анатольевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verbenko@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Козлова Ирина Вячеславовна, младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ikozlova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>

Никонорова Евгения Рамильевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФБГНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)»,
e-mail: gatiatulinaer@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Кубанов Алексей Алексеевич, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mailto:alex@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 05.04.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Information about the authors

Anastasiia A. Vorontsova*, Research Assistant, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: vorontsova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Arfenya E. Karamova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: karamova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Alexandr A. Nikonorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: nikonorov_all@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Dmitry A. Verbenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: verbenko@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Irina V. Kozlova, Research Assistant, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: ikozlova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>

Eugenia R. Nikonorova, Cand. Sci. (Med.) Lead Researcher, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR),
e-mail: gatiatulinaer@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Alexey A. Kubanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
e-mail: alex@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

* Corresponding author

Received 05 Apr 2023

Accepted 18 Sep 2023

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА И ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА – СЛОЖНОСТИ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ

Галстян Г.М.*; Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимоловский А.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. При диагностике впервые выявленной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) возможно ошибочно диагностировать другие заболевания, протекающие с тромбоцитопенией.

Цель: анализ ошибок и сложностей, возникающих при диагностике ТТП.

Материалы и методы. В исследование включены 54 больных (44 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 33 года), у которых был установлен диагноз ТТП с 2019 по 2023 г. Анализировали анамнез, исходные показатели гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов, концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина сыворотки, предварительно установленные диагнозы, проводимое лечение, исходы.

Результаты. Лишь у 19 (35%) больных первоначально сразу была заподозрена ТТП. Наиболее часто (у 12 из 54 больных) первоначально ошибочно диагностировали иммунную тромбоцитопению (ИТП). Еще у 3 больных ошибочно был заподозрен синдром Фишера — Эванса. В единичных случаях первоначально были заподозрены миелодиспластический синдром, системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия. Среди 15 женщин с дебютом ТТП во время беременности у 8 (53,3%) первоначально предполагали HELLP-синдром. Умерли 12 (22,2%) из 54 больных ТТП. У 11 из 12 умерших больных так и не было начато лечение ТТП, поскольку врачи, заподозрив ТТП, ожидали результатов исследования активности ADAMTS13. В то же время у больного с длительным течением ИТП заболевание может осложниться ТТП. Приведено клиническое наблюдение.

Заключение. При сочетании тромбоцитопении с гемолизом и при отсутствии полиорганной патологии без исследования плазменной активности ADAMTS13 сложно дифференцировать ИТП и ТТП. При сочетании ИТП и ТТП у одного и того же больного исследование плазменной активности ADAMTS13 позволяет выявить ведущий механизм тромбоцитопении и выбрать тактику лечения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Фишера — Эванса, ADAMTS13

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимоловский А.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):317–334. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>

IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND ERRORS

Galstyan G.M. *, Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Grzhimolovskii A.V., Kovrigina A.M., Dvirnyk V.N., Bessmertny D.K., Fidarova Z.T., Melikyan A.L.

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

ABSTRACT

Introduction. When establishing a diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) for the first time, other diseases occurring with thrombocytopenia may be misdiagnosed.

Aim: to analyze diagnostic difficulties and errors of TTP

Materials and methods. In total, 54 patients (44 women and 10 men) aged 18 to 83 years (median 33 years), who were diagnosed TTP from 2019 to 2023, were included in the study. Anamnesis, baseline hemoglobin, platelets, erythrocytes, lactate dehydrogenase and bilirubin serum concentrations, pre-established diagnoses, treatment, and outcomes were analyzed.

Results. Initially TTP was suspected only in 19 (35 %) patients. In 12 out of 54 patients immune thrombocytopenia (ITP) was initially misdiagnosed. Fisher-Evans syndrome was initially suspected in 3 patients. In sporadic cases, myelodysplastic syndrome, systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome, autoimmune hemolytic anemia were initially suspected. Among 15 women with associated with pregnancy TTP in 8 (53.3 %), HELLP syndrome was initially misdiagnosed. In total, 12 (22.2 %) of 54 TTP patients died. In 11/12 non-survival patients, TTP treatment was never started, because the doctors were waiting for the ADAMTS13 test results. A case report of Sequential Immune Thrombocytopenia (ITP) and TTP in the same Patient is described.

Conclusion. When thrombocytopenia is combined with hemolysis and in the absence of multiple organ pathology, it is difficult to differentiate ITP and TTP without examining the plasma activity of ADAMTS13. With a combination of ITP and TTP in the same patient, the study of ADAMTS13 plasma activity makes it possible to identify the leading mechanism of thrombocytopenia and choose treatment tactics.

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, Fisher-Evans syndrome, ADAMTS13

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

Financial Disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Grzhimolovskii A.V., Kovrigina A.M., Dvirnyk V.N., Bessmertny D.K., Fidarova Z.T., Melikyan A.L. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura – diagnostic difficulties and errors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(3):317–334 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — два различных заболевания, которые имеют схожие историю открытия, клинические проявления, но совершенно разный патогенез, методы лечения и прогноз. Разница в диагнозах, в аббревиатуре этих заболеваний — в одно слово, в одну букву, но между двумя этими диагнозами — огромная пропасть, при этом каждое слово и каждая буква в этих диагнозах имеет свою историю.

Буква «П» из ИТП и ТТП — пурпура. Пурпура — латинское производное от греческого слова «porphura» (порфира) — так называли пурпурного брюхоногого моллюска (багряница), из которого получали пурпурный краситель различных оттенков от черного до темно-фиолетового цвета. В качестве клинического симптома пурпура была описана Гиппократом и Галеном как «красные возвышения» или красные «пятна», которые ассоциировались с чумной лихорадкой. В X веке Авиценна описал хроническую форму пурпуры [1]. В 1580 г. Amatus Lusitanus установил, что пурпура может возникать и без лихорадки [2]. В 1658 г. Lazarus de la Riviere, личный врач короля Франции, описал пурпуру как пурпурные пятна, похожие на укусы блох, причиной возникновения которых, как он предположил, является разжижение крови, в результате чего она проникает через капилляры в кожу [3]. В 1735 г. Paul Gottlieb Werlhof из Ганновера, который был одновременно поэтом, композитором, лингвистом и лейб-медиком прусского короля, наблюдал 16-летнюю девушку с пурпурой на коже, носовым кровотечением и кровотечением из слизистых, которые купировались применением лимонной кислоты. Он назвал это заболевание «Morbus Maculosus Haemorrhagicus». Это наблюдение было опубликовано лишь после его смерти в 1775 г., а заболевание названо его именем — «болезнь Верльгофа» [4].

Спустя 150 лет, в 1925 г., американский врач венгерского происхождения Eli Moschowitz опубликовал клиническое наблюдение [5] другой 16-летней девушки, у которой также внезапно появилась тромбоцитопеническая пурпура. Однако заболевание у нее протекало значительно тяжелее: развились анемия, слабость, лихорадка, парезы левой руки, левой ноги, лицевого нерва, положительный рефлекс Кернига, кома, и спустя две недели после появления первых клинических симптомов она умерла. На аутопсии у нее обнаружили множественные тромбы в мелких артериолах. Эту болезнь также называли именем автора, ее описавшего, — «болезнь Мошковица».

Буква «Т» из ИТП и ТТП — тромбоцитопения. Впервые тромбоцитопению, или «эссенциальную тромбоцитопению», описал в 1915 г. E. Frank из Бреслау, назвав ее также «конституциональной пурпурой»

или «псевдогемофилией». Он же впервые установил, что при этом заболевании тромбоцитопения сочетается с нормальным количеством мегакариоцитов [6]. Детально описал идиопатическую геморрагическую пурпуру G. Minot из Бостона в 1916 г. [7]. В том же году, будучи еще студентом медицинского факультета Немецкого университета Карла-Фердинанда в Праге, Paul Kaznelson [8] предположил, что «эссенциальная тромбоцитопения» возникает вследствие повышенного разрушения тромбоцитов в селезенке, по аналогии с разрушением эритроцитов в селезенке при гемолитической анемии. Поскольку другие методы лечения, доступные в те времена, а именно: облучение ртутной лампой, трансфузии крови, введение змеиного яда, облучение селезенки рентгеновскими лучами, оказались неэффективны, то, основываясь на предположении P. Kaznelson, в 1916 г. впервые была выполнена спленэктомия у больного ИТП, которая оказалась эффективной и по настоящее время является вариантом лечения этого заболевания.

Буква «И» из ИТП и буква «Т» из ТТП. В этих буквах заключается кардинальная разница в патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе при ИТП и ТТП.

В 1938 г. С. Е. Troland и F. C. Lee выделили из селезенки вещество, которое называли «тромбоцитопен», инъекция которого кроликам вызывала у животных тромбоцитопению [9]. Некоторые авторы, тем не менее, утверждали, что заболевание вызвано фундаментальной аномалией селезенки, которая оказывает необычное влияние на выработку тромбоцитов из мегакариоцитов в костном мозге [10]. Принципиально понимание патогенеза ИТП произошло в 1951 г., когда в классических экспериментах W. J. Harrington и соавт. [11] переливание плазмы, полученной от больных ИТП, здоровым добровольцам (включая самих авторов!) вызывало у них тромбоцитопению. В том же году R. S. Evans и соавт. [12] описали механизм пассивного переноса антитромбоцитарных антител, подтвердив тем самым иммунный механизм ИТП и участие антитромбоцитарных антител в разрушении тромбоцитов и развитии тромбоцитопении.

История «Т» в ТТП несколько ближе к нашим временам, и в ней совершенно иные механизмы ответственны за тромбоцитопению. В 1982 г. J. L. Make и соавт. впервые предположили, что ТТП обусловлена отсутствием в плазме больных некоторого фактора, который регулирует размеры мультимеров фактора фон Виллебранда, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов, их потребление в эти агрегаты, так возникают микрососудистые тромбы, которые становятся причиной гемолиза, полиорганной дисфункции. Лишь в 1996 г., т.е. спустя почти 70 лет после первого описания ТТП, был идентифицирован плазменный

белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, — металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif) [13], функцией которой является расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками [13].

Диагноз ИТП является «диагнозом исключения». Все другие возможные причины тромбоцитопении рассматриваются при дифференциальной диагностике. Диагноз ИТП предполагают при изолированной тромбоцитопении, когда данные анамнеза, физикального обследования, общего анализа крови и анализа мазка периферической крови не характерны для тромбоцитопений другого происхождения. Несмотря на разработанные расширенный протокол обследования больных и критерии диагностики ИТП, в 15% случаев в результате повторного обследования устанавливаются другие диагнозы. Нередко причина ошибочного диагноза связана с обследованием больных, уже получающих глюкокортикостероидные гормоны, что снижает информативность обследования [14].

Диагноз ТТП устанавливают при обнаружении активности ADAMTS13 в плазме крови менее 10%. В обоих случаях, и при ИТП, и при ТТП, несмотря на тромбоцитопению, в костном мозге определяется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов. От того, будет ли установлен диагноз ИТП или ТТП, зависит лечение и прогноз заболевания (табл. 1). Поэтому дифференциальный диагноз ИТП и ТТП приобретает первостепенное значение. В то же время в ряде случаев возможны ошибки диагностики. С другой стороны, нельзя исключить, что у больного, длительно страдающего ИТП, в каких-то случаях может присоединиться ТТП.

При этом следует отметить, что, несмотря на букву «Т» в диагнозе ТТП, большинство случаев ТТП носят иммунный характер. Однако антитела при ТТП, в отличие от ИТП, направлены не против тромбоцитов, а против фермента ADAMTS13. По данным французского референсного Центра тромботических микроангиопатий [17], из 772 случаев ТТП, манифестировавших во взрослом возрасте, врожденная форма заболевания, обусловленная мутацией гена ADAMTS13, была диагностирована лишь в 21 (2,7%) случае, в остальных случаях ТТП носила приобретенную (иммуноопосредованную) форму.

Цель настоящей работы — анализ ошибок и сложностей, возникающих при диагностике ТТП.

Материалы и методы

В декабре 2019 г. на базе экспресс-лаборатории отделения реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была организована служба по определению активности ADAMTS13 и ингиби-

тора ADAMTS13 в плазме. В случае возникновения подозрения на ТТП у врача в различных регионах России кровь набирали в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре минус 20 °С в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставка замороженной плазмы в экспресс-лабораторию ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществлялась курьерской службой в холодовом контейнере. Активность ADAMTS13 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Technozym® (Technoclon GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 < 10%. Если состояние пациентов позволяло, их переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При невозможности транспортировки больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполняли телемедицинские консультации. При выявлении активности ADAMTS13 < 10% методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в единицах Бетезда. В случае отсутствия ингибитора выполняли генетическое исследование для выявления мутаций гена ADAMTS13.

У всех больных исследовали количество тромбоцитов крови, концентрации гемоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки, выполняли пункцию и трепанобиопсию костного мозга.

Анализировали анамнез заболевания, исходные показатели гемоглобина, количества тромбоцитов, эритроцитов периферической крови, концентрации ЛДГ и билирубина сыворотки, предварительно установленные диагнозы, проводимое лечение, исходы.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Учитывая распределение, отличное от нормального, для дальнейшей оценки различий между двумя независимыми выборками использовали *U*-критерий Манна — Уитни, *z*-критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всего с 2019 по 2023 г. под наблюдением находились 54 больных ТТП (44 женщины и 10 мужчин) в возрасте на момент установки диагноза от 18 до 83 лет (медиана 33 года). У 7 (13%) из 54 больных была врожденная форма заболевания (синдром Апшоу — Шульмана), у остальных 47 больных — приобретенная (иммуноопосредованная) форма ТТП.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз ТТП и ИТП [15, 16]
Table 1. Differential diagnosis of TTP and ITP [15,16]

Параметр/Parameter	ИТП/ITP	ТТП/TTP
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	Выраженная/ <i>Severe</i>	Выраженная <i>Severe</i>
Костный мозг/ <i>Bone marrow</i>	Нормальное или повышенное количество мегакариоцитов <i>Normal or high Megakaryocyte count</i>	Нормальное или повышенное количество мегакариоцитов <i>Normal or high Megakaryocyte count</i>
Анамнез/ <i>Anamnesis</i>	Инфекция, вакцинация, беременность, могут отсутствовать явные причины <i>Infection, vaccination, pregnancy, overt reasons can be absent</i>	Инфекция, вакцинация, беременность, могут отсутствовать явные причины <i>Infection, vaccination, pregnancy, overt reasons can be absent</i>
Патогенез/ <i>Pathogenesis</i>	Антитромбоцитарные антитела <i>Antiplatelet antibodies</i>	Дефицит ADAMTS13 <i>ADAMTS13 deficiency</i>
Состояние/ <i>Condition</i>	Нетяжелое/ <i>Not severe</i>	Тяжелое/ <i>Severe</i>
Гемоглобин/ <i>Hemoglobin</i>	Норма (кроме синдрома Фишера — Эванса), редко — постгеморрагическая анемия <i>Normal (except Fisher-Evans syndrome), rare — post-hemorrhagic anemia</i>	Анемия/ <i>Anemia</i>
Гаптоглобин/ <i>Haptoglobin</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Снижен/ <i>Decreased</i>
Эритроциты/ <i>RBC</i>	Не изменены/ <i>Not changed</i>	Шистоциты/ <i>Schistocytes</i>
Ретикулоциты <i>Reticulocyte count</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Повышены/ <i>High</i>
Проба Кумбса/ <i>Coombs test</i>	Отрицательная/положительная (синдром Фишера — Эванса) <i>Negative/positive in the case of Fisher-Evans syndrome</i>	Отрицательная/ <i>Negative</i>
ЛДГ/ <i>LDH</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Повышена/ <i>High</i>
Фибриноген/ <i>Fibrinogen</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Норма/ <i>Normal</i>
D-димер/ <i>D-dimer</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Норма/ <i>Normal</i>
Лечение/ <i>Treatment</i>	ГКС, ВВИГ, спленэктомия, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ритуксимаб <i>GCS, IVIg, TPO-RAs, RTX</i>	Плазмообмен, ГКС, каплацизумаб, ритуксимаб <i>Plasma exchange, GCS, caplacizumab, RTX</i>
Прогноз/ <i>Prognosis</i>	Прогноз благоприятный, возможны осложнения, обусловленные геморрагическим синдромом <i>The prognosis is favorable, complications are possible, due to hemorrhagic syndrome</i>	Скоротечное течение, вне лечения прогноз неблагоприятный, осложнения, обусловлены геморрагическим синдромом, ишемией, гемолизом, полиорганной дисфункцией <i>Rapid course, without treatment prognosis is unfavorable due to hemorrhagic syndrome, ischemia, hemolysis, multiple organ dysfunction</i>

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note: GCS — glucocorticosteroids, RTX — rituximab, TPO-RAs — Thrombopoietin Receptor Agonists, IVIg — intravenous immunoglobulins, LDH lactate dehydrogenase.

Далеко не у всех больных диагноз ТТП был заподозрен сразу в дебюте заболевания. Как видно из рисунка 1, подозрение на ТТП у лечащих врачей возникло лишь в трети случаев. Наиболее частым ошибочным диагнозом в дебюте заболевания был диагноз ИТП (у 12 из 54 больных, фактически в каждом четвертом случае с подтвержденным позже диагнозом ТТП). Еще у 3 больных был заподозрен синдром Фишера — Эванса, т. е. также иммунной тромбоцитопении в сочетании с аутоиммунным гемолизом.

Лишь у 19 (35%) больных первоначально была заподозрена ТТП. У 12 (22%) больных первоначально предполагали диагноз ИТП и проводили лечение иммунной тромбоцитопении, однако ухудшение состояния больных и атипичное течение заболевания побудили врачей пересмотреть диагноз. В единичных случаях

первоначально были заподозрены миелодиспластический синдром, системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). Среди 15 женщин с дебютом ТТП во время беременности у 8 (53,3%) первоначально предполагали HELLP синдром (рис. 1).

Таким образом, наиболее часто ошибочно первоначально диагностировали ИТП. Для того чтобы понять причины ошибочной диагностики, были проанализированы клинико-лабораторные показатели, регистрировавшиеся при манифестации заболевания среди больных, у которых сразу диагностировали ТТП, в сравнении с больными, у которых первоначально заподозрили ИТП: не было значимых различий в количестве тромбоцитов крови, выраженности анемии и гипербилирубинемии (табл. 2). В то же время у больных,

у которых сразу заподозрили ТТП, исходно была статистически значимо выше концентрация ЛДГ сыворотки крови, значимо чаще имелись неврологические нарушения. Более того, у 7 из 12 больных с первоначально ошибочным диагнозом ИТП при диагностике заболевания не исследовали концентрацию ЛДГ (табл. 2).

Если же к случаям заподозренного ИТП прибавить еще близкие к ним заподозренные случаи синдрома Фишера — Эванса (сочетание иммунной тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией), то частота ошибочно диагностированной иммунной тромбоцитопении достигала 28 %.

В итоге у всех больных вне зависимости от первоначально предполагаемого диагноза клиническое течение заболевания натолкнуло врачей на мысль о ТТП и побудило исследовать активность ADAMTS13 в плазме крови. Однако большую роль играл фактор времени. Учитывая курьерскую доставку плазмы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава из разных регионов России, сроки выполнения анализа от отправки плазмы до получения результатов исследования активности ADAMTS13 составили от 2 до 7 дней (в среднем 3 дня). Однако несвоевременно установленный диагноз приводил к запоздалому началу специфического

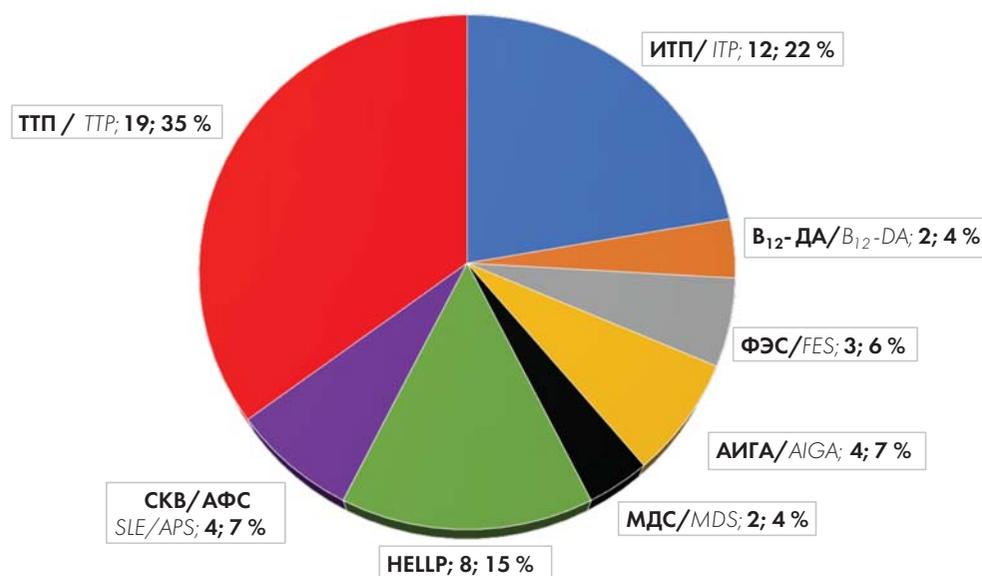


Рисунок 1. Первоначальные ошибочные диагнозы, которые были установлены пациентам с подтвержденной при дальнейшем обследовании ТТП

Примечание: СКВ — системная красная волчанка, ФЭС — синдром Фишера — Эванса, АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия, МДС — миелодиспластический синдром, B₁₂-ДА — витамин B₁₂-дефицитная анемия.

Figure 1. Initial erroneous diagnoses that were established in patients with confirmed TTP at further examination

Note: SLE — systemic lupus erythematosus, FES — Fisher-Evans syndrome, AIGA, autoimmune hemolytic anemia, MDS, myelodysplastic syndrome. B₁₂-DA — vitamin B₁₂ deficiency anemia.

Таблица 2. Выраженность тромбоцитопении, показатели гемолиза и неврологические нарушения у больных с заподозренным сразу диагнозом ТТП и с первоначально диагностированной ИТП

Table 2. Severity of thrombocytopenia and hemolysis indicators in patients with immediately suspected diagnosis of TTP and with initially diagnosed ITP

Показатель Index	Первоначально диагностирована ИТП Initially TTP diagnosis was established (n = 12)	Сразу заподозрена ТТП Immediately suspected TTP (n = 19)	P
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /L	18,5 (13,3–22,7) (n = 12)	13,0 (10,1–17,1) (n = 19)	0,155
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	77,5 (67,9–81,6) (n = 12)	67,0 (60,1–74,8) (n = 19)	0,149
Общий билирубин, мкмоль/л Total Bilirubin, μmol/L	32 (2,1–118,5) (n = 8)	57 (40,0–90,1) (n = 19)	0,111
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	660 (421,9–1725,5) (n = 7)	1794 (1471,1–2525,5) (n = 18)	0,025*
Частота выявленных неврологических нарушений Frequency of identified neurological disorders	7/12 (58,3%)	17/19 (89,5%)	0,04**

Примечание: данные представлены в виде медианы и 95% ДИ, n — число больных, у которых был исследован показатель. * — критерий Манна — Уитни, ** — z-критерий, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: the data are presented as median and 95% confidence interval, n — the number of patients. * — Mann-Whitney test, ** — z-test, LDH — lactate dehydrogenase.

лечения, что при молниеносном течении ТТП «смерти подобно». Более того, даже в тех случаях, когда сразу был заподозрен диагноз ТТП и плазма крови направлена для исследования активности ADAMTS13, не у всех больных было начато лечение «по подозрению». В итоге умерли 12 (22,2%) из 54 больных ТТП. У 11 из 12 умерших больных так и не было начато специфическое лечение ТТП: лечащие врачи, заподозрив ТТП, ожидали результатов исследования активности ADAMTS13, которые были получены слишком поздно. Во время лечения ТТП на 10-е сутки от септического шока умер лишь один больной 83 лет, у которого ТТП развилась на фоне сепсиса, вызванного золотистым стафилококком.

Таким образом, ИТП и ТТП — патогенетически совершенно разные заболевания с разным прогнозом и разными методами лечения. В то же время нельзя исключить, что у больного с длительным течением ИТП на протяжении жизни возможно развитие ТТП. Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной Е., 62 лет, поступил 17.11.2022 в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в связи с развитием за двое суток до госпитализации правостороннего гемипареза, дизартрии, гематурии, кожно-геморрагического синдрома. Из анамнеза было установлено, что 52 года назад, в 10-летнем возрасте, у больного была диагностирована ИТП, по поводу которой тогда же выполнена спленэктомия. На протяжении последующих десятилетий к врачам не обращался, лечения по поводу тромбоцитопении не получал, геморрагиче-

ского синдрома не было. Согласно единственной представленной выписке, 9 лет назад (в 2013 г.) находился на лечении в стационаре по месту жительства по поводу правосторонней нижнедолевой плевропневмонии, проводили антибиотикотерапию. Во время госпитализации количество тромбоцитов составляло $40\text{--}51 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 147 г/л, геморрагического синдрома не было. После выписки из стационара повторно не обследовался.

Во время настоящей госпитализации обращали на себя внимание лихорадка до $39,5^\circ\text{C}$, дизартрия, некритическое отношение к своему состоянию, периодически — эпизоды возбуждения. Продуктивный контакт с больным был затруднен — обращенную речь понимал плохо, отвечал невпопад, с элементами эхолалии, выполнял инструкции выборочно, был грубо дезориентирован в месте, пространстве, времени и личности. Отмечались грубые когнитивные нарушения. При этом парезов не было, сухожильные и перистальные рефлексы на руках были высокие, симметричные, менингеальные симптомы не определялись. В анализах: тромбоцитопения ($19\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин 88 г/л) лейкоцитоз $20 \times 10^9/\text{л}$ (метамиелоциты 1%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 84%), лимфоциты 10%, моноциты 3%, шистоциты 12,6% (рис. 2), ретикулоциты $341 \times 10^9/\text{л}$ (13,5%), макрогематурия, повышение сывороточных концентраций креатинина до 147 мкмоль/л, ЛДГ 1125 Ед/л (верхняя граница референсного значения 248 Ед/л), билирубина до 45 мкмоль/л.

В миелограмме — пунктат костного мозга был клеточный, соотношение ростков кроветворения нарушено, гранулоцитарный росток был сужен, преобладали

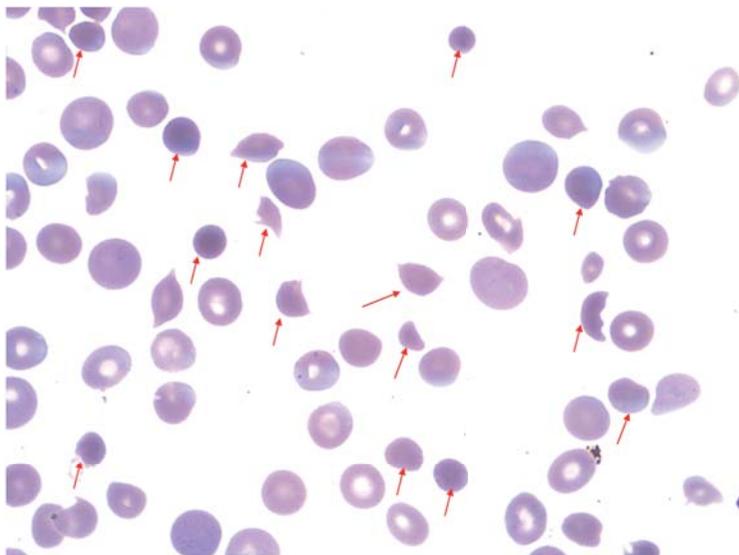


Рисунок 2. Множественные шистоциты в мазке периферической крови. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

Figure 2. Multiple schistocytes in the peripheral blood smear. Papanicolaou stain, $\times 1000$

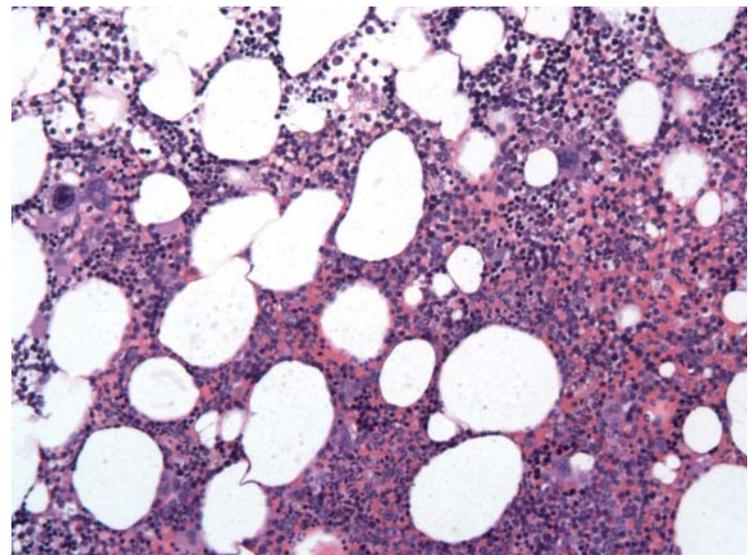


Рисунок 3. Трепанобиоптат костного мозга. Эритроидный росток расширен. Присутствуют мегакарициты в увеличенном количестве, небольших и средних размеров с гиполобулярными и нормолобулярными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 3. Bone marrow trephine biopsy. The erythroid lineage is enlarged. Megakaryocytes are present in an increased number. Small and medium sizes megakaryocytes with hypolobular and normolobular nuclei. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

зрелые формы, без морфологических особенностей; эритроидный росток был резко расширен, преобладали зрелые формы, бластные клетки — 1,2%. В трепанобиоптате костного мозга выявлялись мегакариоциты в увеличенном количестве (рис. 3).

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены корковые лакунарные острые/подострые очаги ишемии в лобно-теменных областях обеих гемисфер (бассейн конечных ветвей обеих средних мозговых артерий), отек вещества головного мозга. Начата антипсихотическая терапия (галоперидол, кветиапин, дексмететомидин, рисперидон). В связи с подозрением на ТТП была исследована плазма крови на активность ADAMTS13, которая составила 0%. Методом смешивания выявлен ингибитор ADAMTS13, титр которого составил 3 единицы Бетезда. Таким образом, диагноз ТТП был подтвержден. Кроме того, в посевах крови выявлен рост *Klebsiella pneumoniae*, штамм, продуцировавший β-лактамазы расширенного спектра, в посевах из носоглотки выявлена РНК вируса SARS-CoV-2. Назначена антибактериальная терапия меропенемом, колистиметатом натрия, противовирусная терапия молнупиравиром, что привело к нормализации температуры тела, исчезновению признаков инфекции.

Лечение ТТП начали с плазмообмена, всего выполнено 15 процедур, при которых заменено 29280 мл плазмы. Одновременно был назначен каплацизумаб (10 мг/сут подкожно), преднизолон (1 мг/кг внутривенно). После исчезновения признаков инфекции начата терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² раз в неделю, всего 4 введения (23.11.22, 05.12.22, 12.12.22, 19.12.22 г.) (рис. 4). Сознание у больного восстановилось, стал полностью адекватным, комплаентным. Спустя неделю после назначения каплацизумаба количество тромбоци-

тов транзиторно повысилось до 502×10⁹/л, однако потом их количество в течение недели начало быстро уменьшаться, несмотря на терапию каплацизумабом. После третьего введения ритуксимаба, когда активность ADAMTS13 в плазме крови составила 61%, количество тромбоцитов крови уменьшилось до 7×10⁹/л, отсутствовали признаки гемолиза (гемоглобин 97 г/л, ретикулоциты 100×10⁹/л (2,6%), ЛДГ 134 Ед/л, шистоциты 0,4%). Было заподозрено сочетание у больного ТТП с ИТП.

Выполнено исследование фиксированных антитромбоцитарных антител методом проточной цитофлуориметрии, обнаружены тромбоцит-ассоциированные антитела классов IgG (26 108 интенсивность флуоресценции (ИФ), референсные значения 400–3300 ИФ), IgM (4716 ИФ, референсные значения 450–1700 ИФ), IgA (2687 ИФ референсные значения 100–250 ИФ). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, которая привела лишь к кратковременному увеличению количества тромбоцитов крови, несмотря на активность ADAMTS13, равную 71%. Учитывая, что после спленэктомии, выполненной в детском возрасте, не была достигнута полная ремиссия ИТП, а также тот факт, что в 1970 г. не было еще таких методов визуализации, как компьютерная томография, ультразвуковое исследование, нельзя было исключить, что во время спленэктомии была не замечена добавочная селезенка, которая могла быть одной из причин тромбоцитопении [18]. Выполнено дополнительное компьютерное томографическое исследование органов брюшной полости, при котором, действительно, в левом поддиафрагмальном пространстве была обнаружена добавочная селезенка (рис. 5). С лечебной целью 11.01.2023 лапароскопически добавочная селезенка была удалена, ее размеры составили 3×3 см (рис. 5).

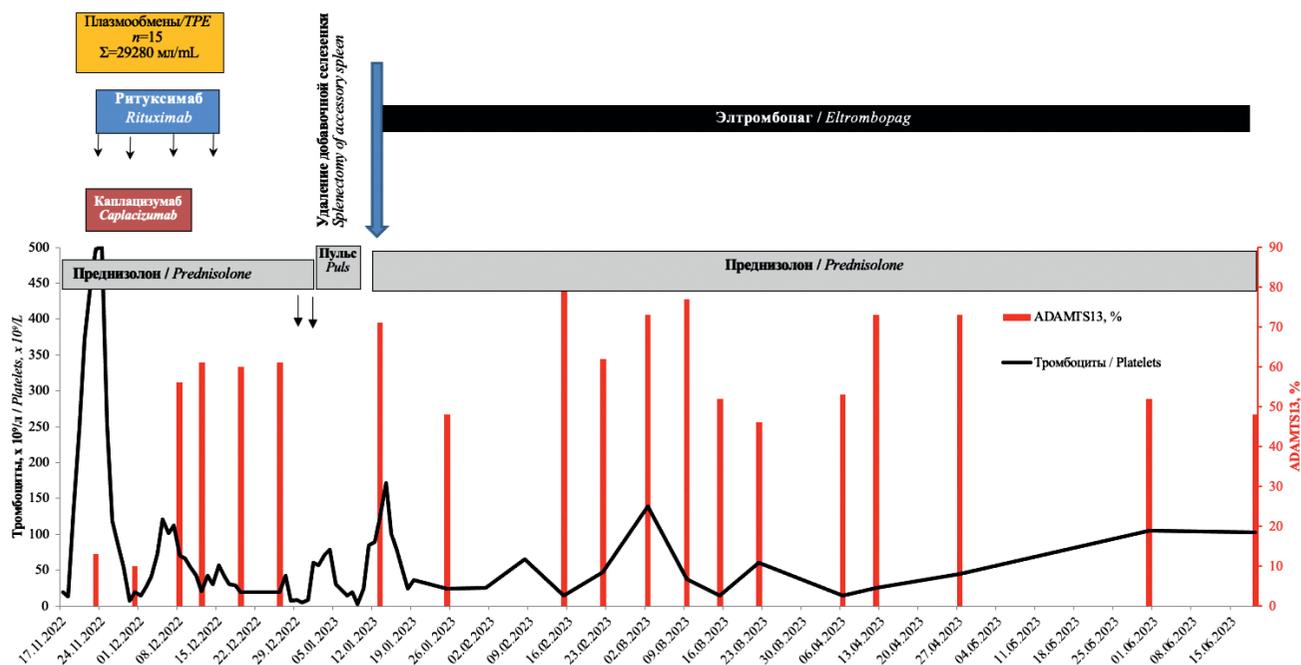
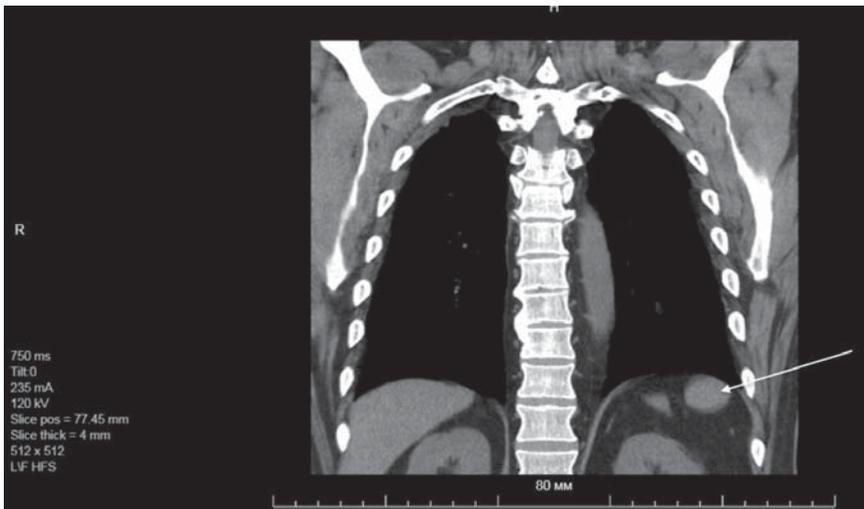


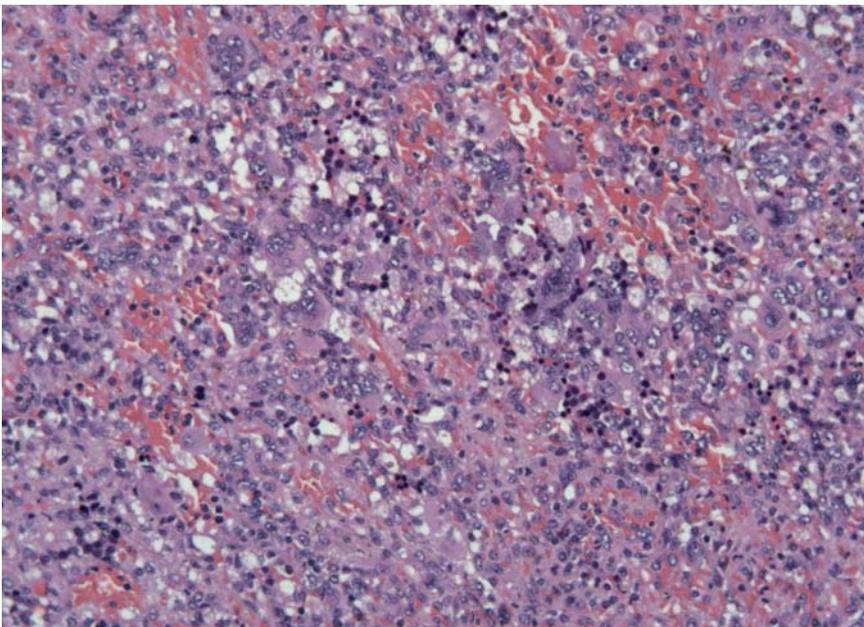
Рисунок 4. Лечение больного Е.
Figure 4. Treatment of patient E.



A/A



Б/В



В/С

Рисунок 5. Добавочная селезенка: А — добавочная селезенка в левом поддиафрагмальном пространстве, выявленная при компьютерной томографии (указана стрелкой); Б — удаление добавочной селезенки при лапароскопии; В — гистологическое исследование удаленной добавочной селезенки. В расширенной красной пульпе селезенки мегакарициты расположены разрозненно или формируют отдельные рыхлые скопления. Клетки мегакариоцитарного роста небольших размеров, часть из них — с гипобулярными нормохромными ядрами, среди них видны мегакарициты с дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 5. Accessory spleen: A — accessory spleen in the left subdiaphragmatic space on computed tomography (indicated by the arrow); Б — removal of Accessory spleen during laparoscopy; C — histological examination of the removed accessory spleen. In the red pulp of the spleen megakaryocytes are scattered or form separate loose clusters. There are small megakaryocyte cells, some of them with hypoblobular normochromic nuclei. There are cells with dystrophic changes among megakaryocytes. Hematoxylin and eosin stain, ob $\times 200$

После операции отмечалось кратковременное увеличение количества тромбоцитов крови до $175 \times 10^9/\text{л}$, однако после уменьшения дозы глюкокортикостероидных гормонов их количество вновь уменьшилось до $20 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая ремиссию ТТП по активности ADAMTS13, а также то, что на данном этапе возможен иммунный механизм тромбоцитопении за счет образования антител к тромбоцитам, начата стимуляция тромбопоэза агонистом тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопагом в дозе 50 мг/сут, продолжена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела (90 мг/сут). Больной был выписан из стационара. Спустя полгода лечения элтромбопагом доза преднизолона уменьшена до 2,5 мг/сут, геморрагического синдрома нет, тромбоциты $150 \times 10^9/\text{л}$, признаков гемолиза нет (гемоглобин 134 г/л, ретикулоциты 1,8%, шистоциты не определяются, ЛДГ 236 Ед/л), активность ADAMTS13 54%, планируется отмена преднизолона.

Обсуждение

Как показало настоящее исследование, наиболее частой ошибкой диагностики ТТП явилась ИТП. Возможной причиной такой ошибки является недооценка признаков гемолиза, о чем свидетельствует тот факт, что концентрация ЛДГ у больных, у которых сразу заподозрили ТТП, была значимо больше, чем у тех, у кого сначала предполагали ИТП. Диагностика гемолиза часто вызывала затруднения у врачей. В схожей работе, в которой анализировали ошибки диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), которая также характеризуется внутрисосудистым гемолизом и тромбозами, из 150 наблюдений только у 22% больных ПНГ была распознана быстро [19]. Наиболее часто ошибочно диагностировали АИГА ($n = 28$), в том числе в сочетании с другими

диагнозами ($n = 7$), например с ИТП, или в контексте синдрома Фишера — Эванса ($n = 2$) [19].

Однако, если обратиться к плазменной шкале [20, 21], позволяющей выявить больных с низкой активностью ADAMTS13 (табл. 3), то недоучет гемолиза «убирает» из этой шкалы лишь 1 балл. Средний объем эритроцитов, как правило, не учитывает большинство врачей. Поэтому получается, что даже при ИТП сумма баллов по этой шкале может составить 5–6, что делает диагноз ТТП весьма вероятным даже при установленном диагнозе ИТП (табл. 3).

Частым проявлением ТТП являются неврологические симптомы, которые в российской популяции выявляют у 77,5% больных [22]. В настоящем исследовании появление неврологических симптомов явно обратило на себя внимание лечащих врачей, поскольку их частота оказалась почти в 2 раза выше у больных с первично верной диагностической концепцией ТТП по сравнению с ошибочным диагнозом ИТП. Сложность дифференциальной диагностики усугубляется и тем, что ИТП — это диагноз исключения. Даже обнаружение антитромбоцитарных антител не является его обязательным критерием, а назначение глюкокортикостероидных гормонов, которые относят к первой линии терапии ИТП, у части больных с недиагностированной ТТП может привести к ремиссии заболевания. Невозможно у всех больных с тромбоцитопенией исследовать плазменную активность ADAMTS13. Только обращение внимания лечащего врача на гемолиз, морфологию эритроцитов, неврологические симптомы и направление плазмы на исследование активности ADAMTS13 позволяют пересмотреть диагноз.

Другой частой диагностической ошибкой явился HELLP-синдром, который был заподозрен почти у по-

Таблица 3. Плазменная шкала для выявления низкой активности ADAMTS13 [20, 21]

Table 3. Plasmic score for detecting low ADAMTS13 activity [20, 21]

Параметры/Indicators	Результат/Result	Баллы/Points
Тромбоциты/Platelet count	$<30 \times 10^9/\text{л/L}$	+1
Креатинин/Creatinine	$<176,8 \text{ мкмоль/л/mcmol/L}$	+1
Гемолиз/Hemolysis		+1
Непрямой билирубин/Indirect bilirubin	$>34,2 \text{ мкмоль/л/mcmol/L}$	
Ретикулоциты/Reticulocyte count	$>2,5 \%$	
Гаптоглобин/Haptoglobin	Не определяется/Undetectable	
Средний объем эритроцитов/MCV	$<90 \text{ fl}$	+1
МНО/INR	$<1,5$	+1
Нет лечения от рака в течение последнего года No treatment for cancer within the past year	Да/Yes	+1
Нет трансплантации органов или ТГСК No History of solid-organ or stem-cell transplant	Да/Yes	+1
0–4 балла/points		0–4%
5 баллов/points		5–25%
6–7 баллов/points		62–82%

ловины женщин с ТТП, ассоциированной с беременностью. Однако в настоящее время HELLP-синдром рассматривается как один из вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА), к которым относятся и ТТП [23, 24]. Соответственно, без определения активности ADAMTS13 исключить или подтвердить диагноз нельзя, а на это требуется время. Именно поэтому, если у беременных с ТМА появляется неврологическая или кардиальная симптоматика, рекомендуется немедленно начинать плазмообмен до получения результатов исследования активности ADAMTS13 [24].

Следует отметить, что в итоге у всех врачей возникла мысль о ТТП, и они направили кровь на исследование активности ADAMTS13. Но решающее значение здесь имел фактор времени. ТТП, в отличие от ИТП, синдрома Фишера — Эванса или миелодиспластического синдрома, — скоротечное и угрожающее жизни заболевание. Нелеченая ТТП в 90% случаев заканчивается летальным исходом [16]. В переводе в отделение реанимации нуждается 60% больных ТТП, где треть из них получает вазопрессоры и нуждается в переводе на искусственную вентиляцию легких [25]. Этим можно объяснить и достаточно высокую летальность в настоящем исследовании, составившую 22%, поскольку подавляющее большинство больных умерли до начала лечения ТТП. Эти показатели сопоставимы с данным регистра Оклахомы [26], согласно которым выживаемость больных ТТП составила 78%, но можно предполагать, что если бы лечение ТТП было начато «по подозрению» (плазмообмен, глюкокортикостероиды), не дожидаясь результатов исследования ADAMTS13, выживаемость в российской группе больных была бы выше.

Отдельный интерес представляют «overlap синдромы», или «синдромы перекреста», при которых у одного больного встречается одновременно два заболевания, например ИТП и ТТП, как это было в приведенном клиническом наблюдении, когда у больного, страдавшего на протяжении почти всей жизни ИТП, вследствие инфекционных осложнений присоединилась ТТП с характерными клиническими проявлениями (усугубление тромбоцитопении, гемолиз, неврологические нарушения). Быстрый, но транзиторный эффект от лечения был достигнут благодаря терапии ТТП (процедуры плазмообмена, каплациумаб, глюкокортикостероиды, ритуксимаб). Однако сохранялась тромбоцитопения, несмотря на прекращение гемолиза, исчезновение неврологической симптоматики, элиминацию ингибитора, нормализацию активности ADAMTS13. Стойкой ремиссии удалось достичь лишь после удаления добавочной селезенки и назначения агониста тромбопоэтиновых рецепторов.

В литературе описано не менее 27 наблюдений сочетания двух болезней — ИТП и ТТП (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, в большинстве случаев ИТП предшествовала развитию ТТП, причем они ассоциировались с инфицированием ВИЧ, опухолевыми заболеваниями. Однако большинство из этих наблюдений были сделаны во времена, когда еще не было известно о роли ADAMTS13 в патогенезе ТТП и активность этого фермента не определяли. В итоге из 27 описанных в литературе клинических наблюдений сочетания ИТП и ТТП, подтвержденных низкой плазменной активностью ADAMTS13, случаев ТТП было всего у 6 больных. Более того, у 7 из 27 описанных больных при диагностике ТТП не определяли такой признак гемолиза, как сывороточную концентрацию ЛДГ, а у 2 больных она была в пределах референсных значений. Шистоцитоз как проявление микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) [45] также не оценивали в 7 из 27 наблюдений, а в 3 наблюдениях он отсутствовал. Поэтому можно предполагать, что если даже у больных и была ТМА, проявлявшаяся тромбоцитопенией потребления и МАГА, без выявления низкой активности ADAMTS13 диагноз ТТП в этих случаях представляется сомнительным.

Из всех этих случаев только в настоящем наблюдении для лечения сочетания ТТП и ИТП был применен каплациумаб, и он оказал быстрый, но кратковременный эффект. Только в настоящем наблюдении была исследована активность ADAMTS13 не только при установлении диагноза ТТП, но и в дальнейшем, по мере лечения. Это показало, что даже после достижения ремиссии ТТП по активности ADAMTS13, определяемой как состояние, когда плазменная активность ADAMTS13 выше нижней границы нормальных значений для данного метода определения активности [46] (в настоящем наблюдении выше 50%), сохранялась тромбоцитопения. Наличие добавочной селезенки, обнаружение антител к тромбоцитам свидетельствовали об иммунном характере тромбоцитопении, что требовало ее целенаправленного лечения — продолжения терапии глюкокортикостероидными гормонами, выполнения спленэктомии [18] и назначения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

Обнаружение небольших дистрофически измененных мегакариоцитов в ткани селезенки при ИТП является закономерным морфологическим признаком и отражает неэффективный мегакариопоэз. Селезенка — «депо» апоптотически гибнущих мегакариоцитов. Обнаружение в добавочной селезенке увеличенного количества мегакариоцитов, расположенных разрозненно и формирующих небольшие рыхлые группы, является, по сути, компенсаторной реакцией мегакариоцитарного ростка после спленэктомии, выполненной больному по поводу ИТП в 10-летнем возрасте, и может быть отнесена к викарному мегакариопоэзу, по-прежнему функционально неэффективному, с учетом стойкой тромбоцитопении.

