

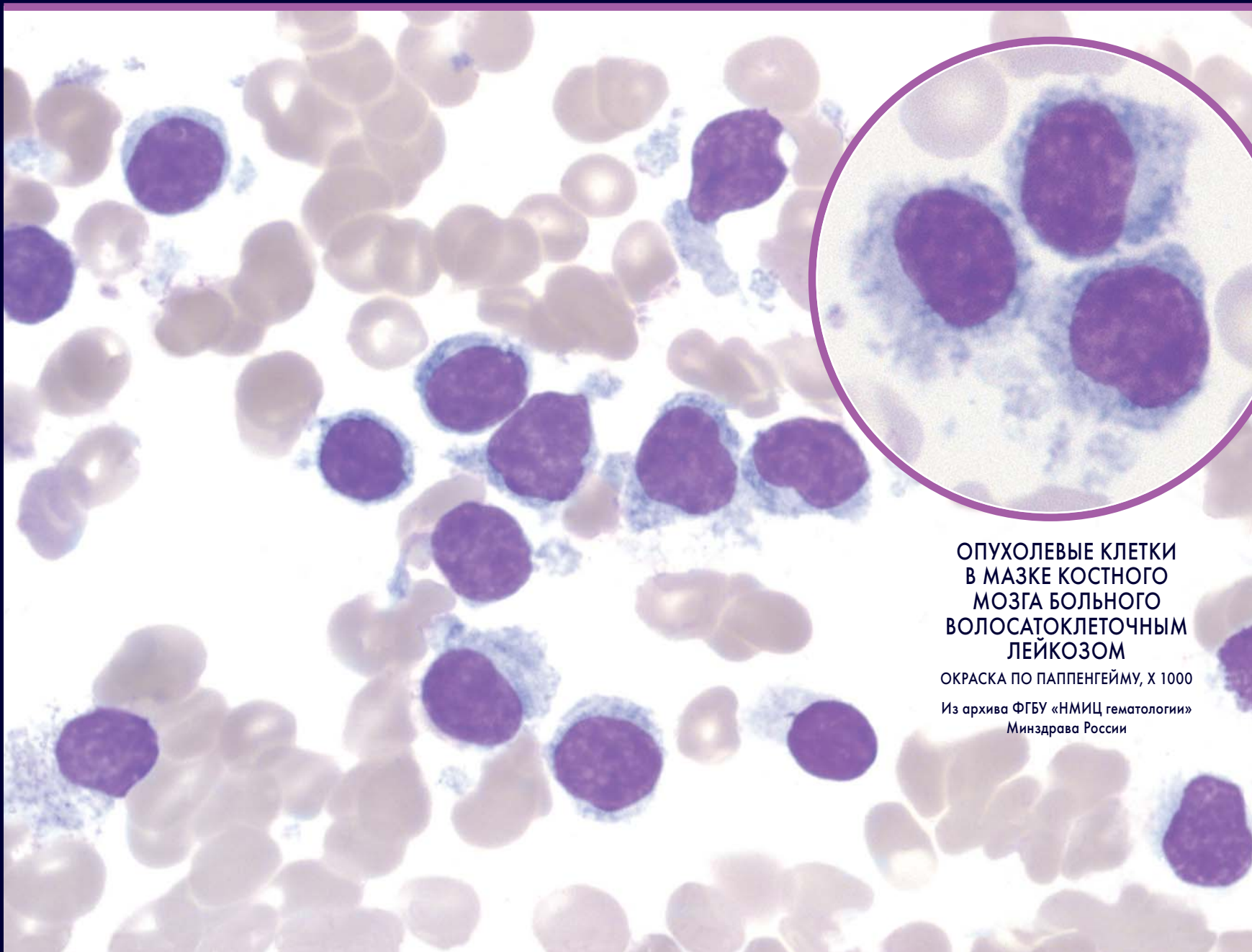
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

68.4. 2023

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ
В МАЗКЕ КОСТНОГО
МОЗГА БОЛЬНОГО
ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ
ЛЕЙКОЗОМ

ОКРАСКА ПО ПАППЕНГЕЙМУ, X 1000

Из архива ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России

Каждый специалист время от времени сталкивается с профессиональными научно-медицинскими вопросами, на которые он не может быстро найти ответы

Ваши вопросы — наши ответы!

Экспертная поддержка в области научно-медицинских вопросов

Сервис научно-медицинской информации для специалистов здравоохранения



Используя медицинский сервис **myMedInfo**, ООО «Такеда Фармасьютикалс» предоставит специалистам здравоохранения запрашиваемую информацию для повышения качества диагностики и лечения пациентов

Задать вопрос Вы можете:



Через форму на сайте: <http://mymed.info> или через QR-код



По телефону бесплатной горячей линии: 8 (800) 555 55 79



По электронной почте: Russia@takeda.com



Задать вопрос через QR-код

Какие вопросы можно задать через MyMedInfo?

Вопросы, касающиеся препаратов, выпускаемых ООО «Такеда Фармасьютикалс», и следующих тем:

- нежелательная реакция на препарат;
- данные об эффективности и безопасности препарата;
- научные исследования;
- программы раннего доступа к препарату;
- диагностические программы;
- пациентские сервисы;
- доступность препарата в интересующем регионе;
- статус регистрации препарата и другие научно-медицинские вопросы, связанные с деятельностью компании.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

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.

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.

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: 30.12.2023

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

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

Объединенный каталог
«Пресса России»: индекс 41284

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

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2023. Т. 68. №4, 425–000

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

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 license.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Паровичникова Елена Николаевна

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии парпротеинемических 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-Лондон, США)

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

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

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

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

IF (RISC) — 1,481

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

FOUNDERS

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

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

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

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

Phone: +7(495) 921-22-04
E-mail: hr@hjournal.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: 30.12.2023

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.4, 425–000

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Elena N. Parovichnikova

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

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

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

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

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинальные статьи

432–442

Волкова А.С., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Юлдашева С.А., Гордеева З.С., Сабанцев С.Л., Алексерова Г.А., Осипова И.В., Варфоломеева С.Р.
Протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003»: результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей в рамках сравнительного многоцентрового клинического исследования

443–455

Шутова А.Д., Калинина И.И., Сунцова Е.В., Райкина Е.В., Галстян Г.М., Сметанина Н.С., Масчан А.А.
Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у детей

456–471

Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Джулакян У.Л., Швец Д.А., Цыба Н.Н., Паровичникова Е.Н.
Кадровое обеспечение гематологической службы Российской Федерации

472–484

Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю., Быкова А.В., Немченко И.С., Лазарева О.В., Туркина А.Г.
Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России

485–497

Чумак А.А., Беякова В.В., Майорова О.А., Дрозд Т.С., Данилец В.В., Ганцова Е.А., Еремина И.З.
Комплексное исследование случая редкого резус фенотипа

498–510

Субботина Т.Н., Шалева А.А., Ходос Г.А., Орешкова Н.В., Михалев М.А., Васильев Е.В., Дзирквелишвили Г.О., Дунаева Е.А., Миронов К.О.
Анализ мутаций в генах EPOR, VHL, EPAS1 и EGLN1, ассоциированных с семейными эритроцитозами ECT1-4, среди JAK2- и CALR-негативных больных с эритроцитозами неясной этиологии

Клинические наблюдения

511–519

Шутов С.А., Данишян К.И., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Сальников В.Э., Глебова А.И.
Применение ингибитора фактора роста для лечения рецидивирующего кровотечения при болезни Виллебранда

520–529

Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Гурьянова М.А., Грибанова Е.О., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.
Применение ингибитора MEK-киназы для лечения волосатоклеточного лейкоза

Original articles

Volkova A.S., Valiev T.T., Batmanova N.A., Yuldasheva S.A., Gordeeva Z.S., Sabantsev S.L., Alekseeva G.A., Osipova I.V., Varfolomeeva S.R.

ALCL Protocol of the DOIG Research Institute 2003: results of treatment of anaplastic large cell lymphoma in children in a comparative multicenter clinical trial

Shutova A.D., Kalinina I.I., Suntsova E.V., Raikina E.V., Galstyan G.M., Smetanina N.S., Maschan A.A.

Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children

Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Julhakyan H.L., Shvets D.A., Tsyba N.N., Parovichnikova E.N.

Staffing of the hematology service of the Russian Federation

Shukhov O.A., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Bykova A.V., Nemchenko I.S., Lazareva O.V., Turkina A.G.

Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia

Chumak A.A., Belyakova V.V., Maiorova O.A., Drozd T.S., Daniletz V.V., Gantsova E.A., Eremina I.Z.