Таблица 4. Опубликованные наблюдения сочетания ИТП и ТТП
Table 4. Cases of Concurrent ITP and TTP

Авторы Authors	Сопутствующие болезни Underlying diseases	Возраст, пол Age, sex	ТЦ, $\times 10^9$ /л Plt $\times 10^9$ /L	ЩЦ Sch	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	Активность Acitivity ADAMTS13, %	Очередность Sequence	Лечение Treatment	Исход Outcome
Zacharski, [27]	Нет/None	26, М	50	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, С/Э, ДА GCS, SE, APT	Р/Р
Stein [28]	После родов/Postpartum	17, Ж/Ф	12	Отр/Neg	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Р/Р
	Нет/None	22, М	25	++	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Р/Р
	Нет/None	34, Ж/Ф	12	+++	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО, ВК GCS, S/E, PEX, VCR	Р/Р
Meisenberg [29]	ВИЧ/HIV	25, М	10	НД/ND	945	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО PEX	Р/Р
	ВИЧ/HIV	31, М	54	НД/ND	600	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВКР PEX, GCS, VCR	Р/Р
Krupsky [30]	Нет/None	14, Ж/Ф	25	Отр/Neg	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, СЭ, ВКР, ТПО GCS, S/E, VCR, PEX	Смерть Death
Routy [31]	ВИЧ/HIV	35, М	40	+++	470	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Смерть Death
	ВИЧ/HIV	31, М	15	+++	27,5	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВКР, ТПО GCS, VCR, PEX	Р/Р
	ВИЧ/HIV	34, М	10	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ТПО PEX	Р/Р
Olenich [33]	После родов/Postpartum	15, Ж/Ф	7	+++	1932	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВИГ, ТПО GCS, IVig, PEX	Р/Р
Yospur [34]	ВИЧ/HIV	38, Ж/Ф	7	++	778	НД/ND	Одновременно Together	ГКС, ТПО GCS, PEX	Р/Р
Manner [35]	ВИЧ/HIV	42, М	14	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, ВКР GCS, PEX, IVig, VCR	Р/Р
Prasad [36]	ВИЧ/HIV	9, М	6	Отр/Neg	1569	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВВИГ, ВКР, ТПО GCS, IVig, VCR, PEX	Р/Р
Baron [37]	СК/SC	55, Ж/Ф	14	+	1107	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, ВВИГ, ТПО GCS, IVig, PEX	Р/Р
	РА/RA	62, Ж/Ф	14	+	2656	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВВИГ, ТПО, ВКР GCS, IVig, PEX, VCR	Р/Р
	Нет/None	45, Ж/Ф	13	+	Норма Norm	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВВИГ PEX, GCS, IVig	Р/Р
	Нет/None	28, Ж/Ф	14	+	1204	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, ТПО GCS, PEX	Смерть Death
Bayraktar [38]	НЭО/NET	63, Ж/Ф	16	+++	4233	НД/ND	Одновременно Together	ТПО, ГКС, ВВИГ, ВКР, РТМ, ЦФ PEX, GCS, IVig, VCR, RTX, CP	Р/Р
Changela [39]	РП/PC	60, М	8	++	1348	12	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВВИГ, РТМ PEX, GCS, IVig, RTX	Р/Р

Авторы Authors	Сопутствующие болезни Underlying diseases	Возраст, пол Age, sex	ТЦ, $\times 10^9/\text{л}$ $\text{Plt} \times 10^9/\text{L}$	ШЦ Sch	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	Активность Activity ADAMTS13, %	Очередность Sequence	Лечение Treatment	Исход Outcome
Farhat [40]	ХМПЗ/CMPPD	42, Ж/Ф	12	Отр/Neg	Норма Norm	НД/ND	ТПП→ИТП TPP→ITP	ВВИГ, ГКС IVIg, GCS	P/R
Al-Husban [41]	После родов/Postpartum	30, Ж/Ф	50	НД/ND	1235	11	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, РТМ, ММФ GCS, PEX, RTX, MMF	P/R
Miller [42]	СШ/SS	72, М	9	+++	2399	9	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, РТМ, ММФ, ТП-РА GCS, PEX, IVIg, RTX, MMF, TPO-RA	P/R
Ge [43]	Нет/None	35, Ж/Ф	5	НД/ND	543	0	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, РТМ, ММФ GCS, PEX, IVIg, RTX, MMF	P/R
Lin [44]	Нет/None	32, Ж/Ф	28	6	330	1,7	Одновременно Together	ГКС, ТПО GCS, PEX	P/R
Настоящая работа/ This study	Нет/None	62, М	5	13	1125	0	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, РТМ, СЭ, ТРО GCS, PEX, RTX, S/E, TPO	P/R

Примечание: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВКР — винкристин, ГКС — глюкокортикостероиды, ДА — дезагреганты, Ж — женщина, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, М — мужчина, ММФ — микофенолата мофетил, НД — нет данных, НЭО — нейроэндокринная опухоль, Отр — отрицательные значения, Р — ремиссия, РА — ревматоидный артрит, РТМ — ритуксимаб, РП — рак простаты, ТП-РА — агонист тромбоцитарных рецепторов (ромиплостим), СК — системный коллагеноз, СШ — синдром Шегрена, СЭ — спленэктомия, ТПО — терапевтический плазмообмен, ТЦ — тромбоциты, ТЦ — тромбоциты, ШЦ — тромбоциты, ШЦ — тромбоциты, ЦФ — циклофосфамид, ХМПЗ — хроническое миелопрролиферативное заболевание.

Note: APT — antiplatelet therapy, CMPPD — Chronic myeloproliferative diseases, CP — Cyclophosphamide, F — Female, GCS — glucocorticosteroids, LDH — lactate dehydrogenase, IVIg — intravenous immunoglobulins, ITP — Immune Thrombocytopenic Purpura, HIV — Human Immunodeficiency Virus, M — male, MMF — Mycophenolate mofetil, ND — No Data, Neg — negative, NET — Neuroendocrine tumour, PC — Prostate cancer, R — remission, RA — rheumatoid arthritis, RTX — rituximab, SC — Systemic collagenosis, Sch — schistocytes, SS — Sjögren's syndrome, S/E — splenectomy, TPO-RA thrombopoietin receptor agonist (Romiplosim), TTP — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, VCR — Vincristine.

Таким образом, при сочетании тромбоцитопении с вялотекущим гемолизом, при отсутствии полиорганной патологии без исследования плазменной активности ADAMTS113 сложно дифференцировать ИТП и ТТП. При сочетании ИТП и ТТП у одного и того же больного исследование плазменной активности ADAMTS113 позволяет выявить ведущий механизм тромбоцитопении и выбрать правильную так-

тику лечения. Можно предположить, что в России неизвестная часть больных с ТТП остается нераспознанными, они либо погибают с ошибочными диагнозами или лишь некоторые выживают на фоне терапии ГКС, но у них могут развиваться рецидивы. Это еще раз подчеркивает важность учета всей клинической симптоматики ТТП, ее масок, а также нетипичных для ИТП органических поражений, МАГА и др.

Литература

1. Jones H.W., Tocantins L.M. The history of purpura hemorrhagica. *Ann Med Hist.* 1933; 5: 349–59.
2. Lusitanus A. Curationum medicinalium centuriae duae tertia et quarta. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Lyons, Rouillium: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 254.
3. Riverius L. *Praxis Medica or the Compleat Practice of Physick*. London: Streater; 1668. 618 p.
4. Werlhof P.G. Opera omnia. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Hanover, Helwing: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 618.
5. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med.* 1952; 13(5): 567–9. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90022-3.
6. Frank E. Die essentielle thrombopenie (Konstitutionelle Purpura-Pseudohämophilie). *Berl Klin Wochenschr.* 1915; 52: 454–8.
7. Minot G.R. Studies on a case of idiopathic purpura hemorrhagica. *Am J Med Sci.* 1916; 152: 48–65.
8. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie". *Wien Klin Wochenschr.* 1916; 29: 1451–4.
9. Troland C.E., Lee F.C. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *JAMA.* 1938; 111: 221–6.
10. Dameshek W., Miller E.B. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946; 1: 27–50.
11. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W., et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38: 1–10.
12. Evans R.S., Kazuyuki T., Duane R.T., et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Intern Med.* 1951; 87: 48–65.
13. Furlan M., Robles R., Lämmle B., et al. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996; 87(10): 4223–34. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223.
14. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология.* 2017; 12(1): 78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
15. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1) (прил. 1): 1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
16. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

References

1. Jones H.W., Tocantins L.M. The history of purpura hemorrhagica. *Ann Med Hist.* 1933; 5: 349–59.
2. Lusitanus A. Curationum medicinalium centuriae duae tertia et quarta. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Lyons, Rouillium: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 254.
3. Riverius L. *Praxis Medica or the Compleat Practice of Physick*. London: Streater; 1668. 618 p.
4. Werlhof P.G. Opera omnia. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Hanover, Helwing: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 618.
5. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med.* 1952; 13(5): 567–9. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90022-3.
6. Frank E. Die essentielle thrombopenie (Konstitutionelle Purpura-Pseudohämophilie). *Berl Klin Wochenschr.* 1915; 52: 454–8.
7. Minot G.R. Studies on a case of idiopathic purpura hemorrhagica. *Am J Med Sci.* 1916; 152: 48–65.
8. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie". *Wien Klin Wochenschr.* 1916; 29: 1451–4.
9. Troland C.E., Lee F.C. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *JAMA.* 1938; 111: 221–6.
10. Dameshek W., Miller E.B. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946; 1: 27–50.
11. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W., et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38: 1–10.
12. Evans R.S., Kazuyuki T., Duane R.T., et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Intern Med.* 1951; 87: 48–65.
13. Furlan M., Robles R., Lämmle B., et al. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996; 87(10): 4223–34. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223.
14. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenes. *Onkogematologiya.* 2017; 12(1): 78–87 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
15. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016). *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2017; 62(1) Suppl 1: 1–60 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
16. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

17. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
18. Rudowski W.J. Accessory spleens: Clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg.* 1985; 9: 422–30.
19. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
20. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4): e1028. DOI: 10.1371/journal.pone.0010208.
21. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; 4(4): e157–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
22. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина.* 2023; 101(1): 41–9. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
23. Lim M.Y., Abou-Ismaïl M.Y., Branch D.W. Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum. *Obstet Gynecol.* 2023; 141(1): 85–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005024.
24. Fakhouri F., Scully M., Provot F., et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group. *Blood.* 2020; 136(19): 2103–17. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005221.
25. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019; 134(Suppl 1): 2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.
26. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 115(8): 1500–11. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
27. Zacharski L.R., Lusted D., Glick J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a previously splenectomized patient. *Am J Med.* 1976; 60(7): 1061–3. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90581-7.
28. Stein R.S., Flexner J.M. Idiopathic thrombocytopenic purpura during remission of thrombotic thrombocytopenic purpura. *South Med J.* 1984; 77(12): 1599–601. DOI: 10.1097/00007611-198412000-00034.
29. Meisenberg B.R., Robinson W.L., Mosley C.A., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency (HIV)-seropositive males. *Am J Hematol.* 1988; 27(3): 212–5. DOI: 10.1002/ajh.2830270312.
30. Krupsky M., Sarel R., Hurwitz N., et al. Late appearance of thrombotic thrombocytopenic purpura after autoimmune hemolytic anemia and in the course of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: two case reports. *Acta Haematol.* 1991; 85: 139–42. DOI: 10.1159/000204876.
31. Routy J. P., Beaulieu R., Monte M., et al. Immunologic thrombocytopenia followed by thrombotic thrombocytopenic purpura in two HIV1 patients. *Am J Hematol.* 1991; 38(4): 327–8. DOI: 10.1002/ajh.2830380414.
32. Shivaram U., Cash M. Purpura fulminans, metastatic endophthalmitis, and thrombotic thrombocytopenic purpura in an HIV-infected patient. *NY State J Med.* 1992; 92(7): 313–4.
33. Olenich M., Schattner E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura
17. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
18. Rudowski W.J. Accessory spleens: Clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg.* 1985; 9: 422–30.
19. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017; 10(3): 333–41 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
20. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4): e1028. DOI: 10.1371/journal.pone.0010208.
21. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; 4(4): e157–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
22. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina.* 2023; 101(1): 41–9 (In Russian). DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
23. Lim M.Y., Abou-Ismaïl M.Y., Branch D.W. Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum. *Obstet Gynecol.* 2023; 141(1): 85–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005024.
24. Fakhouri F., Scully M., Provot F., et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group. *Blood.* 2020; 136(19): 2103–17. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005221.
25. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019; 134(Suppl 1): 2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.
26. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 115(8): 1500–11. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
27. Zacharski L.R., Lusted D., Glick J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a previously splenectomized patient. *Am J Med.* 1976; 60(7): 1061–3. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90581-7.
28. Stein R.S., Flexner J.M. Idiopathic thrombocytopenic purpura during remission of thrombotic thrombocytopenic purpura. *South Med J.* 1984; 77(12): 1599–601. DOI: 10.1097/00007611-198412000-00034.
29. Meisenberg B.R., Robinson W.L., Mosley C.A., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency (HIV)-seropositive males. *Am J Hematol.* 1988; 27(3): 212–5. DOI: 10.1002/ajh.2830270312.
30. Krupsky M., Sarel R., Hurwitz N., et al. Late appearance of thrombotic thrombocytopenic purpura after autoimmune hemolytic anemia and in the course of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: two case reports. *Acta Haematol.* 1991; 85: 139–42. DOI: 10.1159/000204876.
31. Routy J. P., Beaulieu R., Monte M., et al. Immunologic thrombocytopenia followed by thrombotic thrombocytopenic purpura in two HIV1 patients. *Am J Hematol.* 1991; 38(4): 327–8. DOI: 10.1002/ajh.2830380414.
32. Shivaram U., Cash M. Purpura fulminans, metastatic endophthalmitis, and thrombotic thrombocytopenic purpura in an HIV-infected patient. *NY State J Med.* 1992; 92(7): 313–4.
33. Olenich M., Schattner E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura

- (ITP). *Ann Intern Med.* 1994; 120(10): 845–7. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00005.
34. Yospur L.S., Sun N.C.J., Figueroa P., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-positive patient: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1996; 51(1): 73–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199601)51:1<73::AID-AJH12>3.0.CO;2-C.
35. Manner C.E., Gathe J.J., Novak I., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a man with AIDS and prior idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Int Conf AIDS.* 1993; 9(1): 451.
36. Prasad V.K., Kim I.K., Farrington K., et al. TTP following ITP in an HIV-positive boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18(4): 384–6. DOI: 10.1097/00043426-199611000-00010.
37. Baron B.W., Martin M. Saint, Sucharetza B.S., et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: The concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001; 16(4): 179–85. DOI: 10.1002/jca.1031.
38. Bayraktar S., Eileen B., Shariatmadar S., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in a patient with metastatic neuroendocrine tumour successfully treated with rituximab-CVP. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: 1–3. DOI: 10.1136/bcr.07.2010.3144.
39. Changela A., Jagarlamudi K., Villani G., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating immune thrombocytopenic purpura-A case report. *Am J Hematol.* 2011; 86(4): 383. DOI: 10.1002/ajh.21971.
40. Farhat M.H., Kuriakose P., Jawad M., et al. Sequential occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura, essential thrombocythemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura in a 42-year-old African-American woman: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2012; 6(1): 93. DOI: 10.1186/1752-1947-6-93.
41. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018; 12: 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
42. Miller D.D., Krenzer J.A., Kenkre V.P., et al. Sequential Immune Thrombocytopenia (ITP) and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in an Elderly Male Patient with Primary Sjogren’s Syndrome: When in Doubt, Use the PLASMIC Score. *Case Rep Med.* 2021; 2021. DOI: 10.1155/2021/6869342.
43. Ge H., Shi Z., Zheng Z., et al. Coexistence of thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an Asian woman: a case report. *J Int Med Res.* 2022; 50(3): 1–8. DOI: 10.1177/03000605221085127.
44. Lin H.C., Huang J., Huang J., et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023; 17(1): 10–7. DOI: 10.1186/s13256-023-03762-y.
45. Zini G., D’Onofrio G., Erber W.N., et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol.* 2021; 43(6): 1264–71. DOI: 10.1111/ijlh.13682.
46. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021; 137(14): 1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.
- (ITP). *Ann Intern Med.* 1994; 120(10): 845–7. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00005.
34. Yospur L.S., Sun N.C.J., Figueroa P., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-positive patient: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1996; 51(1): 73–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199601)51:1<73::AID-AJH12>3.0.CO;2-C.
35. Manner C.E., Gathe J.J., Novak I., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a man with AIDS and prior idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Int Conf AIDS.* 1993; 9(1): 451.
36. Prasad V.K., Kim I.K., Farrington K., et al. TTP following ITP in an HIV-positive boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18(4): 384–6. DOI: 10.1097/00043426-199611000-00010.
37. Baron B.W., Martin M. Saint, Sucharetza B.S., et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: The concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001; 16(4): 179–85. DOI: 10.1002/jca.1031.
38. Bayraktar S., Eileen B., Shariatmadar S., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in a patient with metastatic neuroendocrine tumour successfully treated with rituximab-CVP. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: 1–3. DOI: 10.1136/bcr.07.2010.3144.
39. Changela A., Jagarlamudi K., Villani G., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating immune thrombocytopenic purpura-A case report. *Am J Hematol.* 2011; 86(4): 383. DOI: 10.1002/ajh.21971.
40. Farhat M.H., Kuriakose P., Jawad M., et al. Sequential occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura, essential thrombocythemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura in a 42-year-old African-American woman: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2012; 6(1): 93. DOI: 10.1186/1752-1947-6-93.
41. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018; 12: 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
42. Miller D.D., Krenzer J.A., Kenkre V.P., et al. Sequential Immune Thrombocytopenia (ITP) and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in an Elderly Male Patient with Primary Sjogren’s Syndrome: When in Doubt, Use the PLASMIC Score. *Case Rep Med.* 2021; 2021. DOI: 10.1155/2021/6869342.
43. Ge H., Shi Z., Zheng Z., et al. Coexistence of thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an Asian woman: a case report. *J Int Med Res.* 2022; 50(3): 1–8. DOI: 10.1177/03000605221085127.
44. Lin H.C., Huang J., Huang J., et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023; 17(1): 10–7. DOI: 10.1186/s13256-023-03762-y.
45. Zini G., D’Onofrio G., Erber W.N., et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol.* 2021; 43(6): 1264–71. DOI: 10.1111/ijlh.13682.
46. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021; 137(14): 1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Клебанова Елизавета Евгеньевна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

Гржимоловский Александр Вадимович, кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: grzhymolovsky.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8406-0240>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Бессмертный Дмитрий Константинович, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Elizaveta E. Klebanova, Physician of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

Alexsandr V. Grzhimolovskii, Cand. Sci. (Med.), Head of the surgery block, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: grzhymolovsky.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8406-0240>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center of Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Dmitry K. Bessmertnyy, Physician, Department for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafi darova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.09.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafi darova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

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

*** Corresponding author**

Received 07 Sep 2023

Accepted 18 Sep 2023

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМЫ «Р-СЕЛЕКТИН – ТРОМБОЦИТЫ – ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13» У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ, ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Колосков А.В.¹, Дивакова Ю.В.², Беляева Е.Л.¹, Токарева И.П.¹, Каралевич С.А.¹, Чернова Е.В.¹, Филиппова О.И.¹, Авдеева Т.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Свертывающая система крови играет значимую роль в патогенезе сепсиса.

Цель: оценить изменения количественных и качественных характеристик фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), металлопротеазы ADAMTS13 и Р-селектина у больных сепсисом, сопоставив их с таковыми у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и у здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование включили 56 больных, получавших лечение в связи развитием сепсиса различной этиологии, 12 больных ИТП и 50 здоровых волонтеров. В образце венозной крови исследовали: антиген vWF (vWF:Ag), GPIb-связывающую способность vWF (vWF:GPIb), связывающую способность vWF с коллагеном I типа (vWF:CBAI), связывающую способность vWF с коллагеном I типа III (vWF:CBAIII), Р-селектин, антиген ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), активность ADAMTS13 (ADAMTS13:AC) и антитела к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB).

Результаты. Медианы показателей vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAIII у больных сепсисом были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами и больными ИТП. Медиана показателя Р-селектина у больных сепсисом с тромбоцитопенией (1213 нг/мл [1104–1302]) была статистически значимо выше по сравнению как со здоровыми лицами (74,5 нг/мл [65,0–84,5], $p = 0,0001$), так и с больными ИТП (389,0 нг/мл [276,2–589,2], $p = 0,0001$). Медианы показателя ADAMTS13:Ag у больных сепсисом с тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$ (0,49 ед/мл [0,44–0,71]) и у больных ИТП (0,67 ед/мл [0,62–0,76]) были значимо ниже по сравнению со здоровыми лицами (0,97 ед/мл [0,84–1,08], $p = 0,001$ и $p = 0,034$ соответственно), но медиана показателя ADAMTS13:Ag у больных сепсисом с тромбоцитопенией была статистически значимо ниже, чем у больных ИТП ($p = 0,038$). В 19,6% наблюдений у больных сепсисом показатель ADAMTS13:AB был выше 10 ед/мл (19,60 ед/мл [12,10–26,73]), при этом медиана показателя Р-селектина в этой группе больных была значимо выше при сравнении с группой больных сепсисом с показателем ADAMTS13:AB менее 10 ед/мл (3,04 [2,11–3,94]): 1342 нг/мл [1271–1374] против 1130 нг/мл [1087–1271], $p = 0,003$, соответственно.

Заключение. Активация эндотелиальных клеток может лежать в основе увеличения количественных и качественных показателей vWF. Не выявлено влияния адгезивных характеристик vWF (vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAIII) на количество тромбоцитов в крови у больных сепсисом. Адгезия vWF к эндотелию посредством взаимодействия с Р-селектином через GPIb рецептор тромбоцитов может способствовать переходу vWF в конформационно активное состояние и приводить к снижению концентрации ADAMTS13 в циркуляции.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, сепсис, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колосков А.В., Дивакова Ю.В., Беляева Е.Л., Токарева И.П., Каралевич С.А., Чернова Е.В., Филиппова О.И., Авдеева Т.И. Сравнение количественных и качественных характеристик системы «Р-селектин – тромбоциты – фактор фон Виллебранда – металлопротеаза ADAMTS13» у больных сепсисом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и здоровых лиц. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):335–343. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-335-343>

COMPARISON OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHARACTERISTICS OF THE SYSTEM “P-SELECTIN – PLATELETS – VON WILLEBRAND FACTOR – METALLOPROTEASE ADAMTS13” IN PATIENTS WITH SEPSIS, IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND HEALTHY INDIVIDUALS

Koloskov A.V.¹, Divakova Yu.V.², Belyaeva E.L.¹, Tokareva I.P.¹, Karalovich S.A.¹, Chernova E.V.¹, Philippova O.I.¹, Avdeeva T.I.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

² City Hospital No 26, 196247, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The blood coagulation system plays a significant role in the pathogenesis of sepsis.

Aim: to evaluate changes in the quantitative and qualitative characteristics of von Willebrand factor (vWF), ADAMTS13 metalloprotease and P-selectin in patients with sepsis, comparing them with those in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and in healthy individuals.

Materials and methods. The study included 56 patients who received inpatient treatment due to the development of sepsis of various etiologies, 12 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and 50 healthy volunteers. In a venous blood sample, the following studies were performed: vWF antigen (vWF:Ag), GPIb-binding ability of vWF (vWF:GPIb), binding ability of vWF to type I collagen (vWF:CBAI), binding ability of vWF to type III collagen I (vWF:CBAIII), P-selectin, ADAMTS13 antigen (ADAMTS13:Ag), ADAMTS13 activity (ADAMTS13:AC) and antibodies to ADAMTS13 (ADAMTS13:AB).

Results. The median values of vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:CBAI, and vWF:CBAIII were significantly higher in patients with sepsis compared to healthy individuals and patients with ITP. The median P-selectin in patients with sepsis with thrombocytopenia 1213 ng/mL [1104–1302] was statistically significantly higher than in healthy individuals 74.5 ng/mL [65.0–84.5] ($p = 0.0001$), and with patients with ITP 389.0 ng/ml [276.2–589.2] ($p = 0.0001$). Median ADAMTS13:Ag in patients with sepsis with thrombocytopenia $<100 \times 10^9/l$ 0.49 U/ml [0.44–0.71] and in patients with ITP 0.67 U/ml [0.62–0.76] were significantly lower compared with healthy individuals 0.97 U/ml [0.84–1.08] ($p = 0.001$ and $p = 0.034$, respectively), but the median ADAMTS13:Ag in patients with sepsis with thrombocytopenia was statistically significantly lower than in patients with ITP ($p = 0.038$). In 19.6 % of cases in patients with sepsis, the ADAMTS13:AB index was higher than 10.0 U/ml (19.6 U/ml [12.1–26.7]), while the median P-selectin indicator in this group of patients was significantly higher when compared with a group of patients with sepsis with an ADAMTS13:AB score of less than 10.00 U/mL (3.04 [2.11–3.94]): 1342 ng/mL [1271–1374] vs. 1130 ng/mL [1087–1271], $p = 0.003$, respectively.

Conclusion. Activation of endothelial cells may underlie the increase in quantitative and qualitative indicators of vWF. Meanwhile, the effect of the adhesive characteristics of vWF (vWF:GPIb, vWF:CBAI and vWF:CBAIII) on the number of platelets in the blood of patients with sepsis was not revealed. Adhesion of vWF to the endothelium through interaction with P-selectin through the platelet GPIb receptor can promote the transition of vWF into a conformational-active state and lead to a decrease in the concentration of ADAMTS13 in the circulation.

Keywords: von Willebrand factor, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, sepsis, idiopathic thrombocytopenic purpura

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

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

For citation: Koloskov A.V., Divakova Yu.V., Belyaeva E.L., Tokareva I.P., Karalevich S.A., Chernova E.V., Philippova O.I., Avdeeva T.I. Comparison of quantitative and qualitative characteristics of the system "P-selectin — platelets — von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13" in patients with sepsis, idiopathic thrombocytopenic purpura and healthy individuals. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):335–343. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-335-343>

Введение

Сепсис — это нерегулируемая реакция организма в ответ на инфекцию, сопровождающаяся значительными изменениями в свертывающей системе крови. В условиях воспаления баланс взаимодействия (точка гемостатического равновесия) плазменных факторов свертывания, тромбоцитов, эндотелия и естественных антикоагулянтов может смещаться в сторону развития протромботической ситуации. С другой стороны, при глубокой тромбоцитопении появляется риск геморрагических осложнений. Анатомически и функционально неповрежденный эндотелий важен для предотвращения образования микротромбов и возможного нарушения кровотока в системе микрососудов. Связанные с мембраной эндотелиальных клеток протеогликаны, гликопротеины и гликозаминогликаны входят в состав гелеобразной структуры — гликокаликса. В условиях воспаления гликокаликс разрушается активными формами кислорода и протеазами, что приводит к синтезу и активации молекул адгезии, таких как молекулы межклеточной адгезии 1 (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM-1 или CD54), E-селектин (E-selectin или CD62E) и P-селектин (P-selectin или CD62P), обеспечивающих привлечение нейтрофилов и моноцитов к поверхности эндотелия, а также активированных тромбоцитов [1]. Растворимый P-селектин представляет собой циркулирующий белок, полученный путем протеолиза мембранной формы P-селектина эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Количество P-селектина в циркуляции повышается при патологических процессах, вовлекающих активированные эндотелиальные клетки и тромбоциты [2]. Кроме того, эндотелиальные клетки участвуют в гемостазе за счет фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), депонированного в тельцах Вейбеля — Паладе и тромбоцитах. vWF представляет собой мультифункциональный белок, который стабилизирует фактор VIII (FVIII), связывается с коллагеном субэндотелиальной выстилки и опосредует начальную адгезию тромбоцитов к участку повреждения сосуда в условиях высокого напряжения сил течения крови. Расправленные под воздействием силы течения крови в нить сверхкрупные мультимеры vWF обладают значительной тромбогенностью, они расщепляются на мелкие и менее тромбогенные формы специфической регуляторной металлопротеазой ADAMTS13 [3, 4].

Цель настоящего исследования — оценить изменения количественных и качественных характеристик vWF, ADAMTS13 и P-селектина у больных сепсисом, сопоставив их с таковыми у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и у здоровых лиц.

Материалы и методы

Исследование выполнено в период с 01.06.2022 по 28.02.2023 на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница № 26». Исследование одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (протокол № 2 от 27 апреля 2022 г.). При включении в исследование все больные и здоровые волонтеры подписали информированное согласие.

Для исключения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) всем больным выполняли исследование назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции. Критериями исключения, помимо выявления у больных COVID-19, было указание в анамнезе на ранее перенесенные тромбозы, кровотечения, которые требовали обращения за медицинской помощью, актуальные тромботические или геморрагические события, наличие злокачественных новообразований и системных заболеваний соединительной ткани.

В исследование включили 56 больных, получавших лечение в связи развитием сепсиса различной этиологии в условиях стационара, в возрасте от 37 до 89 лет (медиана возраста — 66,5 года), из них: 24 мужчины (42,9%) в возрасте от 37 до 84 лет (медиана возраста — 58,5 года) и 32 женщины (57,1%) в возрасте от 43 до 89 лет (медиана возраста — 72,5 года). Диагноз «сепсис» устанавливали согласно клиническим рекомендациям [5]. Для анализа полученных результатов больных сепсисом разделяли на группы:

1) 12 больных сепсисом (21,4%) с количеством тромбоцитов в крови свыше $150 \times 10^9/\text{л}$ (от 152 до $393 \times 10^9/\text{л}$, медиана количества тромбоцитов — $246 \times 10^9/\text{л}$) в возрасте от 43 до 84 лет (медиана возраста — 60 лет): 6 мужчин в возрасте от 50 до 84 лет (медиана возраста — 72 года), количество тромбоцитов в крови от 151 до $350 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $187 \times 10^9/\text{л}$) и 6 женщин в возрасте от 43 до 82 лет (медиана возраста — 75 лет), количество тромбоцитов в крови от 179 до $393 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $307 \times 10^9/\text{л}$);

2) 44 больных сепсисом (78,6%) и с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов в крови не более $100 \times 10^9/\text{л}$: от 1 до $100 \times 10^9/\text{л}$; медиана количества тромбоцитов — $39,5 \times 10^9/\text{л}$) в возрасте от 37 до 89 лет (медиана возраста — 67 лет): 18 мужчин в возрасте от 37 до 84 лет (медиана возраста — 62,5 года), количество тромбоцитов в крови от 1 до $57 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $22 \times 10^9/\text{л}$) и 26 женщин в возрасте от 39 до 89 лет (медиана возраста — 73 года), количество тромбоцитов в крови от 6 до $100 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $40,5 \times 10^9/\text{л}$). Данную группу (больные сепсисом и тромбоцитопенией) разделяли на две подгруппы по степени выраженности тромбоцитопении:

2 а) 25 больных сепсисом (56,8% от больных сепсисом с тромбоцитопенией) с количеством тромбоцитов в крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (от 1 до $42 \times 10^9/\text{л}$; медиана количества тромбоцитов — $22 \times 10^9/\text{л}$) в возрасте от 49 до 89 лет (медиана возраста — 65 лет): 10 мужчин в возрасте от 42 до 75 лет (медиана возраста — 52,5 года), количество тромбоцитов в крови от 1 до $23 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $12 \times 10^9/\text{л}$) и 15 женщин в возрасте от 53 до 89 лет (медиана возраста — 67 лет), количество тромбоцитов в крови от 6 до $42 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $35 \times 10^9/\text{л}$);

2 б) 19 больных сепсисом (43,2% от больных сепсисом с тромбоцитопенией) с количеством тромбоцитов в крови от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $65 \times 10^9/\text{л}$) в возрасте от 37 до 86 лет (медиана возраста — 79 лет): 8 мужчин в возрасте от 37 до 84 лет (медиана возраста — 74 года), количество тромбоцитов в крови от 50 до $57 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $55 \times 10^9/\text{л}$) и 11 женщин в возрасте от 52 до 87 лет (медиана возраста — 79 лет), количество тромбоцитов в крови от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $60 \times 10^9/\text{л}$).

В группу больных ИТП (в дебюте заболевания, до начала терапии) вошли 12 человек в возрасте от 48 до 80 лет (медиана — 64,5 года), количество тромбоцитов в крови от 3 до $19 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $11 \times 10^9/\text{л}$): 4 мужчин в возрасте от 58 до 72 лет (медиана — 64,5 года), количество тромбоцитов в крови от 3 до $12 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $7,5 \times 10^9/\text{л}$) и 8 женщин в возрасте от 48 до 80 лет (медиана — 63 года), количество тромбоцитов в крови от 7 до $19 \times 10^9/\text{л}$ (медиана количества тромбоцитов — $13 \times 10^9/\text{л}$). Все больные данной группы имели нормальную температуру тела и нормальный показатель С-реактивного белка.

В контрольную группу были включены 50 здоровых волонтеров в возрасте от 20 до 49 лет (медиана — 30,5 года): 25 мужчин в возрасте от 22 до 49 лет (медиана — 30 лет) и 25 женщин в возрасте от 20 до 43 лет (медиана — 31 год).

Для исследования в пробирку с цитратом натрия 3,2% забирали 5 мл крови и центрифугировали (лабораторная центрифуга «Beckman Coulter») на скоро-

сти 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученную плазму (два идентичных образца по 1,0 мл) переносили в микроцентрифужные пробирки и замораживали при температуре -20°C .

Количественную оценку vWF:Ag и vWF:GPIb выполняли с использованием тест-системы «INNOVANCE» (Siemens, Германия) на автоматическом анализаторе «CS-2000» (Sysmex, Япония). Для исследования показателей vWF:CBAI, vWF:CBAII, ADAMTS13:Ag, ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB использовали реагенты фирмы «TECHNOZYM» и «Technoclone» (Technoclone GmbH, Австрия), для оценки P-селектина — реагенты «ReyBiotech» (ReyBiotech, США). Исследование выполняли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Англия).

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с применением программы «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада). Для оценки значимости различий между группами использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Для оценки значимости различий зависимых выборок использовали критерий знаков для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты

Медианы показателей vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAII у больных сепсисом с тромбоцитопенией были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами и с больными ИТП (табл. 1). Медианы данных показателей у больных ИТП были значимо выше при сравнении с аналогичными медианами у здоровых лиц. Медиана соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag в группе больных сепсисом с тромбоцитопенией была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Имело место статистически значимое повышение этого показателя у больных ИТП по сравнению со здоровыми лицами, при этом значимого отличия при сравнении с группой больных сепсисом с тромбоцитопенией не было.

Медианы показателя ADAMTS13:Ag у больных сепсисом с тромбоцитопенией и больных ИТП были статистически значимо меньше по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2). Медиана показателя ADAMTS13:Ag была значимо ниже у больных сепсисом с тромбоцитопенией по сравнению с больными ИТП. Медианы показателя ADAMTS13:AC не имели значимых отличий при сравнении исследуемых групп. Медиана показателя ADAMTS13:AB у больных сепсисом с тромбоцитопенией была значимо больше при сравнении как со здоровыми лицами, так и с больными ИТП. При сравнении двух последних групп значимых различий между медианами показателя ADAMTS13:AB не выявили.

Медиана показателя Р-селектина у больных сепсисом с тромбоцитопенией 1213 нг/мл [1104–1302] была статистически значимо выше по сравнению как со здоровыми лицами (74,5 нг/мл [65,0–84,5], $p = 0,0001$), так и с больными ИТП (389,0 нг/мл [276,2–589,2], $p = 0,0001$).

В таблице 3 представлены результаты исследования изучаемых показателей у больных сепсисом, разделенных на группы по количеству тромбоцитов, и у больных ИТП. Медианы показателей vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:СВАI и vWF:СВАIII не имели статистически значимых различий при сравнении групп больных с сепсисом, разделенных по количеству тромбоцитов в крови. При этом медианы показателей vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:СВАI и vWF:СВАIII были статистически значимо выше при сравнении каждой из изучаемых групп больных с сепсисом с группой больных ИТП. Медианы соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag при сравнении представленных групп больных не имели статистически значимых различий.

Медианы показателя ADAMTS13:Ag (табл. 4) в группах больных сепсисом с количеством тромбоцитов $(50–100) \times 10^9/\text{л}$ и с количеством тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ были статистически значимо ниже по сравнению с больными ИТП. При сравнении медиан показателя ADAMTS13:AC в данных группах статистически значимых различий не было. Медиана показателя ADAMTS13:AB в группе больных сепсисом с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ была статистически значимо выше по сравнению с больными ИТП.

Медианы показателя Р-селектина в группах больных сепсисом, разделенных на группы по количеству тромбоцитов в крови, не имели статистически значимых различий при сравнении между этими группами 1271 нг/мл [1190–1327], 1149 нг/мл [1079–1229] и 1161 нг/мл [658–1342] (больных сепсисом с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, с количеством тромбоцитов $(50–100) \times 10^9/\text{л}$ и с количеством тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), но были статистически значимо выше ($p = 0,001$) при сравнении каждой из групп с группой больных ИТП (389,0 нг/мл [276,2–589,2]).

В ходе анализа полученных данных установлено, что у 11 больных с сепсисом (19,6%) показатель ADAMTS13:AB был выше 10 ед/мл: от 10,72 до 93,4 ед/мл (медиана — 19,6 ед/мл [12,1–26,7]), при этом медиана показателя Р-селектина в этой группе больных была значимо выше при сравнении с группой больных сепсисом с показателем ADAMTS13:AB менее 10 Ед/мл (от 1,19 до 6,52 ед/мл; медиана — 3,04 ед/мл [2,11–3,94]): 1342 нг/мл [1271–1374] против 1130 нг/мл [1087–1271], $p = 0,003$ соответственно.

Обсуждение

Одной из ключевых особенностей, отличающих физиологические и патологические механизмы свертывания крови, является фактор локализации тромбообразования. В этом аспекте септическое состояние создает

необходимые предпосылки для реализации модели свертывания крови, лишенной локализации вследствие вовлечения в воспалительный процесс значительной по площади эндотелиальной выстилки сосудистой стенки. Исходя из современных представлений, для реализации гемостатического (тромботического) потенциала vWF необходим его переход из глобулярной в нитевидную конформацию под воздействием силы течения крови. Важным элементом этого конформационного перехода является фиксация молекулы vWF на поверхности-якоря. В качестве такого якоря рассматривается коллаген субэндотелиальной выстилки, структуры атеросклеротической бляшки и молекулы адгезии, экспрессируемые на эндотелиоцитах; vWF и Р-селектин имеют совместную внутриклеточную локализацию в эндотелиальных клетках (тельца Вейбеля—Паладе) и α -гранулах тромбоцитов. Оба белка обладают способностью взаимодействовать с рецептором тромбоцитов GPIb, что позволяет рассматривать Р-селектин в качестве одного из участников механизма свертывания крови, способного взаимодействовать с vWF как минимум опосредованно через тромбоциты [6].

Как показали результаты выполненного исследования, медиана показателя Р-селектина у больных сепсисом с тромбоцитопенией была статистически значимо выше по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными ИТП. Медианы показателей vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:СВАI и vWF:СВАIII у больных в данной группе также статистически значимо превосходили аналогичные показатели у здоровых лиц и у больных ИТП (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях воспаления из эндотелиальных клеток в кровотоки поступает не только большее количество vWF (vWF:Ag), но и значимо увеличиваются качественные показатели, характеризующие функциональную активность vWF, в том числе увеличиваются vWF:GPIb и соотношение vWF:GPIb/vWF:Ag. Хотя эти показатели у больных ИТП были значимо больше при сравнении со здоровыми лицами, тем не менее они уступали аналогичным показателям при сравнении с группой больных сепсисом с тромбоцитопенией. Данное обстоятельство, по-видимому, свидетельствует о том, что именно активация эндотелиальных клеток в первую очередь ответственна за увеличение концентрации vWF и повышение его функциональной активности.

По полученным данным не выявили значимых различий изучаемых характеристик vWF при сравнении групп больных сепсисом, сформированных по количеству тромбоцитов в крови (табл. 3). Можно предположить, что, несмотря на наличие общей точки взаимодействия в системе «Р-селектин — GPIb рецептор тромбоцитов — vWF», развитие тромбоцитопении у больных сепсисом не зависит от количественных и качественных характеристик vWF.

Таблица 1. Количественные и качественные характеристики vWF у здоровых лиц, больных сепсисом и ИТП
Table 1. Quantitative and qualitative characteristics of vWF in healthy individuals, patients with sepsis and ITP

Исследуемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb/vWF:Ag	vWF:CBAl ед./мл/U/mL	vWF:CBAIII ед./мл/U/mL
Здоровые/Healthy n = 50	130,2 [*] . # [113,3–157,8]	121,4 [*] . # [103,3–142,8]	1,15 [*] . # [0,96–1,23]	1,24 [*] . # [0,95–1,36]	1,35 [*] . # [1,01–1,60]
Сепсис/Sepsis n = 44	529,4 [*] . & [461,8–562,2]	406,3 [*] . & [339,8–443,2]	1,30 [*] . & [1,23–1,38]	2,25 [*] . & [2,04–2,40]	2,32 [*] . & [2,29–2,49]
ИТП/ITP n = 12	229,0 [#] . & [162,6–498,6]	172,7 [#] . & [131,4–414,4]	1,24 [#] . & [1,24–1,29]	1,51 [#] . & [1,44–2,20]	1,74 [#] . & [1,52–2,23]
p	* p = 0,001	* p = 0,001	* p = 0,001	* p = 0,001	* p = 0,001
	# p = 0,001	# p = 0,003	# p = 0,003	# p = 0,001	# p = 0,001
	& p = 0,001	& p = 0,002	& p = 0,089	& p = 0,006	& p = 0,001

Примечания: * статистические различия для групп здоровых и больных сепсисом; # статистические различия для групп здоровых и больных ИТП; & статистические различия для групп больных сепсисом и ИТП.

Notes: * statistical differences for groups of healthy and patients with sepsis; # statistical differences between groups of healthy and patients with ITP; & statistical differences for groups of patients with sepsis and ITP.

Таблица 2. Характеристики ADAMTS13 у здоровых лиц, больных с сепсисом и ИТП
Table 2. Characteristics of ADAMTS13 in healthy individuals, patients with sepsis and ITP

Группы Groups	ADAMTS13:Ag ед./мл/U/mL	ADAMTS13:AC ед./мл/U/mL	ADAMTS13:AB ед./мл/U/mL
Здоровые/Healthy n = 50	0,97 [*] . # [0,84–1,08]	0,84 [0,69–1,06]	2,20 [*] . [1,48–2,68]
Сепсис/Sepsis n = 44	0,49 [*] . & [0,44–0,71]	0,90 ^{&} [0,68–1,12]	3,91 [*] . & [2,61–5,63]
ИТП/ITP n = 12	0,67 [#] . & [0,62–0,76]	1,50 ^{&} [0,28–1,56]	2,25 ^{&} [2,1–2,4]
p	* p = 0,001		* p = 0,005
	# p = 0,034		
	& p = 0,038	& p = 0,081	& p = 0,001

Примечания: * статистические различия для групп здоровых и больных сепсисом; # статистические различия для групп здоровых и больных ИТП; & статистические различия для групп больных сепсисом и ИТП.

Notes: * statistical differences for groups of healthy and patients with sepsis; # statistical differences between groups of healthy and patients with ITP; & statistical differences for groups of patients with sepsis and ITP.

Таблица 3. Количественные и качественные характеристики vWF у больных сепсисом, разделенных на группы по количеству тромбоцитов в крови, и у больных ИТП

Table 3. Quantitative and qualitative characteristics of vWF in patients with sepsis divided into groups according to the number of platelets in the blood and in patients with ITP

Исследуемые группы Study groups	vWF:GPIb, %	vWF:Ag, %	vWF:GPIb/vWF:Ag	vWF:CBAl, ед./мл/U/mL	vWF:CBAIII, ед./мл/U/mL
Сепсис (тромбоциты < 50×10⁹/л) Sepsis (platelets < 50×10 ⁹ /L, n = 25)	532,0 [*] [490,1–558,0]	415 [*] [359,1–441,9]	1,28 [1,24–1,37]	2,22 [*] [2,01–2,38]	2,35 [*] [2,31–2,43]
Сепсис (тромбоциты 50–100×10⁹/л) Sepsis (platelets 50–100×10 ⁹ /L, n = 19)	525,5 [#] [425,6–568,8]	391,7 [#] [310,1–445,3]	1,33 [1,24–1,40]	2,28 [#] [2,12–2,44]	2,30 [#] [2,00–2,52]
Сепсис (тромбоциты > 150×10⁹/л) Sepsis (platelets > 150×10 ⁹ /L, n = 12)	490,3 ^{&} [475,8–498,1]	393,9 ^{&} [362,9–412,6]	1,27 [1,21–1,33]	2,27 ^{&} [1,99–2,46]	2,2 ^{&} [2,1–2,54]
ИТП/ITP n = 12	229,0 [*] . #. & [162,6–498,6]	172,7 [*] . #. & [131,4–414,4]	1,25 [1,21–1,29]	1,51 [*] . #. & [1,44–2,21]	1,74 [*] . #. & [1,52–2,30]
p	* p = 0,001	* p = 0,007		* p = 0,028	* p = 0,001
	# p = 0,001	# p = 0,008		# p = 0,007	# p = 0,008
	& p = 0,042	& p = 0,044		& p = 0,011	& p = 0,032

Примечания: * статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты < 50×10⁹/л) и ИТП; # статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты (50–100)×10⁹/л) и ИТП; & статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты > 150×10⁹/л) и ИТП.

Notes: * statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets < 50×10⁹/L) and ITP; # statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets (50–100)×10⁹/L) and ITP; & statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets > 150×10⁹/L) and ITP.

Таблица 4. Характеристики ADAMTS13 у больных сепсисом, разделенных на группы по количеству тромбоцитов в крови, и у больных ИТП
Table 4. Characteristics of ADAMTS13 in patients with sepsis, divided into groups according to the number of platelets in the blood and in patients with ITP

Исследуемые группы/Study groups	ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AC	ADAMTS13:AB
Сепсис (тромбоциты < 50×10⁹/л) Sepsis (platelets < 50×10 ⁹ /L) n = 25	0,62 [0,44–0,75]	0,97 [0,83–1,14]	4,11 ^{&} [2,56–5,52]
Сепсис (тромбоциты (50–100)×10⁹/л) Sepsis (platelets 50–100×10 ⁹ /L) n = 19	0,48 [*] [0,44–0,63]	0,80 [0,59–1,01]	3,60 [2,93–6,20]
Сепсис (тромбоциты > 150×10⁹/л) Sepsis (platelets > 150×10 ⁹ /L) n = 12	0,42 [#] [0,38–0,46]	1,01 [0,83–1,14]	3,85 [2,16–8,40]
ИТП/ITP n = 12	0,67 ^{*, #} [0,62–0,76]	1,50 [0,27–1,56]	2,25 ^{&} [2,10–2,40]
p			^{&} p = 0,004
		[*] p = 0,011	
		[#] p = 0,002	

Примечание: ^{*} статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты (50–100)×10⁹/л) и ИТП; [#] статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты > 150×10⁹/л) и ИТП; [&] статистические различия для групп больных сепсисом (тромбоциты < 50×10⁹/л) и ИТП.
 Note: ^{*} statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets (50–100)×10⁹/L) and ITP; [#] statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets > 150×10⁹/L) and ITP; [&] statistical differences for groups of patients with sepsis (platelets < 50×10⁹/L) and ITP.

Увеличение количественных и качественных характеристик vWF у больных сепсисом, с одной стороны, может рассматриваться как развитие протромботической ситуации, в частности за счет увеличения показателя функциональной активности vWF — vWF:GPIIb. С другой стороны, принимая во внимание неактивную глобулярную конформацию, в которой vWF находится в системе циркуляции, он не может самостоятельно инициировать клинически значимое тромбообразование без дополнительных триггеров. В частности, увеличение vWF:СВАI и vWF:СВАIII, по-видимому, не может быть реализовано без контакта vWF с субэндотелиальным коллагеном.

Анализ результатов исследования показателя ADAMTS13:Ag у больных сепсисом с тромбоцитопенией выявил интересную закономерность. Хотя медиана этого показателя была статистически значимо ниже у больных сепсисом с тромбоцитопенией при сравнении как со здоровыми лицами, так и с больными ИТП (табл. 2), при разделении этой группы больных на две подгруппы было установлено, что медиана показателя ADAMTS13:Ag в группе больных сепсисом с количеством тромбоцитов менее 50×10⁹/л значимо не отличалась от таковой при сравнении с группой больных ИТП (табл. 3). Статистически значимое снижение этого показателя по сравнению с больными ИТП имело место у больных сепсисом с количеством тромбоцитов (50–100)×10⁹/л. Аналогичный результат наблюдался при сравнении больных сепсисом с количеством тромбоцитов более 150×10⁹/л и больных ИТП. Выявленные закономерности могут быть следствием состоявшихся под воздействием силы течения крови конформационных переходов vWF, фиксированного

к эндотелию вследствие взаимодействия Р-селектин — GPIIb рецептор тромбоцитов — vWF. Фиксированный к эндотелию нитевидный vWF экспонирует экзосайты, специфичные для протеолитического воздействия ADAMTS13. Можно предположить, что в условиях сепсиса чем более выражена будет активация эндотелиальных клеток, тем большее количество функционально высокоактивного vWF будет фиксировано к поверхности эндотелиальных клеток и, совершив конформационный переход, станет объектом регуляторного воздействия ADAMTS13, направленного на расщепление мультимеров vWF и снижение его тромботического потенциала, что, в свою очередь, может привести к истощению пула ADAMTS13 в циркуляции. Тем не менее не уменьшающаяся по полученным в настоящем исследовании данным активность ADAMTS13 позволяет предотвратить развитие клинически значимого тромбообразования. Уменьшение вследствие тех или иных причин количества циркулирующих тромбоцитов затрудняет фиксацию vWF к поверхности эндотелиальных клеток, уменьшает количество конформационно активного vWF, взаимодействующего с ADAMTS13, и, таким образом, сохраняет концентрацию ADAMTS13 в кровотоке на более высоком уровне (табл. 4). Большее количество конформационных переходов vWF в активную форму приводит к большему объему протеолитического противодействия со стороны ADAMTS13. Протеолитически активная конформация ADAMTS13 обнажает криптоэпитопы данного фермента, обладающие иммуногенностью и индуцирующие выработку антител. С этих позиций можно дать объяснение выявленным в данном исследовании более высоким значениям показателя

P-селектина у больных с показателем ADAMTS13:AB выше 10 Ед/мл по сравнению с больными, имеющими меньшее значения ADAMTS13:AB.

Таким образом, полученные в исследовании больных сепсисом характеристики системы «P-селектин — тромбоциты — фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» позволяют высказать предположение о том, что активация эндотелиальных клеток лежит в основе увеличения количественных и качественных показателей vWF. Не выявлено влияния адгезивных характеристик vWF (vWF:GPIb, vWF:СВАI и vWF:СВАIII) на количество тромбоцитов в крови у больных сепсисом. Уменьшение количества тромбоцитов в крови у больных сепсисом, по-видимому, затрудняет переход vWF в активную нитевидную конформацию и является одним

из факторов снижения тромботического потенциала свертывающей системы крови. С другой стороны, большее количество тромбоцитов в крови больных сепсисом может обеспечить адгезию vWF к эндотелию посредством взаимодействия с P-селектином через GPIb рецептор тромбоцитов. Большее количество конформационных переходов vWF в активную конформацию может приводить к повышенному потреблению ADAMTS13. Сохраняющаяся достаточная активность ADAMTS13 может рассматриваться как еще один механизм защиты от патологического тромбообразования. Обнаруженное у части больных сепсисом повышение показателя ADAMTS13:AB свидетельствует еще об одном из возможных механизмов, оказывающих влияние на гемостатический баланс.

Литература

1. Дивакова Ю.В., Колосков А.В. Эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие при сепсисе. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 406–18. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418.
2. Zhu D., Xu Z., Liu T., Li Y. Soluble P-selectin levels in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278(12): 4633–44. DOI: 10.1007/s00405-021-06831-4.
3. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80.
4. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS-13. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
5. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49(11): e1063–143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
6. Andre P. P-selectin in haemostasis. Br J Haematol. 2004; 126(3): 298–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05032.x.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Дивакова Юлианна Владиславовна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», e-mail: yulinna-divakova@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7940-7510>

Беляева Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: i7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

References

1. Divakova Yu.V., Koloskov A.V. Endothelial-platelet interaction in sepsis. Gematologiya i transfuziologiya. 2022; 67(3): 406–18 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418.
2. Zhu D., Xu Z., Liu T., Li Y. Soluble P-selectin levels in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278(12): 4633–44. DOI: 10.1007/s00405-021-06831-4.
3. Chernova E.V. Von Willebrand factor. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2018; 10(4): 73–80 (In Russian). DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80.
4. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS-13. Gematologiya i Transfuziologiya. 2019; 64(4): 471–82 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
5. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49(11): e1063–143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
6. Andre P. P-selectin in haemostasis. Br J Haematol. 2004; 126(3): 298–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05032.x.