A comprehensive study of rare rhesus phenotype case

Subbotina T.N., Shalyova A.A., Khodos G.A., Oreshkova N.V., Mikhalev M.A., Vasiliev E.V., Dzirkvelishvili G.O., Dunaeva E.A., Mironov K.O.

Analysis of mutations in EPOR, VHL, EPAS1 and EGLN1 genes associated with the familial erythrocytosis ECT1-4 among JAK2- and CALR-negative patients with the erythrocytosis of unclear etiology

Case Reports

Shutov S.A., Danishyan K.I., Zozulya N.I., Novikov V.A., Salnikov V.E., Glebova A.I.

The use of a growth factor inhibitor in the treatment of recurrent bleeding in von Willebrand disease

Al-Radi L.S., Smirnova S.Yu., Moiseeva T.N., Yakutik I.A., Sudarikov A.B., Guryanova M.A., Gribanova E.O., Dvirnyk E.N., Kovrigina A.M.

MEK-kinase inhibitor as a treatment option for hairy cell leukemia

Рекомендации

530–555

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К., Данишян К.И., Галстян Г.М.

Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Письмо редактору

556

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

Некролог

557–558

Памяти Александра Васильевича Пивника

Guidelines

Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K., Danishyan K.I., Galstyan G.M.

Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic thrombocytopenic purpura

Letter to editor

Authors' comments on the article: «Comparative study of the quality of screening of donated blood for the presence of molecular markers of viral infections» by Misko O.N., Tikhomirov D.S., Soldatova T.A., Aguralieva R.M., Kudinova E.V., Makedonskaya O.G., Vorobyova K.V., Bochkova G.D., Zubareva L.M., Salimov E.L., Moor J.V., Abakarov R.R., Gulyaeva A.A., Tupoleva T.A., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N. Published in Russian journal of hematology and transfusiology. 2023;68(2):202–218. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-202-218>

Obituary

In memory of Alexander V. Pivnik

ПРОТОКОЛ «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ В РАМКАХ СРАВНИТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Волкова А.С.¹, Валиев Т.Т.^{1,*}, Батманова Н.А.¹, Юлдашева С.А.², Гордеева З.С.³, Сабанцев С.Л.³, Алексерова Г.А.⁴, Осипова И.В.⁵, Варфоломеева С.Р.¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, 283045, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

³ ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой», 424004, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия

⁴ Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, AZ1012, Баку, Республика Азербайджан

⁵ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420138, Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) характеризуется клинической, морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью. В терапии применяют как интенсивные блоковые схемы, так и программы, аналогичные используемым в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). С учетом прогностически неблагоприятного влияния экспрессии Т-клеточных маркеров клетками опухоли был разработан протокол «АККЛ НИИ ДООИГ 2003», учитывающий не только группы риска, но и иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата.

Цель: оценить эффективность лечения детей, больных АККЛ, по протоколу «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» и сравнить ее с результатами лечения по протоколу «NHL-BFM 95».

Материалы и методы. В исследование включены 100 больных с впервые установленным диагнозом АККЛ, получивших лечение с 2000 по 2023 гг. в пяти федеральных и региональных детских онкогематологических учреждениях. В зависимости от проводимого протокола лечения больные были разделены на 2 группы: I группа — 48 больных, получавших лечение по протоколу «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»; II группа включала 52 больных, получавших лечение по протоколу «NHL-BFM 95». Основу протокола «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» составили высокоинтенсивные блоковые режимы, аналогичные таковым, используемым в лечении Т-линейного ОЛЛ группы высокого риска. Проводили сравнительную оценку общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных в зависимости от терапевтического протокола с использованием программы SPSS 21.0.

Результаты. Десятилетняя ОВ у больных I группы составила $95,3 \pm 3,3$ %, II группы — $82,0 \pm 5,4$ % ($p = 0,037$). 10-летняя БСВ у больных I группы была $95,3 \pm 3,3$ %, II группы — $68,6 \pm 6,5$ % ($p = 0,001$). Десятилетняя БРВ у больных I группы составила $97,3 \pm 2,7$ %, тогда как II группы — $74,4 \pm 6,4$ % ($p = 0,003$).