Information about the authors

Andrey V. Koloskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Yulianna V. Divakova, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care, St. Petersburg City Hospital No 26, e-mail: yulinna-divakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7940-7510>

Elena L. Belyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: i7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Токарева Илана Петровна, старший лаборант, ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8835-8661>

Каралевич Софья Алексеевна, ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: karalevich8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0554-4844>

Чернова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katernachernova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Филиппова Ольга Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Авдеева Татьяна Игоревна, ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: avdeeva.tanya@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1188-6024>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 27.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Ilana P. Tokareva, Senior Laboratory Assistant, Resident, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8835-8661>

Sofia A. Karalevich, Resident, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: karalevich8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0554-4844>

Ekaterina V. Chernova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: katernachernova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Olga I. Filippova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Tatiana I. Avdeeva, Resident, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: avdeeva.tanya@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1188-6024>

* **Corresponding author**

Received 27 Jun 2023

Accepted 18 Sep 2023

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Смолянинова А.К.*, Беляева А.В., Сидорова Ю.В., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Гемджян Э.Г., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Никулина Е.Е., Нестерова Е.С., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. При фолликулярной лимфоме (ФЛ) в большинстве случаев наблюдается высокая чувствительность опухоли к иммунохимиотерапии. Несмотря на продолжительную общую выживаемость (ОВ), течение заболевания характеризуется множественными рецидивами. Высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) применяют при рецидиве ФЛ.

Цель: оценить эффективность и безопасность ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ФЛ и выявить факторы риска прогрессии и рефрактерности заболевания.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование, проведенное с мая 2015 по январь 2023 г., включены 35 больных 18–65 лет (медиана 43 года) ФЛ 1–3 А градации t(14;18)+ с III–IV стадиями или II стадией с большим (>6 см) размером опухоли. Проводили лечение по протоколу «ФЛ-2015»: 4 «R-СНОР», 2 «R-ДНАР» и «BeEAM» с ауто-ТГСК. Статистический анализ (по намерению лечить) выполнен по состоянию данных на 12 января 2023 г.

Результаты. У 86 % больных была IV стадия опухоли, у 79 % имелись 3–5 факторов Международного прогностического индекса ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI). После окончания лечения частота общего ответа (ОО) и полной ремиссии (ПР) составили 90 и 90 %, частота прогрессии заболевания в течение 24 мес. (ПЗ24) — 3 %. После окончания индукции негативность по минимальной остаточной болезни (МОБ) была достигнута у 77 %. После полного завершения протокола МОБ-негативность достигнута у 96 % больных. Трехлетние ОВ, безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессии и бессобытийная выживаемость составили 90, 90, 95 и 85 % (с одной и той же стандартной ошибкой в 9 %) при медиане наблюдения (оценка обратным методом Каплана — Мейера) 19 мес. (диапазон: от 1 до 91 мес.). Смертей из-за ранней токсичности в течение 100 дней после ауто-ТГСК не было. Прогностически неблагоприятными независимыми статистически значимыми ($p < 0,01$; критерий Вальда; отношение рисков > 1) предикторами прогрессии и рефрактерности по результатам многофакторного анализа по модели конкурирующих рисков Fine-Grey ($p = 0,052$ для модели) оказались: поражение костного мозга, высокий риск по ECOG, возраст больного > 50 лет, 4-я стадия заболевания, повышенная сывороточная концентрация лактатдегидрогеназы и В-симптомы.

Заключение. Применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у больных ФЛ эффективно и позволяет существенно снизить частоту ПЗ24 и ранней летальности.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, минимальная резидуальная болезнь, анализ выживаемости, конкурирующие риски, модель Fine-Grey

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смолянинова А.К., Беляева А.В., Сидорова Ю.В., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Гемджян Э.Г., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Никулина Е.Е., Нестерова Е.С., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии фолликулярной лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):344–362. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-344-362>

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN THE FIRST LINE OF FOLLICULAR LYMPHOMA THERAPY

Smolyaninova A.K.*, Belyayeva A.V., Sidorova Yu.V., Gabeeva N.G., Tatarnikova S.A., Badmazhapova D.S., Koroleva D.A., Gemdzhian E.G., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Niculina E.E., Nesterova E.S., Obukhova T.N., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. The follicular lymphoma (FL) is the most common indolent lymphatic tumor with high sensitivity to immunochemotherapy in most cases. Although overall survival (OS) is generally long, the disease is characterized by multiple relapses. High-dose chemotherapy (HDCT) with transplantation of autologous hematopoietic stem cells (auto-HSCT) is used for recurrent FL.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of HDCT with aHSCT in the first line of FL therapy; identify risk factors for disease progression and refractoriness.

Material and methods. A prospective single-center study (conducted from May 2015 to January 2023) included 35 patients aged 18–65 years (median 43) with PL 1–3A grade t(14;18)+ with stages III–IV or stage II with bulky, having at least one criterion for the need to start therapy (according to GELF). Patients were treated according to the FL-2015 protocol: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP and BeEAM with auto-HSCT. The primary endpoint was the rate of overall response (OR) and/or complete remission (CR) at the end of chemotherapy. Secondary end points were 3-year survival rates: OS, relapse-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), and event-free survival (EFS). Minimal residual disease (MRD) in blood and/or bone marrow was assessed by PCR based on immunoglobulin heavy chain (IGH) gene rearrangements and/or BCL2::IGH rearrangements. Statistical analysis (by intent to treat) was performed on January 12, 2023.

Results. 86 % of patients had stage IV tumor and 79 % had 3–5 FLIPI factors. After the end of treatment, OR and PR were 90 % and 90 %, the incidence of POD24 was 3 %. After the end of induction (4 courses of R-CHOP), MRD-negativity was achieved in 77 % and 53 % of patients as determined by PCR-IGH and BCL2::IGH. After the full completion of the FL-2015 protocol, MRD was not detected in 96 % of patients (according to PCR-IGH). Three-year overall survival, disease-free survival, progression-free survival and event-free survival were respectively: 90 %, 90 %, 95 % and 85 % (with the same standard error of 9 %) at a median follow-up (by inverse Kaplan-Meier estimate) of 19 months (range: from 1 to 91 months) There were no deaths due to early toxicity within 100 days of auto-HSCT. Prognostically unfavorable independent statistically significant ($p < 0.01$; Wald test; hazard ratio > 1) predictors of progression and refractoriness according to the results of multivariate analysis using the Fine-Gray competing risk model ($p = 0.052$ for the model) were: bone marrow disease, ECOG high risk, patient age > 50 years, stage 4 disease, elevated serum lactate dehydrogenase and B-symptoms.

Conclusion. The use of HDCT with auto-HSCT in the first line in patients with FL is highly effective and can significantly reduce the incidence of POD24 and early mortality from the tumor. The study is ongoing.

Keywords: follicular lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual disease, survival analysis, competing risks, Fine and Gray model

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

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Smolyaninova A.K., Belyayeva A.V., Sidorova Yu.V., Gabeeva N.G., Tatarnikova S.A., Badmazhapova D.S., Koroleva D.A., Gemdzhian E.G., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Niculina E.E., Nesterova E.S., Obukhova T.N., Zvonkov E.E. High-dose chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of follicular lymphoma therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3): 344–362. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-344-362>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это самая распространенная индолентная лимфоидная опухоль [1]. В российских и международных клинических рекомендациях предлагают для лечения в первой линии терапии распространенной стадии ФЛ с высокой опухолевой нагрузкой схему «СНОР» или бендамустин в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом [2, 3]. Точные критерии выбора между этими двумя основными вариантами химиотерапии (ХТ) неизвестны. У 80% больных общепринятая ХТ позволила добиться ремиссии продолжительностью в среднем 5–7 лет, а у 20% больных лечение оказывается неэффективным и рецидив заболевания происходит в первые 24 мес. [2, 3]. Больные с ранними рецидивами и прогрессией ФЛ составляют группу самого неблагоприятного прогноза, так называемое прогрессирование заболевания в течение 24 мес. (ПЗ24) [4]. Течение опухоли у больных с ПЗ24 характеризуется непрерывными рефрактерными рецидивами, высокой частотой трансформации и быстрым летальным исходом. Многочисленные исследования направлены на раннее выявление больных ФЛ с плохим ответом на общепринятую терапию, которым необходимо проводить программы для профилактики раннего рецидива в первой линии терапии [4–6]. Однако пока ни различные молекулярные, ни визуализирующие маркеры, к которым относятся метаболическая активность по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), не позволили установить этих больных до развития ПЗ24. Эффективные методы лечения больных ФЛ с ПЗ24 не разработаны [7].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при ФЛ — это эффективный метод лечения, позволяющий достичь длительной ремиссии у больных с распространенными стадиями ФЛ. Этот метод лечения используют у соматически сохраненных больных с рецидивом ФЛ, при этом у 30–40% больных достигали ремиссии длительностью более 10 лет, это группа больных с «очень длительным ответом» [5, 8]. Однако эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах хоть и превосходит все другие терапевтические опции, но, тем не менее, примерно у половины больных даже такое лечение оказывается неэффективным [9]. Результаты применения ВДХТ с ауто-ТГСК при втором, третьем и последующих рецидивах были еще хуже [9–12]. В то же время если проводить ВДХТ с ауто-ТГСК уже в первой линии, то у большинства больных достигается полная, в том числе молекулярная, ремиссия. Более того, в последние несколько лет были опубликованы данные о долгосрочных наблюдениях за больными ФЛ после ВДХТ в первой линии лечения, и эти результаты являются впечатляющими. В нескольких независимых исследованиях на кривой выживаемости без прогрес-

сии (ВБП) больных ФЛ после ВДХТ/аутоТГСК наблюдался феномен формирования плато, а 25–30-летние ремиссии ФЛ свидетельствуют о возможности не только функционального, но и биологического излечения опухоли, считавшейся ранее некурабельной [10, 11, 13].

Цель настоящей работы — оценка долгосрочного прогноза, эффективности и безопасности нового высокодозного протокола «ФЛ-2015» у нелеченых больных распространенной стадии ФЛ и с высокой опухолевой нагрузкой.

Материалы и методы

В анализ были включены больные, рекрутированные в исследование с мая 2015 г. до 12 января 2023 г.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; установленный диагноз ФЛ 1–3 А цитологического типа t (14;18)+ на основании Международной рабочей классификации (В, С, или D) или пересмотренной Европейской и Американской классификаций лимфом (REAL градация I, II, или III), классификации ВОЗ 5 издание [14–16]; III–IV стадии или II стадия в сочетании с большим размером опухоли (>6 см) по классификации Ann Arbor [17]; как минимум 1 критерий начала терапии [18].

Критерии исключения: химиотерапия (ХТ) или лучевая терапия в анамнезе; тяжелые конкурирующие заболевания ЦНС, легких, почек и печени, активный вирусный гепатит В и/или С и ВИЧ-инфекция; ПВ цитологический тип ФЛ, трансформация ФЛ; t (14;18)-негативные случаи ФЛ; ФЛ с патогенной мутацией в гене TP53.

Лечение. Протокол «ФЛ-2015» состоит из индукционного этапа перед высокодозной ХТ, включающей 4 курса ХТ по схеме «R-СНОР», для минимизации объема поражения перед высокодозной консолидацией [19]. После подготовительного этапа больные получали 2 курса ХТ по схеме «R-ДНАР» [19, 20]. Сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводили при достижении отрицательного результата исследования В-клеточной клональности по генам *IGH* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в периферической крови (ПК) и/или костном мозге (КМ). Если после 2 курсов «R-ДНАР» определяли персистенцию В-клеточной клональности, дополнительно проводили курс с циклофосфамидом в высоких дозах (ВД-ЦФ) [19]. Для снижения вероятности контаминации лейкоконцентрата опухолевыми клетками сбор ГСК осуществляли после последнего курса ХТ («R-ДНАР» или «ВД-ЦФ»). Минимальное достаточное количество ГСК для проведения ауто-ТГСК составляло 5×10^6 CD34+ клеток/кг. Кондиционирование перед ауто-ТГСК проводилось в режиме «ВеЕАМ» [21]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

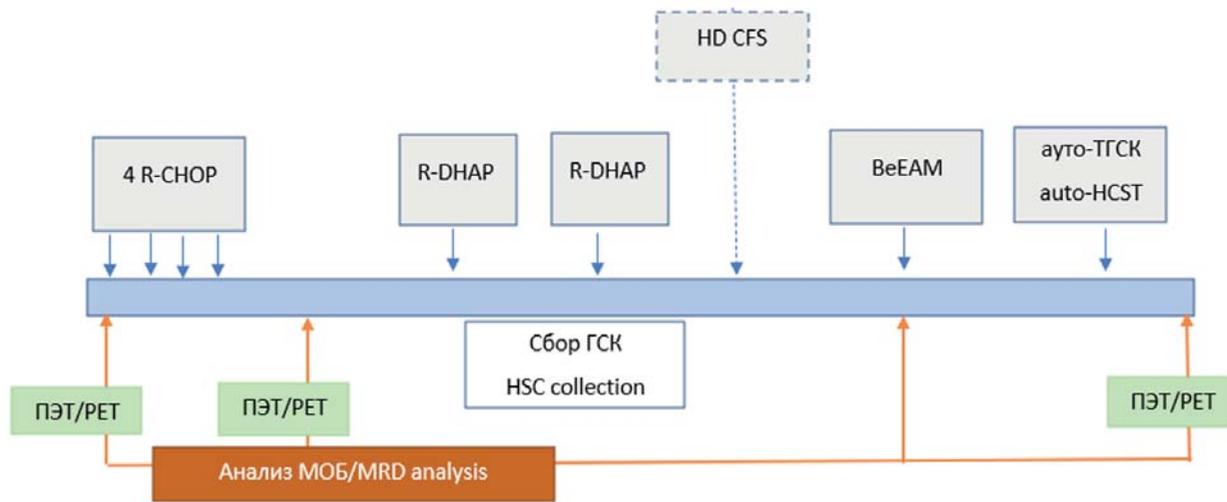


Рисунок 1. Схематичное представление дизайна исследования
Figure 1. Schematic representation of study design

вводили в дозе 5 мг/кг после ХТ по схемам «R-DHAP», «ВД-ЦФ» и ауто-ТГСК. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Если на индукционном этапе наблюдали прогрессию опухоли, больного переводили на этап ВДХТ. Если заготовить ГСК больному не удалось, то вместо схемы «BeEAM» с ауто-ТГСК проводили консолидирующий высокодозный курс «Dexa-Beam» [22], при котором не требовалось введение ГСК. Если ни после «R-DHAP», ни после «ВД-ЦФ» у больного не достигали ремиссии, негативной по минимальной остаточной болезни (МОБ), или ремиссии, негативной по данным ПЭТ, больных переводили на ХТ другой линии (блоковая программа «mNHL-BFM90» с леналидомидом) [23].

Больные, включенные в исследование до июня 2021 г., получали поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² каждые 3 мес. в течение 2 лет или до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности. Больным, включенным в исследование после июня 2021 г., поддерживающую терапию не проводили.

Противоопухолевый ответ оценивали после каждого курса ХТ, затем при обследовании через 2 мес. после окончания терапии и далее 1 раз в 3 мес. на протяжении первого года наблюдения и 1 раз в 6 мес. в последующие годы. Оценку проводили в соответствии с пересмотренными критериями для злокачественных лимфом [24, 25].

Для оценки метаболического ответа применяли ПЭТ-компьютерную томографию (КТ), которую проводили до начала терапии, после 4 курсов «R-CHOP» и через 2 мес. после окончания лечения. Для оценки результатов ПЭТ-КТ использовали 5-балльную шкалу Довилля (Deauville) [24]. Определение токсичности ХТ проводили по шкале NCI-CTC (National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria, National Cancer Institute) [26].

Определение МОБ-статуса и временные точки оценки МОБ. Для подтверждения диагноза ФЛ у всех больных на материале опухоли проводили цитогенетическое исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации на наличие транслокации t(14;18). Первичный скрининг для определения маркера МОБ проводился в биоптате лимфатического узла, ПК и/или КМ. В дальнейшем статус МОБ определялся в ПК и/или КМ после 4 курсов «R-CHOP», перед сбором ГСК, после окончания протокола «ФЛ-2015» и далее каждые 6 мес. в период поддерживающей терапии или наблюдения.

Для определения МОБ проводили исследование В-клеточной клональности по генам *IGH* (*ПЦР-IGH*) и перестроек *BCL2::IGH* (minor cluster region) методом ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом (капиллярным электрофорезом). Перестройки *BCL2::IGH* (major breakpoint region) определяли методом ПЦР в реальном времени. Чувствительность анализа составляла 10⁻²–10⁻³ для *ПЦР-IGH* и 10⁻⁴–10⁻⁵ для исследования перестроек *BCL2::IGH* (*ПЦР-BCL2::IGH*), т.е. определялась 1 опухолевая клетка на 100–1000 и 10 000–100 000 лейкоцитов соответственно [27].

Определение мутаций в гене TP53 проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ. Первичной конечной точкой исследования была частота достижения общего ответа (ОО) и/или полной ремиссии (ПР) на момент окончания ХТ. Частота ОО определялась числом больных с полной и частичной ремиссией. Вторичными конечными точками были 3-летние показатели: общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), ВВП (события: прогрессирование, рецидив, смерть от лимфомы) и бессобытийной выживаемости (БСВ); события: прогрессирование, рецидив, смерть от любой причины, прерывание те-

рапии по любой причине, включая рефрактерность, токсичность и отказ больного от лечения) [24]. При оценке показателей выживаемости методом Каплана — Мейера с использованием статистического пакета «IBM SPSS Statistics» время для БРВ отсчитывали от даты подтверждения ПР, для остальных видов выживаемости — от начала лечения. ПР устанавливали при отсутствии каких-либо данных за наличие заболевания в результатах КТ или ПЭТ-КТ или результатах биопсии КМ, частичную ремиссию (ЧР) устанавливали при уменьшении опухоли на 50% и более. Рефрактерность констатировали при противоопухолевом ответе меньшем, чем при ЧР, а прогрессирование — при увеличении опухоли на 50% и более или при появлении новых очагов. Противоопухолевый эффект оценивали у всех больных, которым была начата терапия. Для определения предикторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями (прогрессирование и рефрактерность), использовали регрессионную модель конкурирующих рисков Fine-Gray [28]. Анализ проведен по состоянию данных на 12 января 2023 г.

Результаты

Характеристика больных. В период с 2015 по 2023 г. 37 больных соответствовали установленным критериям. Из них 2 больных были исключены в связи с выявленной патогенной мутацией в гене *TP53*. Всего исследование мутации гена *TP53* было проведено у 21 (58%) больного. Таким образом, всего 35 больных были включены в исследование (медиана возраста 45 лет, от 24 до 63 лет). Основные характеристики больных представлены в таблице 1.

Большинство больных (88%) были моложе 65 лет. Распространенная стадия опухоли (Ann Arbor IV) выявлена у 86% больных, 79% больных относились к группе высокого/промежуточного риска согласно Международному прогностическому индексу ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI [14]) (≥ 2 фактора). Средний maxSUV (максимальный стандартизированный уровень захвата) по данным исследования ПЭТ-КТ составил 11,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,05–25,9). У 10 (31%) maxSUV был >14 . Выявлена слабая статистически значимая положительная связь между maxSUV и Ki67

Таблица 1. Характеристики больных на момент включения в исследование
Table 1. Characteristics of patients at the time of enrollment in the study

Характеристики / Characteristics		Число / Number	%
Всего / Total		35	100
Соотношение мужчины/женщины / Male/female ratio		16/19	
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years		42 (24–63)	
Гистологическая градация / Histological grading	1–2 3A	31 4	86 14
IV стадия / IV stage		30	86
ECOG	0–1 2 3	30 5 0	86 14 0
Размер опухоли (>6 см) / Bulky (>6 cm)		19	54
Размер опухоли в забрюшинном пространстве Bulky in the retroperitoneal space		17	49
ЛДГ > ВГН / LDH > ULN		16	46
Гемоглобин < 120 г/л / Hemoglobin <120 g/L		11	31
B2M > ВГН* (данные доступны у 22 больных) B2M>ULN* (data available in 22 patients)		7	32
Вовлечение костного мозга / Bone marrow involvement		29	83
Поражение селезенки / Spleen involvement		11	31
Лейкемизация / Leukemization		14	40
FLIPI низкий/промежуточный/высокий риск (данные доступны у 32 больных) Low/Intermediate/High Risk (data available in 32 patients)		7/9/16	21/28/51
Средний SUV_{max} (размах) / Mean SUV_{max} (p-p) SUV _{max} > 6 SUV _{max} > 14 (данные доступны у 28 больных) (data available in 28 patients)		11,3 (4,05–25,9) 21 10	 75 31

Примечания: B2M — бета 2 микроглобулин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ВГН — верхняя граница нормы.

Notes: B2M — beta 2 microglobulin, LDH — lactate dehydrogenase, ULN — the upper limit of the norm.

(коэффициент корреляции Пирсона = 0,46; $p = 0,021$) (рис. 2).

Первичный скрининг проведен методом ПЦР-IGH у 32 больных, методом ПЦР-BCL2::IGH у 30 больных. Клональный маркер в ПК и/или КМ, позволяющий проводить оценку МОБ, обнаружен у 24 (75%) больных методом ПЦР-IGH и у 19 (63%) больных методом ПЦР-BCL2::IGH.

Результаты терапии. У 30 больных был проведен протокол «ФЛ-2015» в полном объеме, у 5 больных лечение еще не окончили. У 97% завершивших лечение больных были успешно заготовлены ГСК в среднем количестве $5,85 \times 10^6$ ($2,8 \times 10^6 - 19,8 \times 10^6$). У 2 больных лечение по протоколу «ФЛ-2015» было прервано в связи с установлением рефрактерности (образование больших размеров, по 5-балльной шкале Довиль 5 баллов), в соответствии с протоколом эти больные были переведены на программу «mNHL-BFM90» с леналидомидом: в результате у одной больной была достигнута ПР, и у второго больного лечение еще не окончено.

После завершения индукционной фазы («R-CHOP») общий ответ был достигнут у 90% больных, из них у 73% установлена ПР. У одного больного после курса «R-CHOP» наблюдалась прогрессия опухоли, поэтому были начаты курсы «R-DHAP», далее 1 курс «ВД-ЦФ» и «Деха-ВЕАМ» (в связи с неудачной заготовкой ГСК), в результате была достигнута ПР. После ВДХТ и ауто-ТГСК частота ПР увеличилась до 90%. Данные об эффективности терапии по протоколу «ФЛ-2015» представлены в таблице 2.

Поддерживающую терапию получили 11 (39%) больных, у 4 из них поддерживающая терапия была прервана в связи с развитием осложнений (2 больных умерли от коронавирусной инфекции, и у 2 больных развился гуморальный иммунодефицит с тяжелыми рецидивирующими инфекциями).

Трехлетние ОВ и ВВП (рис. 3), БРВ и БСВ составили: 90% (95% ДИ 70–100) и 95% (95% ДИ 72–100), 90% (95% ДИ 69–100) и 85% (95% ДИ 60–99).

Таблица 2. Оценка эффективности терапии у 30 закончивших лечение больных

Table 2. Evaluation of the effectiveness of therapy in 30 patients who completed treatment

	После 4 R-CHOP After 4 R-CHOP n (%)	Перед ауто-ТГСК Before auto-HSCT n (%)	После ауто-ТГСК After auto-HSCT
ОО / OR	27 (90%)	27 (90%)	27 (90%)
ПР / CR	22 (73%)	27 (90%)	27 (90%)
ЧР / PR	5 (17%)	0	0
Р / R	2 (7%)	2 (7%)	-
ПЗ / PD	1 (3%)	1 (3%)	-
МОБ негативность костный мозг ПЦР-IGH MRB negativity bone marrow ПЦР-IGH	17 (77%)	21 (96%)	21 (96%)
МОБ негативность костный мозг ПЦР-BCL2::IGH MRB negativity bone marrow ПЦР-BCL2::IGH	10 (53%)	12 (67%)	-

Примечание: ОО — общий ответ, ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия, Р — рефрактерность, ПЗ — прогрессия заболевания.

Note: OR — overall response, CR — complete remission, PR — partial remission, R — refractoriness, PD — of disease progression.

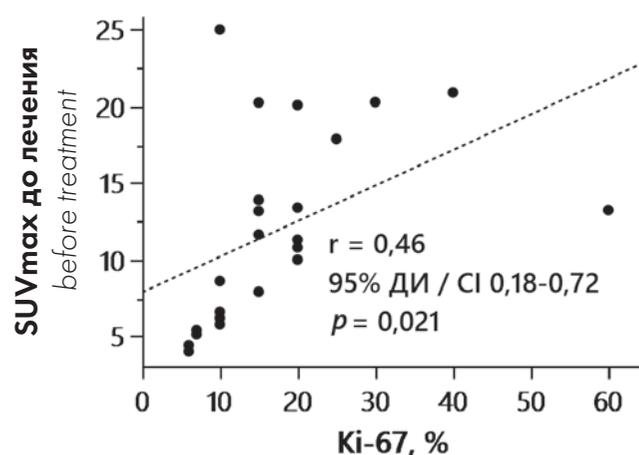


Рисунок 2. Положительная (слабая) корреляция SUVmax и Ki-67 у больных ФЛ (n = 25)

Примечание: SUVmax — уровень захвата радиоактивного препарата; Ki-67 — маркер пролиферации; r — коэффициент корреляции Пирсона.

Figure 2. Positive (weak) correlation of SUVmax and Ki-67 in patients with FL (n = 25)

Note: SUVmax — radioactive drug uptake value; Ki-67 — proliferation marker; r — Pearson correlation coefficient.

Медиана наблюдения составила 19 мес. (диапазон от 1 до 91 мес.). У 11 (37%) из 30 закончивших лечение больных сроки наблюдения составили более 24 мес., за это время прогрессия была у 1 больного после первого курса «R-CHOP». После окончания терапии случаев прогрессии или рецидива не было. Частота ПЗ24 составила 3%.

Для определения предикторов прогрессии и рефрактерности была использована модель конкурирующих рисков Fine-Gray ($p = 0,052$), где конкурирующим событием была не связанная с лимфомой смерть по причине COVID-19 (рис. 4).

В результате исследования в многофакторном анализе отобравшихся в однофакторном анализе ковариат (табл. 3) были выявлены следующие независимые прогностически неблагоприятные статистически значимые ($p < 0,01$; отношение рисков > 1) предикторы прогрессии и рефрактерности: поражение костного мозга,

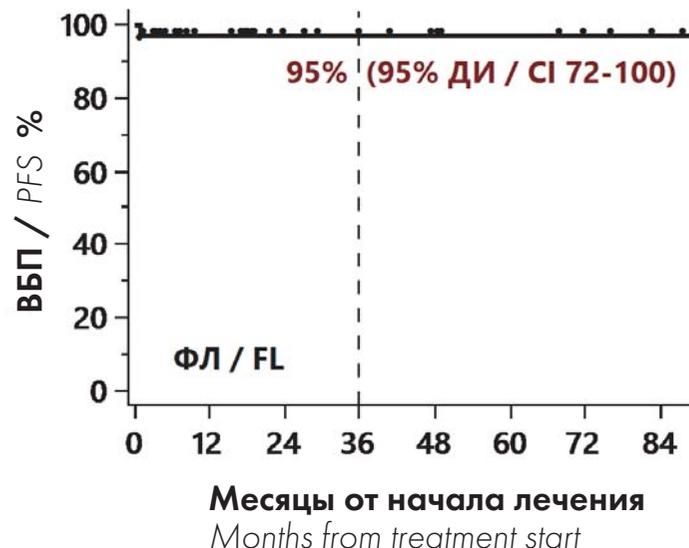
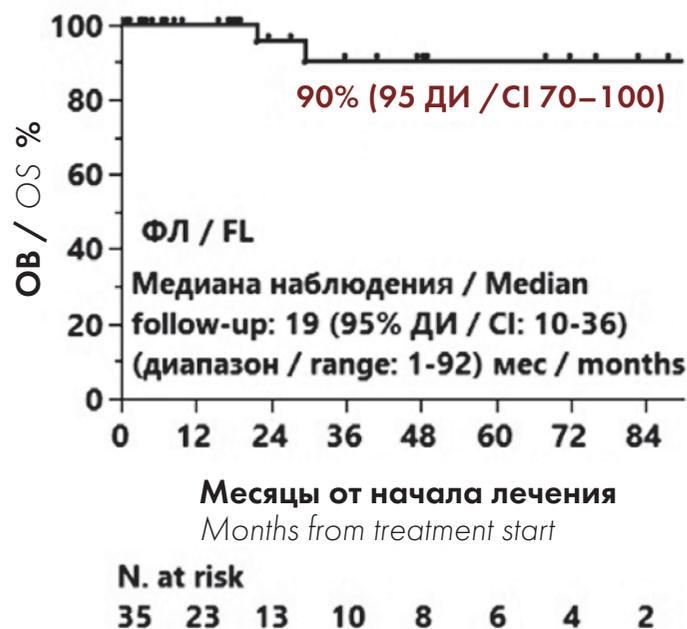


Рисунок 3. ОБ и ВБП больных ФЛ
Figure 3. OS and PFS in patients with FL

высокий риск по ECOG, возраст больного > 50 лет, 4-я стадия заболевания, повышенная сывороточная концентрация лактатдегидрогеназы и В-симптомы.

Переносимость терапии по протоколу «ФЛ-2015» была удовлетворительной (табл. 4). Смертей вследствие ранней токсичности в течение 100 дней после ауто-ТГСК не было. Летальность, не связанная с рецидивом, в первые 2 года после завершения протокола «ФЛ-2015» была обусловлена смертью 2 больных от новой коронавирусной инфекции. За время наблюдения (медиана 19 мес.) вторых злокачественных опухолей не было.

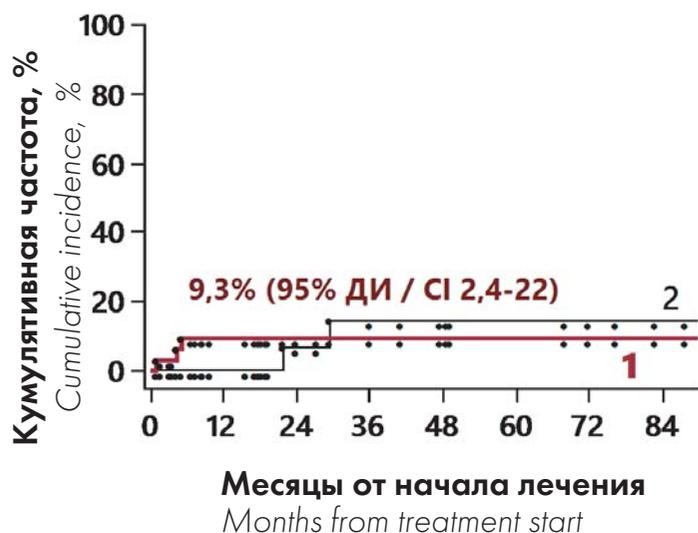


Рисунок 4. Кумулятивная частота прогрессирования и рефрактерности (1), учитывающая конкурирующий риск не связанной с рецидивом летальности (смерти по причине COVID-19) (2), у пациентов с ФЛ

Figure 4. Cumulative incidence function of progression and refractoriness (1), considering for competing risk of non-relapse mortality (death due to COVID-19) (2), in patients with FL

Результаты оценки МОБ. Среди больных, у которых был выявлен клональный маркер для оценки МОБ, после 4 курсов «R-СНОР» МОБ-негативность в КМ была достигнута у 77% больных по данным ПЦР-IGH и у 53% больных по данным ПЦР-BCL2:: IGH. Перед ауто-ТГСК частота достижения МОБ негативности увеличилась до 93 и 67% по данным ПЦР-IGH и ПЦР-BCL2:: IGH соответственно. После полного завершения протокола «ФЛ-2015» МОБ не выявлялась у 96% больных (по данным ПЦР-IGH) (табл. 2). Трех больным для получения негативного результата определения В-клеточной клональности в КМ и сбора ГСК потребовался дополнительный курс «ВД-ЦФ». У одной больной В-клеточная клональность в КМ перестала определяться через 3 мес. после окончания лечения, при проведении поддерживающей терапии. Исследование МОБ методом ПЦР-BCL2:: IGH после полного завершения протокола «ФЛ-2015» на разных сроках было проведено у 4 из 7 больных с МОБ-позитивностью перед ауто-ТГСК. У одного больного через 3 мес. после окончания терапии сохранялась МОБ-позитивность, а через 6 мес. впервые был получен отрицательный результат исследования ПЦР-BCL2:: IGH. У одной больной через 36 мес. МОБ не выявлялась, и еще у 2 больных сохранялась МОБ-позитивность через 6 и 24 мес. от конца терапии.

Обсуждение

ФЛ является самой частой индолентной лимфомой. Средний возраст установления диагноза ФЛ составляет 63 года, больные моложе 40 лет представляют меньшинство (8,8%) [7]. Установлено, что ФЛ имеет раннее происхождение из стволовых клеток-предшественниц, в которых возникает инициирующее

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа потенциальных предикторов прогрессирования и рефрактерности у больных ФЛ
Table 3. Results of a univariate analysis of potential predictors of progression and refractoriness in patients with FL

Показатель / Parameter	p*
Поражение костного мозга / Bone marrow damage	<0,001
Высокий риск по ECOG / ECOG high-risk	<0,001
Возраст > 50 лет / Age > 50 years	<0,001
4-я стадия заболевания / Stage 4 disease	<0,001
Повышенная активность сывороточной ЛДГ / Elevated serum LDH	<0,001
В-симптомы / B-symptoms	<0,001
Лейкемизация / Leukemization	0,01
Высокий риск по FLIPI / FLIPI high-risk	0,05
Пол (женский) / Gender (female)	0,05
Опухолевый конгломерат > 6 см / Tumor conglomerate > 6 cm (bulky)	0,05
Ki-67	0,09
Цитологический тип / Cytological type	0,09
ПЗ24 / PD24	0,24
SUVmax > 9	0,27
Бета-2 микроглобулин / Beta-2 microglobulin	0,31

Примечание. * — критерий Вальда; первые шесть факторов оказались статистически значимыми и в многофакторном анализе (p < 0,001, отношение рисков > 1); аббревиатуры — см. текст статьи.

Note. * — Wald test; the first six factors were statistically significant in multivariate analysis too (p < 0.001, hazard ratio > 1); abbreviations — see article text.

Таблица 4. Оценка токсичности терапии (для схемы BeEAM)

Table 4. Evaluation of therapy toxicity (for the BeEAM scheme)

Больные Patients	BeEAM
	n = 27
Смерти до +100 дня после aTГСК / Deaths up to +100 days after aHSCT	0
Мукозит / Mucositis	n = 27 (100 %)
I–II ст. / Grade I–II	n = 25
III–IV ст. / Grade III–IV	n = 2
Энтеропатия / Enteropathy	n = 11 (41 %)
Почечная токсичность / Renal toxicity	0
Кардиальная токсичность / Cardiac toxicity	0
Инфекционные осложнения / Infectious complications	
Фебрильная нейтропения / Febrile neutropenia	n = 25 (92 %)
Пневмония / Pneumonia	n = 1 (3 %)
Сепсис / Sepsis	n = 4 (15 %)
Перевод в ОРИТ / Transfer to the intensive care unit	0
Грамположительная инфекция / Gram positive infection	n = 3 (11 %)
Грамотрицательная инфекция / Gram negative infection	0
Вирусная инфекция / Viral infection	n = 2 (7 %)
Без выявленного возбудителя / Without an identified pathogen	n = 1 (3 %)
Дни до восстановления тромбоцитов / Days until platelet recover	11,3 (6–15)
Дни до восстановления нейтрофилов / Days until neutrophil recover	7,5 (5–14)
Среднее число переливаний концентратов тромбоцитов / Average number of platelet transfusions	3 (1–8)
Среднее число переливаний эритроцитов / Average number of red blood cell transfusions	1,3 (0–6)
Дни в стационаре / Days in the hospital	17 (14–22)

генетическое событие — транслокация t (14;18) (q32;q21) [29]. Клетки-предшественницы ФЛ способны выживать в течение многих лет и давать начало рецидивам заболевания [29]. Доказано, что t (14;18) является необходимым, но недостаточным условием для развития ФЛ. Клетка, несущая t (14;18), должна приобрести дополнительные мутации в генах-регуляторах транскрипции, в результате чего происходит образование злокачественного опухолевого клона [30–33].

Клинически ФЛ характеризуется индолентным течением, заболевание часто обнаруживают случайно. Типичным является генерализованное поражение лимфатических узлов и КМ, а локальные стадии встречаются не более чем у 10% больных [7, 34–38].

Существенное увеличение ОБ больных ФЛ является крупным достижением онкогематологии. Этот прогресс связан прежде всего с внедрением комбинированной иммунохимиотерапии. Однако излечение ФЛ по-прежнему остается недостижимой целью. В настоящее время успешным считают лечение, после которого больной ФЛ прожил более 24 мес. без рецидива, т. е. без ПЗ24. В группе без ПЗ24 медиана продолжительности жизни высока: 10–12 лет от момента первичной диагностики. У пожилых больных за время их жизни может не развиться рецидива, и они могут умереть от других причин, связанных с возрастом. Однако даже в группе без ПЗ24 основной причиной смерти в конечном итоге является именно рефрактерное течение ФЛ. По данным опубликованного в 2022 г. международного кагорного исследования SCHOLAR-5 [39], несмотря на доступность новых биологических препаратов, исходы у больных с множественными рецидивами ФЛ остаются неудовлетворительными. Из-за отсутствия эффективных стратегий на поздних линиях терапии, у больных ФЛ начиная со 2-го рецидива выбор лечения становится хаотичным, а ремиссии очень короткими [40–43].

Прогностически наиболее неблагоприятную группу больных ФЛ с крайне низкой выживаемостью составляют 20% больных, у которых был зарегистрирован ранний рецидив заболевания — это самая большая и нерешенная проблема лечения ФЛ. Только 50% больных с ПЗ24 переживают 5 лет с момента начала лечения, а 3-летняя ВВП составляет всего 35–40% [42, 44].

В связи с невозможностью выявления группы ПЗ24 до начала лечения в настоящее время фактическая оценка рисков ранней смертности от опухоли, рефрактерного течения и гистологической трансформации для больных ФЛ проводится *a posteriori*, т. е. когда событие (ранний рецидив) уже произошло. Разработанный в 2004 г. до внедрения в клиническую практику ритуксимаба, прогностический индекс FLIPI [14] по-прежнему остается самым используемым в широкой клинической практике и позволяет предсказать максимальное количество конечных точек

даже по сравнению с многочисленными современными шкалами. Тем не менее и FLIPI, и другие прогностические индексы и факторы не помогают определить выбор терапии или предсказать ответ на лечение у больных ФЛ [7, 34–36, 43].

Для рутинной оценки общедоступным прогностическим фактором является определение метаболической активности опухоли. Установлено, что показатель $SUV_{max} > 14,3$ статистически значимо ассоциирован с риском гистологической трансформации ФЛ, короткой ВВП и ПЗ24 [45, 46]. В настоящей выборке у 33% больных SUV_{max} был очень высоким (>14). При этом выявлена статистически значимая корреляция между пролиферативной активностью опухоли (Ki67) и SUV_{max} . Взаимосвязь между SUV_{max} и пролиферативной активностью опухоли подтверждается также и данными международных исследований. Можно предположить, что высокий уровень SUV_{max} может отражать специфические биологические особенности опухоли [45–49].

Активный поиск прогностических и предикативных маркеров для ФЛ продолжается. Накапливаются новые данные о механизмах опухолевой прогрессии ФЛ на основе секвенирования ДНК одиночных клеток, транскриптома опухоли и микроокружения, исследования свободной циркулирующей ДНК (сцДНК) [50–52]. Поэтому можно надеяться, что в будущем в арсенале гематолога появятся точные критерии выбора терапии, оценки ее эффективности, прогнозирования риска ПЗ24, раннего мониторинга рецидива и т. д. По данным испанских авторов, исследование базальной (до начала терапии) сцДНК (концентрация, число альтераций в образце) можно использовать для прогнозирования ответа на терапию и риска раннего рецидива. Комбинированная оценка сцДНК и ПЭТ-КТ позволяет предсказать ПЗ24 с 88% чувствительностью и 100% точностью [53].

Ниша для ВДХТ с ауто-ТГСК при индолентных лимфомах — это актуальная тема для дискуссии уже длительное время. Хотя со времени ранних работ применения ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ прошло уже более 30 лет, интенсивные режимы ХТ в качестве варианта первой линии терапии ФЛ по-прежнему не входят ни в одни национальные клинические рекомендации. Существует несколько причин для резервирования ВДХТ с ауто-ТГСК только для рецидива ФЛ, и в первую очередь это сложившийся постулат о высокой токсичности интенсивной ХТ и частом развитии «вторых» опухолей. Однако этот аргумент справедлив в отношении таких режимов, как облучение всего тела, в то время как современные программы («ВЕАМ», «ВеЕАМ») обычно не сопряжены с развитием тяжелых, в том числе поздних, осложнений [8, 12, 21, 54–59].

Кондиционирование в настоящем исследовании проводили по схеме «ВеЕАМ». Данная схема с замедленной кармустином на бендамустин в высоких дозах при-

меняется во многих трансплантационных центрах вместо классической схемы «ВЕАМ». К преимуществам схемы «ВеЕАМ» относят снижение токсичности, обусловленной кармустином (синдром идиопатической пневмонии, тяжелый мукозит). Бендамустин является высокоэффективным препаратом при опухолях с дисфункцией апоптоза, к которым относится и ФЛ [55, 60].

В настоящем исследовании переносимость режимов интенсивной ХТ была удовлетворительной. Несмотря на интенсивное лечение, у 97% больных были заготовлены ГСК для ауто-ТГСК. Важно, что в протоколе «ФЛ-2015» для больных при неудаче/невозможности заготовки ГСК предлагается альтернативный вариант высокодозной консолидации в виде схемы «Деха-ВЕАМ», которую можно провести без введения ГСК.

В представленной в настоящей работе выборке при медиане наблюдения 19 мес. ни у одного больного не развилась «вторая опухоль»: этот показатель существенно ниже, чем в других работах по ВДХТ/ауто-ТГСК, хотя для более надежной оценки поздних осложнений требуется более длительное время наблюдения [10, 11]. Возможно, отсутствие больных с тяжелой предлеченностью, а также исключение таких высокотоксичных методов, как тотальное облучение всего тела, способствовали снижению онкогенного риска ВДХТ с ауто-ТГСК.

Определение эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ является сложной задачей. Во многих исследованиях было показано, что высокодозная консолидация обеспечивает значимо более продолжительную ВВП по сравнению с конвенциональной (стандартной) терапией: 13-летняя ВВП после ВДХТ с ауто-ТГСК и после «R-СНОР» составляет 59,1% (медиана не достигнута) и 28,8% (медиана 1,9 года) соответственно, $p = 0,001$ [61–63]. В исследованиях немецких [12], испанских [11] и российских [8] авторов, в которых сравнивали ВДХТ с ауто-ТГСК в первой, второй и последующих линиях лечения, было показано, что наиболее эффективно проведение ВДХТ именно апфронт, в первой линии: доля больных с «очень длительным ответом» тем выше, чем раньше проводилась ауто-ТГСК. Однако в большинстве рандомизированных исследований улучшение ОВ наблюдалось только в группе больных ФЛ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве, в то время как при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии значимая разница в ОВ по сравнению со стандартной терапией отсутствовала [64–69].

При медленно прогрессирующих опухолях преимущественно старшей возрастной группы, таких как ФЛ, оценка ОВ как первичной конечной точки требует проведения крупных исследований с очень длительным периодом наблюдения. Данные анализа ОВ могут быть искажены из-за конкурирующих рисков,

связанных с пожилым возрастом. Кроме того, оценку ОВ затрудняет наличие множества последующих линий терапии. Необходимые масштабные клинические исследования возможно провести далеко не для всех методов лечения, и в этом контексте ориентир на ОВ как на главный критерий эффективности означает замедление терапевтического прогресса и отдаление широкого доступа к новым препаратам [11, 61, 70–72].

Сегодня для оценки эффективности терапии индолентных опухолей, таких как ФЛ, мантийноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома из клеток маргинальной зоны, предлагаются суррогатные маркеры, которые отражают влияние варианта терапии на истинную первичную конечную точку, т.е. ОВ. В качестве такой суррогатной конечной точки можно использовать ВБР в течение первых 24 мес. (БРВ24), так как ПЗ24 значимо связана с более короткой продолжительностью жизни [10, 73]. Это подтверждают данные испанских авторов, которые провели ретроспективный анализ выживаемости с очень длительным сроком наблюдения 655 больных ФЛ из регистра GELTAMO (Grupo Español de Linfomas), получивших ВДХТ с ауто-ТГСК в первой, второй и последующих линиях лечения. В общей группе медиана ОВ составила 21,3 года (медиана наблюдения 18 лет), 12-летняя ОВ больных, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК в первой полной ремиссии, была выше, чем у больных после ВДХТ с ауто-ТГСК во второй/третьей полной ремиссии: 78,5% против 66% (различия статистически значимы).

Важным феноменом, который отмечают авторы исследований по применению ВДХТ с ауто-ТГСК у больных ФЛ, в которых были большие сроки наблюдения, является формирование плато на кривой ВВП более чем у половины больных [10, 11]. Это плато формируется примерно с 10–15-го года наблюдения. В группе больных с очень длительными ремиссиями ФЛ (25–30 лет) ОВ становится сопоставимой с выживаемостью в общей популяции, и можно предположить, что рецидив у этих больных никогда не разовьется [11].

Трехлетние ОВ, ВВП и БРВ в настоящем исследовании составили 90, 95 и 90% соответственно. У 37% больных срок наблюдения составил более 24 мес., при этом частота ПЗ24 составила 3%. Следовательно, после ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено нивелирование такого неблагоприятного события, как ПЗ24.

Ранние рецидивы и прогрессия ФЛ примерно в 70–80% случаев сопровождаются гистологической трансформацией в крупноклеточную лимфому [74]. Реальная частота трансформации в группе ПЗ24, скорее всего, выше, т.к. не всем больным проводят биопсию при прогрессировании. Новые данные секвенирования ДНК одиночных клеток случаев трансформации ФЛ показали, что в исходных образцах биопсии ФЛ до трансформации в 70% случаев уже

присутствуют клетки, подобные клеткам при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (клетки — предшественницы трансформации). Случаи ранних рецидивов, прогрессии и трансформации ФЛ являются результатом быстрой клональной экспансии этих клеток [50, 52, 75].

Индукционная часть протокола «ФЛ-2015», вероятно, позволяет элиминировать субклоны опухоли с признаками трансформации, что предотвращает ранние рецидивы, трансформацию и, как следствие, раннюю летальность от опухоли. Настоящее исследование — это первое сообщение о возможности преодоления ПЗ24 при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК у больных ФЛ.

Отсутствие МОБ на момент окончания лечения является прогностическим маркером длительной ВБП при всех гематологических опухолях [59, 76–79]. Такие высокочувствительные методы определения МОБ, как аллель-специфичная ПЦР, высокопроизводительное секвенирование, могут идентифицировать единичные нуклеотидные последовательности, связанные с опухолевым клоном (чувствительность до 10^{-5}). Чувствительность ПЦР детекции реаранжировок генов *IGH* составляет не более 10^{-2} – 10^{-3} , поэтому этот метод только условно подходит для детекции МОБ. В настоящем исследовании показано, что при использовании более чувствительного ПЦР-метода определения МОБ по перестройкам *BCL2::IGH* частота обнаружения МОБ была существенно выше во всех исследованных точках.

Проведение поддерживающей терапии после стандартного лечения ФЛ ассоциировано с увеличением БСВ, частоты достижения МОБ-негативности и т.д. [80, 81]. После ВДХТ с ауто-ТГСК преимущество поддерживающей терапии не доказано. В исследовании В. Metzner и соавт. [10] 88% больных с длительными ремиссиями после ВДХТ с ауто-ТГСК не получали никакой поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия чревата увеличением риска развития гуморального иммунодефицита. В период коронавирусной инфекции развившийся иммунодефицит приводил к тяжелому, затяжному течению вирусной инфекции с высокой летальностью. Поэтому возможность отказаться от поддерживающей терапии без потери эффективности лечения является важным преимуществом ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ [80, 82–85]. В настоящей работе до начала пандемии все больные получали поддерживающую терапию ритуксимабом. В 2021 г. было 2 смертельных исхода от тяжелого течения COVID-19, после которых прекратили проведение поддерживающей

терапии, что не привело к уменьшению эффективности лечения.

Таким образом, в настоящей статье представлены результаты первого в России исследования эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК в первой полной ремиссии ФЛ. По сравнению с традиционными программами лечения ФЛ высокодозная терапия является более дорогим, сложным, длительным методом лечения с большим количеством осложнений и стрессом для больного. С другой стороны, для молодых больных возможность прожить 25 или 30 лет без опухоли и без лечения перевешивает все эти минусы. Длительная ВБП с выходом на плато всего лишь после 1-й линии терапии может поменять многолетний императив о неизлечимости ФЛ и о неизбежности ранних рецидивов у 20% больных.

Таким образом, первичная эскалация терапии ФЛ дает ряд важнейших преимуществ:

1. Больной получает основные препараты из стандартной ХТ ФЛ, т.е. и «СНОР» и бендамустин в первой линии лечения.
2. Предотвращение ранних рецидивов и трансформации.
3. Дизайн протокола «ФЛ-2015» предполагает проведение высокодозной консолидации и ауто-ТГСК всем больным независимо от достижения ПР или ЧР после подготовительного этапа «R-СНОР», что увеличивает вероятность длительной ремиссии и, возможно, излечения больного от опухоли.
4. При использовании современных программ сопроводительной терапии, интеграции режимов кондиционирования с высоким профилем безопасности («BeEAM», «BEAM») в программу высокодозной терапии частота ранней и поздней токсичности и в том числе «вторых» опухолей не увеличивается.
5. Снижение нагрузки на лечебные учреждения за счет отсутствия с рецидивов, больным не нужна дорогостоящая поддерживающая терапия, таргетная терапия второй и последующих линий.
6. Достижение многолетнего свободного от опухоли периода имеет значительный потенциал улучшения качества жизни и психоэмоционального состояния, особенно в когорте молодых трудоспособных людей.
7. Длительные ремиссии увеличивают шанс больных, находящихся в хорошем соматическом статусе, без тяжелой предлеченности множеством линий терапии, дождаться появления доступа к новым препаратам и технологиям, которые можно будет использовать, если возникнет рецидив.

Литература

1. Cahill K.E., Smith S.M. Follicular Lymphoma: a Focus on Current and Emerging Therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022; 36(2): 97–106. DOI: 10.46883/2022.25920946.
2. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
3. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Chang J.E., et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021; 19(11): 1218–30. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0054.
4. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(6): 1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
5. Passucci M., Assanto G., Pulsoni A. Achieving the cure of follicular lymphoma: is it time to finalize treatment strategies to reach this goal in a subset of patients? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023; 15(1): e2023018. DOI: 10.4084/MJHID.2023.018.
6. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 88–93. DOI:10.1002/hon.2852.
7. Cartron G., Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107(1): 7–18. DOI: 10.3324/haematol.2021.278766.
8. Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., Nesterova E.S., et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. *Open J Clin Med Case Rep*. 2023; 9(14): 2023–6.
9. Manna M., Lee-Ying R., Davies G., et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(1): 133–41. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473576.
10. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021; 107(5): 543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
11. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(10): 1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
12. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1609–15. DOI: 10.1093/annonc/mds657.
13. Puckrin R., Chua N., Chin K., et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023; DOI: 10.1111/bjh.18640.
14. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982; 49(10): 2112–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2.
15. Chan J.K.C., Banks P.M., Cleary M.L., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: A Summary Version. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(5): 543–60. DOI: 10.1093/ajcp/103.5.543.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2022; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

References

1. Cahill K.E., Smith S.M. Follicular Lymphoma: a Focus on Current and Emerging Therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022; 36(2): 97–106. DOI: 10.46883/2022.25920946.
2. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
3. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Chang J.E., et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021; 19(11): 1218–30. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0054.
4. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(6): 1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
5. Passucci M., Assanto G., Pulsoni A. Achieving the cure of follicular lymphoma: is it time to finalize treatment strategies to reach this goal in a subset of patients? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023; 15(1): e2023018. DOI: 10.4084/MJHID.2023.018.
6. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 88–93. DOI:10.1002/hon.2852.
7. Cartron G., Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107(1): 7–18. DOI: 10.3324/haematol.2021.278766.
8. Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., Nesterova E.S., et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. *Open J Clin Med Case Rep*. 2023; 9(14): 2023–6.
9. Manna M., Lee-Ying R., Davies G., et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(1): 133–41. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473576.
10. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021; 107(5): 543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
11. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(10): 1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
12. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1609–15. DOI: 10.1093/annonc/mds657.
13. Puckrin R., Chua N., Chin K., et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023; DOI: 10.1111/bjh.18640.
14. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982; 49(10): 2112–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2.
15. Chan J.K.C., Banks P.M., Cleary M.L., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: A Summary Version. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(5): 543–60. DOI: 10.1093/ajcp/103.5.543.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2022; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

17. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
18. Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
19. Беляева А.В., Смольянинова А.К., Габеева Н.Г. и др. Промежуточные результаты лечения фолликулярной лимфомы (ФЛ) по протоколу «ФЛ-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67(S2): 161–2.
20. Smolyaninova A., Gabeeva N., Belyaeva A., et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation as the first-line therapy of follicular lymphoma: results from a prospective single-center study. *EHA Libr.* 2023; 385749: P1301.
21. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011; 118(12): 3419–25. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351924.
22. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D., et al. Dexamethasone-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(3–4): 305–12. DOI: 10.3109/10428199909058430.
23. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К. и др. Химиотерапия по программе R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом как терапия первой линии у больных *mum1*-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой 3В цитологического типа. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(2): 150–64. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164.
24. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
25. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
26. Trotti A., Colevas A., Setser A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3): 176–81. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
27. van Dongen J.J.M., Langerak A.W., Brüggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
28. Fine J.P., Gray R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94(446): 496–509. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.
29. Haebe S., Keay W., Alig S., et al. The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. *Br J Haematol.* 2022; 196(6): 1381–7. DOI: 10.1111/bjh.17990.
30. Glas A.M. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood.* 2005; 105(1): 301–7. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2298.
31. Dave S.S., Wright G., Tan B., et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869.
32. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood.* 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580.
17. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
18. Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
19. Beliaeva A.V., Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., et al. Intermediate results of treatment of follicular lymphoma according to protocol "FL-2015". *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2022; 67(S):161–2 (In Russian).
20. Smolyaninova A., Gabeeva N., Belyaeva A. et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation as the first-line therapy of follicular lymphoma: results from a prospective single-center study. *EHA Libr.* 2023; 385749: P1301.
21. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011; 118(12): 3419–25. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351924.
22. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D., et al. Dexamethasone-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(3–4): 305–12. DOI: 10.3109/10428199909058430.
23. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Smolyaninova A.K., et al. Chemotherapy according to the R-mNHL-BFM-90 protocol in combination with lenalidomide as the first line therapy in patients with *mum1*-positive diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3B. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2019; 64(2): 150–64 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164.
24. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
25. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
26. Trotti A., Colevas A., Setser A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3): 176–81. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
27. van Dongen J.J.M., Langerak A.W., Brüggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
28. Fine J.P., Gray R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94(446): 496–509. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.
29. Haebe S., Keay W., Alig S., et al. The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. *Br J Haematol.* 2022; 196(6): 1381–7. DOI: 10.1111/bjh.17990.
30. Glas A.M. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood.* 2005; 105(1): 301–7. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2298.
31. Dave S.S., Wright G., Tan B., et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869.
32. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood.* 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580.

33. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9.
34. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Prognostic ability of five clinical risk scores in follicular lymphoma: A single-center evaluation. *Hematol Oncol.* 2021; 39(5): 639–49. DOI: 10.1002/hon.2922.
35. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004; 104(5): 1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
36. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Baseline correlations and prognostic impact of serum monoclonal proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2021; 193(2): 299–306. DOI: 10.1111/bjh.17138.
37. Sarkozy C., Baseggio L., Feugier P., et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014; 164(5): 659–67. DOI: 10.1111/bjh.12675.
38. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив* 2013; 85(7): 57–64.
39. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica.* 2023; 108(3): 822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
40. Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003; 22(47): 7359–68. DOI: 10.1038/sj.onc.1206939.
41. Mercadal S., Sancho J., Climent F., et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: A retrospective analysis from two institutions. *Eur J Haematol.* 2020; 104(3): 198–206. DOI: 10.1111/ejh.13359.
42. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K., et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019; 37(2): 144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400.
43. Nogueira D.S., Lage L.A. de P.C., Culler H.F., et al. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22(2): 67–75. DOI: 10.1016/j.clml.2021.08.004.
44. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022; 139(11): 1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
45. Xie M., Wang L., Jiang Q., et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5.
46. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P., et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2020; 107(1): 221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194.
47. Maeshima A.M., Taniguchi H., Hori Y., et al. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients. *Pathol Int.* 2021; 71(10): 674–81. DOI: 10.1111/pin.13148.
48. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
49. Jurinovic V., Kridel R., Staiger A.M., et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2016; 128(8): 1112–20. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717355.
33. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9.
34. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Prognostic ability of five clinical risk scores in follicular lymphoma: A single-center evaluation. *Hematol Oncol.* 2021; 39(5): 639–49. DOI: 10.1002/hon.2922.
35. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004; 104(5): 1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
36. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Baseline correlations and prognostic impact of serum monoclonal proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2021; 193(2): 299–306. DOI: 10.1111/bjh.17138.
37. Sarkozy C., Baseggio L., Feugier P., et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014; 164(5): 659–67. DOI: 10.1111/bjh.12675.
38. Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzian E.G., et al. Evaluation of tumor vascularization and microenvironment in follicular lymphoma. *Ter Arkh.* 2013; 85(7): 57–64. (In Russian).
39. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica.* 2023; 108(3): 822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
40. Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003; 22(47): 7359–68. DOI: 10.1038/sj.onc.1206939.
41. Mercadal S., Sancho J., Climent F., et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: A retrospective analysis from two institutions. *Eur J Haematol.* 2020; 104(3): 198–206. DOI: 10.1111/ejh.13359.
42. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K., et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019; 37(2): 144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400.
43. Nogueira D.S., Lage L.A. de P.C., Culler H.F., et al. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22(2): 67–75. DOI: 10.1016/j.clml.2021.08.004.
44. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022; 139(11): 1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
45. Xie M., Wang L., Jiang Q., et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5.
46. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P., et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2020; 107(1): 221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194.
47. Maeshima A.M., Taniguchi H., Hori Y., et al. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients. *Pathol Int.* 2021; 71(10): 674–81. DOI: 10.1111/pin.13148.
48. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
49. Jurinovic V., Kridel R., Staiger A.M., et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2016; 128(8): 1112–20. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717355.

50. Sarkozy C., Wu S., Takata K., et al. Abstract A19: Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and the tumor microenvironment in transformed follicular lymphoma. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3(5_Supplement): A19. DOI: 10.1158/2643-3249.lymphoma22-a19.
51. Fernández-Miranda I., Pedrosa L., Llanos M., et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Predicts Response to Treatment and Early Progression in Follicular Lymphoma: Results of a Prospective Pilot Study. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(1): 209–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1654.
52. Wang X., Nissen M., Gracias D., et al. Single-cell profiling reveals a memory B cell-like subtype of follicular lymphoma with increased transformation risk. *Nat Commun.* 2022; 13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-34408-0.
53. Jiménez-Ubieto A., Poza M., Martín-Muñoz A., et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. *Leukemia.* 2023; DOI: 10.1038/s41375-022-01803-x.
54. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., et al. Immunologic Purging of Marrow Assessed by PCR before Autologous Bone Marrow Transplantation for B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1991; 325(22): 1525–33. DOI: 10.1056/NEJM199111283252201.
55. Gilli S., Novak U., Taleghani B.M., et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 421–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2900-y.
56. Tarella C., Caracciolo D., Corradini P., et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high-dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia.* 2000; 14(4): 740–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401737.
57. Gianni A.M., Bregni M., Siena S., et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 336(18): 1290–8. DOI: 10.1056/NEJM199705013361804.
58. Procházka V., Papajík T., Janíková A., et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(3): 601–13. DOI: 10.1080/10428194.2016.1213834.
59. Wu R., Ma L. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Transplant.* 2023 Jan-Dec;32:9636897231179364. DOI: 10.1177/09636897231179364.
60. Hahn L., Lim H., Dusyk T., et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 14071. DOI: 10.1038/s41598-021-93516-x.
61. Gyan E., Foussard C., Bertrand P., et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* 2009; 113(5): 995–1001. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160200.
62. Bruna R., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica.* 2019; 104(11): 2241–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.209932.
63. Ladetto M., Corradini P., Vallet S., et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 2002;100(5):1559-65. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0621.
50. Sarkozy C., Wu S., Takata K., et al. Abstract A19: Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and the tumor microenvironment in transformed follicular lymphoma. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3(5_Supplement): A19. DOI: 10.1158/2643-3249.lymphoma22-a19.
51. Fernández-Miranda I., Pedrosa L., Llanos M., et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Predicts Response to Treatment and Early Progression in Follicular Lymphoma: Results of a Prospective Pilot Study. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(1): 209–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1654.
52. Wang X., Nissen M., Gracias D., et al. Single-cell profiling reveals a memory B cell-like subtype of follicular lymphoma with increased transformation risk. *Nat Commun.* 2022; 13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-34408-0.
53. Jiménez-Ubieto A., Poza M., Martín-Muñoz A., et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. *Leukemia.* 2023; DOI: 10.1038/s41375-022-01803-x.
54. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., et al. Immunologic Purging of Marrow Assessed by PCR before Autologous Bone Marrow Transplantation for B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1991; 325(22): 1525–33. DOI: 10.1056/NEJM199111283252201.
55. Gilli S., Novak U., Taleghani B.M., et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 421–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2900-y.
56. Tarella C., Caracciolo D., Corradini P., et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high-dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia.* 2000; 14(4): 740–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401737.
57. Gianni A.M., Bregni M., Siena S., et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 336(18): 1290–8. DOI: 10.1056/NEJM199705013361804.
58. Procházka V., Papajík T., Janíková A., et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(3): 601–13. DOI: 10.1080/10428194.2016.1213834.
59. Wu R., Ma L. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Transplant.* 2023 Jan-Dec;32:9636897231179364. DOI: 10.1177/09636897231179364.
60. Hahn L., Lim H., Dusyk T., et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 14071. DOI: 10.1038/s41598-021-93516-x.
61. Gyan E., Foussard C., Bertrand P., et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* 2009; 113(5): 995–1001. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160200.
62. Bruna R., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica.* 2019; 104(11): 2241–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.209932.
63. Ladetto M., Corradini P., Vallet S., et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 2002;100(5):1559-65. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0621.

64. Kothari J., Peggs K.S., Bird A., et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol.* 2014; 165: 334-340. DOI: 10.1111/bjh.12741.
65. Lenz G. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004; 104(9): 2667-74. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0982.
66. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
67. Tarella C., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged Survival Of Poor Risk Follicular Lymphoma Patients Following Primary Treatment With Rituximab-Supplemented CHOP Or HDS With Autograft: Long-Term Results Of The Multicenter Randomized GITMO/FIL Trial. *Blood.* 2013; 122(21): 551. DOI: 10.1182/blood.V122.21.551.551.
68. Ladetto M., De Marco F., Benedetti F., et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood.* 2008; 111(8): 4004-13. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749.
69. Al Khabori M., de Almeida J.R., Guyatt G.H., et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(1): 18-28. DOI: 10.1093/jnci/djr450.
70. Buysse M., Sargent D.J., Saad E.D. Survival Is Not a Good Outcome for Randomized Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4719-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4206.
71. Zhuang S.H., Xiu L., Elsayed Y.A. Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate. *Cancer J.* 2009; 15(5): 395-400. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d.
72. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de. *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
73. Bachy E., Cerhan J.R., Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1729-32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
74. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A., et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019; 134(9): 761-4. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000258.
75. Ruminy P., Jardin F., Picquenot J.-M., et al. Sp mutation patterns suggest different progression pathways in follicular lymphoma: early direct or late from FL progenitor cells. *Blood.* 2008; 112(5): 1951-9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124560.
76. Griitti G., Pavoni C., Rambaldi A. Is there a role for minimal residual disease monitoring in follicular lymphoma in the chemoimmunotherapy era? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 9(1): e2017010. DOI: 10.4084/mjhidd.2017.010.
77. Zohren F., Bruns I., Pechtel S., et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2015; 126(12): 1407-14. DOI: 10.1182/blood-2015-03-630012.
64. Kothari J., Peggs K.S., Bird A., et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol.* 2014; 165: 334-340. DOI: 10.1111/bjh.12741.
65. Lenz G. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004; 104(9): 2667-74. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0982.
66. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
67. Tarella C., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged Survival Of Poor Risk Follicular Lymphoma Patients Following Primary Treatment With Rituximab-Supplemented CHOP Or HDS With Autograft: Long-Term Results Of The Multicenter Randomized GITMO/FIL Trial. *Blood.* 2013; 122(21): 551. DOI: 10.1182/blood.V122.21.551.551.
68. Ladetto M., De Marco F., Benedetti F., et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood.* 2008; 111(8): 4004-13. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749.
69. Al Khabori M., de Almeida J.R., Guyatt G.H., et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(1): 18-28. DOI: 10.1093/jnci/djr450.
70. Buysse M., Sargent D.J., Saad E.D. Survival Is Not a Good Outcome for Randomized Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4719-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4206.
71. Zhuang S.H., Xiu L., Elsayed Y.A. Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate. *Cancer J.* 2009; 15(5): 395-400. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d.
72. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de. *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
73. Bachy E., Cerhan J.R., Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1729-32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
74. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A., et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019; 134(9): 761-4. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000258.
75. Ruminy P., Jardin F., Picquenot J.-M., et al. Sp mutation patterns suggest different progression pathways in follicular lymphoma: early direct or late from FL progenitor cells. *Blood.* 2008; 112(5): 1951-9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124560.
76. Griitti G., Pavoni C., Rambaldi A. Is there a role for minimal residual disease monitoring in follicular lymphoma in the chemoimmunotherapy era? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 9(1): e2017010. DOI: 10.4084/mjhidd.2017.010.
77. Zohren F., Bruns I., Pechtel S., et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2015; 126(12): 1407-14. DOI: 10.1182/blood-2015-03-630012.

78. Pott C., Sehn L.H., Belada D., et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020; 34(2): 522–32. DOI: 10.1038/s41375-019-0559-9.
79. Delfau-Larue M.-H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
80. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P., et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
81. Salles G., Seymour J.F., Offner F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759): 42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
82. Fischer T., Ni A., Bantilan K.S., et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(3): 573–82. DOI: 10.1080/10428194.2021.2010058.
83. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
84. Cartron G., Blasco H., Piantaud G., et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: Thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.09.004.
85. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K., et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005; 106(3): 795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.

Информация об авторах

Смолянинова Анна Константиновна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Беляева Анастасия Валерьевна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8256-8801>

Сидорова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sidorova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

78. Pott C., Sehn L.H., Belada D., et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020; 34(2): 522–32. DOI: 10.1038/s41375-019-0559-9.
79. Delfau-Larue M.-H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
80. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P., et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
81. Salles G., Seymour J.F., Offner F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759): 42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
82. Fischer T., Ni A., Bantilan K.S., et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(3): 573–82. DOI: 10.1080/10428194.2021.2010058.
83. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
84. Cartron G., Blasco H., Piantaud G., et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: Thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.09.004.
85. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K., et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005; 106(3): 795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.

Information about the authors

Anna K. Smolianinova*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Anastasia V. Belyaeva, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8256-8801>

Yulia V. Sidorova, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology, e-mail: sidorova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Татарникова Светлана Андреевна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Бадмажапова Дарима Сэмункоевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Королева Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

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>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

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

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Svetlana A. Tatarnikova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Darima S. Badmajapova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Daria A. Koroleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Eduard G. Gemdzian, Senior Researcher National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of pathological department, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

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

Нестерова Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nest.ek@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Никulina Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: zvonkov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Elena E. Nikulina, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lenysh2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Ekaterina S. Nesterova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: nest.ek@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* **Corresponding author**

Received 02 May 2023

Accepted 18 Sep 2023

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ Rh-НЕГАТИВНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Мартинков В.Н.^{1*}, Новик Д.К.¹, Веялкин И.В.¹, Силин А.Е.¹, Искров И.А.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 246040, г. Гомель, Беларусь

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 220089, г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Введение. Rh-негативные хронические миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой хронические клональные заболевания, характеризующиеся пролиферацией зрелых клеток из одной или нескольких миелоидных клеточных линий и включающие истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Заболеваемость Rh-негативными МПЗ в разных странах мира варьирует, различия могут быть связаны как с популяционно-географическими особенностями, так и с отличиями в методах диагностики и учета.

Цель: определить первичную заболеваемость Rh-негативными МПЗ в Беларуси.

Материалы и методы. Сведения обо всех случаях впервые диагностированных основных Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ и ПМФ) за 2014–2018 гг. были получены в центральных региональных медицинских учреждениях Беларуси с гематологическим профилем. Эпидемиологический анализ первичной заболеваемости населения был проведен путем определения «грубой» заболеваемости на 100 000 населения в год с распределением по полу и возрастным группам, стандартизованных показателей заболеваемости, а также темпов среднегодового прироста заболеваемости.

Результаты. Общая стандартизованная заболеваемость основными Rh-негативными МПЗ в Беларуси составила 1,96 (1,86–2,07), ИП — 0,93 (0,86–1,01), ЭТ — 0,63 (0,57–0,70) и ПМФ — 0,40 (0,36–0,45) на 100 000 населения в год соответственно. Общая «грубая» заболеваемость составила 3,26 (3,10–3,43) на 100 000 населения в год. Показатели «грубой» заболеваемости нарастали с увеличением возраста больных, максимальные значения достигнуты в возрастной группе 70–74 года — 12,78 (10,97–14,81) на 100 000 населения в год. Не выявлено существенных изменений заболеваемости за изучаемый период как в общем, так и для каждого из исследуемых заболеваний в отдельности.

Заключение. Заболеваемость Rh-негативными МПЗ в Беларуси сопоставима с таковой, определенной в популяционных исследованиях в других странах.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, заболеваемость, эпидемиология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Мартинков В.Н., Новик Д.К., Веялкин И.В., Силин А.Е., Искров И.А. Заболеваемость Rh-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Республике Беларусь. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):363–372. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-363-372>

THE INCIDENCE OF Ph-NEGATIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS IN BELARUS

Martinkov V.N.^{1,2}, Novik D.K.¹, Veyalkin I.V.¹, Silin A.E.¹, Iskrov I.A.²

¹The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 246040, Gomel, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220089, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Introduction. Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) are chronic clonal disorders characterized by the proliferation of mature cells from one or more myeloid cell lines. These disorders include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). The incidence of classical Ph-negative MPN varies significantly throughout the world. These differences may be due to geographical or population features, as well as due to differences in methods of diagnosis and recording.

Aim: to determine incidence of Ph-negative MPN in Belarus.

Materials and methods. Data on all cases of newly diagnosed Ph-negative MPNs (PV, ET and PMF) for 2014-2018 were collected from central regional medical institutions with a hematology specialization. Population epidemiological analysis of incidence was carried out by determining crude incidence rates per 100 000 population per year with distribution by gender and age groups at diagnosis, age-standardized rates, as well as average annual percent change.

Results. The overall annual standardized incidence rate of classical Ph-negative MPN in Belarus was 1.96 (1.86–2.07), PV — 0.93 (0.86–1.01), ET — 0.63 (0.57–0.70) and PMF — 0.40 (0.36–0.45) per 100 000 population per year, respectively. The overall crude incidence rate was 3.26 (3.10–3.43) per 100 000 population. The crude incidence rates increased steadily with the increase in age of patients with a peak value of 12.78 (10.97–14.81) in the age group of 70–74 years. No significant changes were revealed in the overall incidence of the MPN and for each of the studied diseases separately during the study period.

Conclusion. For the first time the nationwide features of incidence of the Ph-negative MPN in Belarus were estimated, which made it possible to provide substantial information for public health management. The incidence of MPN in Belarus is generally comparable to the levels determined in the analysis of the populations of other countries.

Keywords: myeloproliferative disorders, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, incidence; epidemiology

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

Source of funding: the study received no financial support.

For citation: Martinkov V.N., Novik D.K., Veyalkin I.V., Silin A.E., Iskrov I.A. The incidence of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Belarus. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(3):363–372 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-363-372>

Введение

Основные или классические Ph-негативные миело-пролиферативные заболевания (МПЗ) — это группа клональных хронических миело-пролиферативных заболеваний, включающая истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1]. В основе МПЗ лежит неконтролируемая клональная пролиферация клеток, проис-

ходящих из миелоидной гемопоэтической линии, с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Клиническое проявление этих заболеваний связано с появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза, тромботических и геморрагических осложнений, при продолжительном течении может развиваться фиброз костного мозга и происходить бластная трансформация [2, 3].

ИП — клональное заболевание, характеризующееся пролиферацией трех ростков миелопоэза, но преимущественно эритроидного звена [3]. ЭТ — МПЗ, для которого свойственна гиперплазия мегакариоцитарного ростка кроветворения, тромбоцитоз, склонность к тромбозам и кровотечениям [4]. ПМФ характеризуется клональной пролиферацией стволовых кроветворных клеток, развитием фиброза костного мозга, гепатоспленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом [3, 4].

В ряде исследований сообщается о росте заболеваемости МПЗ за последнее десятилетие, которое связывают не только с увеличением количества зарегистрированных случаев, но и с постоянным совершенствованием критериев диагностики и классификации этих заболеваний [5, 6]. Классификация МПЗ периодически пересматривается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), как это происходило в 2008 г. [7] и в 2016 г. [8], при этом одним из важных аспектов было включение в диагностические критерии наличия драйверных мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL*. Тем не менее даже при использовании единых критериев диагностики показатели заболеваемости МПЗ в исследованиях из разных стран существенно разнятся, и причины этих различий остаются неясными (табл. 1) [9].

В соответствии с результатами одноцентрового 10-летнего ретроспективного исследования в Санкт-Петербурге (2004–2013 гг.), заболеваемость ИП составила 0,83 (диапазон 0,50–1,15), ЭТ — 1,00 (диапазон 0,60–2,10) и ПМФ — 1,01 (диапазон 0,65–1,35) на 100 000 населения в год [10]. В то же время в регистровом исследовании в США среднегодовые стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости

МПЗ за период 2001–2012 гг. составили для ИП — 1,09, ЭТ — 0,96, ПМФ — 0,31 на 100 000 населения в год [11]. В ретроспективном канадском исследовании за период 2011–2015 гг. определена стандартизованная по возрасту заболеваемость МПЗ — 2,71 (2,63–2,78) на 100 000 населения, включая «миелопролиферативное новообразование неклассифицированное» (МПЗ-Н). Заболеваемость ИП составила 0,44 (0,41–0,47), ЭТ — 1,16 (1,11–1,21), ПМФ — 0,80 (0,76–0,84) на 100 000 населения в год [12]. Увеличение заболеваемости МПЗ за период с 1993 по 2012 г. было зарегистрировано в Норвегии. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ИП увеличился с 0,4 до 0,7, ЭТ — с 0,3 до 1,0, а ПМФ — с 0,2 до 0,5 на 100 000 населения в год [5].

Согласно данным шведских реестров, за период 2000–2014 гг. были определены высокие показатели заболеваемости МПЗ. Стандартизованные показатели заболеваемости составили для ИП — 1,48 (1,42–1,54), для ЭТ — 1,60 (1,53–1,66) и для ПМФ — 0,52 (0,48–0,56) на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель заболеваемости для всех МПЗ, включая МПЗ-Н, составил 4,45 (4,34–4,56) на 100 000 населения в год. Зафиксирован рост заболеваемости в течение периода исследования, что авторы связывают с улучшением регистрации случаев и увеличением среднего возраста населения во всей популяции [13]. Вместе с тем в Австралии в период с 2003 по 2014 г. стандартизованная по возрасту заболеваемость классическими МПЗ снижалась значимо для мужского населения и незначимо для женского населения и в целом. Заболеваемость основными МПЗ составила 2,30 (2,25–2,35), заболеваемость ИП была равна 0,90, ЭТ — 0,95, ПМФ — 0,45 на 100 000 населения в год [14].

Таблица 1. Региональные особенности заболеваемости основными Ph-негативными МПЗ

Table 1. Regional features of incidence rates for classical Ph-negative MPN

Регион, период (годы), тип показателя заболеваемости <i>Region, time (years), type of rate</i>	Основные Ph-негативные МПЗ <i>Classical Ph-negative MPNs</i>	ИП/PV	ЭТ/ET	ПМФ/PMF	Источник <i>Reference</i>
Швеция, 2000–2014, СВПЗ <i>Sweden, 2000–2014, ASR</i>	4,45 ^a (4,34–4,56)	1,48 (1,42–1,54)	1,60 (1,53–1,66)	0,52 (0,48–0,56)	[13]
Австралия, 2003–2014, СВПЗ <i>Australia, 2003–2014, ASR</i>	2,30 ^b (2,25–2,35)	0,90 (0,87–0,94)	0,95 (0,92–0,98)	0,45 (0,42–0,47)	[14]
США, 2001–2012, СВПЗ <i>USA, 2001–2012, ASR</i>	-	1,09	0,96	0,31	[11]
Калгари, Канада, 2011–2015, СВПЗ <i>Calgary, Canada, 2011–2015, ASR</i>	2,71 ^a (2,63–2,78)	0,44 (0,41–0,47)	1,16 (1,11–1,21)	0,80 (0,76–0,84)	[12]
Санкт-Петербург, Россия, 2004–2013, ГПЗ <i>St. Petersburg, Russia, 2004–2013, CR</i>	-	0,83 (0,50–1,15) ^d	1,00 (0,60–2,10) ^d	1,01 (0,65–1,35) ^d	[10]
Метаанализ, 1935–2010, преимущественно до 2005 г., ГПЗ <i>Meta-analysis, 1935–2010, most before 2005, CR</i>	2,58 ^{b, c} (1,90–3,50)	0,84 (0,70–1,01)	1,22 (0,68–2,17)	0,50 (0,41–0,62)	[9]

Примечания: СВПЗ — стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости; ГПЗ — «грубые» показатели заболеваемости; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; ИП — истинная полицитемия; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; ПМФ — первичный миелофиброз, ^a — ИП, ЭТ, ПМФ и МПЗ-Н; ^b — ИП, ЭТ и ПМФ; ^c — 9 исследований со сведениями о заболеваемости, ограниченные странами Европы и Северной Америки до 2005 г, ^d — минимум и максимум.

Notes: ASR — age standardized rates, CR — crude rate, MPNs — myeloproliferative neoplasms, PV — polycythemia vera, ET — essential thrombocythemia, PMF — primary myelofibrosis, ^a — PV, ET, PMF & MPNs-N; ^b — PV, ET & PMF; ^c — 9 studies with incidence data limited to countries in Europe and North America prior to 2005, ^d — minimum and maximum.

В обзоре, основанном на публикациях и сведениях из регистров заболеваний европейских стран за 2000–2012 гг., сообщается о значительном варьировании показателей заболеваемости МПЗ: заболеваемость ИП составляла от 0,4 до 2,8; заболеваемость ЭТ — от 0,38 до 1,7; заболеваемость ПМФ — от 0,1 до 1,0 на 100 000 населения в год [6].

В соответствии с результатами метаанализа 34 работ, опубликованных до 2012 г., комбинированные показатели заболеваемости составили для ИП 0,84, для ЭТ — 1,03 и для ПМФ — 0,47 на 100 000 населения в год, при этом заболеваемость варьировала от 0,01 до 2,61 для ИП, от 0,21 до 2,27 для ЭТ и от 0,22 до 0,99 на 100 000 в год для ПМФ соответственно. Однако авторы отметили, что общая заболеваемость МПЗ, оцененная в их исследовании, не отражает распространенность МПЗ в мире из-за высокой необъясненной гетерогенности данных [9].

Таким образом, хотя некоторые авторы сообщают об отсутствии различий в заболеваемости между географическими регионами, фактически имеются значительные отличия в частоте МПЗ по результатам разных исследований [9, 15].

В настоящее время недостаточно сведений об общей заболеваемости МПЗ в Республике Беларусь, так как МПЗ лишь частично регистрируются в Белорусском канцер-регистре.

Целью настоящего исследования было определение первичной заболеваемости основными Rh-негативными МПЗ в Беларуси.

Материалы и методы

Сбор данных обо всех случаях впервые диагностированных Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ и ПМФ) за 2014–2018 гг. осуществляли ретроспективно из журналов регистрации диспансерных больных и медицинских карт амбулаторных больных в центральных республиканских и областных медицинских учреждениях, оказывающих специализированную гематологическую помощь населению: УЗ «Брестская областная клиническая больница», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Гродненская университетская клиника», УЗ «Могилевская областная клиническая больница», УЗ «Минский клиничко-диагностический центр», УЗ «Минская областная клиническая больница», ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Диагностику МПЗ выполняли в соответствии с критериями ВОЗ (2008/2016) [7, 8] с применением комплекса лабораторных исследований, в том числе с гистологическим исследованием костного мозга. С 2014 г. на республиканском уровне выполнялись молекулярно-генетические исследования с определением основных драйверных мутаций *JAK2*, *CALR* и *MPL*.

В работе использованы данные о среднегодовой численности населения за 2014–2018 гг. в целом (9 489 485 человек) и с распределением по полу (4 417 314 мужчин, 5 072 171 женщина) и возрастным группам, опубликованные в ежегодных статистических бюллетенях Национального статистического комитета Республики Беларусь [16, 17].

Эпидемиологический анализ заболеваемости населения проводили путем определения «грубых» интенсивных показателей заболеваемости на 100 000 населения в год в целом и по возрастным группам на момент постановки диагноза (0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85+ лет) и стандартизованных показателей заболеваемости, а также среднегодового темпа прироста с распределением по полу.

Показатели «грубой» заболеваемости определяли путем деления общего количества новых случаев заболевания на общее количество человеко-лет наблюдения и умножения на 100 000. Повозрастные показатели (Age-specific Rates — AsR) рассчитывали как частное от деления числа новых случаев заболевания в отдельно взятой возрастной группе на число человеко-лет наблюдения в той же возрастной группе с умножением результата на 100 000. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости были определены как сумма произведений средневзвешенных повозрастных показателей заболеваемости и соответствующих возрастной группе коэффициентов стандартной мировой популяции [18]. Темпы среднегодового прироста заболеваемости в процентах были определены из коэффициентов соответствующих уравнений экспоненциальной регрессии для изучаемого периода [19].

Соотношение показателей заболеваемости (incidence rate ratio — IRR) рассчитывали с использованием заболеваемости мужского населения в качестве числителя и заболеваемости женского населения в качестве знаменателя.

Статистический анализ. Сбор и анализ данных выполняли в Microsoft Excel. Различия в показателях заболеваемости определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Двусторонняя вероятность $p < 0,05$ была использована в качестве уровня статистической значимости.

Результаты

В период с 2014 по 2018 г. во всех областях Беларуси зарегистрировано 1549 новых случаев основных Rh-негативных МПЗ (ИП, ЭТ и ПМФ), 675 среди мужчин (43,6%) и 874 среди женщин (56,4%). «Грубый» показатель заболеваемости МПЗ за изучаемый период составил 3,26 (95% ДИ 3,10–3,43) на 100 000 населения в год (табл. 2).

Стандартизованный показатель заболеваемости МПЗ составил 1,96 (1,86–2,07) на 100 000 населения

Таблица 2. Заболеваемость Ph-негативными МПЗ в Беларуси за период 2014–2018 гг.
Table 2. Incidence of Ph-negative MPN in Belarus during the years 2014 to 2018

Параметры Parameters	Основные Ph-негативные МПЗ Classical Ph — negative MPNs	ИП/PV	ЭТ/ET	ПМФ/PMF
Количество случаев Number of Cases	1549	746	465	338
Женщины/Females, %	56,4	52,3	71,2	45,3
Медиана возраста на момент диагноза, лет Median age of diagnosis, years	64 (63–64)	64 (62–65)	62 (59–63)	66 (64–67)
Возраст, разброс, лет Age range, years	18–94	18–92	19–91	20–94
ГПЗ/CR	3,26 (3,10–3,43)	1,57 (1,46–1,69)	0,98 (0,89–1,07)	0,71 (0,64–0,79)
СВПЗ/ASR	1,96 (1,86–2,07)	0,93 (0,86–1,01)	0,63 (0,57–0,70)	0,40 (0,36–0,45)
СВПЗ, женщины ASR, females	1,88 (1,75–2,03)	0,81 (0,72–0,90)	0,78 (0,69–0,88)	0,30 (0,25–0,36)
СВПЗ, мужчины ASR, males	2,12 (1,95–2,29)	1,09 (0,98–1,22)	0,45 (0,37–0,54)	0,57 (0,49–0,67)
IRR: мужчины/женщины male-to-female	1,13 $p = 0,032$	1,35 $p < 0,001$	0,58 $p < 0,001$	1,90 $p < 0,001$
СГПЗ/AAPC (2014–2018), %	4,44 (-4,46–13,34)	4,93 (-4,39–14,25)	5,85 (-8,73–20,44)	1,07 (-7,39–9,53)

Примечания: СВПЗ — стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости; ГПЗ — «грубые» показатели заболеваемости; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; ИП — истинная полицитемия; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; ПМФ — первичный миелофиброз, СГПЗ — среднегодовой прирост заболеваемости, IRR — соотношение показателей заболеваемости.

Notes: ASR — age standardized rates, CR — crude rate, MPNs — myeloproliferative neoplasms, PV — polycythemia vera, ET — essential thrombocythemia, PMF — primary myelofibrosis, AAPC — Average annual percentage changes, IRR — incidence rate ratio.

в год. Он варьировал от минимального значения 1,55 (1,35–1,79) в 2014 г. до максимального значения 2,03 (1,80–2,28) (рис. 1).

Не определено значимых изменений в динамике заболеваемости МПЗ за изучаемый период, темпы среднегодового прироста — 4,44% (-4,46–13,34). Стандартизованный показатель заболеваемости МПЗ для мужского населения 2,12 (1,95–2,29) был значимо

выше, чем для женского — 1,88 (1,75–2,03) на 100 000 населения в год (IRR 1,13, $p = 0,032$). Показатель заболеваемости МПЗ неуклонно возрастал с увеличением возраста больных до 70–79 лет и затем снижался в более старших возрастных группах (рис. 2). Пик заболеваемости МПЗ у женщин приходился на возрастную группу 70–74 года — 12,40 (10,21–14,92), у мужчин — на возрастную группу 75–79 лет — 18,36 (14,62–22,75).

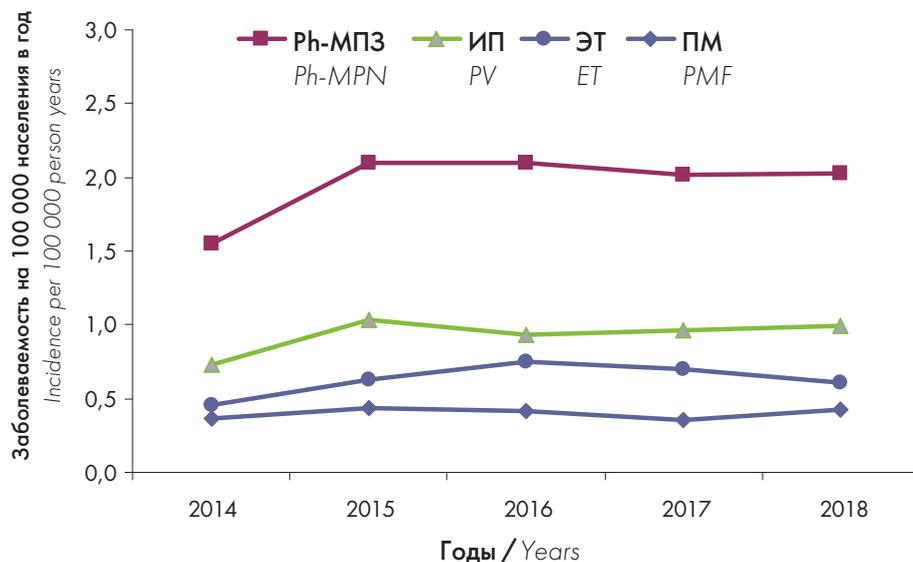
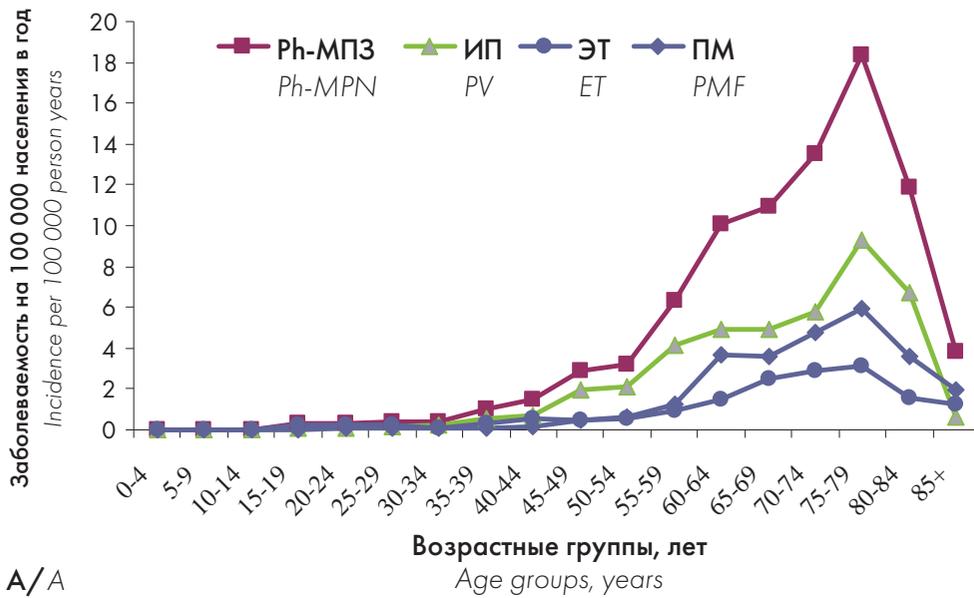
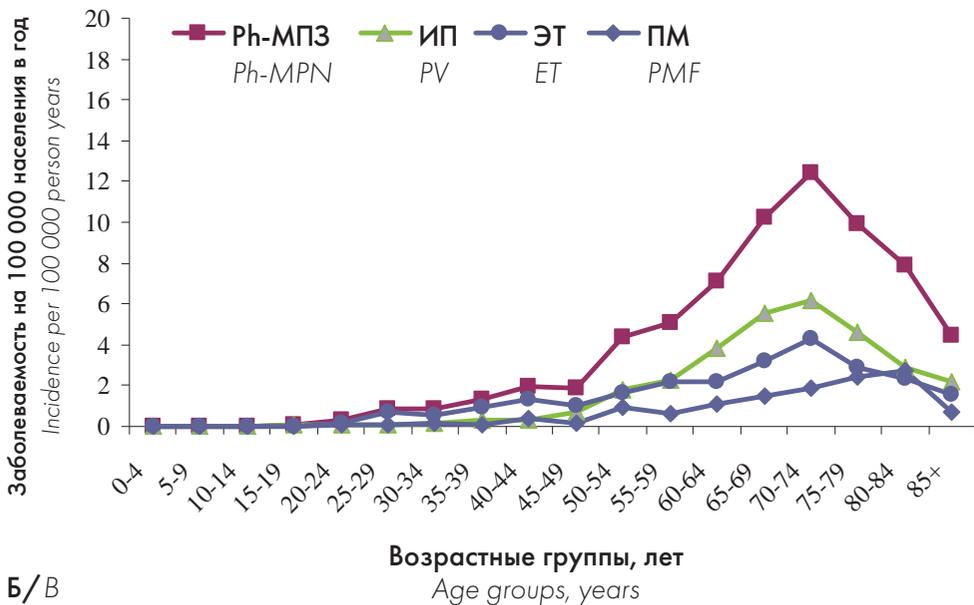


Рисунок 1. Стандартизованные показатели заболеваемости МПЗ в Республике Беларусь (2014–2018)

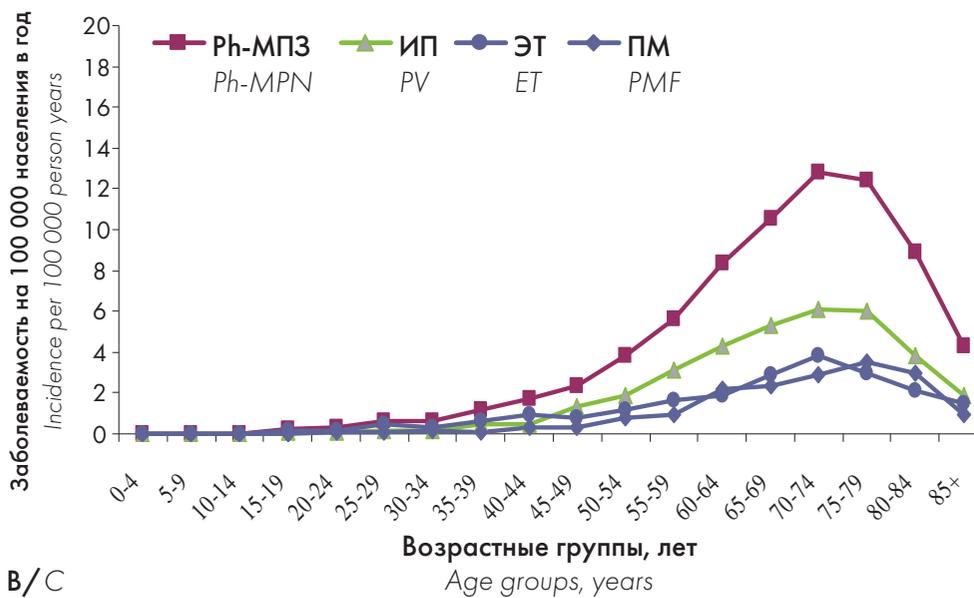
Figure 1. Age-standardized incidence rates of MPN in Belarus (2014–2018)



A/A



B/B



B/C

Рисунок 2. Повозрастные показатели заболеваемости МПЗ: А — женщины; Б — мужчины; В — все больные
 Figure 2. Age-specific incidence rates of MPN: A — females; B — males; C — all patients

Соответственно, в общей группе максимальный показатель заболеваемости определен в двух возрастных группах: 70–74 года — 12,78 (10,97–14,81) и 75–79 лет — 12,42 (10,71–14,32) на 100 000 населения в год.

Истинная полицитемия

ИП была диагностирована у 746 больных, что составило 48,2% от всех случаев Rh-негативных МПЗ. Среди больных ИП 52,3% были женщины, а 47,7% — мужчины. «Грубый» показатель заболеваемости ИП составил 1,57 (1,46–1,69), для женского населения он был равен 1,54 (1,39–1,70), для мужского — 1,61 (1,45–1,79) на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель заболеваемости ИП составил 0,93 (0,86–1,01), для женского населения — 0,81 (0,72–0,90) и для мужского — 1,09 (0,98–1,22) на 100 000 населения в год с IRR 1,35, $p < 0,001$. За период исследования не выявлено значимых изменений заболеваемости ИП ни для «грубых» показателей — темп среднегодового прироста 7,2% (-3,21–17,52%), ни для стандартизованных показателей — темп среднегодового прироста 4,93% (-4,39–14,25%). Максимальная заболеваемость ИП была отмечена в возрастной группе 70–74 года — 6,10 (4,84–7,51), среди женского населения пик заболеваемости определен в той же возрастной группе — 6,20 (4,68–8,05), среди мужского населения в возрастной группе 75–79 лет — 9,30 (6,69–12,56) на 100 000 населения в год.

Эссенциальная тромбоцитемия

За период 2014–2018 гг. ЭТ была диагностирована у 465 больных, у 134 (28,8%) мужчин и 331 (71,2%) женщины. «Грубый» показатель заболеваемости ЭТ составил 0,98 (0,89–1,07), для мужского населения он был равен 0,61 (0,51–0,72) и для женского — 1,31 (1,17–1,45) на 100 000 населения в год. Стандартизованная заболеваемость ЭТ в Республике Беларусь составила 0,63 (0,57–0,70) на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель заболеваемости для женского населения был равен 0,78 (0,69–0,88), в то время как для мужского — 0,45 (0,37–0,54) на 100 000 населения в год (различия статистически значимы, $p = 0,009$, IRR 0,58). Максимальная заболеваемость ЭТ определена в возрастной группе 70–74 года для всего населения — 3,80 (2,87–5,01) и для женского населения — 4,30 (3,07–5,90), в то же время для мужского населения она установлена в возрастной группе 75–79 лет — 3,10 (1,69–5,19) на 100 000 населения в год.

Первичный миелофиброз

За период 2014–2018 гг. ПМФ был диагностирован у 338 больных, у 153 (45,2%) женщины и 185 (54,7%) мужчин. «Грубый» показатель заболеваемости составил 0,71 (0,64–0,79), для женского населения он был равен 0,60 (0,51–0,71), для мужского населения — 0,84 (0,72–

0,97) на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель заболеваемости ПМФ для всего населения РБ определен как 0,40 (0,36–0,45) на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель заболеваемости для женского населения 0,3 (0,25–0,36) был меньше, чем для мужского — 0,57 (0,49–0,67) на 100 000 населения в год (различия статистически значимы, $p < 0,001$, IRR 1,72). Максимальное значение заболеваемости ПМФ определено в возрастной группе 75–79 лет для всего населения — 3,50 (2,61–4,55) и в той же возрастной группе для мужского населения — 6,00 (3,94–8,69), а для женского населения в возрастной группе 80–84 года — 2,70 (1,66–4,20) на 100 000 населения в год.

Не установлено увеличения или уменьшения заболеваемости ИП, ЭТ и ПМФ за анализируемый период — среднегодовой темп прироста составил, соответственно, 4,93% (-4,39–14,25%), 5,85% (-8,73–20,44%) и 1,07% (-7,39–9,53%), так же как и для основных Rh-негативных МПЗ в целом.

Обсуждение

Сопоставление общей частоты МПЗ, полученной в разных исследованиях, осложняется тем, что в некоторых работах [12, 13] в составе Rh-негативных МПЗ учитывают такие заболевания, как МПЗ-Н, хронический нейтрофильный лейкоз и другие, а в некоторых — нет [14]. Кроме того, показатели часто приводятся только для отдельных нозологий, без определения общего значения [6]. Многие исследования [6, 9] выполнены с учетом данных, полученных до 2008 г., и основаны на более ранних подходах к диагностике МПЗ. Определенная в настоящем исследовании стандартизованная заболеваемость основными Rh-негативными МПЗ в Беларуси за период 2014–2018 гг. — 1,96 (1,86–2,07) была немного меньше, чем в Австралии — 2,30 (2,25–2,35) на 100 000 населения в год [14]. Заболеваемость для мужского населения в белорусской популяции была значимо больше, чем для женского (IRR 1,13), так же как и в этом исследовании (IRR 1,14, $p < 0,001$) [14].

В то же время определенная в настоящей работе заболеваемость МПЗ была существенно ниже, чем в исследованиях, проведенных в Норвегии (2,90 (2,70–3,10), 2010–2012 гг.) [5], Канаде (2,71 (2,63–2,78), 2011–2015 гг.) [12] и Швеции (4,45 (2,63–2,78), 2011–2015 гг.) [13], но в этих исследованиях МПЗ-Н учитывали в составе МПЗ. Кроме того, заболеваемость МПЗ для мужского и женского населения не различалась в шведской (IRR 1,07) [13] и норвежской (IRR 1,03) популяциях [5].

Полученное значение стандартизованной заболеваемости ИП (0,93 (0,86–1,01) на 100 000 населения в год) близко к данным австралийских регистров (0,90 (0,87–0,94)) [14] и усредненным данными метаанализа — 0,91 (0,75–1,09) на 100 000 населения в год [9].

Тем не менее показатели заболеваемости ИП, которые указаны в публикациях авторов из США и Швеции, немного выше — 1,09 и 1,48 соответственно, в то время как в публикациях канадских и норвежских исследователей, напротив, они были меньше — 0,44 и 0,70, как и в исследовании в Санкт-Петербурге — 0,83 на 100 000 населения в год [5, 10–13].

Стандартизированный показатель заболеваемости ЭТ, который в настоящем исследовании составил 0,63 (0,57–0,70) на 100 000 населения в год, был меньше значений, приведенных другими авторами, в том числе из США (0,96) [11], Австралии (0,95) [14], России (1,00) [10], Канады (1,16) [12], Швеции (1,60) [13] и объединенных данных метаанализа (1,03) [9]. Определена более низкая заболеваемость ЭТ для мужского населения в сравнении с женским (IRR 0,58, $p < 0,001$), что соответствует данным O. Moulard и соавт. [6].

Стандартизованная заболеваемость ПМФ, оцененная в белорусской популяции как 0,57 (0,49–0,67) на 100 000 населения в год, была больше значений, приведенных в некоторых из анализируемых публикаций — 0,31 в США [11] и в метаанализе — 0,47 [9], и в то же время была близка к значениям, полученным в Швеции, — 0,52 [13]. Вместе с тем указанная заболеваемость была меньше значений, определенных исследователями из Канады, — 0,80 [12] и Санкт-Петербурга — 1,01 на 100 000 населения в год [10]. Заболеваемость ПМФ для мужского населения превышала заболеваемость для женского населения IRR 1,72 ($p < 0,001$), что соответствует данным, полученным для населения Австралии, — IRR 1,66 [14].