Заключение. Дифференцированный иммуноориентированный подход к терапии АККЛ с помощью программы «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» позволил достичь более высоких показателей выживаемости больных по сравнению со стандартным протоколом лечения.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, иммунофенотип, Т-клеточные маркеры, химиотерапия, дети, подростки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Юлдашева С.А., Гордеева З.С., Сабанцев С.Л., Алексерова Г.А., Осипова И.В., Варфоломеева С.Р. Протокол «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»: результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей в рамках сравнительного многоцентрового клинического исследования. Гематология и трансфузиология. 2023;68(4):432–442. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-432-442>

ALCL PROTOCOL OF THE DOIG RESEARCH INSTITUTE 2003: RESULTS OF TREATMENT OF ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA IN CHILDREN IN A COMPARATIVE MULTICENTER CLINICAL TRIAL

Volkova A.S.¹, Valiev T.T.^{1*}, Batmanova N.A.¹, Yuldasheva S.A.², Gordeeva Z.S.³, Sabantsev S.L.³, Alekseeva G.A.⁴, Osipova I.V.⁵, Varfolomeeva S.R.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation

² Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusk of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, 283045, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, 424004, Ioshkar-Ola, Mari El Republic, Russian Federation

⁴ National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, AZ1012, Baku, Republic of Azerbaijan

⁵ Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420138, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is characterized by clinical, morphological and immunohistochemical heterogeneity. Both intensive block regimens and programs similar to those used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are used in therapy. Taking into account the prognostically unfavorable effect of the expression of T-cell markers by tumor cells, a protocol ALCL NII DOIG 2003 was developed, which takes into account not only risk groups, but also immunophenotypic features of the tumor substrate.

Aim. To evaluate the treatment effectiveness of children with ALCL according to the protocol ALCL NII DOIG 2003 in comparison with the standard protocol NHL-BFM 95.

Materials and methods. The study included 100 patients with newly diagnosed ALCL who received treatment from 2000 to 2023 in 5 federal and regional pediatric oncohematology departments. The patients were divided into 2 groups depending on the protocol of therapy: I group — 48 patients treated with protocol ALCL NII DOIG 2003; II group — 52 patients treated according to the NHL-BFM 95 protocol. The basis of the protocol ALCL NII DOIG 2003 was made up of high-intensity block regimens similar to those used in the treatment of high-risk T-precursor ALL. A comparative assessment of the overall, event-free and relapse-free survival of patients was carried out depending on the therapeutic protocol using the SPSS 21.0 program.

Results. The 10-year overall survival rate in patients from I group was $95.3 \pm 3.3\%$, II group — $82.0 \pm 5.4\%$ ($p = 0.037$). 10-year event-free survival in I group was $95.3 \pm 3.3\%$, II — $68.6 \pm 6.5\%$ ($p = 0.001$). 10-year relapse-free survival in I group of patients was $97.3 \pm 2.7\%$, while in the II group — $74.4 \pm 6.4\%$ ($p = 0.003$).

Conclusion. The obtained results indicate the high efficiency of a differentiated, immuno-oriented approach to the treatment of ALCL with the ALCL NII DOIG 2003 protocol, making it possible to achieve significantly higher survival rates of patients compared to the standard treatment protocol.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, immunophenotype, T-cell markers, chemotherapy, children, adolescents

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T., Batmanova N.A., Yuldasheva S.A., Gordeeva Z.S., Sabantsev S.L., Alekseeva G.A., Osipova I.V., Varfolomeeva S.R. ALCL Protocol of the DOIG Research Institute 2003: results of treatment of anaplastic large cell lymphoma in children in a comparative multicenter clinical trial. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):432–442 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-432-442>

Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) в структуре заболеваемости детей и подростков неходжкинскими лимфомами (НХЛ) составляет до 15 %, занимая третье место по частоте встречаемости. Среди взрослой популяции больных НХЛ АККЛ диагностируют еще реже — до 3 %. Медиана возраста составляет 11–12 лет, мальчики болеют в 3–5 раз чаще [1, 2].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [3] выделяют ALK-позитивную, ALK-негативную, первичную кожную АККЛ и АККЛ, ассоциированную с имплантом молочной железы. В педиатрической практике более 95 % случаев АККЛ представлены ALK-позитивным вариантом. ALK-негативная АККЛ встречается в основном у больных старше 40 лет и включает варианты с перестройкой гена *DUSP22*, *TP63*, а также вариант без выявленных генетических аномалий [3, 4].