В настоящем исследовании заболеваемость МПЗ постоянно возрастала с увеличением возраста больных, достигая наибольших значений в возрастном диапазоне 70–85 лет, и зависела от заболевания и пола больных. Максимальные значения заболеваемости ИП и ЭТ для женского населения были зарегистрированы в возрастной группе 70–74 года, а заболеваемости ПМФ — в возрастной группе 80–84 года. Максимальные значения заболеваемости для мужского населения были определены в возрастной группе 75–79 для всех изучаемых нозологий. Известно, что заболеваемость МПЗ коррелирует с более старшим возрастом и экспоненциально увеличивается после 60 лет [13, 14, 20].

Отличия в выявляемых показателях заболеваемости МПЗ в разных исследованиях могут быть обусловлены различными причинами, точное определение которых затруднено [9]. По мнению A. M. Vannucchi и соавт. [15], разброс в определяемой заболеваемости может отражать расовые/географические различия, а также различия в дизайне исследования, диагностических критериях и методах учета. Расхождения между данными по Санкт-Петербургу, приведенными в монографии К. М. Абдулкадырова и соавт. [4], и за-

рубежными данными о заболеваемости отдельными МПЗ за 2001–2004 гг. авторы объяснили как неполной регистрацией, так и различиями в диагностических критериях в разные периоды времени. Между тем в работе A. C. Полякова и соавт. [21] при обсуждении этих же данных отмечено, что первичная заболеваемость МПЗ в Санкт-Петербурге была ниже в сравнении с данными зарубежных регистров. В этой работе различия в заболеваемости связали с недостатками первичной диагностики и отсутствием единой системы учета, а не с более низкой распространенностью заболеваний. Диагностику МПЗ в Республике Беларусь выполняли по международным рекомендациям, больных с верифицированными диагнозами включали в группы диспансерного наблюдения. Вместе с тем показатели заболеваемости оценены на основе ретроспективных данных, более точные результаты могут быть получены при выполнении проспективных исследований [22].

По результатам проспективного популяционного исследования [23] заболеваемости хроническим миелолейкозом в 6 регионах России, выполненного в 2009–2012 гг., заболеваемость оказалась ниже, чем в других экономически развитых странах. Авторы установили, что показатели заболеваемости были снижены за счет низкой регистрируемой заболеваемости в старших возрастных группах, и предположили, что хронический миелолейкоз у пожилых больных плохо диагностируется на уровне первичного звена оказания медицинской помощи [23]. В настоящем исследовании также наблюдалось некоторое снижение показателей заболеваемости Rh-отрицательных МПЗ в старших возрастных группах относительно максимальных значений.

Таким образом, впервые оценена заболеваемость основными Rh-негативными МПЗ в Беларуси, что является важным для организации медицинской помощи населению и позволяет сопоставить ее с заболеваемостью в других странах. Показатели заболеваемости МПЗ значительно варьируют в разных исследованиях из различных регионов, а следовательно, имеются факторы, которые влияют на полученные результаты. При оценке заболеваемости, помимо расовых, национальных и географических особенностей популяций, могут быть важны качество диагностики и классификации МПЗ, а также полнота регистрации случаев заболевания и масштаб исследований. Установлено, что заболеваемость МПЗ в Беларуси сопоставима с показателями, определенными в других исследованиях, и для отдельных нозологий, близка к результатам, полученным при анализе заболеваемости населения Австралии, США и г. Санкт-Петербурга. Не выявлено значимых изменений заболеваемости МПЗ в Беларуси за период 2014–2018 гг. Для уточнения показателей и динамики заболеваемости МПЗ могут быть проведены более длительные проспективные исследования.

Литература

- Coltro G., Loscocco G.G., Vannucchi A.M. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs): A continuum of different disease entities. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021; 365: 1–69. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2021.09.001.
- Iland H.J., Laszlo J. Myeloproliferative Disorders: Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Idiopathic Myelofibrosis/Agnogenic Myeloid Metaplasia. In: Hoogstraten B, Ed. *Hematologic Malignancies UICC Current Treatment of Cancer.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1986. P 31–61. DOI: 10.1007/978-3-642-82734-1_3.
- Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология.* 2021; 14(2): 262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
- Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. *Миелопролиферативные новообразования.* М.: Литтерра; 2016. 304 с.
- Roaldsnes C., Holst R., Frederiksen H., et al. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol.* 2017; 98(1): 85–93. DOI: 10.1111/ejh.12788.
- Moulard O., Mehta J., Fryzek J., et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014; 92(4): 289–97. DOI: 10.1111/ejh.12256.
- Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008; 22(1): 14–22. DOI: 10.1038/sj.leu.2404955.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014; 89(6): 581–7. DOI: 10.1002/ajh.23690.
- Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A., et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years’ Experience. *Blood.* 2014; 124(21): 5556. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5556.5556.
- Srouf S.A., Devesa S.S., Morton L.M., et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–2012. *Br J Haematol.* 2016; 174(3): 382–96. DOI: 10.1111/bjh.14061.
- Heppner J., Nguyen L.T., Guo M., et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes.* 2019; 12(1): 286. DOI: 10.1186/s13104-019-4321-1.
- Hultcrantz M., Ravn Landtblom A., Andréasson B., et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms – trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med.* 2020; 287(4): 448–54. DOI: 10.1111/joim.13019.
- Baade P.D., Ross D.M., Anderson L.A., et al. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms in Australia, 2003–2014. *Am J Hematol.* 2019; 94(4): E107–9. DOI: 10.1002/ajh.25407.
- Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F., et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(August): v85–99. DOI: 10.1093/annonc/mdv203.
- Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2015 года и среднегодовая численность населения за 2014 год : стат. бюлл. Нац. стат. ком. Респ. Беларусь. 2015. 182 с.

References

- Coltro G., Loscocco G.G., Vannucchi A.M. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs): A continuum of different disease entities. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021; 365: 1–69. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2021.09.001.
- Iland H.J., Laszlo J. Myeloproliferative Disorders: Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Idiopathic Myelofibrosis/Agnogenic Myeloid Metaplasia. In: Hoogstraten B, editor. *Hematologic Malignancies UICC Current Treatment of Cancer.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1986. P. 31–61. DOI: 10.1007/978-3-642-82734-1_3.
- Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2021; 14(2): 262–98 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
- Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. *Myeloproliferative neoplasms.* Saint Petersburg and Moscow: Litterra; 2016. 298 p. (In Russian).
- Roaldsnes C., Holst R., Frederiksen H., et al. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol.* 2017; 98(1): 85–93. DOI: 10.1111/ejh.12788.
- Moulard O., Mehta J., Fryzek J., et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014; 92(4): 289–97. DOI: 10.1111/ejh.12256.
- Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008; 22(1): 14–22. DOI: 10.1038/sj.leu.2404955.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014; 89(6): 581–7. DOI: 10.1002/ajh.23690.
- Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A., et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years’ Experience. *Blood.* 2014; 124(21): 5556. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5556.5556.
- Srouf S.A., Devesa S.S., Morton L.M., et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–2012. *Br J Haematol.* 2016; 174(3): 382–96. DOI: 10.1111/bjh.14061.
- Heppner J., Nguyen L.T., Guo M., et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes.* 2019; 12(1): 286. DOI: 10.1186/s13104-019-4321-1.
- Hultcrantz M., Ravn Landtblom A., Andréasson B., et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms – trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med.* 2020; 287(4): 448–54. DOI: 10.1111/joim.13019.
- Baade P.D., Ross D.M., Anderson L.A., et al. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms in Australia, 2003–2014. *Am J Hematol.* 2019; 94(4): E107–9. DOI: 10.1002/ajh.25407.
- Vannucchi A.M.M., Barbui T., Cervantes F., et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(August): v85–99. DOI: 10.1093/annonc/mdv203.
- The sex and age structure of the population of the Republic of Belarus as of January 1, 2015 and the average annual population for 2014: *Stat. Bull. National. Stat. Com. Rep. Belarus.* Minsk; 2015. 182 p. (In Russian).

17. Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2019 г. и среднегодовая численность населения за 2018 год : стат. бюлл. Нац. стат. ком. Респ. Беларусь. Минск; 2019. 181 с.
18. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 Countries (1950–1957). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
19. Fay M.P., Tiwari R.C., Feuer E.J., et al. Estimating average annual percent change for disease rates without assuming constant change. *Biometrics*. 2006; 62(3): 847–54. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00528.x.
20. Spivak J.L. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2168–81. DOI: 10.1056/NEJMra1406186.
21. Поляков А.С., Носков Я.А., Петрова О.Р. и др. Диагностика и лечение Ph-негативных миелопролиферативных новообразований в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации : методические рекомендации. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2020. 84 с.
22. Nagurney J.T., Brown D.F.M., Sane S., et al. The accuracy and completeness of data collected by prospective and retrospective methods. *Acad Emerg Med*. 2005; 12(9): 884–95. DOI: 10.1197/j.aem.2005.04.021.
23. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7): 24–30.

Информация об авторах

Мартинков Виктор Николаевич*, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник научного отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
e-mail: martinkov@rcrm.by
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Новик Дмитрий Константинович, заведующий гематологическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
e-mail: novikdk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5278-5557>

Вейалкин Илья Владимирович, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией эпидемиологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
e-mail: veyalkin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

Силин Аркадий Евгеньевич, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
e-mail: arksil@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2387-554X>

Искров Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
e-mail: gematologia@belmapo.by
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3870>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила 10.01.2023

Принята к печати 18.09.2023

17. The sex and age structure of the population of the Republic of Belarus as of January 1, 2019 and the average annual population for 2018: *Stat. Bull. National. Stat. Com. Rep. Belarus. Minsk*; 2019. 181 p. (In Russian).
18. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 Countries (1950–1957). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
19. Fay M.P., Tiwari R.C., Feuer E.J., et al. Estimating average annual percent change for disease rates without assuming constant change. *Biometrics*. 2006; 62(3): 847–54. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00528.x.
20. Spivak J.L. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2168–81. DOI: 10.1056/NEJMra1406186.
21. Polyakov A.S., Noskov Y.A., Petrova O.R., et al. Diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms in military medical organizations: guidelines. Saint Petersburg: Sergei Kirov Military Medical Academy; 2020. 84 p. (In Russian).
22. Nagurney J.T., Brown D.F.M., Sane S., et al. The accuracy and completeness of data collected by prospective and retrospective methods. *Acad Emerg Med*. 2005; 12(9): 884–95. DOI: 10.1197/j.aem.2005.04.021.
23. Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Ter Arkh*. 2014; 86(7): 24–30 (In Russian).

Information about the authors

Victor N. Martinkov*, Cand. Sci. (Biol.), associate professor, Senior Researcher at the Scientific Department at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
e-mail: martinkov@rcrm.by
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Dmitriy K. Novik, Head of Department of Hematology at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
e-mail: novikdk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5278-5557>

Ilya V. Veyalkin, Cand. Sci. (Biol.), associate professor, Head of Laboratory of Epidemiology at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
e-mail: veyalkin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

Arkadiy E. Silin, Cand. Sci. (Biol.), associate professor, Head of Laboratory of Molecular Genetics at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
e-mail: arksil@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2387-554X>

Igor A. Iskrov, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Head of Department of Clinical Hematology and Transfusiology at the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
e-mail: gematologia@belmapo.by
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3870>

* Corresponding author

Received 10 Jan 2023

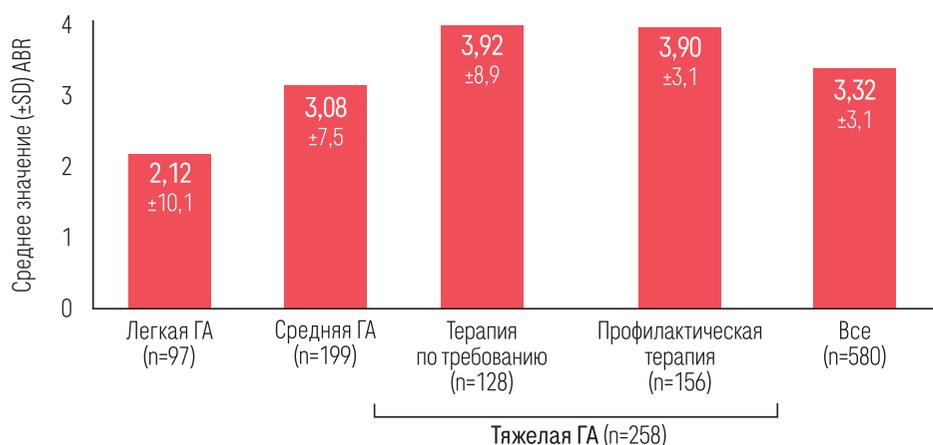
Accepted 18 Sep 2023

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ на пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII

Несмотря на хорошее обеспечение концентратами FVIII, сохраняются нерешенные медицинские проблемы у пациентов с гемофилией А без ингибиторов^{1,2}

Результаты исследования CHESS-II

Средняя годовая частота кровотечений (ABR)* > 2 у пациентов с ГА без ингибиторов



Проблемы, которые испытывают пациенты с ГА:



Наибольшее влияние гемофилии А на качество жизни ощущали **пациенты с тяжелой ГА**, вне зависимости от профилактики кровотечений³

Цель эффективной терапии – 0 кровотечений⁴

СПРОСИТЕ У ПАЦИЕНТА ПРО КРОВОТЕЧЕНИЯ. ВОЗМОЖНО, ЕМУ ТРЕБУЕТСЯ СМЕНА ТЕРАПИИ

*Среднее значение ABR оценивалось на 12 месяцах терапии

1. Nissen F, et al. ISTH 2020 (OC 09.3); 2. Nissen F, et al. ISTH 2020 (poster PB0943); 3. Noone D, et al. ASH 2020 (poster 3449); 4. Bertamino et al. Hemophilia Care in the Pediatric Age. J. Clin. Med. 6, 54 (2017)

АО «Рош-Москва»
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглинная»
Тел. +7 (495) 229-29-99 www.roche.ru

Для специалистов здравоохранения
M-RU-00007415 Май 2022 г.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Силина Н.Н.*, Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Ефремова Е.В., Волошин С.В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы — частое клиническое проявление Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Оценить наличие факторов риска развития тромбоза позволит внедрение интегральных методов оценки системы гемостаза: теста генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластографии (ТЭГ).

Цель: оценить показатели интегральных тестов, характеризующих состояние системы гемостаза у больных Rh-негативными МПН.

Материалы и методы. Обследованы 62 больных МПН: истинной полицитемией (ИП) — 27, эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) — 14, первичными миелофиброзом (ПМФ) — 21. Группа контроля включала 55 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (19 человек при исследовании ТЭГ, 36 человек при исследовании ТГТ). ТЭГ выполняли на тромбоэластографе «TEG 5000», ТГТ — методом калиброванной автоматизированной тромбографии на планшетном флуориметре.

Результаты. Параметры Ly30 и Ly60 (ТЭГ) у больных ЭТ, ИП и ПМФ были значимо меньше (0,35 (0,20–0,48), 0,00 (0,00–0,40) и 0,00 (0,00–0,43) и 3,15 (2,45–3,60), 1,25 (0,10–3,58) и 0,60 (0,00–3,05) соответственно), чем в контроле (1,60 (1,05–2,75) и 6,20 (4,15–8,30) соответственно), что свидетельствует о неэффективности фибринолиза. Значения MA и G у больных ЭТ и ИП значимо превышали контрольные (69,15 (67,98–70,78) и 65,20 (59,65–63,83) мм против 62,00 (57,75–6,75) мм и 11,20 (10,60–12,15) и 9,40 (7,40–11,60) дин/см² против 8,20 (6,85–8,75) дин/см² соответственно). Чувствительность к тромбомодулину (ЧТМ) в ТГТ была значимо снижена относительно контроля у всех больных. Наиболее выраженное изменение ЧТМ по эндогенному потенциалу тромбина (ЭПТ) и пиковой концентрации тромбина (Пик) отмечено у больных ЭТ (27,94 (17,35–43,58) и 13,29 (-3,48–23,60) % соответственно; $p < 0,05$). У больных МПН нарушение функционирования системы протеина С ассоциировалось с низкими количественными показателями, характеризующими образование тромбина. Значение Пик было значимо меньше у больных ЭТ, ИП и ПМФ (198,38 (163,39–209,08), 145,77 (110,41–189,12) и 150,00 (109,44–226,64) М соответственно) по сравнению с одноименными показателями здоровых лиц (285,57 (265,51–311,81) нМ). Достоверное снижение ЭПТ отмечено у больных ИП и ПМФ (1244,13 (1166,84–1525,17) и 1228,15 (1000,84–1369,50) нМ*мин соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Изменения гемостаза, ассоциированные с МПН, носят разнонаправленный характер. Увеличение времени, необходимого для начала фибринообразования, сочетается с повышенной прочностью сгустка и заторможенным фибринолизом, которые представляют собой факторы риска развития тромбоэмболических осложнений. Выявлено снижение количественных характеристик генерации тромбина и в то же время несостоятельность антикоагулянтной системы протеина С, приводящей к развитию гиперкоагуляции.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромбоэластография, тест генерации тромбина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Ефремова Е.В., Волошин С.В. Интегральные методы в оценке системы гемостаза у больных Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):374–381. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-374-381>

GLOBAL TESTS IN PATIENTS WITH Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Silina N.N.*, Korsakova N.E., Golovina O.G., Matvienko O.U., Tarkovskaya L.R., Efremova E.V., Voloshin S.V.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: A frequent clinical manifestation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) is the development of thrombosis. To identify the state of hypercoagulation it is relevant and promising to introduce global tests for evaluating the hemostasis — the thrombin generation test (TGT) and thromboelastography (TEG).

Aim: to evaluate the parameters of thrombin generation and thromboelastography in patients with Ph-negative MPN.

Material and methods. In total, 62 patients with MNP were included in the study: 27 with polycythemia vera (PV), 14 with essential thrombocythemia (ET) and 21 with primary myelofibrosis (PMF). The control group included 55 practically healthy individuals, comparable in gender and age (19 people in the study of TEG, 36 people in the study of TGT). The TEG was performed using a “TEG 5000” thromboelastograph. TGT was measured with Calibrated Automated Thrombinography.

Results: Ly30 and Ly60 in TEG in patients were significantly lower (0.35 (0.20–0.48), 0.00 (0.00–0.40) and 0.00 (0.00 — 0.43) and 3.15 (2.45–3.60), 1.25 (0.10–3.58) and 0.60 (0.00–3.05) respectively), than in the control (1.60 (1.05–2.75) and 6.20 (4.15–8.30), respectively), which indicates the ineffectiveness of fibrinolysis. The values of MA and G in patients with ET and PV significantly exceeded the control (69.15 (67.98–70.78) mm and 65.20 (59.65–63.83) mm versus 62.00 (57.75–6.75) mm and 11.20 (10.60–12.15) din/cm² and 9.40 (7.40–11.60) din/cm² versus 8.20 (6.85–8.75) din/cm², respectively. The most pronounced change in sensitivity to TM was observed in patients with ET (27.94 (17.35–43.58) % and 13.29 (-3.48–23.60) %, respectively; $p < 0.05$). A significant decrease in ETP was observed in patients with PV and PMF.

Conclusion. The study of hemostasis in patients with MPN using TEG and TGT revealed the presence of multidirectional changes associated with the disease. The TEG showed that an increase in the time required for the onset of fibrin formation is combined with increased clot strength and inhibited fibrinolysis, which are risk factors for the development of thromboembolic complications. The study of TGT determined a decrease in the quantitative characteristics of thrombin generation and at the same time the failure of the anticoagulant system of protein C, leading to the development of hypercoagulation.

Keywords: polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thromboelastography, thrombin generation test

Conflict of interest: the authors declare no competing interests.

Financial disclosure: no financial support was received for this study.

For citation: Silina N.N., Korsakova N.E., Golovina O.G., Matvienko O.U., Tarkovskaya L.R., Efremova E.V., Voloshin S.V. Global tests in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):374–381 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-374-381>

Введение

Ph-негативные миелолиферативные новообразования (МЛН), среди которых наиболее часто встречаются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), — это группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка кроветворения и соединитель-

нотканых структур костного мозга. При длительном течении заболевания может происходить развитие миелофиброза или бластной трансформации. Частым клиническим проявлением МЛН, особенно ИП и ЭТ, является развитие тромботических осложнений [1]. Частота артериальных и венозных тромбозов у больных ИП и ЭТ составляет 2,62 и 1,77% в год соответ-

ственно, что в 1,5 и 3,2 раза выше, чем у населения в целом [2]. В этиологии и патогенезе МПН большую роль играет наличие мутации *JAK2V617F*, которая встречается более чем у 95% больных ИП и у 50–60% больных ЭТ и ПМФ [3]. Носительство данной мутации может быть ассоциировано с увеличением риска развития как венозных, так и артериальных тромбозов, появлением симптомов интоксикации, повышенным содержанием гемоглобина и лейкоцитозом [4, 5]. Относительный риск развития венозных тромбозов (ВТЭО) у больных МПН по сравнению с контрольной группой равен 53 [6]. По данным зарубежных авторов, мутация *JAK2V617F* встречается у 32% больных ВТЭО, она в основном проявляется тромбозами вен внутренних органов [7]. В проспективных исследованиях общая частота крупных ВТЭО составила 0,7–1,3 на 100 пациенто-лет у больных ИП и 0,5–1,2 на 100 пациенто-лет у больных ЭТ. Больные МПН, у которых был тромбоз в анамнезе, отнесены к группе высокого риска развития ВТЭО, так как частота повторного артериального или венозного тромбоза при данной нозологии составляет 6,0–7,6 на 100 пациенто-лет [8].

Развитию тромбоза у больных МПН способствуют клинические факторы, такие как возраст, наличие тромбозов в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, а также изменения клеток крови, происходящие по причине клональной пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, которые лежат в основе патогенеза ВТЭО [7].

Для оценки гемостатического потенциала у больных МПН в рутинной практике применяют отдельные лабораторные тесты контроля свертывающей системы крови, по которым зачастую трудно оценить, что происходит с гемостазом при одновременном воздействии целого ряда разнонаправленных эндогенных факторов, а также интенсивного медикаментозного воздействия, что характерно для гематологической патологии. Предполагается, что у данной категории больных для выявления состояния гиперкоагуляции, предшествующего тромбозам, актуально и перспективно внедрение так называемых интегральных методов оценки системы гемостаза, которыми являются, в частности, тест генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластография (ТЭГ) [9, 10].

ТГТ — интегральный лабораторный метод, позволяющий получить количественную характеристику процесса генерации тромбина у конкретного больного. В настоящее время ТГТ считается одним из наиболее перспективных способов контроля эффективности и индивидуализации терапии, направленной на коррекцию состояния свертывающей системы крови [11]. Такие возможности ТГТ предполагают его исключительное значение как при определении гемостатического статуса больного, так и при мониторин-

ге терапии, направленной на коррекцию гемостаза. Возможность анализа гемокоагуляционного статуса больных при проведении терапии позволит избежать тромбоэмболических или геморрагических осложнений [12].

ТЭГ позволяет в течение короткого промежутка времени оценить отдельные фазы свертывания крови и функциональное состояние системы гемостаза в целом [10]. Важным преимуществом метода ТЭГ является отсутствие сложной пробоподготовки и возможность быстро и непосредственно «у постели больного» выполнить исследование. Большое значение имеет то, что для оценки динамики коагуляционного процесса необходимо лишь малое количество цельной стабилизированной крови, не требующей центрифугирования и, следовательно, содержащей все форменные элементы, принимающие непосредственное участие в функционировании гемостаза. Данный метод позволяет отобразить кинетику тромбообразования, качество фибринового сгустка (начало образования сгустка и его максимальную стабильность), функциональную активность тромбоцитов и фибринолиз [13]. ТЭГ является важным инструментом для оценки состояния гипои гиперкоагуляции, мониторинга гемостатической и антитромботической терапии [13]. Учитывая особенности ТГТ и ТЭГ, можно предположить, что выполнение исследований с помощью данных методов позволит наиболее полно оценить наличие факторов риска развития тромботических осложнений у больных МПН.

Целью исследования явилась оценка показателей интегральных тестов, характеризующих состояние системы гемостаза у больных Rh-негативными МПН.

Материалы и методы

Группу исследования составили 62 больных: ИП — 27 человек в возрасте 63 (58–74) года, мужчин было 14, женщин — 13. ЭТ — 14 больных, из них мужчин — 2, женщин — 12 от 41 до 67 лет, медиана возраста составила 56 лет. ПМФ — 21 человек в возрасте 60 (53–68) лет, мужчин — 11, женщин — 15. У больных ИП тромбозы в анамнезе были у 8 (29,63%) человек, ЭТ — у 4 (28,57%) и ПМФ — у 5 (23,81%). Больные получали различную терапию, включавшую антиагрегантную препаратами ацетилсалициловой кислоты, циторедуктивную в сочетании или без антиагрегантных препаратов, таргетную в сочетании или без циторедуктивной и антиагрегантной терапии. Не получали медикаментозного лечения 5 человек. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2016 г. [14]. Группа контроля включала 55 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (19 человек при исследовании ТЭГ, 36 человек при исследовании ТГТ).

Всем больным выполняли исследование на анализаторе гемостаза — тромбоэластографе «TEG 5000»

(Haemonetics, США). Для записи тромбоэластограмм использовали цитратную кровь больных с добавлением каолина (Haemonetics, США) в качестве активатора свертывания. Все манипуляции выполняли согласно инструкции производителя. Определяли следующие показатели тромбоэластограмм: R (Reaction time, мин) — время с начала исследования до появления первых нитей фибрина; K (мин) — время, необходимое для достижения фиксированного уровня прочности сгустка; MA (мм) — максимальная амплитуда при образовании сгустка; G (dyn/cm^2) — прочность сгустка; CI — индекс коагуляции, оценивающий весь процесс свертывания крови. CI является производным параметром от R, K, MA и угла (α) и рассчитывается программным обеспечением прибора. Нормальные значения CI лежат в диапазоне между -3.0 и $+3.0$. Положительные значения ($\text{CI} > +3.0$) указывают на гиперкоагуляцию, тогда как отрицательные ($\text{CI} < -3.0$) — на гипокоагуляцию.; Ly30 и Ly60 — характеризуют результаты процесса фибринолиза через 30 и 60 минут соответственно после достижения MA.

Интегральный ТГТ выполняли методом калиброванной автоматизированной тромбографии в бедной тромбоцитами плазме на планшетном флуориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия) по Н. С. Hemker [9]. В качестве триггерного реактива использовали «PPP-reagent \pm ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокагулянтных фосфолипидов — 4 мкМ. Осуществляли параллельную постановку ТГТ без тромбомодулина (ТМ) и с добавлением в реакцию смесь ТМ. По кривым тромбограмм с помощью программного обеспечения «Thrombinoscope» (Thrombinoscope BV, Нидерланды) оценивали эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ), пиковую концентрацию тромбина (Пик). Чувствительность к ТМ (ЧТМ), которая характеризует эффективность работы системы протеина С, рассчитывали как процент падения показателей ЭПТ и Пик после добавления ТМ.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ «Microsoft Office Excel» и «Statistica 12.0». Для представления результатов использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Корреляционный анализ проводили, определяя коэффициент корреляции Спирмена. Для определения достоверности различий между группами применяли критерий Манна — Уитни, различия считали статистически достоверными при значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты обследования больных МПН, полученные при выполнении ТЭГ, представлены в таблице 1.

Наибольшее количество показателей, отличавшихся от контрольных значений, были характерны для больных ЭТ. У больных ЭТ параметры MA, G и CI отличались наиболее выраженными отклонениями от значений в группе контроля. В меньшей степени, чем у больных ИП и ПМФ, но также значимо, была выражена разница между показателями больных ЭТ и здоровых лиц, характеризующих процесс фибринолиза (Ly30 и Ly60). Основные параметры ТЭГ (MA, G, Ly30 и Ly60) в группе больных ЭТ значимо отличались не только от таковых в группе контроля, но и от групп больных ИП и ПМФ. Общей особенностью, характерной для всех больных МПН, явилось наличие выраженных нарушений процесса фибринолиза, которые проявлялись меньшими, чем в норме, показателями Ly30 и Ly60.

Результаты выполнения ТГТ в тех же группах больных представлены в таблице 2.

При анализе результатов ТГТ, приведенных в таблице 2, выявлена существенная разница между показателями больных МПН и здоровых лиц. Для больных каждой обследованной группы были характерны низкие параметры максимальной концентрации образованного тромбина (Пик). ЭПТ также был ниже нормы у больных ИП и ПМФ. В то же время ЧТМ

Таблица 1. Значения показателей ТЭГ в группе контроля и у больных ЭТ, ИП и ПМФ, данные представлены в виде Me (МКИ)

Table 1. TEG parameters in the control group and in patients with ET, PV and PMF (Me, Q1–Q3)

Показатели ТЭГ Parameters of TEG	Группа контроля Control group (n = 19)	Больные ЭТ Patients with ET (n = 14)	Больные ИП Patients with PV (n = 27)	Больные ПМФ Patients with PMF (n = 21)
R, мин/min	6,40 (5,65–7,15)	6,85 (6,03–7,63)	7,65 (5,65–9,88)	7,65 (5,35–9,13)
K, мин/min	1,90 (1,75–2,00)	1,50 (1,23–1,80)*	1,85 (1,35–3,10)	1,70 (1,18–2,20)
MA, мм/mm	62,00 (57,75–63,75)	69,15 (67,98–70,78)*, **, ***	65,20 (59,65–69,83)*	63,60 (60,58–70,95)
G дин/см ² / G dyn/cm ²	8,20 (6,85–8,75)	11,20 (10,60–12,15)*, **, ***	9,40 (7,40–11,60)*	8,75 (7,70–12,20)
CI	-0,20 (-0,48–0,70)	1,30 (-0,10–2,40)*	0,25 (-3,83–1,63)	-0,55 (-2,03–0,40)
Ly30	1,60 (1,05–2,75)	0,35 (0,20–0,48)*, **, ***	0,00 (0,00–0,40)*	0,00 (0,00–0,43)*
Ly60	6,20 (4,15–8,30)	3,15 (2,45–3,60)*, **, ***	1,25 (0,10–3,58)*	0,60 (0,00–3,05)*

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей больных ЭТ и с ИП, *** $p < 0,05$ при сравнении показателей больных ЭТ и ПМФ.

Notes: * $p < 0.05$ differences between patients and control group, ** $p < 0.05$ differences between ET and PV, *** $p < 0.05$ differences between ET and PMF.

Таблица 2. Значения показателей ТГТ в группе контроля и у больных ЭТ, ИП и ПМФ, данные представлены в виде Ме (МКИ)
Table 2. TGT parameters in the control group and in patients with ET, PV and PMF (Me, Q1–Q3)

Показатели ТГТ TGT parameters	Группа контроля Control group (n = 36)	Больные ЭТ Patients with ET (n = 14)	Больные ИП Patients with PV (n = 27)	Больные ПМФ Patients with PMF (n = 21)
ЭПТ, нМ*мин ETP, nM*min	1642,25 (1489,88–1777,00)	1389,06 (1194,56–1682,31)	1244,13 (1166,84–1525,17)*	1228,15 (1000,84–1369,50)*
Пик, нМ Peak thrombin, nM	285,57 (265,51–311,81)	198,38 (163,39–209,08)*	145,77 (110,41–189,12)*	(150,00) (109,44–226,64)*
ЧТМ по ЭПТ, % Sensitivity to TM (ETP), %	52,90 (47,83–57,67)	27,94 (17,35–43,58)*	41,12 (29,74–47,59)*	36,21 (24,41–54,56)*
ЧТМ по Пик, % Sensitivity to TM (Peak thrombin), %	42,13 (36,20–47,00)	13,29 (-3,48–23,60)*	19,16 (12,61–26,50)*	16,39 (8,97–23,29)*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.05$ differences between patients and control group.

была значимо снижена относительно значений в контрольной группе у больных всех обследованных групп. Наиболее выраженное снижение процента падения ЭПТ и Пик отмечено в группе больных ЭТ. ЧТМ по ЭПТ и Пик имела только тенденцию к более выраженному снижению у больных ЭТ по сравнению с ИП и ПМФ. У больных двух последних групп не выявлено разницы между названными показателями.

Для выявления взаимосвязи показателей, характеризующих процессы коагуляции и генерации тромбина, полученных с помощью двух разных интегральных методов (ТЭГ и ТГТ), проведен корреляционный анализ. У больных ИП выявлена обратная корреляция средней силы между показателем ТЭГ МА и количественными значениями, оценивающими генерацию тромбина (ЭПТ и Пик) (соответственно, $r = -0,554$, $p < 0,01$ и $-0,592$, $p < 0,01$). Взаимосвязь обнаружена также между показателями G и ЭПТ и Пик, коэффициенты корреляции между которыми составили $-0,557$ и $-0,586$ соответственно ($p < 0,01$).

Обсуждение

В основе предрасположенности к тромбозу при МПН лежат локальные и общие нарушения свертывания крови [3]. С одной стороны, это повреждение сосудистой стенки и замедление тока крови, а с другой — гиперкоагуляция. Прокоагулянтные изменения можно оценить с помощью определения активности факторов свертывания крови, показателей системы фибринолиза и коагуляционной активности микрочастиц [5]. Информация о специфических причинах повышения гемостатического потенциала плазмы не дает представления о способности крови к свертыванию в целом, а значимость изменений отдельных компонентов для полной системы может быть не очевидной, особенно при разнонаправленных изменениях. Возможным решением проблемы диагностики развития тромбозов являются интегральные или глобальные тесты, которые имитируют патофизиологические процессы, позволяя оценить общий потенциал системы гемостаза

[15]. Исследование состояния гемостаза у больных МПН с помощью двух разных методов, ТЭГ и ТГТ, позволило выявить наличие разнонаправленных изменений, ассоциированных с заболеванием.

При анализе результатов ТЭГ обнаружили выраженную тенденцию к удлинению времени R, необходимого для появления первых нитей фибрина, у больных всех обследованных групп. Увеличение времени, необходимого для начала фибринообразования и считающегося признаком гипокоагуляционных отклонений, сочеталось с повышенной прочностью сгустка и заторможенным фибринолизом, которые представляют собой факторы риска развития тромбоэмболических осложнений. Параметры МА и G у больных ЭТ и ИП значительно превышали аналогичные значения в контрольной группе. У больных ПМФ отмечена тенденция к увеличению перечисленных показателей относительно контроля ($p = 0,156$). Данная особенность характеризует способность к образованию более прочных, чем в контрольной группе, сгустков, что особенно выражено у больных ЭТ и ИП. Показатели Lu30 и Lu60 у больных ЭТ, ИП и ПМФ были значимо меньше, чем в группе контроля, что указывает на неэффективность фибринолиза у обследованных больных. Наименее выраженные нарушения процесса фибринолиза обнаружены у больных ЭТ, что подтверждает тот факт, что у них показатели Lu30 и Lu60 превышали таковые у больных ИП и ПМФ ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о способности к образованию более прочных, чем в норме, сгустков, что наряду с заторможенным фибринолизом может явиться фактором риска тромботических осложнений у больных МПН.

По данным ТГТ также были обнаружены разнонаправленные изменения исследованных параметров у обследованных больных, что отличало их от контрольной группы. Чувствительность к ТМ была значимо снижена относительно контрольных параметров у больных всех обследованных групп. Наиболее выраженное изменение по проценту падения как ЭПТ, так и Пик отмечено в группе больных ЭТ.

Однако данные значения обнаружили только тенденцию к более выраженному снижению у больных ЭТ по сравнению с больными ИП и ПМФ. У больных двух последних групп не выявлено разницы между вышеуказанными показателями. Падение чувствительности к ТМ свидетельствует о несостоятельности системы естественных антикоагулянтов — системы протеина С, что обуславливает гиперкоагуляционные изменения и является фактором риска развития тромботических осложнений [16]. У больных МПН нарушение функционирования системы протеина С ассоциируется с низкими количественными показателями, характеризующими образование тромбина. Значения Пик, оценивающие максимальную концентрацию тромбина, были значимо меньше у больных каждой обследованной группы по сравнению с одноименными показателями в контрольной группе. Наименьшие изменения данного показателя относительно нормальных значений обнаружены у больных ЭТ. Однако значимых различий с данными других обследованных групп больных не выявлено. Другой показатель, характеризующий общий потенциал образованного тромбина, ЭПТ, не достигал значений в контрольной группе ни в одной из обследованных групп. При этом значимое снижение ЭПТ отмечено у больных ИП и ПМФ, тогда как у больных ЭТ данный показатель имел лишь тенденцию к уменьшению. Подобное снижение количества образуемого тромбина у больных МПН обнаружено и другими авторами [17].

Проведенный корреляционный анализ позволяет заключить, что у больных ИП уменьшение количественных показателей генерации тромбина не связано

с замедлением фибринообразования, но ассоциируется с увеличением прочности сгустка, которая в значительной степени обеспечивается процессом ретракции тромбоцитов. Известно, что у больных МПН тромбоциты обладают повышенной агрегационной активностью, что может способствовать их участию в процессе ретракции образуемого сгустка [18]. У больных ЭТ и ПМФ подобных взаимосвязей не выявлено. Также не обнаружено связи между показателями, оценивающими эффективность процесса фибринолиза и состоятельность антикоагулянтной системы протеина С (Ly30, Ly60 и ЧТМ по ЭПТ и Пик), что свидетельствует об отсутствии зависимости между этими процессами. Отсутствие корреляции между показателями, полученными двумя разными методами, указывает на то, что оба метода характеризуют различные процессы гемостаза и могут дополнить, но не заменить друг друга. Обратная корреляция между количественными показателями ТГТ и значениями МА и G, полученными при выполнении ТЭГ у больных ИП, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, обследование больных МПН с помощью интегральных методов ТЭГ и ТГТ выявило несостоятельность антикоагулянтных механизмов, которая проявлялась угнетением процесса фибринолиза, а также низкой чувствительностью к ТМ, отражающей эффективность системы протеина С. Уменьшение количественных показателей генерации тромбина ассоциировалось с увеличением прочности сгустка у больных МПН. Обнаруженные отклонения являются причиной дисбаланса в системе гемостаза, который приводит к развитию протромботических изменений у больных МПН.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015; 8(3): 235–47.
2. Barbui T., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., et al. An agenda for future research projects in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Haematologica. 2020; 105(8): 1999–2003. DOI: 10.3324/haematol.2019.246207.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016; 91(1): 50–8. DOI: 10.1002/ajh.24221.
4. Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S., et al. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Hematol Oncol. 2017; 10: 54–61. DOI: 10.1186/s13045-017-0425-z.
5. Duchemin J., Ugo V., Ianotto J.-C., et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2010; 126: 238–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.025.
6. Dentali F., Pegoraro S., Barco S., et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1757–63. DOI: 10.1111/jth.13761.

References

1. Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Modern approaches to the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia: literature review and own data. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015; 8(3): 235–47 (In Russian).
2. Barbui T., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., et al. An agenda for future research projects in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Haematologica. 2020; 105(8): 1999–2003. DOI: 10.3324/haematol.2019.246207.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016; 91(1): 50–8. DOI: 10.1002/ajh.24221.
4. Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S., et al. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Hematol Oncol. 2017; 10: 54–61. DOI: 10.1186/s13045-017-0425-z.
5. Duchemin J., Ugo V., Ianotto J.-C., et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2010; 126: 238–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.025.
6. Dentali F., Pegoraro S., Barco S., et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1757–63. DOI: 10.1111/jth.13761.

7. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011; 96(2): 183–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.038299.
8. De Stefano V., Ruggeri M., Cervantes F., et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016; 30: 2032–8. DOI: 10.1038/leu.2016.85.
9. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15 DOI: 10.1159/000071636.
10. Ефремова О.В., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А. и др. Кровоточивость и особенности показателей тромбэластографии у больных хроническим миелолейкозом. Новосибирский государственный медицинский университет. 2014; 6: 30.
11. Смирнова О.А. Новые технологии в оценке заместительной терапии при гемофилии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3(67): 394–5.
12. Barrowcliffe W., Cattaneo M, Podda G.M., et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*. 2006; 12(3):76–81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01262.x.
13. Lance M.D. A general review of major global coagulation assays: thromboelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015; 13: 1. DOI: 10.1186/1477-9560-13-1.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
15. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015; 10(3): 73–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
16. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21: 395–403. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000074.
17. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M., et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia*. 2012; 18(4): 81–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02855.x.
18. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res*. 2012; 129: 681–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.006.
7. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011; 96(2): 183–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.038299.
8. De Stefano V., Ruggeri M., Cervantes F., et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016; 30: 2032–8. DOI: 10.1038/leu.2016.85.
9. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15 DOI: 10.1159/000071636.
10. Efremova O.V., Mamaev A.N., Elykomov V.A., et al. Bleeding and features of thromboelastography indicators in patients with chronic myeloid leukemia. *Novosibirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet*. 2014; 6: 30 (In Russian).
11. Smirnova O.A. New technologies in the evaluation of replacement therapy for hemophilia. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016; 3(67): 394–5 (In Russian).
12. Barrowcliffe W., Cattaneo M, Podda G.M., et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*. 2006; 12(3):76–81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01262.x.
13. Lance M.D. A general review of major global coagulation assays: thromboelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015; 13: 1. DOI: 10.1186/1477-9560-13-1.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
15. Lipets E.N., Ataulakhonov F.I., Panteleev M.A. Integral laboratory tests of hemostasis in the diagnosis of hypercoagulation and risk assessment of thrombosis. *Onkogematologiya*. 2015; 10(3): 73–91 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
16. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21: 395–403. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000074.
17. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M., et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia*. 2012; 18(4): 81–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02855.x.
18. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res*. 2012; 129: 681–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.006.

Информация об авторах

Силина Наталья Николаевна*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: silina@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-4165-0475>

Корсакова Наталья Евгеньевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: natalya_kors@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Information about the authors

Natalia N. Silina*, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: silina@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-4165-0475>

Natalia E. Korsakova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: natalya_kors@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Головина Ольга Георгиевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Матвиенко Олеся Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Тарковская Лана Ростиславна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: l-r-t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Ефремова Елизавета Викторовна, гематолог научно-исследовательского отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга с БИТ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: efremova@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2183-5299>

Волошин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: voloshin@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 08.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Olga G. Golovina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Olesya U. Matvienko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Lana R. Tarkovskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: l-r-t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Elizaveta V. Efremova, Hematologist of the Research Department of Chemotherapy of Hemoblastoses, Depressions of Hematopoiesis and Bone Marrow Transplantation with the ICU of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: efremova@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9255-8623>

Sergey V. Voloshin, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: voloshin@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

* Corresponding author

Received 08 Jun 2023

Accepted 18 Sep 2023

БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ, ИМЕЮЩИХ АНТИТЕЛА К SARS-COV-2

Тихомиров Д.С.*, Старкова О.Г., Овчинникова Е.Н., Шайдурова К.В., Демидов В.П., Шишканов Д.В., Туполева Т.А., Гапонова Т.В.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследование на антитела к возбудителю COVID-19 не является обязательным для доноров крови и ее компонентов. Неизвестно, является ли переливание плазмосодержащих компонентов крови от серопозитивных по COVID-19 доноров безопасной процедурой для иммунокомпрометированных гематологических больных.

Цель: оценить частоту нежелательных реакций и осложнений у гематологических больных при переливании компонентов донорской крови, заготовленных от доноров, имеющих антитела к SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проанализированы 9152 трансфузии компонентов, заготовленных от иммунных и неиммунных по SARS-CoV-2 доноров и осуществленных в период с 29.04.2020 по 21.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» 576 больным опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови. В анализ было включено 2059 трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), 327 трансфузий криосупернатантной плазмы (КСНП) и 6766 доз криопреципитата (КП). Оценивали возникновение нежелательных реакций (подъем температуры тела до субфебрильных значений и выше) и осложнений в течение 2 ч после трансфузии компонента крови.

Результаты. При исследовании 9152 образцов крови доноров, взятых во время донации, антитела к SARS-CoV-2, были выявлены в 2660 случаях (29%), а в 6492 (71%) антитела обнаружены не были. Анализ нежелательных реакций и осложнений после трансфузий СЗП КСНП и КП, заготовленных от серопозитивных и серонегативных по COVID-19 доноров, показал отсутствие достоверных различий в частоте возникновения нежелательных реакций у реципиентов.

Заключение. Не обнаружено достоверных различий в количестве посттрансфузионных реакций при применении компонентов донорской крови, полученных от доноров, у которых были выявлены или не выявлены антитела к SARS-CoV-2. Плазмосодержащие компоненты от серопозитивных доноров с высокой долей вероятности могут применяться с целью коррекции плазменного звена гемостаза у гематологических больных наряду с компонентами, заготовленными от серонегативных доноров.

Ключевые слова: кровь, COVID-19, посттрансфузионные осложнения, криосупернатантная плазма, криопреципитат, свежезамороженная плазма

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тихомиров Д.С., Старкова О.Г., Овчинникова Е.Н., Шайдурова К.В., Демидов В.П., Шишканов Д.В., Туполева Т.А., Гапонова Т.В. Безопасность трансфузий компонентов донорской крови, заготовленных от доноров, имеющих антитела к SARS-CoV-2. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):382–389. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-382-389>

SAFETY OF PLASMA-DERIVED BLOOD PRODUCTS TRANSFUSIONS HARVESTED FROM ANTI-SARS-COV-2 POSITIVE AND NEGATIVE DONORS

Tikhomirov D.S.*, Starkova O.G., Ovchinnikova E.N., Shaidurova K.V., Demidov V.P., Shishkanov D.V., Tupoleva T.A., Gaponova T.V.

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

ABSTRACT

Introduction. Testing for antibodies to the causative agent COVID-19 is not mandatory for donor blood or its components. It is unknown whether transfusion of plasma-containing blood components from seropositive donors is a safe procedure especially for immunocompromised hematological patients.

Aim. To assess the frequency of adverse reactions and complications in hematological patients after transfusions of plasma-derived blood products harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors.

Material and Methods. 9152 transfusions of components harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors were carried out from April 29, 2020 to January 21, 2022 at the NMRC for Hematology. Post-transfusion reactions and complications were analyzed in 576 hematological patients. 2059 plasma units, 327 cryosupernatant plasma units and 676 cryoprecipitate doses were assessed. The occurrence of adverse reactions (hyperthermia) and complications within two hours after transfusion were evaluated.

Results. Among 9152 blood units, anti-SARS-CoV-2 were detected in 2660 (29 %) cases and 6492 (71%) were antibodies free. The analysis of adverse reactions and complications showed no significant differences in the incidence of adverse reactions in recipients after anti-SARS-CoV-2 positive and negative blood unit transfusions.

Conclusion. There were no significant differences in the number of post-transfusion reactions when using donor blood components (fresh frozen plasma, cryosupernatant plasma, cryoprecipitate) obtained from donors in whose blood antibodies to SARS-CoV-2 were detected or not detected. Plasma-derived blood products from seropositive donors with a high degree of probability can be used to correct the plasma hemostasis path in hematological patients along with components prepared from seronegative donors.

Keywords: blood donors, COVID-19, post-transfusion complications, cryosupernatant plasma, cryoprecipitate, Fresh frozen plasma

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

Financial disclosure: no financial support was received for this study.

For citation: Tikhomirov D.S., Starkova O.G., Ovchinnikova E.N., Shaidurova K.V., Demidov V.P., Shishkanov D.V., Tupoleva T.A., Gaponova T.V. Safety of plasma-derived blood products transfusions harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):382–389 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-382-389>

Введение

Эпидемия новой коронавирусной инфекции, начавшей свое распространение по миру в конце 2019 г. в китайском городе Ухань, оказала влияние на всю систему здравоохранения [1]. После констатации первого случая атипичной пневмонии, вызванной неизвестным ранее вирусом, геном патогена был быстро секвенирован, и уже 11 февраля 2020 г. новый вирус получил название SARS-CoV-2, а заболевание — COVID-19. Вирус

принадлежит к обширному семейству, включающему зоонозные РНК-содержащие вирусы, вызывающие заболевания у позвоночных, в том числе млекопитающих, птиц и земноводных. Представители только двух родов коронавирусов *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* (к которому относится SARS-CoV-2) способны вызывать патологию у человека [2, 3]. Быстрое распространение инфекции по всему миру и часто тяжелое

ее течение потребовало от ВОЗ объявления пандемии 11 марта 2020 г. [3, 4]. Ресурсы здравоохранения были направлены на работу по сдерживанию распространения инфекции, создание новых и реорганизацию имеющихся подразделений и медицинских организаций для работы в режиме карантинных мер. Началась работа по созданию средств диагностики, профилактики и лечения как самой инфекции, так и возникающих в ее результате осложнений. Поскольку на первом году пандемии было проведено множество мероприятий, среди которых самоизоляция и ограничение на перемещение граждан (введение спецпропусков, QR-кодов), работа службы крови не могла не претерпеть изменений [5]. В частности, в период пандемии были прекращены массовые выездные донорские мероприятия, а регулярные доноры крови получали временные отводы в случае инфицирования возбудителем COVID-19 либо выполнения плановой вакцинации. Тем не менее обеспечение необходимых объемов заготовки крови и ее компонентов было вполне достижимо. В отделении переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по итогам 2020 г. удалось сохранить общее количество донаций, сопоставимое с показателем 2019 г., предшествующего пандемии.

Трансфузии компонентов донорской крови — необходимая часть сопроводительной терапии при оказании медицинской помощи при различных заболеваниях и состояниях. Одной из категорий реципиентов, которым выполняются множественные трансфузии компонентов донорской крови, являются гематологические больные, в том числе реципиенты стволовых гемопоэтических клеток. Последние особенно чувствительны к любым инфекционным агентам. Спектр посттрансфузионных реакций у них крайне разнообразен [6]. Вирусы, а также ассоциированные с ними маркеры могут стать причиной возникновения посттрансфузионных осложнений. Среди вирусных агентов значение может иметь SARS-CoV-2.

Клетками-мишенями SARS-CoV-2 являются эпителиоциты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а в качестве клеточных рецепторов описаны ангиотензинпревращающий фермент-2 и трансмембранный гликопротеин CD147, хотя данные о тропизме к последнему на данный момент изучены в меньшей степени [7]. Поскольку тропность вируса к таким форменным элементам крови, как эритроциты и тромбоциты, не подтверждена, то с точки зрения посттрансфузионных осложнений интерес представляют плазмосодержащие компоненты донорской крови [8]. Исследование на антитела к возбудителю COVID-19 не является обязательным для доноров крови и ее компонентов [9]. Таким образом, на момент проведения тестирования доноров на антитела к SARS-CoV-2 в разгар пандемии доля иммунизированных доноров была достоверно неизвестна. Также неизвестно, яв-

ляется ли переливание свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата (КП) или криосупернатантной плазмы (КСНП), заготовленных от таких доноров, безопасным для реципиентов, особенно для иммунокомпрометированных гематологических больных, реципиентов множественных трансфузий.