АККЛ характеризуется морфологической гетерогенностью. Выделяют 5 основных гистологических подтипов: классический (common), мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный, ходжкиноподобный, композитный (смешанный). В 60–70 % случаев встречается классический подтип АККЛ, мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный — в 10 % случаев каждый, ходжкиноподобный гистологический подтип — в 3 % случаев. Редкие (до 1 %) гистологические подтипы включают гипоклеточный и саркоматоидный. В 15 % случаев при анализе гистологических особенностей АККЛ можно отметить присутствие характеристик, свойственных нескольким подтипам — композитный (смешанный) подтип АККЛ [3, 5].

Иммуногистохимические особенности АККЛ представлены экспрессией CD30, которая определяется в 100 % случаев. Выявление этого антигена неспецифично для АККЛ — его экспрессия встречается и при других заболеваниях, в том числе лимфоме Ходжкина.

АККЛ характеризуется специфической хромосомной транслокацией *t(2;5)(p23;q35)*, которая образуется в результате слияния генов *ALK* (2-я хромосома) и *NPM* (5-я хромосома). Описано образование транскрипта и с другими генами-партнерами: *TPM3* (15 %), *AT1C* (1 %), *TFG* (1 %), а также менее чем в 1 % случаев с генами *CLTC*, *TPM4*, *MYH 9* и *TRAF-1*. Образование химерного транскрипта с участием гена *ALK* не только реализует его тирозинкиназную активность, но и приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей — RAS/MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt, PLC (фосфолипаза C)-γ [5–8].

В 90–95 % случаев определяется экспрессия белка ALK при АККЛ, что коррелирует с наличием хромосомных перестроек с участием этого гена. Поскольку ALK-позитивная и ALK-негативная АККЛ морфо-

логически идентичны, важно проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии белка ALK. Экспрессия ALK высокочувствительна для АККЛ, но неспецифична — описаны случаи ALK-позитивных случаев рака легкого и других солидных опухолей, ALK-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы [6–9].

Экспрессия Т-клеточных маркеров носит переменный характер. Согласно данным Т. Muzzafer и соавт. [9], CD2 выявляется в 67 %; CD7 — в 60 %; CD3 — в 45 %; CD4 — в 33 %; CD5 — в 14 % и CD8 — в 14 % случаев. У 20 % больных АККЛ характеризуется «нулевым» иммунофенотипом (когда Т-клеточные антигены не определяются на клетках опухоли), однако практически всегда выявляется клональная перестройка генов цепей Т-клеточного рецептора, что подтверждает Т-линейное происхождение АККЛ [9, 10].

Установлено негативное влияние экспрессии Т-клеточных маркеров на прогноз заболевания. В 2013 г. D. Abramov и соавт. [11] сообщили о более низких показателях выживаемости у больных с CD8+ АККЛ: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у больных без экспрессии CD8 составила 68 ± 5 %, у больных CD8+ 25 ± 10 %; $p < 0,001$, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 84 и 55 % соответственно.

Кроме того, прогностически неблагоприятное влияние экспрессии CD3 на выживаемость больных было показано в работе L. Mussolin и соавт. [12]: у больных с CD3+ АККЛ 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 56 %, у больных с CD3- АККЛ — 74 %.

Клинические проявления АККЛ у детей переменны. На момент диагностики отмечены, как правило, распространенные (III–IV) стадии заболевания, вовлечение лимфатических узлов и различных экстранодальных зон (кожа, мягкие ткани, печень, кости, костный мозг, крайне редко — ЦНС). В большинстве случаев у больных в дебюте заболевания выявляются стойкая лимфаденопатия и В-симптомы, в редких случаях лимфаденопатия может носить непостоянный характер, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, описаны случаи клинических проявлений заболевания по типу острого лейкоза с поражением костного мозга у больных мелкоклеточным вариантом АККЛ [13, 14].

За последние 30 лет подходы к лечению АККЛ менялись. Например, группой BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) использовались короткие интенсивные режимы, аналогичные программам лечения НХЛ из зрелых В-клеток. В основе таких режимов лежит преимущественное применение алкилирующих агентов с минимальным использованием препаратов антрациклинового ряда [15].