Целью настоящей работы было оценить частоту нежелательных реакций и осложнений у гематологических больных при переливании компонентов донорской крови, заготовленных от доноров, имеющих антитела к SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В период с 29.04.2020 по 21.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках выполнения инициативной научно-исследовательской работы «Особенности новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, среди пациентов с заболеваниями системы крови, доноров крови и ее компонентов и стволовых гемопоэтических клеток» выполняли обследование доноров крови и ее компонентов на наличие антител к SARS-CoV-2. Исследование образцов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов для определения иммуноглобулинов класса G к рецептор-связывающему домену гликопротеина S в сыворотке (плазме) крови «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» производства ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. За период исследования проведен анализ 13555 образцов крови от 4040 доноров, которые совершили донацию крови и (или) ее компонентов в отделении переливания крови. Контроль значений показателей безопасности донорской крови и (или) ее компонентов проводили в соответствии с Приложением № 1 «Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов», утвержденных постановлением Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 [10]. Выборочно контролировали стерильность компонентов донорской крови в объеме 1% от заготовленных компонентов донорской крови методом прямого посева на приборе «VacT/ALERT 3D 60» с использованием флаконов с питательной средой: FN PLUS (для контроля анаэробной флоры), FA PLUS (для контроля аэробной флоры), PF PLUS (педиатрические флаконы для посева компонентов малого объема: концентрат донорских тромбоцитов, КП, плазма крови, полученная методом аппаратного афереза). У всех доноров проводили медицинское обследование в соответствии с обязательными требованиями нормативной документации [9].

Заготовку компонентов крови от иммунных и неиммунных к SARS-CoV-2 доноров осуществляли в период с 29.04.2020 по 21.01.2022. Трансфузии этих компонентов были выполнены 576 больным опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови, нахо-

дившимся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в указанный период. Соотношение мужчин и женщин было 289/287, медиана возраста составила 47 лет (от 18 до 86 лет).

Для оценки нежелательных реакций и осложнений были проанализированы 9152 трансфузии компонентов, заготовленных от иммунных и неиммунных по SARS-CoV-2 доноров. Каждая трансфузия рассматривалась отдельно. В анализ было включено 2059 трансфузий СЗП, 327 трансфузий КСНП и 6766 КП. Оценивалось возникновение нежелательных реакций (подъем температуры тела до субфебрильных значений и выше) и осложнений в течение 2 ч после трансфузии.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета «StatTech v.3.1.8». Для анализа таблиц сопряженности был использован точный критерий хи-квадрат Пирсона. Отличия исследуемых групп считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании 9152 образцов крови доноров, взятых во время донации, антитела к SARS-CoV-2 были выявлены в 2660 (29%) случаях, а в 6492 (71%) антитела обнаружены не были.

При анализе нежелательных реакций и осложнений после трансфузий СЗП, заготовленной от серопозитивных и серонегативных по COVID-19 доноров, установлено отсутствие достоверных различий в частоте возникновения нежелательных реакций у реципиентов (табл. 1).

Анализ возникновения нежелательных реакций при трансфузии КСНП представлен в таблице 2.

При сравнении частоты возникновения нежелательных реакций у больных после трансфузий КСНП, заготовленной от серопозитивных и серонегативных доноров, также не было получено достоверных отличий.

Анализ нежелательных реакций после трансфузии КП, изготовленного из плазмы, содержащей и не содержащей антитела к возбудителю новой коронавирусной инфекции, представлен в таблице 3.

При анализе посттрансфузионных нежелательных реакций не получено достоверной разницы между трансфузиями КП, приготовленного из плазмы серопозитивных или серонегативных доноров.

Обсуждение

Трансфузии СЗП, КСНП и КП способны вызвать нежелательные реакции иммунной и неиммунной природы. Показанием для клинического использования таких компонентов является риск развития у реципиента осложнений вследствие нарушения плазменного звена гемостаза. Наличие антител к инфекционному агенту в трансфузионной среде, с одной стороны, со-

пряжено с повышением вероятности развития у реципиента аллоиммунизации, особенно в случае множественных трансфузий, а с другой стороны, вероятно, способно оказать терапевтический эффект не только с точки зрения улучшения плазменного звена гемостаза, но и с точки зрения профилактики инфекции. Плазму реконвалесцентов применяли для пассивной иммунизации с начала XX века при борьбе с патогенами как вирусной, так и бактериальной природы [11, 12]. Существуют описания применения гипериммунной плазмы в пандемию вируса гриппа (испанки) в 1918–1919 гг., затем в 1960-х годах — при борьбе с вирусом аргентинской геморрагической лихорадки, в 2003 г. — при коронавирусе, вызывающем тяжелый острый респираторный синдром, при вспышке лихорадки Эбола в Западной Африке в 2013–2015 гг. [11]. Эффективность применения такой плазмы была показана в рандомизированном исследовании вспышки аргентинской геморрагической лихорадки (вызывается вирусом Хунин (*Junin*), принадлежащим к семейству аренавирусов). В данном исследовании смертность в группе больных, получавших плазму реконвалесцентов, была достоверно ниже, чем в контрольной группе (1% против 16,5%). При этом у тех больных, начало лечения которых пришлось на 9-й день после появления симптомов или позднее, улучшение показателей выживаемости не отмечено.

В начале пандемии COVID-19, до создания специфических средств профилактики и лечения, антиковидная плазма было рекомендована ВОЗ в качестве этиотропного средства, о чем свидетельствует множество публикаций [11, 13]. Эффективность такой терапии была доказана только в случае применения плазмы реконвалесцентов в первые 3 дня инфекции. Однако 7 декабря 2021 г. ВОЗ выпустила норматив, не рекомендующий переливать антиковидную плазму [14].

Сравнение частот возникновения нежелательных реакций при трансфузиях компонентов донорской крови, заготовленных от доноров, позитивных и негативных по наличию антител к SARS-CoV-2, показало отсутствие достоверных отличий при трансфузиях СЗП, КП и КСНП. Частота иммунизации доноров как в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции, так и в результате вакцинации с течением времени приближается к 100%. Уже на данный момент сложно встретить серонегативных по COVID-19 доноров крови и ее компонентов. Изучение анамнестических данных доноров показывает, что среди донорской популяции есть лица, которые успели перенести инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, более одного раза, что приближает возбудитель к сезонным. Это утверждение подтверждается заявлением главы ВОЗ Тедроса Гебрейесуса об отмене статуса пандемии для COVID-19, сделанным 5 мая 2023 г. Очевидно, в скором времени подав-

Таблица 1. Доля нежелательных посттрансфузионных реакций у реципиентов после трансфузии СЗП, заготовленной от серопозитивных и серонегативных по COVID-19 доноров

Table 1. Febrile events after transfusions of FFP harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors

Реакции после трансфузии <i>Post-transfusion events</i>	Количество трансфузий СЗП, после которых оценивалось наличие реакций <i>Number of FFP transfusions evaluated for reactions</i>	
	СЗП от серопозитивных доноров <i>Anti-SARS-CoV-2 positive FFP transfusions</i>	СЗП от серонегативных доноров <i>Anti-SARS-CoV-2 negative FFP transfusions</i>
Повышение температуры тела до 38 °C <i>Rise in body temperature to 38 °C, n (%)</i>	125 (18)	279 (21)
Повышение температуры тела > 38 °C <i>Hyperthermia > 38 °C, n (%)</i>	77 (11)	124 (9)
Отсутствие нежелательных реакций <i>No adverse reactions, n (%)</i>	503 (71)	951 (70)
Всего/In total, n (%)	705 (100%)	1354 (100%)
Критерий достоверности различий/Significance	$\chi^2 = 3,512, p = 0,173$	

Примечание: СЗП — свежезамороженная плазма.

Note: FFP — fresh-frozen plasma.

Таблица 2. Доля нежелательных посттрансфузионных реакций у больных после трансфузий КСНП, заготовленной от серопозитивных и серонегативных по COVID-19 доноров

Table 2. Febrile events after transfusions of cryosupernatant plasma harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors

Реакции после трансфузии <i>Post-transfusion events</i>	Количество трансфузий КСНП, после которых оценивалось наличие реакций <i>Number of CSNP transfusions evaluated for reactions</i>	
	КСНП от серопозитивных доноров, ед. <i>Anti-SARS-CoV-2 positive CSNP transfusion, procedures</i>	КСНП от серонегативных доноров, ед. <i>Anti-SARS-CoV-2 negative CSNP transfusion, procedures</i>
Повышение температуры тела до 38 °C <i>Rise in body temperature to 38 °C, n (%)</i>	28 (23)	47 (23)
Повышение температуры тела > 38 °C <i>Hyperthermia > 38 °C, n (%)</i>	13 (10)	17 (8)
Отсутствие нежелательных реакций <i>No adverse reactions, cases, n (%)</i>	83 (67)	139 (69)
Всего/In Total, n (%)	124 (100)	203 (100)
Критерий достоверности различий/Significance	$\chi^2 = 0,411, p = 0,815$	

Примечание: КСНП — криосупернатантная плазма.

Note: CSNP — cryosupernatant plasma.

Таблица 3. Доля нежелательных посттрансфузионных реакций после трансфузий КП, приготовленного из плазмы серопозитивных и серонегативных доноров

Table 3. Febrile events after transfusions of CP harvested from anti-SARS-CoV-2 positive and negative donors

Реакции после трансфузии <i>Post-transfusion events</i>	Количество трансфузий КП, после которых оценивалось наличие реакций <i>Number of Cryo transfusions evaluated for reactions</i>	
	КП от серопозитивных доноров <i>Anti-SARS-CoV-2 positive Cryo transfusions</i>	КП от серонегативных доноров <i>Anti-SARS-CoV-2 positive Cryo transfusions</i>
Повышение температуры тела до 38 °C <i>Rise in body temperature to 38 °C, n (%)</i>	206 (11)	622 (13)
Повышение температуры тела > 38 °C <i>Hyperthermia > 38 °C, n (%)</i>	79 (4)	208 (4)
Отсутствие нежелательных реакций <i>No adverse reactions, n (%)</i>	1546 (85)	4105 (83)
Всего/In Total, n (%)	1831 (100)	4105 (100)
Критерий достоверности различий/Significance	$\chi^2 = 2,281, p = 0,320$	

Примечание: КП — криопреципитат.

Note: Cryo — cryoprecipitate.

ляющее большинство компонентов донорской крови будут заготавливаться от доноров, у которых в крови присутствуют антитела к этому вирусу. Отсутствие достоверной разницы в доле посттрансфузионных реакций позволяет сделать вывод о безопасности клинического использования компонентов крови (СЗП, КП и КСНП), заготовленных от доноров, иммунизированных к COVID-19.

Таким образом, в результате проведенного исследования не обнаружено достоверных различий в ко-

личестве посттрансфузионных реакций при применении компонентов донорской крови (СЗП, КСНП, КП), полученных от доноров, в крови которых были выявлены или не выявлены антитела к SARS-CoV-2. Плазмодержащие компоненты от серопозитивных доноров с высокой долей вероятности могут применяться с целью коррекции плазменного звена гемостаза у гематологических больных наряду с компонентами, заготовленными от серонегативных доноров.

Литература

1. Вялых Н.А. Социальное доверие российского общества к системе здравоохранения: новые смыслы и теоретические основания в период пандемии COVID-19. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки. 2022; 2(66): 104–11.
2. Yang, P., Wang, X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17: 555–7. DOI: 10.1038/s41423-020-0407-x.
3. Bhagat S., Yadav N., Shah J., et al. Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strategies for detection and treatment of the disease. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2022; 20(10): 1275–98. DOI: 10.1080/14787210.2021.1835469.
4. Гарифутдинов Р.Р., Мавзютов А.Р., Никоноров Ю.М. Бетакоронавирус SARS-CoV-2, его геном, разнообразие генотипов и молекулярно-биологические меры борьбы с ним. *Биомика.* 2020; 12(2): 242–71. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-15.
5. Кузнецов С.И., Кудинова Е.В., Жибурт, Е.Б. Заготовка крови в период инфекции COVID-19. *Менеджер здравоохранения.* 2020; 5: 40–3.
6. Эйхлер О.В., Чечеткин А.В., Аджигитова Е.В. и др. Характеристика реакций и осложнений, возникших в связи с трансфузией донорской крови и ее компонентов, в медицинских организациях Российской Федерации в 2019 году. *Трансфузиология.* 2020; 21(4): 304–12.
7. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика.* 2020; 11(1): 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
8. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020; 6(2): 8–30.
9. Приказ Минздрава России 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://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74861670/>
10. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/72284110/>
11. Fernández-Lázaro D., Ortega C.D., Sánchez-Serrano N., et al. Convalescent Plasma Therapy. *Therapeutic Formulations of Repurposed Drugs in 20th Century, Epidemics against COVID-19: A Systematic Review. Pharmaceutics.* 2022; 14(5): 1020. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051020.
12. Голосова Т.В., Аникина Т.А., Захарьевская Н.С. Антистафилококковый гамма-глобулин в комплексной терапии гнойно-воспалительных стафилококковых заболеваний. *Клиническая медицина.* 1974; 52(6): 115–7.

References

1. Vyalykh N.A. Russian public's social trust to healthcare system: new meanings and theoretical foundations during the COVID-19 pandemic. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. NI Lobachevskogo. Seriya: Sotsial'nyye nauki.* 2022; 2(66): 104–11 (In Russian).
2. Yang, P., Wang, X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17: 555–7. DOI: 10.1038/s41423-020-0407-x.
3. Bhagat S., Yadav N., Shah J., et al. Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strategies for detection and treatment of the disease. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2022; 20(10): 1275–98. DOI: 10.1080/14787210.2021.1835469.
4. Garafutdinov R.R., Mavzyutov A.R., Nikonorov Yu.M. Betacoronavirus SARS-CoV-2, its genome, diversity of genotypes and molecular biological measures to combat it. *Biomika.* 2020; 12(2): 242–71 (In Russian). DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-15.
5. Kuznetsov S.I., Kudinova E.V., Zhiburt, E.B. Blood banking during COVID-19. *Menedzher zdravookhraneniya.* 2020; 5: 40–3 (In Russian).
6. Eykhler O.V., Chechetkin A.V., Adzhigitova Y.V., et al. Characteristics of reactions and complications after blood transfusion in medical organizations of the Russian Federation in 2019. *Transfuziologiya.* 2020; 21(4): 304–12 (In Russian).
7. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11(1): 7–20 (In Russian). DOI: 10.17816/clinpract26339.
8. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Protsenko D.D., et al. Pathological anatomy of SARS-CoV-2 infection. *Sudebnaya meditsina.* 2020; 6(2): 8–30 (In Russian).
9. Order of the Ministry of Health of Russia dated October 28, 2020 No. 1166n "On approval of the procedure for donors to undergo a medical examination and a list of medical contraindications (temporary and permanent) for donating blood and (or) its components and the timing of the withdrawal to which a person is subject in the presence of temporary medical indications from donation blood and (or) its components" (In Russian). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74861670/>
10. Mandate of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 No. 797 "On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation" (In Russian). URL: <https://base.garant.ru/72284110/>
11. Fernández-Lázaro D., Ortega C. D., Sánchez-Serrano N. Et al. Convalescent Plasma Therapy. *Therapeutic Formulations of Repurposed Drugs in 20th Century, Epidemics against COVID-19: A Systematic Review. Pharmaceutics.* 2022; 14(5): 1020. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051020.
12. Golosova T.V., Anikina T.A., Zakhar'yevskaya N.S. Anti-staphylococcal gamma-globulin in the comprehensive therapy of purulent-inflammatory staphylococcal diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 1974; 52(6): 115–7 (In Russian).

13. Bajpai M., Maheshwari A., Dogra V., et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). *BMJ open*. 2022; 12(4): e055189. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055189.
14. FDA Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021. URL: <https://www.fda.gov/media/141477/download>

Информация об авторах

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>

Старкова Оксана Газимагомедовна, врач клинической и лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: oksanastar2006@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

Овчинникова Елена Николаевна, биолог отделения инфекционной безопасности трансфузий «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elena14011951@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9914-241X>

Шайдурова Ксения Владимировна, ведущий специалист отдела трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shaydurova-ksu@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-8040>

Демидов Виктор Петрович, методист отдела трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: demidov.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7178-4322>

Шишканов Дмитрий Валерьевич, советник первого заместителя генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shishkanov.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-7808>

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

13. Bajpai M., Maheshwari A., Dogra V., et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). *BMJ open*. 2022; 12(4): e055189. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055189.
14. FDA Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021. URL: <https://www.fda.gov/media/141477/download>

Information about the authors

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

Oksana G. Starkova, Clinical laboratory diagnostics doctor, blood transfusion viral safety unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: oksanastar2006@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

Elena N. Ovchinnikova, biologist, blood transfusion viral safety unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: elena14011951@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9914-241X>

Kseniya V. Shaidurova, Leading Specialist, Department of Transfusiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shaydurova-ksu@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-8040>

Viktor P. Demidov, methodologist, Department of Transfusiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: demidov.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7178-4322>

Dmitrii V. Shishkanov, First Deputy CEO advisor, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shishkanov.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-7808>

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

Гапонова Татьяна Владимировна, доктор 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>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

*** Corresponding author**

Received 25 May 2023

Accepted 18 Sep 2023

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Матвиенко О.Ю.*, Головина О.Г.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является развитие венозных тромбоэмболических осложнений. В этой связи интерес представляют изменения системы гемостаза, сохраняющиеся в процессе выздоровления у больных, перенесших заболевание в легкой форме.

Цель: оценить состояние системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести.

Материалы и методы. Обследованы 39 человек, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести. Определяли следующие плазменные параметры системы гемостаза: индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбин по Квику, концентрацию фибриногена, активность фактора VIII, антитромбина III, протеина С, концентрации протеина S и D-димера, ристоцетин-кофакторную активность и концентрацию антигена фактора фон Виллебранда. Выполняли тест генерации тромбина.

Результаты. У лиц, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами было выявлено увеличение в плазме концентрации фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда, D-димера, повышение активности антитромбина III, снижение чувствительности к тромбомодулину, повышение индекса коагуляции.

Заключение. Для больных, перенесших COVID-19, характерна прокоагулянтная направленность изменений плазменного гемостаза, сохраняющихся до 3-х месяцев после перенесенного заболевания. Необходимо учитывать состояние системы гемостаза даже у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Ключевые слова: гемостаз, COVID-19, генерация тромбина, антикоагулянты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Матвиенко О.Ю., Головина О.Г. Состояние системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):390–397. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-390-397>

THE STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS AFTER MILD CORONAVIRUS INFECTION

Matvienko O.Yu.*, Golovina O.G.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. One of the complications of the new coronavirus infection (COVID-19) is the development of venous thromboembolic complications. In this regard, changes in the hemostasis system that persist in the process of recovery in patients who have had a mild form of the disease are of interest.

Aim. To evaluate plasma hemostasis in patients after mild coronavirus infection

Materials and methods. 39 patients after mild coronavirus infection were examined. The following parameters were assessed: APTT, PT, fibrinogen, factor VIII, von Willebrand factor, D-dimer, proteins C and S, and thrombin generation.

Results. In patients who underwent COVID-19, in comparison with healthy individuals, an increase in the plasma concentration of fibrinogen, von Willebrand factor antigen, and D-dimer was detected. Furthermore, increased activity of antithrombin III, decreased sensitivity to thrombomodulin, and an increase in the coagulation index were detected.

Conclusion. Patients who have undergone COVID-19 are characterized by a procoagulant orientation of changes in plasma hemostasis that persist up to 3 months after the disease. It is necessary to take into account the state of the hemostasis system even in patients who have undergone COVID-19 in mild form.

Key words: hemostasis, COVID-19, thrombin generation, anticoagulants

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

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Matvienko O.Yu, Golovina O.G. The state of hemostasis system in patients after mild coronavirus infection. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(3):390–397 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-390-397>

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, была обнаружена впервые в Китае в г. Ухань в 2019 г. и приобрела характер пандемии. Течение COVID-19 ассоциировано с развитием так называемого цитокинового шторма, при котором гиперпродукция цитокинов приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, нарушению регуляции сосудистого тонуса, повышению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. Развивающееся генерализованное повреждение эндотелия, который теряет свои атромбогенные свойства, экспрессия тканевого фактора, активация клеток крови и снижение фибринолитической активности являются причиной гиперкоагуляционных изменений, сопровождающихся тромбообразованием в микроциркуляторном русле

[1, 2]. Термин «длительный COVID» начал широко использоваться с 2020 г. для описания различных симптомов, сохраняющихся либо проявляющихся через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2 независимо от вирусного статуса [3]. Проявления постковидного синдрома при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях могут наблюдаться в течение 6 и более месяцев после перенесенного заболевания [4–6]. Постковидный синдром является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10 с шифром U09.9 — состояние после COVID-19 [7]. Многие исследователи сходятся во мнении, что у каждого пятого человека есть симптомы, которые сохраняются в течение 5 недель, а у каждого десятого — в течение 12 недель

или дольше после острой стадии COVID-19 [8, 9]. Значительную часть постковидных проявлений в настоящее время связывают не с активностью вируса, а с аутоиммунными реакциями в отношении центральной и автономной нервной системы, сердечно-сосудистой и других систем организма [4]. Одним из грозных осложнений COVID-19, ведущим к увеличению летальности, является развитие венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [10–12]. С целью коррекции нарушений системы гемостаза и профилактики ВТЭО широкое распространение приобрело назначение антикоагулянтных препаратов как на фоне острого течения заболевания, так и в период реконвалесценции [13]. В стационаре предпочтение отдают препаратам гепарина, а в амбулаторных условиях — прямым оральным антикоагулянтам в профилактических дозировках. Обоснованность назначения антикоагулянтной профилактики больным с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 не вызывает сомнений, тогда как у больных с легким течением заболевания остается дискуссионной [14, 15]. Большая часть исследований, посвященных нарушениям системы гемостаза, сосредоточена на обследовании больных с тяжелым и среднетяжелым течением в остром периоде новой коронавирусной инфекции. Однако, учитывая наличие длительно сохраняющихся симптомов и иммунологических нарушений у больных с различной тяжестью течения болезни, интерес представляют изменения системы гемостаза, сохраняющиеся в процессе выздоровления у больных, перенесших заболевание в легкой форме.

Цель настоящей работы — оценить состояния системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести.

Материалы и методы

Было обследовано 39 человек, 11 мужчин и 28 женщин в возрасте от 24 до 81 года (медиана возраста 45 лет), перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести. В исследование были включены больные с подтвержденными случаями заболевания, у которых был обнаружен положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Срок от перенесенного заболевания до момента проводимого обследования составлял от 1 до 3 мес. Значимых различий в показателях системы гемостаза у больных, обследованных через 1 и через 3 мес. после перенесенной инфекции, не отмечалось, поэтому они были объединены в одну группу. Частота встречаемости соматической патологии была невысокой. Гипертоническая болезнь и ожирение выявлены у 13 и 10% больных соответственно, у 5% больных были заболевания бронхолегочной системы, тромботических осложнений в анамнезе, на фоне COVID-19 и после перенесенного заболевания

не наблюдалось. Все больные не получали антитромботическую профилактику, только 2 человека принимали препараты, содержавшие ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты не назначали. Контрольную группу составили 68 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбин по Квику, концентрация фибриногена, активность фактора VIII (FVIII:AC), активность фактора фон Виллебранда (vWF:AC) и концентрация антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), а также активность антитромбина III (АТ), протеина С, концентрация свободного протеина S, проводили на автоматических коагулометрах серии «ACL» (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов «HemosIL» (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Тест генерации тромбина (ТГТ) с помощью метода калиброванной автоматизированной тромбинографии выполняли на планшетном флуориметре «Fluoroscan» (ThermoScientific, Финляндия) в бедной тромбоцитами плазме с добавлением тромбомодулина (ТМ+) или без такового (ТМ-) согласно методике, предложенной Н. Hemker [16–18]. В качестве триггера использовали «PPP-reagent ± ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокаогулянтных фосфолипидов — 4 мкМ. Добавление в реакционную смесь ТМ позволяет определить чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. По результатам ТГТ оценивали количественные показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), пиковое количество тромбина (Пик), а также время инициации образования тромбина. Чувствительность к ТМ (ЧТМ) рассчитывали как процент падения ЭТП и Пик при добавлении ТМ. Для упрощения оценки результатов исследования генерации тромбина определяли индекс коагуляции (ИК), который вычисляли по формуле (1), используя полученные показатели ТГТ:

$$ИК = \frac{ЭТП (ТМ-)}{ЭТП (ТМ-)_{норм} \times ЧТМ (по ЭТП)} \times 100 \%, \quad (1)$$

где ИК — индекс коагуляции, отражающий отношение про- и антикоагулянтов;

ЭТП (ТМ-), нмоль·мин — эндогенный потенциал тромбина больного, без добавления тромбомодулина;

ЭТП (ТМ-) _{норм}, нмоль·мин — медиана эндогенного потенциала тромбина, без добавления тромбомодулина, в группе здоровых лиц;

ЧТМ (по ЭТП), % — процент падения эндогенного потенциала тромбина больного при добавлении тромбомодулина.

Индекс коагуляции позволяет определить соотношение про- и антикоагулянтов и оценить сохранность гемостатического баланса у обследуемого больного. Уменьшение индекса коагуляции указывает на сдвиг гемостатического баланса в сторону гипокоагуляции, повышение — на наличие гиперкоагуляционных изменений.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., США). Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Ввиду несимметричного распределения данных определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены показатели, характеризующие состояние системы гемостаза в группе здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме.

У больных после перенесенной коронавирусной инфекции имели место выраженные отклонения исследованных параметров от одноименных значений у лиц в контрольной группе (табл. 1). Увеличение индекса АПТВ, протромбина по Квику, FVIII:С и concentra-

ции vWF:Ag, а также концентрации D-димера свидетельствовали о гиперкоагуляционной направленности изменений в системе гемостаза.

В таблице 2 приведены результаты определения активности антитромбина III, протеина С и свободного протеина S у больных в сравнении со здоровыми лицами.

При исследовании активности и концентраций естественных антикоагулянтов обнаружили у больных значимую активацию антитромбина III. В то же время активность протеина С и свободного протеина S не претерпели выраженных изменений относительно контрольной группы (табл. 2).

Результаты исследования ТГТ представлены в таблице 3.

Все показатели ТГТ, за исключением ЭТП (ТМ-), свидетельствовали о выраженных различиях между больными и здоровыми лицами (табл. 3).

Обсуждение

У многих больных, перенесших COVID-19, в течение длительного времени сохраняются нарушения системы гемостаза, которые могут стать причиной тромбоэмболических осложнений [19]. Исследования, в которых анализировались данные осложнения, посвящены в основном наблюдениям за больными, заболевание у которых протекало в тяжелой или среднетяжелой форме. Однако легкое

Таблица 1. Показатели коагулограммы в группе здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Me (МКИ)
Table 1. Coagulation parameters in the control group and patients after mild COVID-19 (Me, IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group (n = 68)	Больные Patients (n = 39)
АПТВ/APTT	1,03 (0,99–1,07)	0,95 (0,90–1,05)*
ПТ/PT, %	93,4 (91,2–105,4)	103,0 (96,6–110,0)*
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,7 (2,5–2,9)	2,9 (2,5–3,4)
FVIII:AC, %	104,0 (85,0–130,0)	133,6 (104,9–170,1)*
vWF:AC, %	97,0 (84,7–110,0)	115,0 (75,0–145,0)
vWF:Ag, %	107,0 (95,2–133,5)	132,0 (116,0–178,5)*
D-димер, нг/мл / D dimer, ng/mL	54,0 (48,0–85,0)	100,0 (75,8–105,3)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПТ — протромбин по Квику, FVIII: AC — активность фактора VIII, vWF: AC — активность фактора фон Виллебранда, vWF: Ag — антиген фактора фон Виллебранда.

Notes: * — $p < 0,05$ difference between patients and controls, APTT — activated partial thromboplastin time, PT — Quick prothrombin test, FVIII: AC — factor VIII activity, vWF: AC — von Willebrand factor activity, vWF: Ag — von Willebrand factor antigen.

Таблица 2. Показатели активности естественных антикоагулянтов у здоровых лиц и больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Me (МКИ)

Table 2. Indexes of anticoagulants in the control and patient groups after mild COVID-19 (Me, IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа / Control group (n = 68)	Больные / Patients (n = 39)
АТ, %	94,0 (81,5–105,5)	118,0 (109,3–120,5)*
ПС/PC, %	102,0 (89,5–114,3)	114,5 (109,5–119,5)
PS/PS, %	102,0 (86,0–109,0)	102,0 (100,3–120,3)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, АТ — антитромбин III, ПС — протеин С, PS — протеин S.

Notes: * — $p < 0,05$ difference between patients and controls, AT — antithrombin III, PC — protein C, PS — protein S.

Таблица 3. Показатели ТГТ у здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Ме (МКИ)
Table 3. Parameters of thrombin generation in the control and patient groups after mild COVID-19, Me (IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа/Control group (n = 68)	Больные/Patients (n = 39)
Время инициации, мин / Lag, min	3,0 (2,0–4,0)	3,3 (2,8–3,9)*
ЭТП (ТМ-), нМ*мин / ETP (TM-), nM*min	1642,3 (1489,9–1777,0)	1577,9 (1372,2–1989,2)
Пик (ТМ-), нМ / Peak (TM-), nM	285,6 (265,5–311,8)	204,2 (168,4–256,8)*
ЧТМ (по ЭТП)/STM (ETP), %	52,9 (47,8–57,7)	37,0 (25,0–52,0)*
ЧТМ (по Пик)/STM (Peak), %	42,1 (36,2–47,0)	17,0 (7,0–25,0)*
ИК/CI	1,9 (1,3–2,5)	2,8 (2,1–4,1)*

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ЭТП – эндогенный тромбиновый потенциал, Пик – пиковое количество тромбина, ЧТМ – чувствительность к тромбомодулину, ИК – индекс коагуляции.

Notes: * – $p < 0.05$ difference between patients and controls, Lag – lag time, ETP – endogenous thrombin potential, Peak – peak thrombin, CI – coagulation index, STM – sensitivity to thrombomodulin.

течение новой коронавирусной инфекции также может сопровождаться выраженными изменениями системы свертывания крови, что подтверждают результаты настоящей работы. Снижение индекса АПТВ и повышение протромбина по Квику, сопровождавшиеся увеличением активности фактора VIII и содержания vWF:Ag, D-димера, свидетельствовали о наличии гиперкоагуляционных отклонений в состоянии системы гемостаза. При этом увеличение активности и концентрации белков острой фазы, таких как FVIII:C и vWF:Ag, указывало на сохранение реактивных изменений после перенесенного инфекционного процесса и являлось независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. Повышенная концентрация vWF:Ag является маркером дисфункции эндотелия [20]. Развитию эндотелиальной дисфункции сопутствует потеря атромбогенности сосудистой стенки, приводящая к прокоагулянтным изменениям в системе гемостаза, что способствует реализации ВТЭО [21]. Несмотря на значимые отличия исследованных показателей общей группы больных от параметров группы здоровых лиц, у основной части больных большинство полученных значений не выходило за границы референтных интервалов. В то же время значения vWF:Ag превышали верхнюю границу нормальных значений больше чем у половины больных, что свидетельствовало о дисфункции эндотелия даже после перенесенного в легкой форме заболевания. При этом у больных отмечалась некоторая активация системы естественных антикоагулянтов, вероятно, носившая компенсаторный характер. Значимое относительно контрольной группы повышение активности антитромбина III может свидетельствовать о протективном влиянии данных изменений.

Таким образом, у больных с легким течением заболевания в процессе реконвалесценции отмечалась активация системы свертывания крови, которая ассоциировалась с прокоагулянтными изменениями плазменного звена гемостаза и в то же время —

с увеличением деятельности системы естественных антикоагулянтов, проявившимся повышением активности антитромбина III. Выявленные особенности не позволяют однозначно судить о суммарном действии про- и антикоагулянтов и сделать вывод о наличии или отсутствии протромботических нарушений в системе гемостаза.

Перспективным для оценки общего гемостатического потенциала в данном случае является определение динамики генерации тромбина с помощью ТГТ, позволяющее охарактеризовать взаимодействие про- и антикоагулянтов. По результатам исследования ТГТ, время инициации, характеризующее появление следовых количеств тромбина после начала его образования, было увеличено у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. Данная особенность свидетельствует о влиянии эндогенных антикоагулянтов на начальные этапы процесса генерации тромбина. Продолжительность времени инициации в значительной мере определяется действием ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [22]. Возможно, именно TFPI способствует увеличению времени инициации, а также последующему ограничению процесса генерации тромбина, что проявляется как низкими значениями его пиковой концентрации, так и параметрами, характеризующими эндогенный потенциал образованного тромбина (ЭТП), который не отличался от нормальных показателей.

На первый взгляд обнаруженные отклонения могли бы свидетельствовать о наличии гипокоагуляции у обследованных больных. Однако данные изменения сопровождаются уменьшением чувствительности к тромбомодулину как по показателю ЭТП, так и по значению максимальной концентрации тромбина, что свидетельствует о недостаточном антикоагулянтном потенциале и является фактором риска тромбоэмболических осложнений. В то же время уменьшение чувствительности к тромбомодулину является косвенным признаком активации и/или дисфункции эндотелия, о чем также

свидетельствует высокая концентрация vWF:Ag. Обнаруженные особенности генерации тромбина у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, отличаются разнонаправленными изменениями, которые, с одной стороны, указывают на гипокоагуляцию, а с другой — на риск развития тромбоэмболических осложнений.

Однозначное толкование полученных результатов возможно с помощью определения индекса коагуляции, который отражает степень сохранности гемостатического баланса. У обследованных больных обнаружено повышение индекса коагуляции по сравнению с группой здоровых лиц. Полученные параметры индекса коагуляции свидетельствуют о недостаточной, относительно прокоагулянтных изменений, эффективности общего антикоагулянтного потенциала, несмотря на выявленное увеличение активности антитромбина. Данная особенность является причиной нарушения гемостатического баланса, которое ассоциируется с развитием гиперкоагуляционного сдвига системы свертывания крови.

Несмотря на прокоагулянтные изменения гемостаза, у больных с легким течением COVID-19 не встречались тромботические осложнения, что, вероятно, обусловлено молодым возрастом и отсутствием у них значимой соматической патологии, что играет ведущую роль в реализации тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции. Наличие признаков эндотелиальной дисфункции может свидетельствовать о возможности использования препаратов с эндотелиопротективными свой-

ствами даже после перенесенной в легкой форме новой коронавирусной инфекции, что сейчас обсуждается некоторыми авторами [23, 24]. Особенно актуально и перспективно использование данных препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией. Выявление гиперкоагуляционных изменений у больных с легким течением заболевания может быть дополнительным основанием для рассмотрения персонифицированной антикоагулянтной профилактики при ситуациях высокого риска тромбоэмболических осложнений после перенесенного заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало наличие выраженных изменений системы гемостаза, сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции легкой степени тяжести. Для обследованных больных, перенесших COVID-19, характерна прокоагулянтная направленность нарушений плазменного гемостаза, которая ассоциируется с повышением отдельных коагуляционных показателей, наличием эндотелиальной дисфункции, ростом индекса коагуляции. При этом отмечается компенсаторное увеличение активности антитромбина III, которое может иметь протективное значение для возникновения тромбоэмболических осложнений. Результаты выполненного анализа свидетельствуют о необходимости учитывать состояние системы гемостаза даже у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, в ситуациях высокого риска развития тромбоэмболических осложнений.

Литература

- 1 Nicolai L., Leunig. A., Brambs S. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020; 142 (12): 1176–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- 2 Kipshidze N., Dangas G., White C.J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1–7. DOI: 10.1177/1076029620936776.
- 3 Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021;268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
- 4 Malkova A., I. Kudryavtsev I., Starshinova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
- 5 Wu J., Tang L., Ma Y., et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021; 12(5): e01599–21. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.
- 6 Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- 7 Всемирная организация здравоохранения. (1995). МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/interMKB>
- 8 Baig A. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021; 93 (5): 2555–6. DOI: 10.1002/jmv.26624.

References

- 1 Nicolai L., Leunig. A., Brambs S. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020; 142(12): 1176–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- 2 Kipshidze N., Dangas G., White C. J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1–7. DOI: 10.1177/1076029620936776.
- 3 Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
- 4 Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with asymptomatic/ mild form. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
- 5 Wu J., Tang L., Ma Y., et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021; 12(5): e01599-21. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.
- 6 Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- 7 World Health Organization. (1995). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: Volume 1: Part 2. World Health Organization (In Russian). <https://cr.minzdrav.gov.ru/interMKB>
- 8 Baig A. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021; 93 (5): 2555–6. DOI: 10.1002/jmv.26624.

- 9 Sudre C., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021; 27 (4): 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- 10 Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М. и др. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021; 1: 18–25. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957.
- 11 Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливец И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19. *Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 17–30. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2.
- 12 Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M. N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 763–71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.
- 13 Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 2: 11–18. DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913.
- 14 Oliveira G., Neves P., Oliveira H., et al. Rivaroxaban in outpatients with mild or moderate COVID-19: Rationale and design of the study CARE (CARE – Coalition COVID-19 Brazil VIII). *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(3): e20220431. DOI: 10.36660/abc.20220431.
- 15 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Anti-thrombotics? *Thromb Haemost*. 2022; 122(1): 123–30. DOI: 10.1055/a-1551-9911.
- 16 Hemker H., Dieri R., Smedt E., et al. Thrombin generation, a function test of the haemostatic – thrombotic system. *Thromb Haemost*. 2006; 96(5): 553–61.
- 17 Hemker H., Giestin P., Dieri R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15. DOI: 10.1159/000071636.
- 18 Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55(2): 32–9.
- 19 Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобылянская В.А. и др. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 27(3): 30–6. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30.
- 20 Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16(1): 4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- 21 Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А. и др. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(3): 90–8. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
- 22 Dielis A. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1): 125–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x.
- 23 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Effect of sulodexide on circulating blood cells in patients with mild COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1995. DOI: 10.3390/jcm11071995.
- 24 Charfeddine S., Ibnhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. eCollection 2022.
- 9 Orogas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P., et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13(1): 26. DOI: 10.3390/v13010026.
- 10 Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F. The realities of the anticoagulant therapy using in COVID-19. *Thrombos, gemostas I Reologiya*. 2021; 1: 18–25 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957.
- 11 Lobastov K.V., Porembskay O.Ya., Schastlivtsev I.V. The effectiveness and safety of the use of antithrombotic therapy in COVID-19. *Ambulatornaya Chiriugiya*. 2021; 18(2): 17–30 (In Russian). DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2.
- 12 Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M.N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 763–71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.
- 13 Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis, and heparin dosing problems: It is important to say now. *Thrombos, gemostas I Reologiya*. 2020; 2: 11–8 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913.
- 14 Oliveira G., Neves P., Oliveira H., et al. Rivaroxaban in outpatients with mild or moderate COVID-19: Rationale and design of the study CARE (CARE – Coalition COVID-19 Brazil VIII). *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(3): e20220431. DOI: 10.36660/abc.20220431.
- 15 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Anti-thrombotics? *Thromb Haemost*. 2022; 122(1): 123–30. DOI: 10.1055/a-1551-9911.
- 16 Hemker H., Dieri R., Smedt E., et al. Thrombin generation, a function test of the haemostatic – thrombotic system. *Thromb and Haemost*. 2006; 96(5): 553–61.
- 17 Hemker H., Giestin P., Dieri R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15. DOI: 10.1159/000071636.
- 18 Namestnikov Yu. A. Thrombin generation test as an integral indicator of the blood clotting system status. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2010; 55(2): 32–9 (In Russian).
- 19 Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskay V.A., et al. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. *Bulleten Meditsinckoi Nauki*. 2022; 27(3): 30–6 (In Russian). DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30.
- 20 Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoe krovoobraschenie I mikrocriculatsiya*. 2017; 16(1): 4–15 (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- 21 Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Y.A., et al. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regionarnoe krovoobraschenie I mikrocriculatsiya*. 2020; 19(3): 90–8 (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
- 22 Dielis A. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1): 125–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x.
- 23 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Effect of sulodexide on circulating blood cells in patients with mild COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1995. DOI: 10.3390/jcm11071995.
- 24 Charfeddine S., Ibnhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. eCollection 2022.

Информация об авторах

Матвиенко Олеся Юрьевна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Головина Ольга Георгиевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.01.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Information about the authors

Olesya Yu. Matvienko* — Cand. Sci. (Med.), Leader researcher of Research Department of Hemostasis of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Olga G. Golovina — Cand. Sci. (Biol.), Leader researcher Research Department of Hemostasis of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

*** Corresponding author**

Received 10 Jan 2023

Accepted 18 Sep 2023

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Королева Д.А.* , Габеева Н.Г., Галстян Г.М., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Рецидивы первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой, как правило, некурабельную ситуацию. Тактика терапии больных ПМВКЛ с рецидивом в ЦНС не определена.

Цель: представить клинические наблюдения лечения рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС с применением протокола «R-PML-CNS-2022».

Основные сведения. Представлены два клинических наблюдения больных с рецидивами ПМВКЛ с поражением ЦНС. В обоих случаях в качестве противорецидивного лечения был применен протокол «R-PML-CNS-2022», и была достигнута полная ремиссия заболевания. В первом случае в течение 6 мес. после ауто-ТГСК проводили поддерживающую терапию пембролизумабом. Полная ремиссия заболевания сохраняется в течение 15 мес. Во втором наблюдении была также начата поддерживающая терапия пембролизумабом, однако в связи с развитием аутоиммунных осложнений после 2 циклов лечение было прекращено. Полная ремиссия заболевания сохраняется в течение 13 мес.

Заключение: разработка новой стратегии терапии рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС по протоколу «R-PML-CNS-2022» является потенциально излечивающим подходом в этой группе больных.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, рецидив, ЦНС, ниволумаб, леналидомид

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Габеева Н.Г., Галстян Г.М., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):398–409. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-398-409>

SUCCESSFUL TREATMENT OF RELAPSES OF PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT

Koroleva D.A.*, Gabeeva N.G., Galstyan G.M., Kovrigina A.M., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. Relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) with involvement of the central nervous system (CNS) are usually incurable. Therapy tactics in patients with PMBCL with relapse in the CNS have not been defined. Aim: to present clinical observations of the treatment of relapses of PMBCL with CNS involvement using the “R-PML-CNS-2022” protocol.

Main findings. Two clinical observations of patients with relapses of PMBCL with involvement of the CNS are presented. In both cases, the “R-PML—CNS-2022” protocol was used as a second-line treatment, and a complete remission of the disease was achieved. In the first case, within 6 months after auto-HCT, maintenance therapy with pembrolizumab was performed. Complete remission of the disease continues for 15 months. In the second observation, maintenance therapy with pembrolizumab was also started, however, due to the development of autoimmune complications after 2 cycles, treatment was discontinued. Complete remission of the disease continues for 13 months.

Conclusion. The development of a new strategy for the treatment of relapses of PMBCL with CNS lesion according to the “R-PML—CNS-2022” protocol is a potentially curative approach in this group of patients.

Key words: primary mediastinal large B-cell lymphoma, CNS recurrence, nivolumab, lenalidomide

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Galstyan G.M., Kovrigina A.M., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E. Successful treatment of relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma with central nervous system involvement. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):398–409 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-398-409>

Введение

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — В-клеточная лимфатическая опухоль, которая составляет 2–3% от всех неходжкинских лимфом [1]. ПМВКЛ была впервые описана в начале 1980-х годов и до 2008 г. была классифицирована как подтип диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) [2, 3]. В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения ПМВКЛ была выделена в качестве отдельной нозологии в группе В-клеточных лимфом [3, 4]. ПМВКЛ представляет собой высокохимиочувствительную опухоль, при которой длительные полные ремиссии достигаются у 60–80% больных при применении различных режимов

химиотерапии (ХТ) [1]. Однако в 20–40% случаев ПМВКЛ отмечается развитие рецидива или рефрактерного течения заболевания [5]. У больных рефрактерной или рецидивирующей ПМВКЛ (Р/Р) прогноз крайне неблагоприятный. Рекомендации по лечению Р/Р ПМВКЛ не разработаны. По аналогии с Р/Р ДВККЛ основной стратегией лечения Р/Р ПМВКЛ является применение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В качестве альтернативных вариантов лечения рассматривается использование таргетных препаратов, в первую очередь анти-CD30-моноклональных антител

и анти-PD1-ингибиторов. Однако, несмотря на представленный арсенал возможных противорецидивных опций, результаты терапии Р/Р ПМВКЛ остаются крайне неудовлетворительными. Медиана общей выживаемости (ОВ) при рецидиве или прогрессировании заболевания не превышает 16 мес. [5].

Особенно неблагоприятной проблемой является развитие рецидива ПМВКЛ с поражением ЦНС. Общепринятые схемы противорецидивной терапии неэффективны, а индивидуальная стратегия при рецидиве в ЦНС не разработана [6]. Нет даже единичных сообщений о длительной выживаемости этих больных.

Таким образом, важной задачей явилась разработка новых подходов к терапии для больных ПМВКЛ с рецидивом в ЦНС. Выбор стратегии противорецидивной терапии был основан на двух принципах: способности проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и молекулярно-генетических особенностях ПМВКЛ. Рациональным было включение препаратов, доказавших свою эффективность в терапии больных первичной ДВККЛ ЦНС (ПДВККЛ ЦНС): ниволумаба, прокарбазина, леналидомида, тиотепы, кармустина и бусульфана [7–11]. Кроме того, целесообразность интеграции леналидомида и ниволумаба подтверждалась и биологическими характеристиками ПМВКЛ [1].

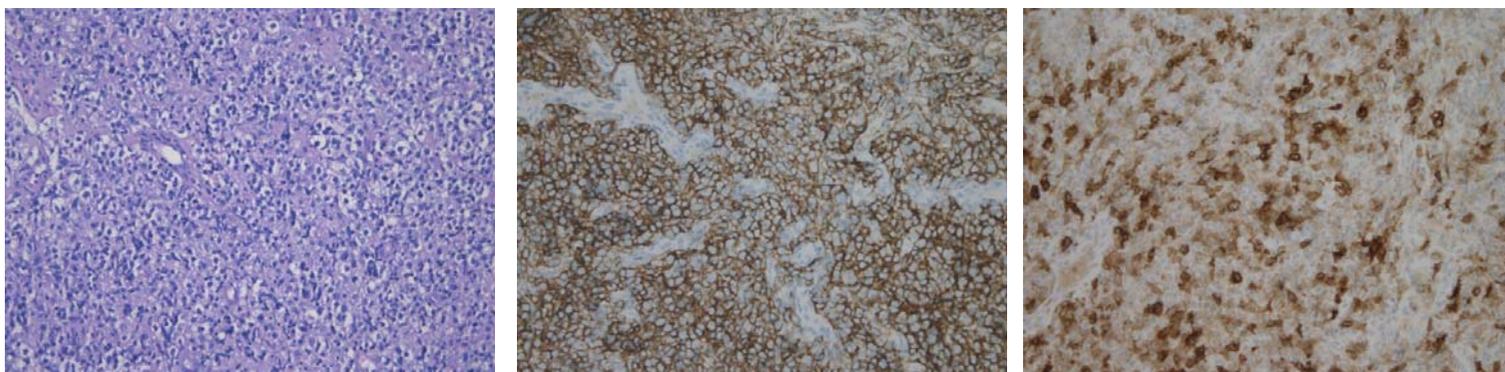
Был разработан экспериментальный протокол «R-PML–CNS-2022», включающий 2 индукционных курса по схеме «ДНАР» с ниволумабом, прокарбазином и леналидомидом («NLP-ДНАР»), этап ВХТ по программе «ТВВ» с ауто-ТГСК и проведение поддерживающей терапии анти-PD-1 ингибиторами.

Цель настоящего сообщения — представить клинические наблюдения лечения рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС с применением протокола «R-PML–CNS-2022».

Клиническое наблюдение 1

Больная М. Н. С., 26 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в феврале 2022 г. по экстренным показаниям в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием угнетения сознания. При сборе анамнеза установлено, что впервые в июне 2021 г. на сроке беременности 29 недель отметила отечность лица, шеи, верхних конечностей, непродуктивный кашель и одышку в покое. При обследовании было выявлено объемное образование средостения размерами 167×136×65 мм с инфильтрацией плевры, перикарда и ткани легкого. С целью верификации диагноза больной была выполнена торакоскопия с биопсией опухоли. По результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований биоптата образования средостения был выявлен лимфоидный инфильтрат из среднего и крупного размера клеток с округло-овальными и слегка неправильными ядрами, с экспрессией CD20, CD45, PAX5, CD23, MuM.1, VCL6, CD30, IgM-негативны (рис. 1). Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составил 60–70% позитивных клеток. Морфологическая и ИГХ картина соответствовала ПМВКЛ.

При дальнейшем обследовании (трепанобиопсия костного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, органов брюшной полости, люмбальная пункция, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи) других локализаций опухоли не выявлено. На сроке гестации 29–30 нед. выполнено плановое кесарево сечение. В период с июля по ноябрь 2021 г. по месту жительства были проведены 6 курсов ХТ по программе «R-DA-ЕРОСН». По данным контрольной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки после 6 курсов ХТ была констатирована полная ремиссия заболевания.



А/А

Б/В

В/С

Рисунок 1. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Биоптат опухоли средостения: А — лимфоидные клетки средних и крупных размеров с умеренно выраженной светлой цитоплазмой, формированием альвеолоподобных структур среди фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200; Б — опухолевые клетки экспрессируют CD23. Иммуноферментный метод. Ув. ×200; В — часть опухолевых клеток экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200

Figure 1. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Biopsy of mediastinal tumor. A — lymphoid cells of medium and large sizes with a moderately pronounced light cytoplasm, the formation of alveolar-like structures among the fibrous tissue. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200; B — expression of CD20 by tumor cells. Enzyme immunoassay. Magnification ×200; C — expression of CD30 by some tumor cells (membrane, cytoplasmic reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200

В декабре 2021 г. было отмечено развитие однократного билатерального тонико-клонического судорожного приступа с потерей сознания. При МРТ головного мозга были выявлены опухолевые образования в левой лобной доле размерами 20×23×14 мм, в височной доле — 27×21×21 мм. С диагностической целью была выполнена фрезотомия левой лобной области и удаление опухолевого образования с применением микрохирургической техники. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли частицы ткани головного мозга были с диффузным лимфоидным инфильтратом, представленным крупными клетками с округло-овальными ядрами. Клетки лимфоидного инфильтрата характеризовались идентичным иммунофенотипом при ИГХ-анализе, выявленном при исследовании первичной опухоли средостения. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 70–80% позитивных клеток (рис. 2). Был констатирован рецидив заболевания с поражением ЦНС. Других локализаций опухоли при рецидиве заболевания не выявлено.

Проведение ХТ метотрексатом в высоких дозах оказалось неэффективным. Больная самостоятельно

обратилась на консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, однако во время осмотра в консультативном отделении развились судорожный синдром, рвота и потеря сознания, в связи с чем она была экстренно госпитализирована в ОРИТ. По данным МРТ головного мозга выявлено увеличение размеров опухолевых образований в веществе головного мозга — в левой лобной доле до 34×22×33 мм, в левой височной доле до 41×37×44 мм (рис. 3). При исследовании спинномозговой жидкости опухолевые клетки не обнаружены.

В качестве противорецидивной терапии была выбрана ХТ по программе «NLP-DHAP» с включением ниволумаба, прокарбазина и леналидомида (табл. 1). В феврале 2022 г. было проведено 2 курса по выбранной программе, выполнена мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Токсических и инфекционных осложнений в межкурсовых интервалах не зарегистрировано. Режим кондиционирования перед ауто-ТГСК включал тиотепу, кармустин и бусульфид — «ТБВ» (табл. 2). В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие миелотоксического

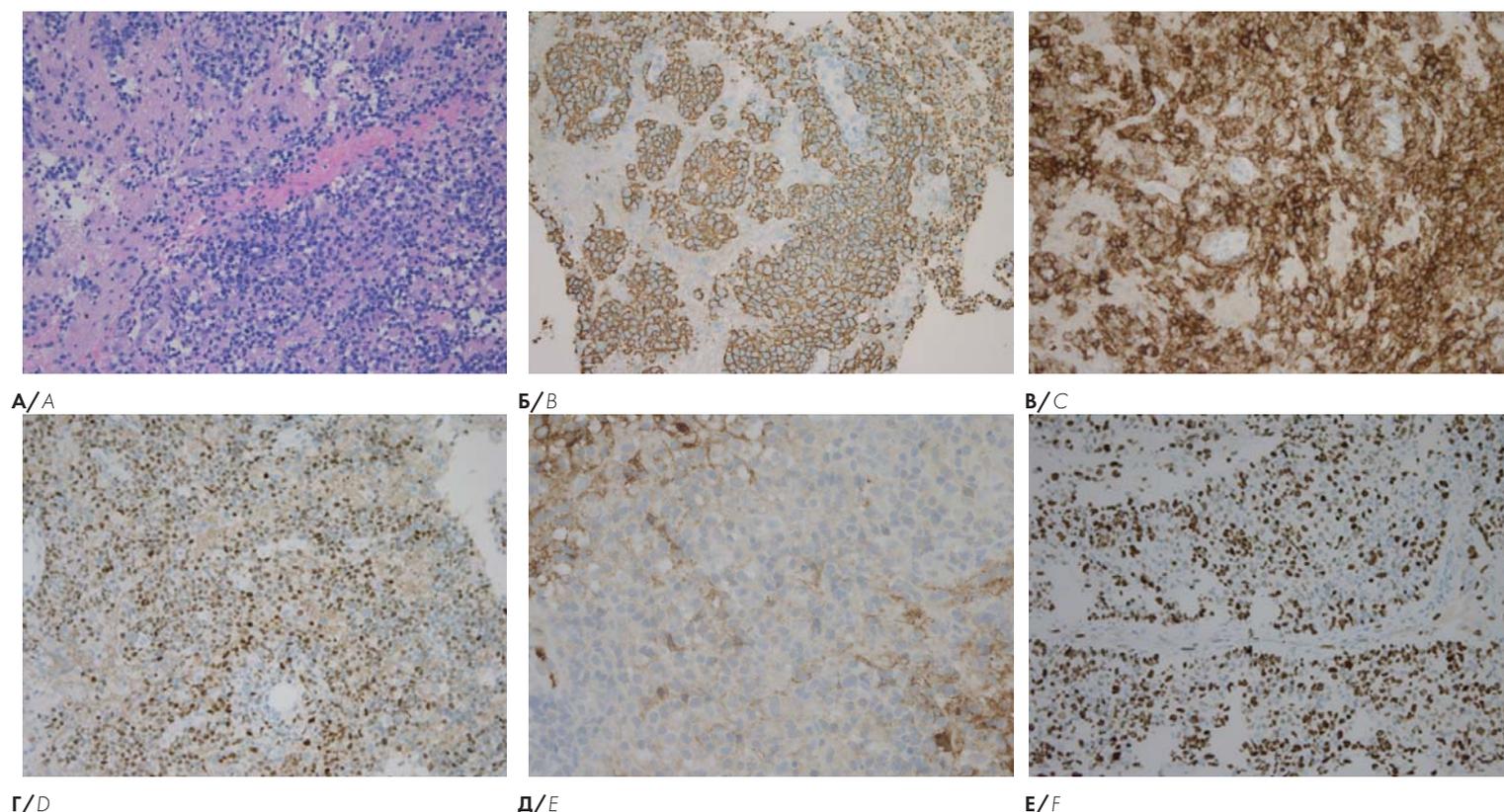


Рисунок 2. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением ЦНС: А — в ткани головного мозга отек, очагово-диффузный лимфоидный инфильтрат из крупных лимфоидных клеток с фокусами периваскулярного расположения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100; Б — опухолевые клетки мономорфно экспрессируют CD20 (интенсивная мембранная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200; В — опухолевые клетки экспрессируют CD23 (мембранная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200; Г — опухолевые клетки экспрессируют MUM.1 (ядерная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×100; Д — опухолевые клетки не экспрессируют IgM. Иммуноферментный метод. Ув. ×100; Е — индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 40–60% позитивных клеток опухолевого субстрата. Иммуноферментный метод. Ув. ×200

Figure 2. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with CNS involvement: A — in the brain tissue edema, focal-diffuse lymphoid infiltrate of large lymphoid cells with foci of perivascular location. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100; B — monomorphic expression of CD20 by tumor cells (intense membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200; C — expression of CD23 by tumor cells (membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200; D — expression of MUM.1 by tumor cells (nuclear reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×100; E — tumor cells do not express IgM. Enzyme immunoassay. Magnification ×100; F — Ki-67 proliferative activity index is 40–60% of positive cells of the tumor substrate. Enzyme immunoassay. Magnification ×200

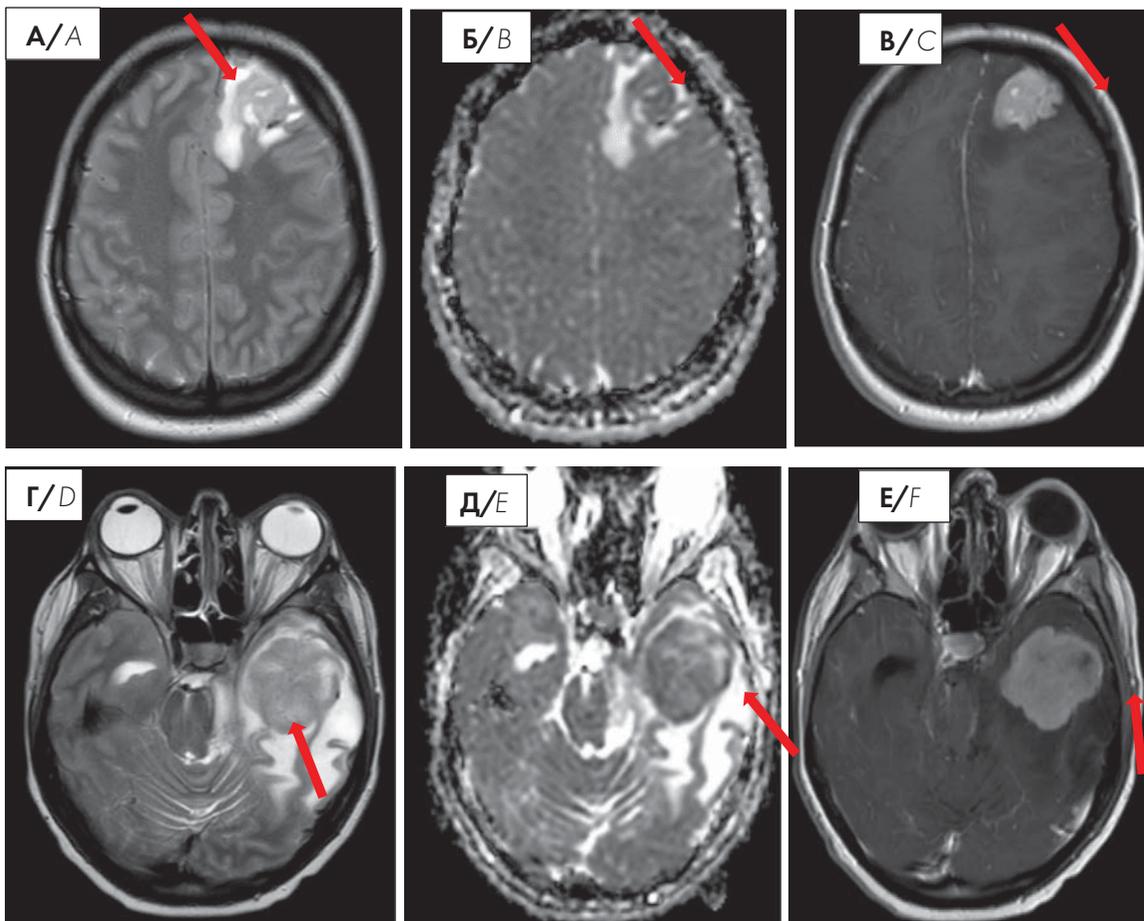


Рисунок 3. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением до терапии, в лобной и височной долях левого полушария головного мозга визуализируются опухолевые узлы (лимфомы): А, Г – режим Т2, на фоне вазогенного отека хорошо визуализируется строма опухоли, имеющая негетогенную структуру за счет некрозов, имеется дислокация срединных структур, дислокация и компрессия моста; Б, Д – ИКД-карта DWI (b-1000); В, Е – Т1 с контрастным усилением определяется интенсивное контрастное усиление стромы опухоли

Figure 3. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement before therapy, tumor nodes (lymphomas) are visualized in the frontal and temporal lobes of the left hemisphere of the brain: A, D – T2 regimen, against the background of vasogenic edema, the tumor stroma is well visualized, which has an inhomogeneous structure due to necrosis, there is a dislocation of median structures, dislocation and compression of the pons; B, E – DWI ICD card (b-1000); C, F – T1 with contrast enhancement shows intense contrast enhancement of the tumor stroma

Таблица 1. Протокол химиотерапии «NLP-DHAP»

Table 1. “NLP-DHAP” chemotherapy protocol

Препарат / Drug	Доза / Dose	Дни введений / Days of administration	Путь введения / Route
Ниволумаб / Nivolumab	40 мг/mg	1 день / day	в/в / IV
Цисплатин / Cisplatin	100 мг/м ² / mg/m ²	2 день / day	в/в / IV
Цитарабин / Cytarabine	2000 мг/м ² ×2 / mg/m ² ×2	3 день / day	в/в / IV
Прокарбазин / Procarbazine	100 мг/м ² / mg/m ²	1–10 дни / days	per os
Леналидомид / Lenalidomide	25 мг / mg	1–10 дни / days	per os

Таблица 2. Режим кондиционирования «ТВВ» перед ауто-ТГСК

Table 2. “ТВВ” conditioning regimen before auto-HCT

Препарат / Drug	Доза / Dose	Дни введений / Days of administration	Путь введения / Route
Тиотепа / Thiotepa	400 мг / mg	5 день перед ауто-ТГСК / day 5 before auto-HCT	в/в / IV
Кармустин / Carmustine	400 мг / mg	4 день перед ауто-ТГСК / day 4 before auto-HCT	в/в / IV
Бусульфан / Busulfan	4 мг/кг / mg/kg	3, 2 дни перед ауто-ТГСК / day 3, 2 before auto-HCT	per os
Ауто-ТГСК / Auto-HCT		0 день / 0 day	в/в / IV

агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии и инфекционных осложнений (мукозит 2-й степени вирусной этиологии, двусторонняя плевропневмония, острая анальная трещина). Восстановление показателей крови было констатировано через 8 дней после ауто-ТГСК. По результатам МРТ головного мозга была достигнута полная ремиссия заболевания (рис. 4).

В настоящее время в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 3 недели проводят инфузии пембролизумаба в дозе 2 мг/кг. Сохраняется полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ, с ¹⁸F-ФДГ исследования. Длительность ремиссии составляет 15 мес.

Клиническое наблюдение 2

Больная С. М. М., 35 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июне 2021 г. с диагнозом «ПМВКЛ». По данным анамнеза в июне 2021 г. во время планового обследования при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки было выявлено расширение тени средостения. По результатам КТ органов грудной клетки обнаружено образование передне-верхнего средосте-

ния размерами 95×90 мм. С целью верификации диагноза выполнили торакоскопию справа и биопсию объемного образования средостения. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли средостения был выявлен диффузный инфильтрат, состоявший из среднего и крупного размера клеток с округлыми, округло-овальными ядрами, с экспрессией CD20, PAX 5, коэкспрессией CD23, CD30, IgM-негативны. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 80–90% позитивных клеток опухолевого субстрата. Морфологическая картина и ИГХ картина соответствовали ПМВКЛ. По данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выявлено поражение легких по протяжению и вовлечение паренхимы почек.

В период с июля по октябрь 2021 г. больной провели 6 курсов ХТ по программе «R-DA-EPOCH-21». По результатам контрольного ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ исследования был достигнут полный метаболический ответ. Однако через 5 мес. после окончания ХТ у больной было отмечено появление неврологической симптоматики в виде нарушения координации и эпизодов головокружения. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование в правой затылочной

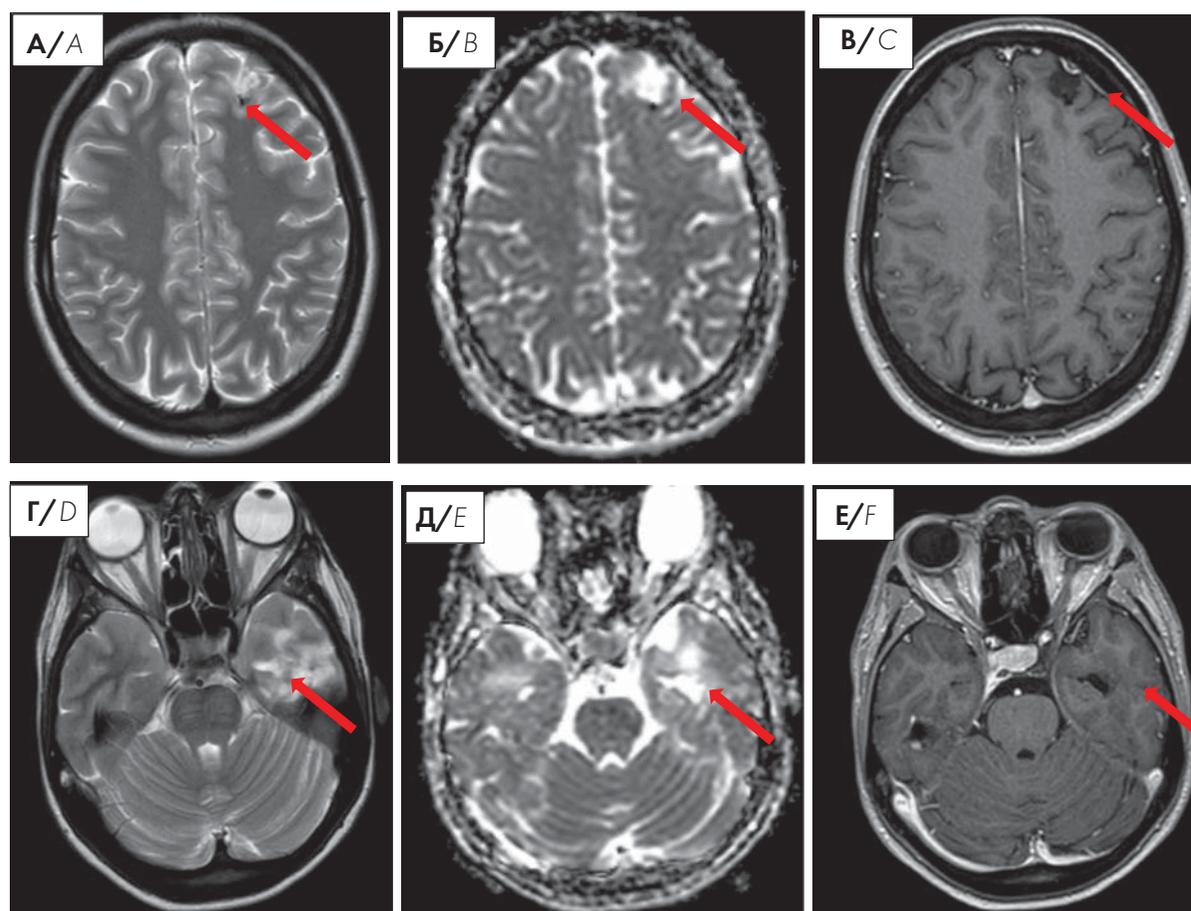


Рисунок 4. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением после окончания курса терапии, в лобной и височной долях левого полушария головного мозга визуализируются кистозно-глиозные изменения после регрессии опухолевых узлов (лимфомы): А, Г — режим Т2, регрессия вазогенного отека, исчезновение дислокации срединных структур, моста; Б, Д — ИКД-карта DWI (b=1000); В, Е — Т1 с контрастным усилением, постконтрастного усиления МР-сигнала нет

Figure 4. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement after the end of the course of therapy, in the frontal and temporal lobes of the left hemisphere of the brain, cystic-gliosis changes are visualized after regression of tumor nodes (lymphoma): A, D — T2 regimen regression of vasogenic edema, disappearance of dislocation of the median structures, pons; B, E — DWI ICD card (b=1000); C, F — T1 with contrast enhancement; there is no post-contrast enhancement of the MR signal

области размерами 52×41 мм (рис. 5). Констатирован изолированный рецидив заболевания с поражением ЦНС. При исследовании спинномозговой жидкости не выявили наличия опухолевых клеток.

В качестве противорецидивной терапии также был выбран курс ХТ по программе «NLP-ДНАР» (табл. 1). В апреле 2022 г. было проведено 2 курса ХТ по выбранной программе, мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Режим кондиционирования перед ауто-ТГСК был проведен по программе «ТВВ» (табл. 2). В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие миелотоксического агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии и инфекционных осложнений (стоматит 1-й степени, урогенитальный кандидоз, эзофагит). Восстановление показателей крови наступило через 10 дней после ауто-ТГСК. По результатам МРТ головного мозга, была констатирована полная ремиссия заболевания (рис. 6).

В качестве поддерживающей терапии 1 раз в 3 недели проводили инфузии пембролизумаба в дозе 2 мг/кг. Однако после 2 инфузий у больной было отмечено развитие аутоиммунных осложнений: лекарственно-индуцированный гипертиреоз и тромбоцитопения. Проводили терапию первой линии преднизолоном в дозе 1 мг/кг, в результате которой удалось вылечить аутоиммунные осложнения. Учитывая развитие аутоиммунных реакций и полную ремиссию заболевания, было принято решение о прекращении поддерживающей терапии. К настоящему времени длительность ремиссии составляет 13 мес.

Обсуждение

Рецидивы ПМВКЛ в ЦНС остаются крайне сложной и практически некурабельной терапевтической проблемой [12, 13]. Частота развития рецидивов в ЦНС составляет 3–4% [6].

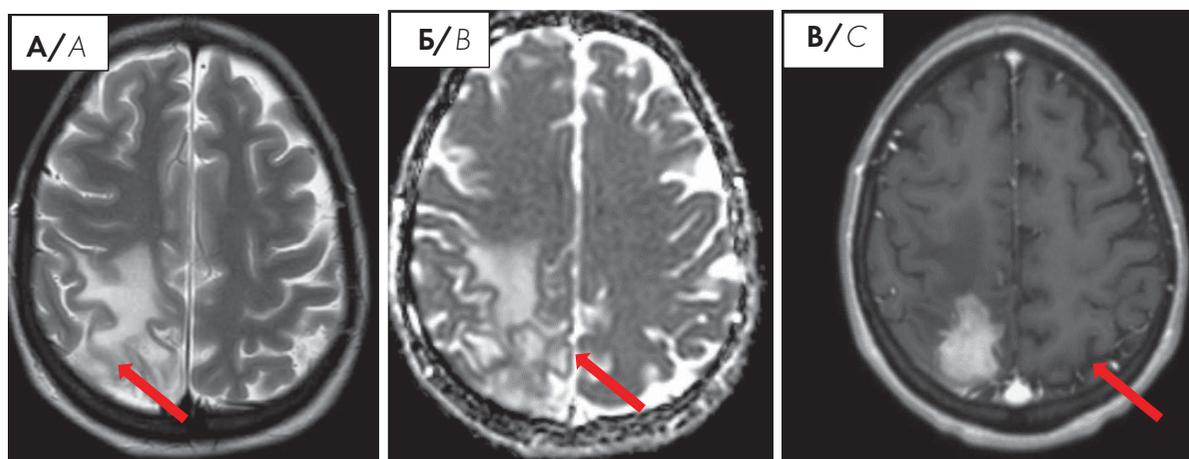


Рисунок 5. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, аксиальный срез, лимфома в затылочной доле правого полушария головного мозга: А — режим Т2, на фоне вазогенного отека хорошо визуализируется строма опухоли, имеющая неомогенную структуру за счет некрозов; Б — ИКД-карта DWI (b-1000); В — Т1 с контрастным усилением, определяется интенсивное контрастное усиление стромы опухоли

Figure 5. Brain MRI with intravenous contrast enhancement, axial section, lymphoma in the occipital lobe of the right hemisphere of the brain: A — T2 regimen, against the background of vasogenic edema, the tumor stroma is well visualized, which has an inhomogeneous structure due to necrosis; B — DWI ICD card (b-1000); C — T1 with contrast enhancement, intensive contrast enhancement of the tumor stroma is determined

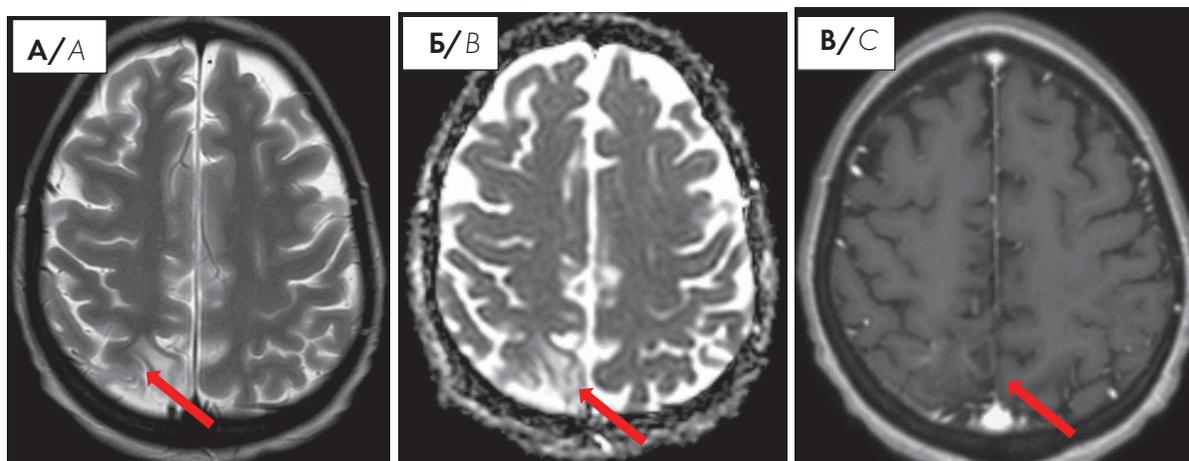


Рисунок 6. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, аксиальный срез, регрессия лимфомы после терапии: А — режим Т2, регрессия вазогенного отека, формирование кистозно-глиозных изменений; Б — ИКД-карта DWI (b-1000); В — Т1 с контрастным усилением, постконтрастного усиления нет

Figure 6. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement, axial section, regression of lymphoma after therapy: A — T2 regimen, regression of vasogenic edema, formation of cystic-gliotic changes; B — DWI ICD card (b-1000); C — T1 with contrast enhancement, no post-contrast enhancement

Неблагоприятные прогностические факторы, достоверно влияющие на увеличение риска развития рецидива ПМВКЛ в ЦНС, в настоящее время не определены. Среди основных предикторов развития рецидива в ЦНС при ПМВКЛ рассматриваются стандартные прогностические индексы, разработанные для ДВККЛ: международный прогностический индекс для ЦНС (CNS-IPI) и вовлечение почек/надпочечников в дебюте заболевания [14]. Учитывая редкость поражения ЦНС при рецидиве ПМВКЛ, количество работ, изучающих факторы риска, ограничено. В наиболее крупной работе Т. Р. Vassilakopoulos и соавт. [6] был проведен анализ факторов, влиявших на повышенный риск развития рецидива ПМВКЛ в ЦНС. В исследование были включены 564 больных ПМВКЛ, из которых только у 17 (3%) проводили профилактику рецидива в ЦНС. При медиане наблюдения 55 мес. у 8 больных было отмечено развитие изолированного рецидива в ЦНС. Кумулятивная частота рецидивов в течение 2-х лет составила 1,47%. В качестве предикторов рецидива в ЦНС в анализ были включены такие факторы, как схема индукционной терапии первой линии, индекс CNS-IPI и другие клинические и лабораторные параметры. По результатам проведенной работы было показано, что 2-летняя частота рецидивов была достоверно выше у больных ПМВКЛ с поражением почек и надпочечников по сравнению с больными, у которых отсутствовали данные органые поражения, и составляла, соответственно, 13,3 и 14,3% против 0,95 и 1,13% ($p < 0,001$). В данном исследовании режим ХТ (R-СНОР или R-DA-ЕРОСН) не повлиял на риск развития рецидива в ЦНС [6].

В настоящее время нет рекомендаций по тактике терапии ПМВКЛ, направленной на профилактику развития рецидива с поражением ЦНС или его лечения. Для уменьшения вероятности поражения ЦНС обсуждается рациональность проведения первично-интенсифицированных программ ХТ, включающих метотрексат в высоких дозах, который не включен в такие традиционно применяемые схемы лечения ПМВКЛ, как «R-СНОР» и «R-DA-ЕРОСН». Однако нет рандомизированных исследований, доказывающих эффективность этой гипотезы. В 2022 г. J. R. Jarosinska и соавт. [15] показали, что после применения интенсивных программ «GМALL/V-ALL/NHL2002» с включением метотрексата у 124 больных ПМВКЛ рецидивы развились в 6 случаях, при этом ни в одном случае не было поражения ЦНС. Аналогичные результаты были получены Н. Г. Габеевой и соавт. [2]. По результатам проведенного исследования были успешно разработаны и апробированы интенсивные протоколы терапии «ПМЛ-16»/«ПМЛ-19», которые позволили достичь 100% безрецидивной выживаемости (БРВ) у 34 больных ПМВКЛ. Кроме того, интеграция в протокол «ПМЛ-19» леналидомида как препарата, показавшего

высокую эффективность при лечении лимфатических опухолей ЦНС, позволила провести деэскалацию ХТ до 4 курсов, сохраняя при этом эффективность и уменьшая токсичность. При проведении исследования «ПМЛ-16»/«ПМЛ-19» при среднем сроке наблюдения 36 (10–77) мес. не были зарегистрированы рецидивы в ЦНС. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения метотрексата и леналидомида в программы индукционной терапии с целью профилактики развития рецидива заболевания с вовлечением ЦНС [2]. Однако нужны дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

В настоящее время также не разработаны рекомендации по терапии уже возникшего рецидива ПМВКЛ с поражением ЦНС. Рецидивы с поражением ЦНС при ПМВКЛ обычно возникают в первые 6–12 мес. после завершения терапии первой линии. Клинически эти рецидивы протекают крайне агрессивно и обычно заканчиваются летальным исходом [12]. Применение классических противорецидивных схем ХТ, в том числе выполнение ауто-ТГСК в стандартных режимах кондиционирования, которые применяются в лечении ДВККЛ, обычно неэффективны. А. J. M. Ferreri и соавт. на примере больных ДВККЛ с рецидивом в ЦНС показали, что применение высокодозных программ ХТ на основе метотрексата не приводит к более высокой эффективности: 2-летняя БПВ составила всего 28% [16].

Роль клеточной терапии при Р/Р ПМВКЛ окончательно неясна из-за ограниченного количества исследований. Применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у небольшой когорты больных с Р/Р ПМВКЛ позволило достичь показателей 2-летней БПВ и ОВ 39 и 45% соответственно [17]. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) при ПМВКЛ в настоящее время изучена недостаточно, поскольку все исследования по ее применению при Р/Р формах крупноклеточной В-клеточной лимфомы включали ограниченное число больных с данной нозологией [18]. Единичный опыт применения CAR-T клеточной терапии продемонстрировал возможность достижения длительной полной ремиссии у больной с рецидивом ПМВКЛ в ЦНС [19]. Однако использование данной опции было недоступно в связи с отсутствием возможности проведения CAR-T клеточной терапии на территории России.

При разработке дальнейшей стратегии в случае развития рецидива должны учитываться биологические и молекулярные характеристики ПМВКЛ. Наиболее часто при ПМВКЛ наблюдается увеличение количества копий 9p и 12q хромосом [20, 21]. Результат реаранжировки или амплификации 9p хромосомы приводит к аномальной экспансии JAK2, расположенной на 9p24, и аномальной регуляции сигнального пути JAK-STAT, сверхэкспрессии PDL1 и PDL2

и подавлению экспрессии МНС-II и СИА. Кроме того, мутации TNFAIP3 приводят к активации NF-kB. Следовательно, ингибирование сигнальных путей NF-kB, JAK-STAT и использование антител к PD-1 может являться потенциальной терапевтической стратегией [21]. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование пембролизумаба для больных с Р/Р ПМВКЛ. Во 2-й фазе исследования «KEYNOTE-013» применение пембролизумаба в терапии 53 больных с Р/Р формой ПМВКЛ позволило достичь частоты общего ответа 45 %, в том числе 7 полных ремиссий (13 %) и 17 частичных ремиссий (32 %) заболевания [22]. Комбинация ХТ с антителами к PD-1 также может иметь ряд преимуществ.

В настоящее время активно продолжают исследования по изучению эффективности терапии у больных Р/Р ПМВКЛ по программе «GVD» (гемцитабин, винорелбин и доксорубин) в сочетании с SHR-1210 (анти-PD-1) с праймированием децитабином или без него. Первоначально полученные результаты у небольшого числа больных обнадеживающие [23]. Значимой «позитивной» стороной применения ингибиторов контрольных точек и леналидомида является их способность проникать через ГЭБ в ЦНС.

Выбор препаратов для терапии рецидива ПМВКЛ в представленных клинических наблюдениях был основан на доказанной эффективности их применения у больных ПДВККЛ ЦНС и способности преодолевать ГЭБ. Кроме того, интеграция в схему «ДНАР» иммуномодулятора леналидомида была обоснована высокой экспрессией транскрипционного фактора МиМ.1, характерной для ПМВКЛ [20]. Применение программы «R-PML-CNS-2022» в двух представленных клинических наблюдениях продемонстри-

ровало высокую эффективность в терапии рецидивов ПМВКЛ с вовлечением ЦНС. У обеих больных удалось достичь полного ответа уже после 2 курсов ХТ. После проведения 2 курсов индукционной программы с интеграцией таргетных препаратов не было отмечено развития длительных периодов цитопении и тяжелых инфекционных осложнений. По аналогии с генерализованным рецидивом ПМВКЛ и доказанной эффективностью применения ауто-ТГСК для больных ПЛЦНС было принято решение о выполнении консолидирующего этапа терапии. Выбор режима кондиционирования перед ауто-ТГСК был обусловлен результатами, также полученными у больных ПДВККЛ ЦНС. Использование миелоаблативного режима кондиционирования по программе «ТВС» (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид) позволило достичь 5-л БРВ до 80 % [7, 9, 24]. Учитывая использование циклофосфамида в программе «R-EPOCH» на индукционном этапе, режим кондиционирования был модифицирован и включал тиотепу, бусульфан и кармустин. Аналогично терапии ПДВККЛ ЦНС после выполнения ауто-ТГСК было предусмотрено проведение поддерживающего этапа с использованием анти-PD-1 ингибиторов.

Таким образом, основной целью индукционной терапии ПМВКЛ должна являться первичная интенсификация первой линии с включением препаратов, позволяющих достичь максимального числа полных ремиссий и предотвратить развитие рецидива заболевания с поражением ЦНС. Тактика терапии рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС, основанная на применении высокодозных курсов ХТ с интеграцией таргетных препаратов, с последующим выполнением ауто-ТГСК, позволила достичь первых обнадеживающих результатов и может стать потенциально излечивающим подходом в этой группе больных.

Литература

1. Yu Y., Tu M. Primary mediastinal large B cell lymphoma. *Thorac Cancer*. 2021; 12: 2831–7. DOI: 10.1111/1759-7714.14155.
2. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «PML-16» и «PML-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. P. 291–7.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Pincha R., Radhakrishnan V.S., Kumar D., et al. Refractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Case Report of Conventional Chemotherapies, Immune Checkpoint Inhibitors, Polatuzumab Vedotin, Transplantation, and Post-Transplant Large Granular Lymphocytosis. *Ind J Med Paediatr Oncol*. 2022; 43: 523–7. DOI: 10.1055/s-0042-1749412.

References

1. Yu Y., Tu M. Primary mediastinal large B cell lymphoma. *Thorac Cancer*. 2021; 12: 2831–7. DOI: 10.1111/1759-7714.14155.
2. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 328–350 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. P. 291–7.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Pincha R., Radhakrishnan V.S., Kumar D., et al. Refractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Case Report of Conventional Chemotherapies, Immune Checkpoint Inhibitors, Polatuzumab Vedotin, Transplantation, and Post-Transplant Large Granular Lymphocytosis. *Ind J Med Paediatr Oncol*. 2022; 43: 523–7. DOI: 10.1055/s-0042-1749412.

6. Vassilakopoulos T.P., Panitsas F., Mellios Z., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023; 41: 97–107. DOI: 10.1002/hon.3096.
7. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола «CNS-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(4): 447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
8. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.
9. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
10. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
11. Terziev D., Hutter B., Klink B., et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1): 115–8. DOI: 10.1111/ejh.13072.
12. Stefoni V., Broccoli A., Pellegrini C., et al. CNS recurrence of primary mediastinal large B-cell lymphoma after complete remission. *J Neurooncol.* 2009; 95(1): 135–9. DOI: 10.1007/s11060-009-9898-0.
13. Sasaki M., Sugimoto K., Masuda A. Early CNS relapse in a good-risk primary mediastinal large B-cell lymphoma after combined chemo- and radio-therapy. *J Neurooncol.* 2010; 99: 295–6. DOI: 10.1002/cncr.10699.
14. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M., et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2023; 34(26): 3150–6. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
15. Jarosinska J.R., Ostrowska B., Iwanicka A.D., et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B – cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022; 12: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-022-14067-3.
16. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A., et al. MATRix – RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(2): e110–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30366-5.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S., et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12): 2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041.
18. Crombie J.L., Nastoupil L.J., Redd R., et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021; 5(18): 3563–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004880.Deidenti.
19. Jiao C., Zvonkov E., Lai X., et al. 4SCAR2.0: a multi-CAR-T therapy regimen for the treatment of relapsed / refractory B cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2021; 11(3): 59. DOI: 10.1038/s41408-021-00455-x.
20. Lees C., Keane C. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019; 185(1): 25–41. DOI: 10.1111/bjh.15778.
6. Vassilakopoulos T.P., Panitsas F., Mellios Z., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023; 41: 97–107. DOI: 10.1002/hon.3096.
7. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Intermediate results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(4): 447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
8. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.
9. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
10. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
11. Terziev D., Hutter B., Klink B., et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1): 115–8. DOI: 10.1111/ejh.13072.
12. Stefoni V., Broccoli A., Pellegrini C., et al. CNS recurrence of primary mediastinal large B-cell lymphoma after complete remission. *J Neurooncol.* 2009; 95(1): 135–9. DOI: 10.1007/s11060-009-9898-0.
13. Sasaki M., Sugimoto K., Masuda A. Early CNS relapse in a good-risk primary mediastinal large B-cell lymphoma after combined chemo- and radio-therapy. *J Neurooncol.* 2010; 99: 295–6. DOI: 10.1002/cncr.10699.
14. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M., et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2023; 34(26): 3150–6. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
15. Jarosinska J.R., Ostrowska B., Iwanicka A.D., et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B – cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022; 12: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-022-14067-3.
16. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A., et al. MATRix – RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(2): e110–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30366-5.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S., et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12): 2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041.
18. Crombie J.L., Nastoupil L.J., Redd R., et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021; 5(18): 3563–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004880.Deidenti.
19. Jiao C., Zvonkov E., Lai X., et al. 4SCAR2.0: a multi-CAR-T therapy regimen for the treatment of relapsed / refractory B cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2021; 11(3): 59. DOI: 10.1038/s41408-021-00455-x.
20. Lees C., Keane C. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019; 185(1): 25–41. DOI: 10.1111/bjh.15778.

21. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.
22. Armand P., Rodig S., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma abstract. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3291–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01389.
23. Wenyng Zhang, Yang Liu, Qian Mei, Lianjun Shen, Qingming Yang W.H. Safety and efficacy of GVD and anti-PD-1 (SHR-1210) regimen with or without low-dose decitabine priming for refractory bulky and aggressive primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 7556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7556
24. Alnahhas I., Jawish M., Alsawas M., et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019; 19(3): e129–41. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.018.

Информация об авторах

Дарья Александровна Королева*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Нелли Георгиевна Габеева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Геннадий Мартинович Галстян, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Алла Михайловна Ковригина, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Галина Александровна Яцык, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

21. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.
22. Armand P., Rodig S., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma abstract. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3291–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01389.
23. Wenyng Zhang, Yang Liu, Qian Mei, Lianjun Shen, Qingming Yang W.H. Safety and efficacy of GVD and anti-PD-1 (SHR-1210) regimen with or without low-dose decitabine priming for refractory bulky and aggressive primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15) :7556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7556.
24. Alnahhas I., Jawish M., Alsawas M., et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019; 19(3): e129–41. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.018.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Gennady M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Светлана Юрьевна Федорова, невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Яна Константиновна Мангасарова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Евгений Евгеньевич Звонков, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 08.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Svetlana Yu. Fedorova, Neurologist, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in the Setting of Hematologic Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* **Corresponding author**

Received 08 Jun 2023

Accepted 18 Sep 2023

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ АНОМАЛИИ МЕЯ – ХЕГГЛИНА

Сафиуллина С.И.^{1,2,*}, Евтюгина Н.Г.¹, Хисматуллин Р.Р.¹, Кравцова О.А.¹, Хабирова А.И.¹, Андрианова И.А.¹, Аминова А.Г.¹, Пешкова А.Д.¹, Литвинов Р.И.³

¹ Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», 420012, г. Казань, Россия

² Медицинский центр «Айболит», 420081, г. Казань, Россия

³ Департамент клеточной биологии медицинского факультета Университета Пенсильвании, Филадельфия, США

РЕЗЮМЕ

Введение. Аномалия Мея — Хегглина — разновидность мутации в гене *МУН9*, при которой нарушается динамика цитоскелета в мегакариоцитах. Дисфункция мегакариоцитов влечет нарушение тромбоцитопоэза, которое проявляется макротромбоцитопенией, иногда ассоциированной с кровоточивостью.

Цель: изучить структуру и функцию тромбоцитов у членов семьи с аномалией Мея — Хегглина.

Материалы и методы. Обследованы пробанд, ее сестра и их мать, у которых обнаружена гетерозиготная мутация R1933X в гене *МУН9*. Обследование включало общий анализ крови, микроскопию периферической крови, проточную цитометрию тромбоцитов, кинетику контракции сгустков крови, сканирующую и трансмиссионную электронную микроскопию тромбоцитов. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров

Результаты: При отсутствии геморрагического синдрома степень контракции сгустков крови была сниженной (у пробанда и ее сестры) или нормальной (у матери). При проточной цитометрии обнаружили фоновую активацию нестимулированных тромбоцитов, установленную по сверхэкспрессии Р-селектина и активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. После стимуляции тромбиновых рецепторов пептидом TRAP-6 доля тромбоцитов, экспрессировавших Р-селектин, у пробанда и ее сестры была существенно ниже, чем у здоровых доноров, что указывало на частичную рефрактерность тромбоцитов. Электронная микроскопия нестимулированных тромбоцитов, наряду с макротромбоцитозом, выявила множественные филоподии и значительное расширение открытой канальцевой системы, содержащей нитевидные и везикулярные включения.

Заключение. Аномалия Мея — Хегглина, обусловленная гетерозиготной мутацией R1933X гена *МУН9*, сопровождается тромбоцитопенией и качественными структурными и функциональными дефектами тромбоцитов. Фоновая активация тромбоцитов парадоксальным образом сочетается с их частичной дисфункцией, что нарушает уплотнение (ретракцию) гемостатических сгустков, предрасполагая больных к геморрагическому диатезу.

Ключевые слова: макротромбоцитопения, мутации гена *МУН9*, тромбоцитопатия, контракция сгустков крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке «Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030)

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании ООО «ГемаКор» (Москва) за предоставление регистратора тромбодинамики, использованного в данной работе. Электронная микроскопия проведена на базе Междисциплинарного центра «Аналитическая микроскопия» Казанского (Приволжского) федерального университета.

Для цитирования: Сафиуллина С.И., Евтюгина Н.Г., Хисматуллин Р.Р., Кравцова О.А., Хабирова А.И., Андрианова И.А., Аминова А.Г., Пешкова А.Д., Литвинов Р.И. Качественные изменения тромбоцитов при аномалии Мея — Хегглина. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):410–423. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-410-423>

QUALITATIVE PLATELET ALTERATIONS IN MAY – HEGGLIN ANOMALY

Safullina S.I.^{1,2,*}, Evtugina N.G.¹, Khismatullin R.R.¹, Kravtsova O.A.¹, Khabirova A.I.¹, Andrianova I.A.¹, Aminova A.G.¹, Peshkova A.D.¹, Litvinov R.I.³

¹ Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 420012, Kazan, Russian Federation

² "Aibolit" Medical Center, 420081, Kazan, Russian Federation

³ Department of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, United States 421 Curie Blvd., BRB II/III, Philadelphia, PA 19104-6058, USA

ABSTRACT

Introduction: May – Hegglin anomaly is an autosomal dominant mutation in the *MYH9* gene that disrupts the dynamics of the cytoskeleton in megakaryocytes. Megakaryocyte dysfunction entails a violation of thrombocytopoiesis, which is manifested by macrothrombocytopenia, sometimes associated with bleeding.

Aim: to study the structure and function of platelets in the family members with documented May – Hegglin anomaly.

Patients and methods. The proband, her sister and their mother who all had a heterozygous mutation R1933X in the *MYH9* gene were examined. The examination included complete blood count, peripheral blood microscopy, platelet flow cytometry, blood clot contraction kinetics, scanning and transmission electron microscopy of platelets. The control group included 10 healthy donors.

Results. In the proband and her sister the degree of contraction of blood clots was reduced. Unstimulated platelets displayed overexpression of P-selectin and active α IIb β 3 integrin. After TRAP-induced stimulation the proportion of platelets expressing P-selectin in the patients was below normal, indicating partial platelet refractoriness. Electron microscopy of the unstimulated platelets revealed macrothrombocytosis and multiple filopodia, as well as enlargement of the open canalicular system.

Conclusion. The May – Hegglin anomaly caused by a heterozygous mutation R1933X in the *MYH9* gene is accompanied by thrombocytopenia associated with structural and functional platelet defects. Partial platelet refractoriness and contractile dysfunction can impair the retraction of hemostatic clots, predisposing patients with *MYH9*-related disorders to bleeding.

Keywords: macrothrombocytopenia, *MYH9* gene mutations, thrombocytopathy, blood clot contraction

Conflict of Interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: this work was supported by the Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030) at the Kazan Federal University.

Acknowledgements. We thank HemaCore Ltd. (Moscow, Russian Federation) for providing the Trombodynamics Analyzer System used in this study. Transmission electron microscopy was performed at the Interdisciplinary Center for Analytical Microscopy of Kazan Federal University.

For citation: Safullina S.I., Evtugina N.G., Khismatullin R.R., Kravtsova O.A., Khabirova A.I., Andrianova I.A., Aminova A.G., Peshkova A.D., Litvinov R.I. Qualitative platelet alterations in May – Hegglin anomaly. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):410–423 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-410-423>

Введение

Врожденные или приобретенные тромбоцитопении характеризуются стойким уменьшением количества тромбоцитов в крови, проявляющимся геморрагическим синдромом, который варьирует по клиническим проявлениям и степени их выраженности. Количественные изменения могут сочетаться с качественными дефектами тромбоцитов, т.е. тромбоцитопатиями. Многочисленные приобретенные аномалии тромбоцитов обусловлены их потреблением, хрониче-

ской активацией или индуцированной дисфункцией, повышенным разрушением или пониженной продукцией. К числу первичных генетических тромбоцитопений и тромбоцитопатий, очень разных по механизмам развития и клиническому фенотипу, относят синдром Бернара – Сулье, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастению Гланцмана, болезнь Германского – Пудлака, тромбоцитопению с отсутствием лучевых костей (thrombocytopenia-absent radius syndrome –

TAR-синдром), синдром серых тромбоцитов, синдром Чедиака — Хигаси, синдром Вискотта — Олдрича, дефицит плотных гранул и другие [1].

Среди врожденных тромбоцитопений и тромбоцитопатий выделяют наследственные заболевания, объединенные наличием дефекта в гене *МУН9*, присутствующем в хромосоме 22q12–13 и кодирующем тяжелую цепь немышечного миозина IIА [2]. Миозин IIА синтезируется во многих клетках, но в тромбоцитах он является основной изоформой этого моторного белка, который в комплексе с актином генерирует механическую силу, необходимую для перестройки цитоскелета при выполнении тромбоцитами разнообразных функций, таких как агрегация, секреция биологически активных веществ, контракция сгустков крови и другие [3]. Мутации в гене *МУН9* в большинстве случаев наследуются по аутосомно-доминантному типу и вызывают группу родственных *МУН9*-ассоциированных болезней [4], распространенность которых в общей популяции составляет около 3 случаев на 1 000 000 населения [5–7].

Дефекты гена *МУН9* могут оставаться бессимптомными, но нередко проявляются геморрагическим синдромом, иногда в сочетании с другими патологическими проявлениями, такими как нефрит, катаракта и нейросенсорная тугоухость [2]. Геморрагический синдром при этих наследственных аномалиях отсутствует или выражен слабо. Патогномоничные лабораторные симптомы *МУН9*-ассоциированных болезней: макротромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов при одновременном увеличении их размера) в сочетании с так называемыми тельцами Деле (базофильными цитоплазматическими включениями в нейтрофилах, моноцитах и эозинофилах, которые представляют собой белковые агрегаты мутированной тяжелой цепи миозина IIА) [8, 9].

В данной работе исследован случай генетически подтвержденной семейной мутации гена *МУН9* в виде аномалии Мея — Хегглина с описанием и анализом клинических и лабораторных проявлений этого редкого наследственного патологического состояния. В литературе описано менее 1000 случаев аномалии Мея — Хегглина, поэтому выявление новых вариантов этого заболевания в сочетании с подробным клинико-лабораторным обследованием больных представляет как научный, так и практический интерес.

Цель настоящего сообщения — изучить структуру и функцию тромбоцитов у членов семьи с аномалией Мея — Хегглина.

Материалы и методы

Больные. Обследование, проведенное в январе 2021 г., включало больную М. (пробанд, 35 лет), ее сестру А. (38 лет) и их мать Ф. (62 года).

Контрольную группу составили 10 здоровых доноров в возрасте от 21 до 72 лет (средний возраст 38 ±

8 лет). Трое из них были выбраны случайным образом для проведения сканирующей электронной микроскопии тромбоцитов. Электронограммы одного из них с характерной морфологией тромбоцитов были подвергнуты количественной морфометрии. Все взрослые доноры и больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол № 3 от 23.03.2017 г.).

Получение крови и ее компонентов. Венозную кровь стабилизировали 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1 по объему. Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием цитратной крови при 200 g 10 минут; бестромбоцитную плазму получали последовательным двукратным центрифугированием БТП при 1600 g в течение 15 мин и при 10 000 g — 5 мин. Дополнительную пробу венозной крови стабилизировали K_3 -ЭДТА (конечная концентрация 1,6 мг/мл) и использовали для гематологических анализов и генетических исследований. Кровь для исследования использовали не позднее 4 ч после взятия.

Микроскопия мазков крови, гематологический анализ и показатели гемостаза. Цельную нестабилизированную кровь из пальца смешивали с 3%-ным раствором ЭДТА в соотношении 1:3, после чего переносили каплю крови на предметное стекло, делали мазок, высушивали и фиксировали в метаноле в течение 10 мин. Мазок периферической крови окрашивали по Романовскому — Гимзе и анализировали под микроскопом в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Гематологический анализ проводили с помощью автоматического анализатора («Sysmex XN», Sysmex, Япония). Состояние гемостаза оценивали на коагулометре «ACL TOP 500» (Instrumentation Laboratory, США).

Кинетика контракции сгустков крови. Определение кинетики и степени контракции сгустков крови проводили с использованием прибора «Регистратор тромбодинамики» (ООО «ГемаКор», Россия). Метод основан на оптической регистрации размера сгустка крови в процессе сжатия, как описано ранее [10, 11].

Проточная цитометрия тромбоцитов. Функциональное состояние тромбоцитов в БТП оценивали методом проточной цитометрии до и после активации пептидом (TRAP-6) по экспрессии Р-селектина (связывание анти-CD62p антител) и активного интегрин $\alpha IIb\beta 3$ (антитела PAC-1). TRAP-6 (конечная концентрация 50 мкМ) добавляли к БТП и инкубировали в течение 3 минут при комнатной температуре. После инкубации с флуоресцентно-мечеными антителами (10 мин при комнатной температуре) тромбоциты анализировали с помощью проточного цитометра «FacsCalibur», оснащенного программой «BD CellQuest». Гейт тромбоцитов был определен на основе

их размера (прямое светорассеяние, FSC) и гранулярности (боковое светорассеяние, SSC); в каждом образце подсчитывали 5000 тромбоцитов. Для анализа данных использовали программное обеспечение «FlowJo X».

Сканирующая электронная микроскопия тромбоцитов. Для сканирующей электронной микроскопии тромбоцитов БТП разбавляли в 10 раз буфером Тироде (4 mM HEPES; 135 mM NaCl; 2,7 mM KCl; 2,4 mM MgCl₂; 3,3 mM NaH₂PO₄; 5,6 mM D-глюкоза; 0,3% бычий сывороточный альбумин, pH 7,4), после чего фиксировали глутаровым альдегидом в конечной концентрации 2,5% и осаждали на поликарбонатный фильтр (размер пор 0,4 мкм) центрифугированием при 500 g, 5 мин. Осажденные тромбоциты промывали фосфатным буфером (0,1 M NaH₂PO₄, 0,1 M Na₂HPO₄, pH 7,2), после чего дегидратировали растворами этанола в восходящих концентрациях и инкубировали в гексаметилдисилазане с последующим высушиванием. Дегидратированные образцы напыляли тонким слоем золота с палладием на приборах «Polaron e5100» или «Quorum Q150T» и использовали для сканирующей электронной микроскопии (микроскоп «Merlin», Carl Zeiss, Германия).