Впервые в отдельную терапевтическую группу больные АККЛ были выделены в протоколе «NHL-BFM 90», в котором, в зависимости от распространенности опухолевого процесса, больным проводили 3 или 6 курсов химиотерапии (ХТ). Выполняли следующую стратификацию на группы риска: в группу К1 были включены больные с I, II стадиями заболевания и полностью резецированной опухолью, в группу К2 — больные с II, III стадиями заболевания и неполностью резецированной опухолью, в группу К3 — больные с IV стадией заболевания или множественным поражением костей. Основные отличия от ранее использовавшихся в терапии АККЛ программ лечения заключались в замене преднизолона на дексаметазон и включении в блокные схемы ифосфамида. Существенным достижением программного лечения АККЛ стало применение метотрексата в высоких дозах ($1000\text{--}5000\text{ мг/м}^2$) в виде 24-часовой инфузии, а также эффективная профилактика поражения ЦНС за счет интратекального введения метотрексата, цитарабина и преднизолона. Небольшая длительность лечения (2 мес.) больных с I стадией или стадией II с полной резекцией опухоли, 5 месяцев — при распространенной форме АККЛ; низкие кумулятивные дозы основных химиопрепаратов — $3,4\text{ г/м}^2$ для циклофосфамида, 12 г/м^2 для ифосфамида, 150 мг/м^2 для антрациклинов и $1,3\text{ г/м}^2$ для этопозида — определили дальнейшее регулярное применение этой программы в терапии АККЛ. При этом показатели 5-летней БСВ были сравнимы с ранее полученными при использовании протоколов «NHL-BFM 83/86» и составили 100 % для группы К1, 73 % — К2 и 79 % для группы К3 [15].

Одним из наиболее крупных международных исследований, в которое вошли 175 центров из 12 стран, стал протокол «ALCL99» [16]. Схема лечения была основана на программе «NHL-BFM 90» с рандомизацией на ветви А (с введением метотрексата из расчета 1000 мг/м^2 в течение 24 часов и интратекальным введением метотрексата, цитарабина, преднизолона) и В (с введением метотрексата 3000 мг/м^2 в течение 3 часов без использования интратекальной ХТ). Кроме того, для больных высокой группы риска (с вовлечением средостения, кожи, внутренних органов) была предусмотрена рандомизация на ветви (AV/BV) в зависимости от включения в блоки винбластин из расчета 6 мг/м^2 . У больных с I стадией заболевания и полностью резецированной опухолью объем лечения предусматривал 3 блока ХТ. В этой группе больных была получена 2-летняя БСВ, равная 100 %, тогда как среди больных из группы высокого риска результаты были хуже: 2-летняя БСВ составила 71 %. При включении в протокол терапии винбластин количество событий в первый год после окончания лечения было значительно меньше: 1-летняя БСВ была 90,9 %, тогда как в группе больных, не получавших винбластин,

этот показатель оказался 73,8 %. Тем не менее 2-летняя БСВ для этих двух групп практически не различалась — 72,5 и 70,1 % соответственно [16].

Исследовательские группы CCG (Children's Cancer Group, Группа по изучению злокачественных опухолей у детей), POG (Pediatric Oncology Group, Педиатрическая онкологическая группа) и COG (Children's Oncology Group, Детская онкологическая группа), напротив, использовали пролонгированные, ориентированные для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) программы лечения. Данные протоколы включали антрациклины в более высоких кумулятивных дозах, тогда как дозы алкилирующих агентов были минимальными. Группой POG опубликованы результаты лечения распространенных (III–IV) стадий АККЛ по ОЛЛ-ориентированной программе длительностью 12 месяцев: после этапа индукции (преднизолон, винкристин, доксорубин) проводили рандомизацию больных на 2 ветви. В одной ветви больные получали терапию с использованием доксорубина, винкрестина, преднизолона, интратекальное введение метотрексата в возрастной дозировке (режим АРО); в другой — АРО в альтернирующем режиме с метотрексатом 1000 мг/м^2 (длительность введения 24 ч) и цитарабином, интратекальным введением метотрексата в возрастной дозировке. Длительность и объем терапии были одинаковыми вне зависимости от стадии и группы риска. 4-летняя БСВ и ОВ составили 71,8 и 88,1 % соответственно для всех больных без статистически значимых различий между группами [17].