Трансмиссионная электронная микроскопия тромбоцитов. Для трансмиссионной электронной микроскопии тромбоцитов БТП разбавляли в 10 раз буфером Тироде, после чего фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом, промывали фосфатным буфером (0,1 M NaH₂PO₄, 0,1 M Na₂HPO₄, pH 7,2) и вторично фиксировали 1% OsO₄ в присутствии сахарозы (25 мг/мл). Образцы дегидратировали растворами этанола в восходящих концентрациях, после чего образцы обрабатывали ацетоном и окисью пропилена. Обезвоженные образцы последовательно, с промежутком 12–24 часа при 4 °C пропитывали в смеси эпоксидной смолы (Эпон-812) и окиси пропилена в соотношениях 1:2, 1:1 и 2:1. После этого образцы заключали в чистую эпоксидную смолу и оставляли полимеризоваться в термостате при 37 °C. Через каждые 12–24 ч поднимали температуру с 37 до 45 °C, затем до 60 °C. Срезы получали на ультрамикротоме «Leica UC7» (Германия); контрастировали насыщенным водным раствором уранил-ацетата, а затем 0,4% водным раствором цитрата свинца. Препараты исследовали на электронном микроскопе «Hitachi HT7700 Exalens» (Япония).

Молекулярно-генетическое исследование. Выделение ДНК для выявления мутаций в гене *MYH9* проводили из буккального эпителия с использованием набора реактивов «ДНК-Экспресс» (НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Наличие или отсутствие потенциальных мутаций в экзонах 26 (T1155I) и 27 (R1165C) исследуемого гена определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на основе TaqMan-технологии

с использованием коммерческих наборов реактивов фирмы «ThermoFisher Scientific» (США) (кат. № C_27860266_10 и C_27860265_10 соответственно). Выявление мутаций в других экзонах проводили методом секвенирования с использованием праймеров, подобранных с помощью программы «CloneManager». Реакцию секвенирования осуществляли с использованием набора «BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems, США) с последующим разделением продуктов секвенирования на капиллярном анализаторе «ABI PRISM 3730» (Applied Biosystems, США). Анализ результатов секвенирования проводили с использованием программы «FinchTV» с последующим выравниванием последовательностей экзона гена *MYH9* с помощью программ «BLAST» (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) и Mafft (<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>).

Статистический анализ. Для статистического анализа использовали пакет программ «GraphPad Prism 8». Парные сравнения осуществляли с помощью *t*-тест Стьюдента для параметрических данных. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Для многофакторного анализа применяли тест Краскела — Уоллиса с последующим тестом Данна для непараметрических параметров и тест one-way ANOVA с последующим тестом Дьюки для параметрических данных. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости был равен 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Результаты клинического обследования

Больная М. (пробанд), 1986 года рождения. Менархе — в 14 лет, менструации — обильные, болезненные. В подростковом возрасте наблюдались периодические спонтанные носовые кровотечения, которые купировались самостоятельно, и экхимозы на теле и конечностях, которые возникали при незначительной травматизации. В возрасте 29 лет была впервые случайно обнаружена тромбоцитопения $50 \times 10^9/\text{л}$, наблюдалась у гематолога по месту жительства с диагнозом «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» (ИТП). Вероятной причиной ошибочного диагноза было отсутствие или недооценка показателей гемограммы — среднего объема тромбоцитов (mean platelet volume — MPV), фракции крупных тромбоцитов (platelet large cell ratio — P-LCR), индекса распределения тромбоцитов (platelet distribution width — PDW). Первая беременность в возрасте 34 лет протекала без геморрагического синдрома. Плановое родоразрешение произведено на сроке 38 недель путем кесарева сечения по акушерским показаниям. Во время операции были перелиты 3 дозы концентрата

тромбоцитов в связи с геморрагическим синдромом (петехиальные высыпания на висцеральной брюшине матки и пузырно-маточной складке в брюшной полости). Родилась девочка, масса тела которой была 2200 г. В послеоперационном периоде кровотечения не было. Операционная рана зажила первичным натяжением. В связи с подозрением на тромбоцитопатию у пробанда М. исследован мазок крови и проведено генотипирование, которые подтвердили мутацию гена *МУН9*. На момент обследования (январь 2021 г.) проявлений геморрагического синдрома, признаков поражения слуха, зрения и почек не было. У новорожденной девочки (октябрь 2021 г.) была выявлена комбинация тромбоцитопении ($10 \times 10^9/\text{л}$) и макротромбоцитоза, а также тельца Деле в лейкоцитах, при этом не было геморрагического синдрома. В июле 2022 г. было проведено генетическое тестирование, при котором подтверждена мутация в гене *МУН9*.

Родная сестра пробанда, А., 1983 года рождения. Менархе — в 14 лет, менструации — умеренные, безболезненные. В 24 года проявился геморрагический синдром в виде петехий на нижних конечностях и тромбоцитопения до $28 \times 10^9/\text{л}$. Гематологом по месту жительства был установлен диагноз «ИТП». После двух курсов лечения преднизолоном перорально в связи с отсутствием нормализации количества тромбоцитов крови была проведена плановая спленэктомия, после которой не был достигнут ни клинический, ни лабораторный эффекты. Первая беременность в 2019 г. закончилась экстренным кесаревым сечением на сроке 28 недель в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Операция сопровождалась кровотечением, из-за чего потребовалось переливание компонентов крови. Масса тела новорожденной девочки составила 1900 г. Исследование мазка крови у сестры пробанда А. и генотипирование подтвердили наличие у нее мутации гена *МУН9*. На момент обследования (январь 2021 г.) клинических проявлений геморрагического синдрома, признаков поражения слуха, зрения и почек не было. Развитие ребенка соответствовало возрасту. Отклонений в гемограмме в мае 2021 г. у ребенка не выявлено.

Мать пробанда, Ф., 1959 года рождения. Менархе — в 14 лет, менструации — обильные, продолжительность — 6–7 дней. Другие проявления геморрагического синдрома, в том числе после оперативных вмешательств (аппендэктомия, удаление кисты верхнечелюстной пазухи, миомэктомия и экстирпация зубов), отрицает. Две беременности закончились родами без геморрагических осложнений. Масса дочерей при рождении — 2900 и 2800 г. В возрасте 57 лет при обследовании в связи с болями в животе выявлена тромбоцитопения $86 \times 10^9/\text{л}$; гематологом по месту жительства был установлен диагноз «ИТП». На момент обследования (январь 2021 г.) геморрагического син-

дрома, признаков поражения слуха, зрения и почек не выявлено. Со слов пробанда и живущих родственников, в семейном анамнезе видимых проявлений геморрагического синдрома не было (рис. 1).

Молекулярно-генетический анализ

В образцах ДНК всех трех обследованных больных выявлена гетерозиготная мутация С5797Т (R1933X) в 41-м экзоне гена *МУН9*, которая приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в мРНК и, как следствие, к abortивному синтезу тяжелой цепи миозина II [12]. В остальных исследованных экзонах гена *МУН9* мутаций не обнаружено. На рисунке 1 представлена информация о родословной обследованных больных и указано количество тромбоцитов в крови родственников на момент обследования.

Гематологические показатели

При лабораторном обследовании выявили уменьшение количества тромбоцитов и увеличение фракции незрелых тромбоцитов у всех обследованных больных (табл. 1). Кроме того, у пробанда М. был увеличен индекс распределения эритроцитов в сочетании с лимфопенией и нейтрофилезом по сравнению с референсными значениями. У сестры пробанда А. и матери пробанда Ф. выявлено повышенное содержание моноцитов в крови. Таким образом, у обследованных членов семьи обнаружена тромбоцитопения. Помимо пробанда, ее сестры и их матери выраженная тромбоцитопения ($10 \times 10^9/\text{л}$) была обнаружена у новорожденной дочери пробанда и тенденция к тромбоцитопении ($178 \times 10^9/\text{л}$) — у бабушки пробанда, у обеих — без геморрагических проявлений (рис. 1).

Микроскопическое исследование мазков крови

В мазках периферической крови пробанда, ее сестры и матери присутствовали тромбоциты большого и гигантского размеров, от 2 до 20 в каждом из 10 исследованных полей зрения на большом увеличении для каждого мазка (рис. 2А). Клетки лейкоцитарного ряда были представлены нейтрофилами и лимфоцитами, а также единичными моноцитами; количество лейкоцитов — в пределах нормы. В единичных сегментоядерных клетках встречались пеннистость и базофилия цитоплазмы, а также светло-голубые цитоплазматические включения веретеновидной или неправильной формы, часто прилегающие к мембране клетки (тельца Деле) (рис. 2 В). Описанные морфологические изменения в сочетании с тромбоцитопенией (табл. 1) и фактом родственной близости трех обследуемых больных соответствовали аномалии Мея — Хегглина, ассоциированной с мутацией гена *МУН9*. Среди эритроцитов преобладали клетки нормального размера двояковогнутой формы с незначительным пойкилоцитозом в виде единичных эхиноцитов и овалоцитов (рис. 2).

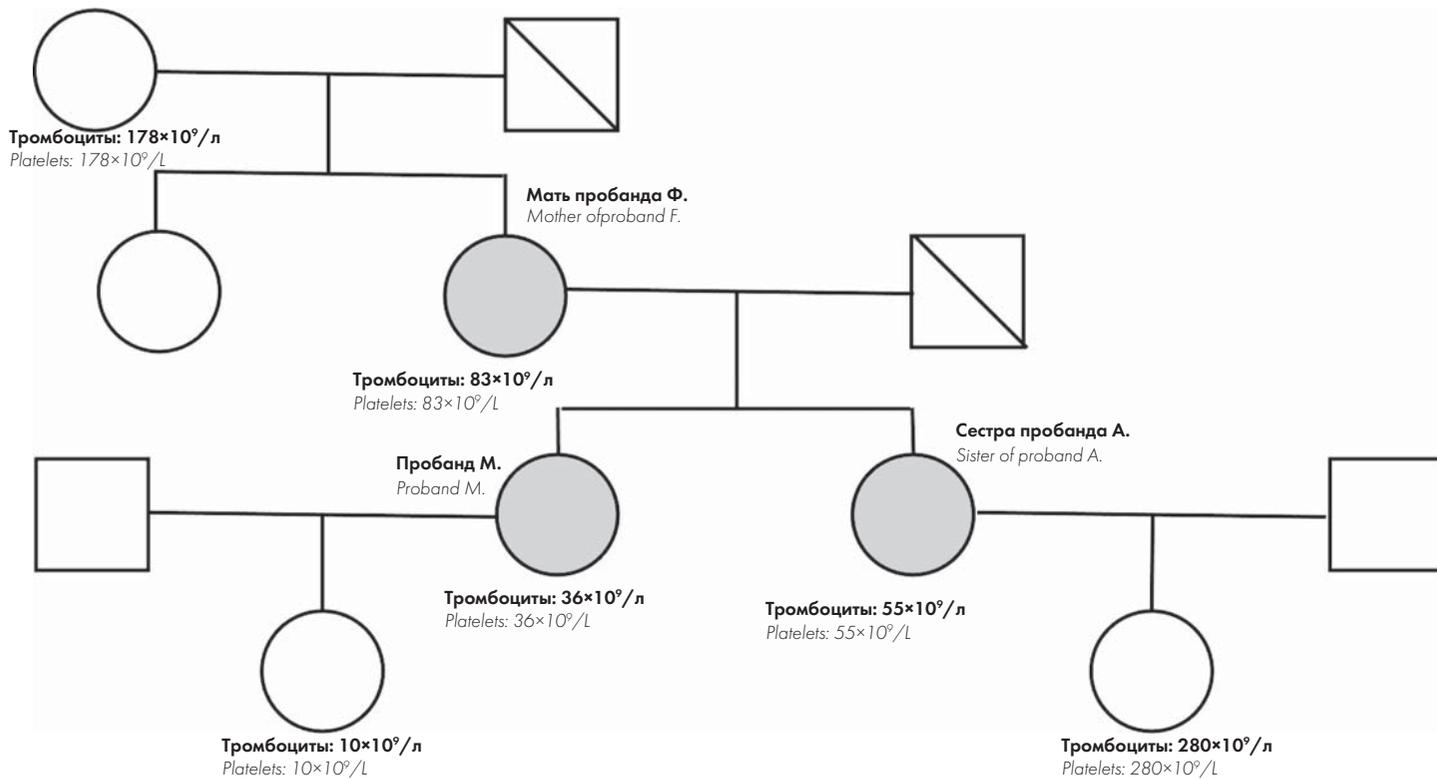


Рисунок 1. Родословная обследованных больных с мутацией гена MYH9 и количество тромбоцитов в крови членов семьи на момент обследования. Серым цветом выделены члены семьи с доказанной мутацией гена MYH9 и макротромбоцитопенией

Figure 1. Pedigree of the patients examined with a mutation in the MYH9 gene and their platelet counts at the time of examination. Highlighted in grey are the family members with a documented MYH9 gene mutation and macrothrombocytopenia

Контракция сгустков крови и показатели гемостаза

Степень контракции сгустков крови у пробанда М. и сестры пробанда А. была снижена, тогда как у матери пробанда Ф. степень контракции была нормальной (табл. 2), что указывало на контрактильную дисфункцию тромбоцитов у пробанда М. и сестры пробанда А. Рутинные параметры гемостаза у всех обследованных больных на момент обследования находились в пределах референсных значений (табл. 2).

Функциональное состояние и реактивность тромбоцитов

По данным проточной цитометрии у всех обследованных больных обнаружена фоновая спонтанная активация тромбоцитов, выявленная по гиперэкспрессии Р-селектина и активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (табл. 3). После инкубации с активатором (пептид TRAP-6), напротив, доля тромбоцитов, экспрессировавших Р-селектин, у пробанда М. и сестры пробанда А. была снижена по сравнению с нормальными значениями для тромбоцитов здоровых доноров (табл. 3). Экспрессия активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ в ответ на стимуляцию также была снижена у сестры пробанда. Эти результаты указывают на хроническую фоновую активацию циркулирующих тромбоцитов в сочетании с их рефрактерностью, т. е. пониженной способностью отвечать на физиологический стимул.

Морфология тромбоцитов

Методом сканирующей электронной микроскопии были изучены тромбоциты пробанда М., сестры пробанда А. и матери пробанда Ф. Во всех исследуемых образцах встречались тромбоциты с гетерогенной морфологией, которую можно разделить на два

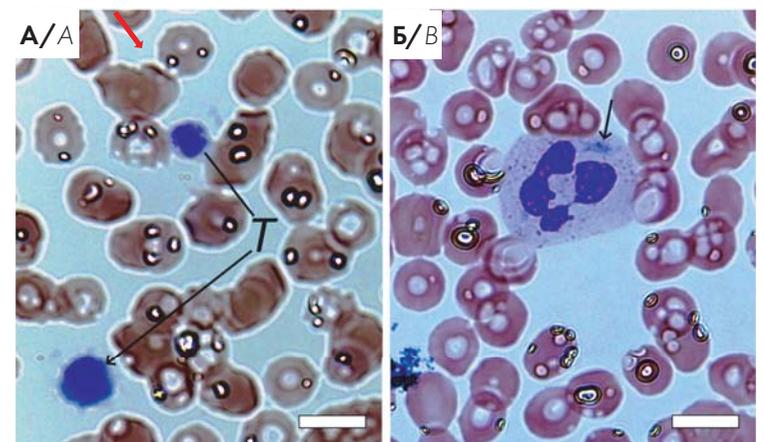


Рисунок 2. Характерные микрофотографии мазка крови больной с мутацией гена MYH9: А — два гигантских тромбоцита (Т) на фоне эритроцитов с легким анизоцитозом и пойкилоцитозом; В — сегментоядерный гранулоцит со светлоголубым веретеновидным цитоплазматическим включением, телом Деле (показано стрелкой). Окраска по Романовскому — Гимзе. Линейки = 6 мкм

Figure 2. Characteristic micrographs of a blood smear from a patient with a MYH9 gene mutation examined here: A — two giant platelets (T) against the background of erythrocytes with slight anisocytosis and poikilocytosis; B — a segmented nuclear granulocyte with a light blue fusiform cytoplasmic inclusion named a Döhle-like body (shown by the arrow). Romanovsky-Giemsa staining. Magnification bars = 6 μm

Таблица 1. Гемограмма у обследованных больных с мутацией гена MYH9
Table 1. Hemogram in the examined patients with a MYH9 gene mutation

Параметры (референсные значения) Parameters (reference values)	Пробанд М Proband M.	Сестра пробанда А. Sister of proband A.	Мать пробанда Ф. Mother of proband F.
Тромбоциты (150–450)×10 ⁹ /л / Platelet count (150–450)×10 ⁹ /l	36	55	83
Фракция незрелых тромбоцитов Immature platelet fraction (1,1–6,1), %	68,9	79,2	40,6
Фракция незрелых тромбоцитов (2,5–17,8)×10 ⁹ /л Immature platelet fraction (2.5–17.8)×10 ⁹ /l	24,8	43,6	33,7
Средний объем тромбоцитов (MPV)* (7,4–10,4), фл Mean platelet volume* (7.4–10.4), fl	19,2	28,0	15,6
Тромбокрит (PCT)* (0,1–0,4), % / Plateletcrit** (0.1–0.4), %	0,07	0,15	0,13
Гематокрит / Hematocrit (35–45), %	35	37	39
Эритроциты (3,7–4,7)×10 ¹² /л / Red blood cell count (3.7–4.7)×10 ¹² /l	4,19	4,21	4,4
Средний объем эритроцитов (80–100), фл Mean corpuscular volume (80–100), fl	82,3	88,1	89,1
Среднее содержание гемоглобина (27–32), пг Mean corpuscular hemoglobin (27–32), pg	28,9	29,0	30,9
Средняя концентрация гемоглобина (32–37), г/дл Mean corpuscular hemoglobin content (32–37), g/dL	35,1	32,9	34,7
Индекс распределения эритроцитов (11,5–14,0), фл RBC distribution width (11.5–14.0), fl	15,3	13,2	12,7
СОЭ (2–30), мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate (2–30), mm/h	6	9	21
Лейкоциты (4–9)×10 ⁹ /л / White blood cell (4–9)×10 ⁹ /l	6,34	5,48	7,15
Моноциты, (2–9), % / Monocytes (2–9), %	8	11	10
Моноциты (0,08–0,81)×10 ⁹ /л / Monocytes (0.08–0.81)×10 ⁹ /l	0,5	0,61	0,7
Лимфоциты, (19–37), % / Lymphocytes, (19–37), %	14	34	32
Лимфоциты (0,8–3,3)×10 ⁹ /л / Lymphocytes (0.8–3.3)×10 ⁹ /l	0,91	1,88	2,31
Нейтрофилы, (47–72), % / Neutrophils, (47–72), %	77	49	52
Нейтрофилы (1,9–6,5)×10 ⁹ /л / Neutrophils (1.9–6.5)×10 ⁹ /l	4,89	2,8	3,88
Эозинофилы, (0–5), % / Eosinophils, (0–5), %	0	2	3
Эозинофилы (0,02–0,45)×10 ⁹ /л / Eosinophils (0.02–0.45)×10 ⁹ /l	0,02	0,11	0,18
Базофилы, (0–2), % / Basophils, (0–2), %	0	2	1
Базофилы (0,00–0,12)×10 ⁹ /л / Basophils (0.00–0.12)×10 ⁹ /l	0,02	0,08	0,08

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы нормы; * рассчитано вручную по размерам тромбоцитов, определенным с помощью сканирующей электронной микроскопии (рис. 3 Б).

Note: the bold highlighted values are outside the normal range; * calculated manually based on the platelet sizes measured with scanning electron microscopy (Figure 3 B).

типа: 1) тромбоциты дисковидной формы при отсутствии или наличии одной-двух коротких филоподий (покоящиеся тромбоциты) (рис. 3 А); 2) тромбоциты, утратившие дисковидную форму, с множественными филоподиями (активированные тромбоциты) (рис. 3 Б). Основываясь на этих морфологических критериях, можно отметить, что доля покоящихся и активированных тромбоцитов в образцах существенно отличалась. Наименьшая фракция активированных тромбоцитов среди обследованных больных была у матери пробанда Ф. (23%, $n = 8$), в то время как у пробанда М. и сестры пробанда А. доля активированных тромбоцитов была высокой и составляла 74% ($n = 86$) и 78% ($n = 62$) соответственно ($p < 0,0001$, критерий χ^2). Доли активированных тромбоцитов, определенные на основании морфологических критериев, соответствовали данным, полученным методом проточной цитометрии (табл. 3), и подтверждали по-

вышенную фоновую активацию тромбоцитов у пробанда М. и сестры пробанда А.

Поскольку наряду с тромбоцитопенией одним из характерных проявлений аномалии Мея — Хегглина является макротромбоцитоз, было проведено сравнение среднего диаметра тромбоцитов донора (случайно выбранного из 10 здоровых доноров, использованных для контроля) и обследованных больных по данным сканирующей электронной микроскопии (рис. 3 Б). Все обследованные имели индивидуальные тромбоциты (n), средний размер которых был достоверно больше ($p < 0,0001$), чем у здорового донора ($2,4 \pm 0,3$ мкм, $n = 109$). Самые крупные тромбоциты были в образце сестры пробанда А.: их средний диаметр составлял $3,7 \pm 0,6$ мкм ($n = 70$), в то время как у пробанда он составлял $3,2 \pm 0,5$ мкм ($n = 58$), а у матери пробанда Ф. — $2,9 \pm 0,5$ мкм ($n = 33$). Таким образом, результаты подтвердили данные световой микроскопии клеток крови

Таблица 2. Степень контракции сгустков крови, параметры гемостаза и тромбодинамики у больных с аномалией Мея — Хегглина
Table 2. Degree of contraction of blood clots, parameters of hemostasis and thrombodynamics in patients with May — Hegglin anomaly

Параметры (референсные значения) Parameters (reference values)	Пробанд М. Proband M.	Сестра пробанда А. Sister of proband A.	Мать пробанда Ф. Proband's Mother F.
Степень контракции The final extent of blood clot contraction (42–49), %	33	39	42
Лаг период контракции (75–255), сек Lag period of clot contraction (75–255), sec	360	405	225
Площадь под кривой контракции (256–393), отн. ед. Area under the kinetic curve of clot contraction (256–393), a. u.	194	206	310
Средняя скорость контракции (0,034–0,041), %/сек Average velocity of clot contraction (0.034–0.041), %/sec	0,027	0,032	0,034
АЧТВ (25–36), сек / APTT (25–36), sec	27,0	28,5	29,1
Протромбиновое время (9,4–12,5), сек Prothrombin time (9.4–12.5), sec	11,1	11,2	10,2
МНО/INR (0,9–1,5)	0,95	0,96	0,88
Фибриноген (2–5), г/л / Fibrinogen (1.8–3.5), g/l	3,2	3,6	2,9
Стационарная скорость роста сгустка (20–29), мкм/мин Stationary clot growth rate (20–29), $\mu\text{M}/\text{min}$	32,3	34,8	29,4
Начальная скорость роста сгустка (38–56), мкм/мин Initial clot growth rate (38–56), $\mu\text{M}/\text{min}$	49,2	54,8	53,5
Оптическая плотность сгустка (15 000–32 000), усл. ед. Maximum density of the clot (15 000–32 000), a. u.	29788	22874	27436

Примечание: жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы нормы.

Note: the bold highlighted values are outside the normal range.

Таблица 3. Фоновая и индуцированная экспрессия Р-селектина и активного интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ у женщин с аномалией Мея — Хегглина по данным проточной цитометрии

Table 3. Background and induced expression of P-selectin and active $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrin in women with May-Hegglin anomaly determined with flow cytometry

Члены семьи	Экспрессия активного интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ Expression of active integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$		Экспрессия Р-селектина Expression of P-selectin	
	Покоящиеся тромбоциты (норма < 2%) Resting platelets (reference values < 2%)	Тромбоциты, активированные TRAP (норма > 70%) TRAP-stimulated platelets (reference values > 70%)	Покоящиеся тромбоциты (норма < 2%) Resting platelets (reference values < 2%)	Тромбоциты, активированные TRAP (норма > 70%) TRAP-stimulated platelets (reference values > 70%)
Пробанд М. Proband M.	24%	49%	26%	71%
Сестра пробанда А. Sister of proband A.	14%	62%	36%	64%
Мать пробанда Ф. Mother of proband F.	15%	82%	11%	78%

Примечание: Результаты представлены как фракции тромбоцитов, экспрессирующих активный интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ или Р-селектин; жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы референсных значений.

Note: results are presented as fractions of platelets expressing active integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ or P-selectin; the numbers in bold are outside the normal ranges determined in control healthy subjects.

и наличие макротромбоцитоза у больных с мутацией гена *MUN9*.

Ультраструктура тромбоцитов

Методом трансмиссионной электронной микроскопии была изучена ультраструктура тромбоцитов, полученных из крови сестры пробанда А., т.к. у этой больной отклонения по функциональным показателям (табл. 1–3) и по данным сканирующей электронной микроскопии тромбоцитов (рис. 3 Б) были наиболее

выражены. Согласно данным трансмиссионной электронной микроскопии (рис. 3В, Г), тромбоциты больной были в среднем крупнее ($3,4 \pm 0,6$ мкм, $n = 103$), чем тромбоциты здорового донора ($2,3 \pm 0,5$ мкм, $n = 29$, $p < 0,0001$), что соответствовало результатам сканирующей электронной микроскопии. У большей части тромбоцитов больной наблюдались множественные мембранные выросты (филоподии) при округлой форме тела на срезе (рис. 3 Г). Главной ультраструктурной особенностью тромбоцитов больной были

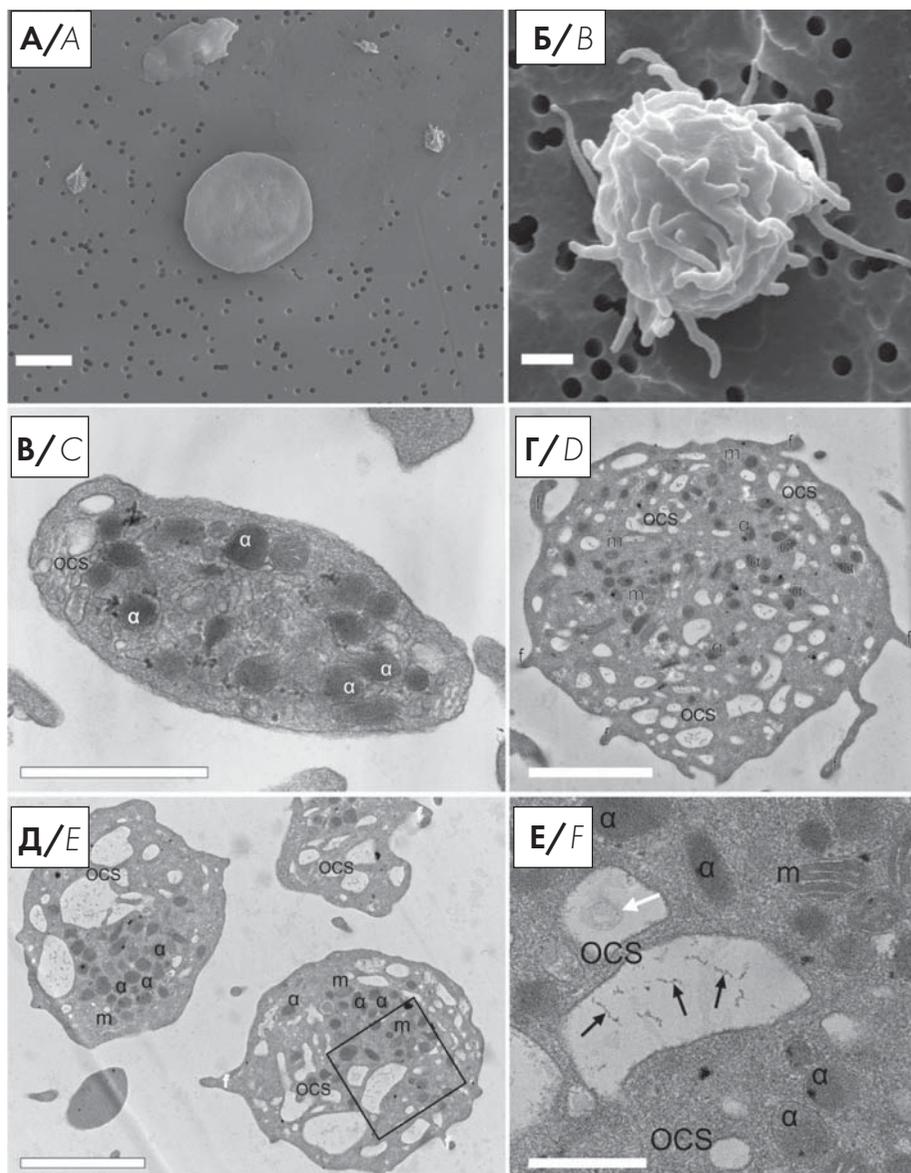


Рисунок 3. Сканирующая (А, Б) и трансмиссионная (В–Е) электронная микроскопия нормальных и патологических тромбоцитов. А, Б — характерные сканирующие электронные микрофотографии тромбоцитов здорового донора (А) и больной с мутацией гена *MYH9* (Б). На электронограмме А типичная морфология нормального покоящегося тромбоцита: нормальный размер, дискоидная форма, отсутствие филоподий. На электронограмме Б типичный тромбоцит больной с морфологическими признаками активации: большой размер, потеря дискоидной формы, образование множественных филоподий. Линейки = 1 мкм; В–Е — репрезентативные трансмиссионные электронные микрофотографии тромбоцитов здорового донора (В) и сестры пробанда с мутацией гена *MYH9* (Г–Е). На электронограмме Е — увеличенная область, отмеченная квадратом на электронограмме Д. Обозначения: α — альфа-гранулы; OCS — открытая канальцевая система; м — митохондрии; ф — филоподии. Черные стрелки на электронограмме Е указывают на нитевидные включения внутри OCS; белая стрелка на электронограмме Е указывает на везикулярную структуру. Линейки: А, Б, В — 1 мкм; Г и Д — 2 мкм, Е — 500 нм

Figure 3. Scanning (A, B) and transmission (C–F) electron microscopy of normal and pathological platelets. (A, B) Representative scanning electron micrographs of platelets from a healthy donor (A) and a patient with a *MYH9* gene mutation (B). Image A: a normal resting platelet characterized by a normal size, discoid shape, and the absence of filopodia. Image B: a typical patient's platelet with morphological signs of activation, namely a large size, loss of the discoid shape, and formation of multiple filopodia. Magnification bars = 1 μm; C–F — representative transmission electron micrographs of platelets from a healthy donor (C) and a sister of a proband with a *MYH9* gene mutation (D–F). Image F comprises an enlarged area marked with a square on the image E. Designations: α — alpha granules; OCS — open tubular system; m — mitochondria; f — filopodia. Black arrows in F indicate threadlike inclusions within the OCS; white arrow at F indicates a vesicular structure. Magnification bars: A — 1 μm; D, E — 2 μm, F — 500 nm

гигантские расширения открытой канальцевой системы (рис. 3 Д), которые содержали включения в виде нитевидных структур и/или мембранных везикул (рис. 3 Е). Подобные фрагментированные нитевидные структуры часто наблюдались во внеклеточном пространстве вокруг тромбоцитов, поэтому разорванные нитевидные структуры в расширенной системе открытых канальцев могут содержать частицы, возможно, происходящие из дезинтегрированного гликокаликса.

Похожие нитевидные структуры неопределенного происхождения в открытой канальцевой системе наблюдались ранее при изучении с помощью сканирующей электронной микроскопии тромбоцитов больной с мутацией R1933X в гене *MYH9* [13]. Органеллы тромбоцитов больной были хорошо различимы (α-гранулы, митохондрии, открытая канальцевая система), целостность плазматической мембраны не нарушена, а плазматическая мембрана гладкая и легко различимая.

Обсуждение

Немышечный миозин IIА, одна из полипептидных цепей которого кодируется геном *МУН9*, относится к суперсемейству белков, которые в комплексе с активным преобразуют энергию гидролиза АТФ в механическое усилие. Миозин IIА является важнейшим моторным белком и основным генератором сократительной силы во многих клетках, в том числе в мегакариоцитах и тромбоцитах [3]. Показано, что при мутациях гена *МУН9* нарушение тромбоцитопоза и развитие макротромбоцитопении прямо связано с дефектом структуры и дисфункцией миозина IIА. При дефектах гена *МУН9* нарушается последний шаг образования тромбоцитов в синусоидах костного мозга — «отшнуровка» участка мегакариоцита, которая происходит за счет комбинации напряжения гемодинамического сдвига и механического сокращения цитоскелета с участием миозина IIА [14, 15].

Описано 49 различных повреждений в 12 экзонах гена *МУН9* [3]. Связь между генетическим дефектом и особенностями фенотипа в виде геморрагического синдрома различной тяжести до сих пор не установлена. Основной вопрос, имеющий как практическое, так и теоретическое значение, состоит в том, каково относительное значение тромбоцитопении и тромбоцитопатии как основных патогенетических механизмов геморрагического синдрома при дефектах гена *МУН9*.

В настоящем исследовании документированного семейного дефекта гена *МУН9*, характерного для аномалии Мея — Хегглина, несмотря на выраженную тромбоцитопению, геморрагических проявлений на момент обследования у больных не было, хотя в анамнезе наблюдались обильные менструации и спонтанные экхимозы на коже. У пробанда и ее сестры развились послеродовые кровотечения, которые были купированы трансфузиями компонентов крови (свежезамороженной плазмы и концентратов тромбоцитов). Эти данные свидетельствуют о предрасположенности больных с аномалией Мея — Хегглина к геморрагическому диатезу, проявления которого варьируют от бессимптомного течения до тяжелых кровотечений.

Основным лабораторным симптомом у всех обследованных больных была тромбоцитопения разной степени выраженности (табл. 1). Этот симптом был основанием для установки пробанду ошибочного первичного диагноза «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура». При консультации гематолога сомнения в правильности направительного диагноза возникли на основании семейной истории тромбоцитопении и выраженного повышения фракции незрелых тромбоцитов в общем анализе крови у самой больной, ее сестры и матери. При изучении мазков периферической крови были обнаружены макротромбоцитопения и тельца Деле в лейкоцитах, что дало основание заподозрить у членов семьи аномалию Мея — Хегглина.

Этот диагноз подтвердился при молекулярно-генетическом исследовании, которое обнаружило гетерозиготную мутацию С5797Т в 41-м экзоне гена *МУН9*, которая соответствует мутации R1933X в тяжелой цепи миозина IIА. Эта мутация впервые была описана в 2000 г. у членов итальянской семьи с клиническими проявлениями, ранее известными как аномалия Мея — Хегглина [16].

Критерии дифференциальной диагностики болезней, ассоциированных с мутациями гена *МУН9*, описаны ранее [3]. В описываемой в настоящей работе семье синдрома Фехтнера и Эпштейна были исключены из-за отсутствия характерных клинических проявлений, таких как нефрит, глухота и катаракта. Диагноз «аномалия Мея — Хегглина» трудно дифференцировать со схожим, но гораздо более редким синдромом Себастьяна. Потенциально их можно различить при трансмиссионной электронной микроскопии лейкоцитов по различиям диаметра телец Деле [2], однако по всем остальным лабораторным и клиническим показателям аномалия Мея — Хегглина и синдром Себастьяна очень похожи и их дифференцировка не имеет практического значения. В подавляющем большинстве случаев больные с дефектами гена *МУН9*, включая аномалию Мея — Хегглина, не нуждаются в специализированной гемостатической терапии. Переливание концентратов тромбоцитов требуется только во время хирургического вмешательства при развитии тяжелого геморрагического синдрома. Помимо трансфузии гемостатических препаратов, у этих больных рекомендуют применять десмопрессин для увеличения выработки фактора фон Виллебранда [8].

Поскольку ген *МУН9* кодирует тяжелую цепь миозина IIа, который в комплексе с актином осуществляет перестройку цитоскелета, возможно, что дефект *МУН9* вызывает контракильную, т.е. механическую сократительную дисфункцию тромбоцитов [17]. В свою очередь, неспособность тромбоцитов к полноценному сокращению может вызывать нарушение контракции сгустков крови, необходимой для уплотнения сгустка и полноценного гемостаза [18]. Полученные данные указывают на умеренное снижение степени контракции сгустков крови у больных с мутацией гена *МУН9* (табл. 1), однако трудно определить, является ли этот дефект следствием тромбоцитопении или следствием нарушения сократительной (контракильной) функции тромбоцитов. В сочетании с данными об отчетливых качественных изменениях тромбоцитов, как функциональных (табл. 2, 3), так и структурных (рис. 3), есть веские основания связывать нарушения контракции сгустков крови при дефектах *МУН9* с истинной дисфункцией тромбоцитов. Независимо от причин, нарушенная контракция сгустков крови может быть

одним из важных механизмов нарушений гемостаза и склонности к кровоточивости при заболеваниях, ассоциированных с мутацией гена *МУН9*.

Функциональное состояние генетически нормальных тромбоцитов может быть нарушено вследствие хронической гиперактивации тромбоцитов в кровотоке, их истощения и вторичной дисфункции, включая снижение сократительного потенциала [19–21]. В настоящем исследовании при проточной цитометрии выявили фоновую активацию нестимулированных тромбоцитов, оцененную по повышенной экспрессии Р-селектина и активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (табл. 3). После стимуляции рецепторов PAR1 доля тромбоцитов, экспрессировавших Р-селектин, у пробанда и ее сестры была, напротив, снижена по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствовало о частичной рефрактерности тромбоцитов, которая, в дополнение к тромбоцитопении, может быть еще одним механизмом нарушения тромбоцитарного компонента гемостаза и геморрагического диатеза при аномалии Мея — Хегглина. Рефрактерность тромбоцитов представляет собой снижение реактивности тромбоцитов в ответ на биохимические стимулы. Данные проточной цитометрии совпадали с морфологическими характеристиками, которые указывали на повышенную фоновую активацию тромбоцитов у пробанда М. и сестры пробанда А. (рис. 3). В совокупности эти данные подтверждают, что уменьшение контракции сгустков крови у обследованных больных может быть одним из проявлений тромбоцитопатии, а не только и не столько следствием тромбоцитопении.

Помимо других тромбоцитопений, ассоциированных с мутациями гена *МУН9*, аномалию Мея — Хегглина следует дифференцировать с ИТП. Среди дифференциально-диагностических признаков наиболее важными являются увеличение размеров тромбоцитов в мазке периферической крови, а также наличие телец Деле в лейкоцитах. Характерно, что пробанда и ее родственникам изначально устанавливали диагноз ИТП, причем сестре пробанда в возрасте 24-х лет дважды провели курс пероральными глюкокортикостероидами и, не получив эффекта, выполнили спленэктомию. Сходные ситуации описаны в литературе, когда больным с мутациями гена *МУН9* изначально устанавливали диагноз ИТП и лечили соответственно [13]. Чаще всего это происходит, когда была неизвестна семейная история или у больного обнаруживали только тромбоцитопению без других, негематологических симптомов. С целью дифференциальной диагностики заболевания, связанного с мутацией гена *МУН9*, важно, чтобы у больных с подозрением на ИТП проводили микроскопию мазка периферической крови и принимали во внимание показатели гемограммы — средний объем тромбоцитов (mean platelet volume — MPV), фракцию крупных тромбоцитов (platelet large cell

ratio — P-LCR) и индекс распределения тромбоцитов (platelet distribution width — PDW). При наследственных макротромбоцитопениях часто эти аномальные показатели не могут быть определены автоматическим анализатором. Отсутствие нормализации количества тромбоцитов в результате терапии глюкокортикостероидами и/или после спленэктомии также должно потребовать пересмотра диагноза ИТП.

Фракция незрелых (ретикулярных) тромбоцитов (IPF — immature platelet fraction), образованная тромбоцитами с повышенным содержанием РНК, является важным дифференциально-диагностическим критерием, который характеризует интенсивность тромбоцитопоза и позволяет различить тромбоцитопении, вызванные нарушением образования тромбоцитов в костном мозге, и тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов. Значительное превышение показателя IPF наблюдается при врожденных макротромбоцитопениях, особенно при аномалии Мея — Хегглина [22]. Показатель IPF был в 5 раз выше у больных с макротромбоцитопенией, ассоциированной с мутацией гена *МУН9* (48,6%), и примерно в 2 раза выше у больных с другими макротромбоцитопениями (18,4%) по сравнению со случаями ИТП при сходном количестве тромбоцитов в крови (9,2%).

Таким образом, описан семейный случай мутации гена *МУН9* по типу аномалии Мея — Хегглина. Это состояние характеризуется макротромбоцитопенией и ассоциируется со склонностью к геморрагиям, однако не ясно, какова относительная роль тромбоцитопении и тромбоцитопатии в патогенезе кровоточивости при данной патологии. Результаты исследования показывают, что у больных с гетерозиготной мутацией C5797T (R1933X) гена *МУН9* геморрагические проявления ассоциированы не только с тромбоцитопенией, но и с качественными структурно-функциональными дефектами тромбоцитов. Эти дефекты проявляются фоновой активацией тромбоцитов, которая парадоксальным образом сочетается с частичной их рефрактерностью, проявляющейся снижением реактивности в ответ на стимул, и контрактальной дисфункцией тромбоцитов, что может способствовать формированию неполноценных гемостатических сгустков и способствовать кровоточивости. Учитывая клиническое сходство патологических состояний, обусловленных мутациями гена *МУН9*, и приобретенных тромбоцитопений, для дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимы тщательный сбор семейного анамнеза для установления наследственного характера тромбоцитопении и геморрагического синдрома, микроскопическое исследование мазка периферической крови и молекулярно-генетическое исследование гена *МУН9* для выявления характерных мутаций.

Литература

1. Handin R.I. Inherited Platelet Disorders. ASH Education Book. 2005; 2005: 1396–402.
2. Heath K.E., Campos-Barros A., Toren A., et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-Like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 1033–45. DOI: 10.1086/324267.
3. Asensio-Juárez G., Llorente-González C., Vicente-Manzanares M. Linking the landscape of MYH9-related diseases to the molecular mechanisms that control non-muscle myosin II-A function in cells. *Cells.* 2020; 9(6); 1458. DOI: 10.3390/cells9061458.
4. Seri M., Pecci A., Di Bari F., et al. MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82: 203–15. DOI: 10.1097/01.md.0000076006.64510.5c.
5. Pecci A., Panza E., Pujol-Moix N., et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat.* 2008; 29: 409–17. DOI: 10.1002/humu.20661.
6. Pecci A., Ma X., Savoia A., Adelstein R.S. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 2018; 664: 152–67. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.048.
7. Savoia A., De Rocco D., Pecci A. MYH9 gene mutations associated with bleeding. *Platelets.* 2017; 28(3): 312–5. DOI: 10.1080/09537104.2017.1294250.
8. Althaus K., Greinacher A. MYH-9 related platelet disorders: Strategies for management and diagnosis. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37(5): 260–7. DOI: 10.1159/000320335.
9. Pecci A., Klersy C., Gresele P., et al. MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2014; 35(2): 236–47. DOI: 10.1002/humu.22476.
10. Ложкин А.П., Пешкова А.Д., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Разработка и применение нового метода контракции (ретракции) сгустка крови. *Гены и клетки.* 2014; 3: 99–104. DOI: 10.23868/gc120329.
11. Пешкова А.Д., Ложкин А.П., Фатхуллина Л.С. и др. Зависимость контракции (ретракции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 97(1): 70–7. DOI: 10.17750/KMJ2016-70.
12. Сунцова М.П., Калинина М.Е., Аксенова А.Ю. и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017; 1: 40–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48.
13. Sung C.C., Lin S.H., Chao T.K., Chen Y.C. R1933X mutation in the MYH9 gene in May-Hegglin anomaly mimicking idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Formos Med Assoc.* 2014; 113(1): 56–9. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.024.
14. Jiang J., Woulfe D.S., Papoutsakis, E.T. Shear enhances thrombopoiesis and formation of microparticles that induce megakaryocytic differentiation of stem cells. *Blood.* 2014; 124(13): 2094–103. DOI: 10.1182/blood-2014-01-547927.
15. Eckly A., Strassel C., Freund M., et al. Abnormal megakaryocyte morphology and proplatelet formation in mice with megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation. *Blood.* 2009; 113(14): 3182–9. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164061.
16. Pecci A., Canobbio I., Balduini A., et al. Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH9 mutations. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(21): 3169–78. DOI: 10.1093/hmg/ddi344.
17. Baumann J., Sachs L., Oliver O., et al. Reduced platelet forces underlie impaired hemostasis in mouse models of MYH9-related disease. *Sci Adv.* 2022; 8(20): eabn2627. DOI: 10.1126/sciadv.abn2627.

References

1. Handin R.I. Inherited Platelet Disorders. ASH Education Book. 2005; 2005: 1396–402.
2. Heath K.E., Campos-Barros A., Toren A., et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-Like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 1033–45. DOI: 10.1086/324267.
3. Asensio-Juárez G., Llorente-González C., Vicente-Manzanares M. Linking the landscape of MYH9-related diseases to the molecular mechanisms that control non-muscle myosin II-A function in cells. *Cells.* 2020; 9(6); 1458. DOI: 10.3390/cells9061458.
4. Seri M., Pecci A., Di Bari F., et al. MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82: 203–15. DOI: 10.1097/01.md.0000076006.64510.5c.
5. Pecci A., Panza E., Pujol-Moix N., et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat.* 2008; 29: 409–17. DOI: 10.1002/humu.20661.
6. Pecci A., Ma X., Savoia A., Adelstein R.S. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 2018; 664: 152–67. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.048.
7. Savoia A., De Rocco D., Pecci A. MYH9 gene mutations associated with bleeding. *Platelets.* 2017; 28(3): 312–5. DOI: 10.1080/09537104.2017.1294250.
8. Althaus K., Greinacher A. MYH-9 related platelet disorders: Strategies for management and diagnosis. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37(5): 260–7. DOI: 10.1159/000320335.
9. Pecci A., Klersy C., Gresele P., et al. MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2014; 35(2): 236–47. DOI: 10.1002/humu.22476.
10. Lozhkin A.P., Peshkova A.D., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I. Development and application of a new method of contraction (retraction) of a blood clot. *Geny i Kletki.* 2014; 3: 99–104 (In Russian). DOI: 10.23868/gc120329.
11. Peshkova A.D., Lozhkin A.P., Fatkhullina L.S., et al. Dependence of contraction (retraction) of a clot on the molecular and cellular composition of blood. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2016; 97(1): 70–7 (In Russian). DOI: 10.17750/KMJ2016-70.
12. Suntuova M.P., Kalinina M.E., Aksanova A.Yu. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH9 gene. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2017; 1: 40–8 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48.
13. Sung C.C., Lin S.H., Chao T.K., Chen Y.C. R1933X mutation in the MYH9 gene in May-Hegglin anomaly mimicking idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Formos Med Assoc.* 2014; 113(1): 56–9. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.024.
14. Jiang J., Woulfe D.S., Papoutsakis, E.T. Shear enhances thrombopoiesis and formation of microparticles that induce megakaryocytic differentiation of stem cells. *Blood.* 2014; 124(13): 2094–103. DOI: 10.1182/blood-2014-01-547927.
15. Eckly A., Strassel C., Freund M., et al. Abnormal megakaryocyte morphology and proplatelet formation in mice with megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation. *Blood.* 2009; 113(14): 3182–9. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164061.
16. Pecci A., Canobbio I., Balduini A., et al. Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH9 mutations. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(21): 3169–78. DOI: 10.1093/hmg/ddi344.
17. Baumann J., Sachs L., Oliver O., et al. Reduced platelet forces underlie impaired hemostasis in mouse models of MYH9-related disease. *Sci Adv.* 2022; 8(20): eabn2627. DOI: 10.1126/sciadv.abn2627.

18. Литвинов Р.И., Пешкова А.Д. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение. Альманах клинической медицины. 2018; 46(7): 662–71. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.
19. Peshkova A.D., Malyasyov D.V., Bredikhin R.A., et al. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. TH Open. 2018; 2(1): 104–15. DOI: 10.1055/s-0038-1635572.
20. Minh G. Le, Peshkova A.D., Andrianova I.A., et al. Impaired contraction of blood clots is a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. Clin Sci. 2018; 132(2): 243–54. DOI: 10.1042/CS20171510.
21. Peshkova A.D., Safiullina S.I., Evtugina N.G., et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. Thromb Haemost. 2019; 119(12): 1994–2004. DOI: 10.1055/s-0039-1696972.
22. Miyazaki K., Koike Y., Kunishima S., et al. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. Hematology. 2015; 20(10): 587–92. DOI: 10.1179/1607845415Y.0000000021.

Информация об авторах

Сафиуллина Светлана Ильдаровна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»; гематолог медицинского центра «Айболит»,
e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-0140>

Евтюгина Наталья Геннадьевна, аспирант кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: natalja.evtugyna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-3691>

Хисматуллин Рафаэль Рафикович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: rafael.khismatullin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Кравцова Ольга Александровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: okravz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>

Хабирова Алина Ильшатовна, младший научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: alina.urussu.95@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-8832>

18. Litvinov R.I., Peshkova A.D. Contraction (retraction) of blood clots and thrombi: pathogenetic and clinical significance. Al'manah klinicheskoy meditsiny. 2018; 46(7): 662–71 (In Russian). DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.
19. Peshkova A.D., Malyasyov D.V., Bredikhin R.A., et al. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. TH Open. 2018; 2(1): 104–15. DOI: 10.1055/s-0038-1635572.
20. Minh G. Le, Peshkova A.D., Andrianova I. A., et al. Impaired contraction of blood clots is a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. Clin Sci. 2018; 132(2): 243–54. DOI: 10.1042/CS20171510.
21. Peshkova A.D., Safiullina S.I., Evtugina N.G., et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. Thromb Haemost. 2019; 119(12): 1994–2004. DOI: 10.1055/s-0039-1696972.
22. Miyazaki K., Koike Y., Kunishima S., et al. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. Hematology. 2015; 20(10): 587–92. DOI: 10.1179/1607845415Y.0000000021.

Information about the authors

Svetlana I. Safiullina*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan Federal University; hematologist, Medical Center “Aibolit”,
e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-0140>

Natalia G. Evtugina, Postgraduate student, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: natalja.evtugyna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-3691>

Rafael R. Khismatullin, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: rafael.khismatullin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Olga A. Kravtsova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: okravz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>

Alina I. Khabirova, junior researcher, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University
e-mail: alina.urussu.95@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-8832>

Андрианова Изабелла Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: izabella2d@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3973-3183>

Аминова Амина Галеевна, кандидат биологических наук, главный инженер проекта Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: daminova.ag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-4430>

Пешкова Алина Дмитриевна кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»,
e-mail: alinapeshkova26@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8790-1818>

Литвинов Рустем Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, старший исследователь Отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета,
e-mail: rustempa@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Izabella A. Andrianova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: izabella2d@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3973-3183>

Amina G. Aminova, Cand. Sci. (Biol.), Chief Project Engineer, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: daminova.ag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-4430>

Alina D. Peshkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University,
e-mail: alinapeshkova26@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8790-1818>

Rustem I. Litvinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Department of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine,
e-mail: rustempa@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

* Corresponding author

Received 21 May 2023

Accepted 18 Sep 2023



ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Гематология Трансфузиология

И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

Аккредитация

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

Контакты

Подробная информация и расписание на сайтах www.blood.ru (раздел «Образование/дополнительное образование») и edu.rosminzdrav.ru.
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: dpo@blood.ru

ISSN 0234-5730



9 770234 573007