В исследовании «ANHL0131», проведенном группой COG, основу лечебной программы составил пролонгированный протокол, включавший этап индукции (преднизолон, винкристин, доксорубин — режим АРО) с интратекальным введением метотрексата в возрастных дозировках. После завершения этапа индукции проводили рандомизацию больных на 2 группы: в первой больным проводились 15 циклов ХТ в режиме «АРО + 6-меркаптопурин» (1–5-й циклы), с 6-го по 15-й цикл использовали аналогичную схему с заменой доксорубина на метотрексат 60 мг/м^2 ; во второй группе в схеме лечения винкристин был заменен на 3 еженедельных введения винбластина в дозе 6 мг/м^2 . Кумулятивная доза доксорубина составила 300 мг/м^2 , алкилирующие агенты не были включены в протокол лечения. Полученные результаты выживаемости для каждой из групп были сопоставимы: 3-летняя БСВ и ОВ в первой группе составили 74 и 84 %, во второй — 79 и 86 % соответственно. Оценивая токсичность проводимого лечения, авторы отметили удовлетворительную переносимость каждого из режимов, тем не менее у больных из второй группы гематологическая токсичность была более выражена: кумулятивный риск развития нейтропении в группе больных, получавших винбластин, составил 84 %, что более чем

в 2 раза превысило аналогичный показатель в первой группе. В связи с выраженной гематологической токсичностью проводилась редукция дозы винбластина: медиана дозы составила 4 мг/м² [18].

Таким образом, не установлено преимуществ ни одной из стратегий лечения АККЛ. Несмотря на достигнутые относительно удовлетворительные показатели ОВ и БСВ, вне зависимости от используемой программы терапии, рецидив заболевания развивается у 25–30 % больных в первый год после окончания лечения.

В исследовании «ANHL12P1», проведенном группой COG в период с 2013 по 2017 г., были оценены эффективность и переносимость брентуксимаба ведотина и кризотиниба в рамках первой линии терапии АККЛ. Брентуксимаб ведотин — конъюгат моноклонального антитела к антигену CD30 и антимитотического агента — монометил ауристатина Е. Ранее было описано его применение у педиатрических больных с рефрактерным течением АККЛ / рецидивами заболевания. F. Locatelli и соавт. [19] описали применение брентуксимаба ведотина в монорежиме у 17 больных с рефрактерной или рецидивной формой АККЛ. Общая частота ответа на терапию составила 53 %: полный ответ был отмечен в 41 %, частичный — в 12 % случаев.

В исследовании «ANHL12P1» брентуксимаб ведотин был впервые использован в лечении АККЛ в составе первой линии терапии. Схема лечения включала проведение предфазы и 6 курсов ХТ (по схеме, аналогичной программе «ALCL99») с введением брентуксимаба ведотина на +1 сутки. Расчетная доза составила 1,8 мг/кг (максимум 180 мг) с возможностью редукции в случае развития токсичности. У 14 из 68 больных был выявлен рецидив. В 79 % случаев рецидив был диагностирован в течение 10 мес. от начала лечения. 2-летняя БСВ составила 79,1 %, 2-летняя ОВ — 97,0 % [20]. Во второй ветви протокола «ANHL12P1» у 66 больных с распространенными стадиями АККЛ в рамках первой линии терапии был использован ингибитор ALK I поколения кризотиниб (в составе блоков ХТ). 2-летняя БСВ была 76,8 %, 2-летняя ОВ — 95,2 %. У 15 больных развился рецидив (с медианой 7,4 мес. от момента установления диагноза) [21].

Попытки интенсификации терапии первой линии у больных АККЛ за счет включения трансплантации аутологичных/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток не показали преимуществ в выживаемости, поэтому современные протоколы терапии АККЛ у детей не включают трансплантационные опции и ориентированы на противоопухолевые эффекты цитостатических и таргетных препаратов.

В связи с доказанным прогностически неблагоприятным значением экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ был разработан протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», который учитывал не только прогности-

ческую группу риска, но и иммунофенотипические характеристики опухолевого субстрата.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечения детей, больных АККЛ, по протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и сравнение ее с результатами лечения по протоколу «NHL-BFM 95».

Материалы и методы

С 2000 по 2023 г. в многоцентровое ретроспективно-проспективное исследование включены 100 больных с впервые установленным диагнозом АККЛ, получавших терапию в условиях отделений онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов № 1 и 2) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, городских и региональных детских клиник г. Казани, Йошкар-Олы, Донецка, Баку (Азербайджан). 52 больных получали лечение согласно протоколу «NHL-BFM 95», а 48 больных — протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003».

Показатели ОВ, БСВ, безрецидивной выживаемости (БРВ) рассчитывались на 01.09.2023 г.

Диагноз АККЛ был установлен на основании данных гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического методов исследования в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения [3]. Стадирование больных проводили согласно S. Murphy [22], определение группы риска — в соответствии с критериями группы BFM [23]. Были выделены следующие группы риска: стандартная, к которой относили больных с полностью резецированной опухолью и I–II стадиями заболевания; средняя — больных с нерезецированной опухолью и I–III стадиями заболевания; высокая группа риска — больных с множественными поражениями кожи, костей и легких и/или IV стадией заболевания.

Программа лечения. На первом этапе больным из средней и высокой групп риска проводили циторедуктивную фазу: циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно за 1 ч 1–2-й дни; дексаметазон 5 мг/м² 1–2-й дни, 10 мг/м² 3–5-й дни, интратекальное введение метотрексата, цитарабина, преднизолона в 1-й день в возрастных дозировках (табл. 1). Больным группы стандартного риска циторедуктивную фазу не проводили.

При выявлении Т-клеточных маркеров на опухолевых клетках лечение включало высокоинтенсивные блоки, аналогичные таковым, используемым на этапе консолидации в терапии ОЛЛ группы высокого риска. В случае отсутствия экспрессии Т-клеточных маркеров проводили стандартную блокковую терапию, аналогичную протоколу «NHL-BFM 95». После завершения блоков больные получали винбластин 6 мг/м² (максимальная разовая доза 10 мг) 1 раз в 3 недели в течение 6 месяцев.

Таблица 1. Дозы химиопрепаратов при интратекальном введении в зависимости от возраста больного
Table 1. Doses of chemotherapy drugs with intrathecal administration depending on the age of the patient

Возраст Age	Метотрексат Methotrexate	Цитарабин Cytarabine	Преднизолон Prednisone
Дети в возрасте до 1 года Children under the age of 1 year	6 мг / mg	16 мг / mg	4 мг / mg
От 1 до 2 лет From 1 to 2 years	8 мг / mg	20 мг / mg	6 мг / mg
От 2 до 3 лет From 2 to 3 years	10 мг / mg	26 мг / mg	8 мг / mg
3 года и старше 3 years and older	12 мг / mg	30 мг / mg	10 мг / mg

Программа лечения для больных с АККЛ и отсутствием Т-клеточных маркеров

Программа лечения детей I группы риска состояла из 3 блоков (чередование Ia-Ib-Ia), проводимых с интервалом 2 недели. Больные II группы риска получали 6 блоков ХТ (Ia-Ib-Ia-Ib-Ia-Ib), проводимых с интервалом 2 недели.

Блок Ia:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (400 мг/м² внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида), 1–5-й дни;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 4–5 дни, 2 введения с интервалом 24 ч;

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа, 4–5-й дни, 4 введения с интервалом 12 ч;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолиат кальция) 15 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Блок Ib:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (70 мг/м² внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида), 1–5-й день;

Доксорубицин 25 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа, 4–5-й дни, 2 введения с интервалом 24 часа;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолиат кальция) 15 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения детей с АККЛ III группы риска включала аналогичные указанным выше блоки с уве-

личением дозы метотрексата до 5000 мг/м² (внутривенно капельно в течение 24 часов, лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42 ч от начала введения метотрексата и в дозе 15 мг/м² внутривенно через 48 и 52 ч от начала введения метотрексата), а также 2 блока с использованием цитарабина в высоких дозах (3а-3б-3с-3а-3б-3с) по следующей схеме:

Блок 3с:

Дексаметазон 20 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 1–2-й дни, 4 введения с интервалом 12 часов;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 3–5-й дни, 5 введений с интервалом 12 часов;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения больных с экспрессией Т-клеточных маркеров отличалась использованием в составе блоков цитарабина в высоких дозах (2000 мг/м²), а также включением в каждый блок L-аспарагиназы из расчета 10 000 МЕ/м², в случае непереносимости — пегилированной формы препарата из расчета 1000 МЕ/м², у больных с площадью поверхности тела менее 0,6 м² — из расчета 82,5 МЕ/кг).

Программа лечения детей I группы риска состояла из 3 блоков (чередование Ia, Ib, Ia), проводимых с интервалом 2 недели. Больные II группы риска получали 6 блоков ХТ (Ia-Ib-Ia-Ib-Ia-Ib), проводимых с интервалом 2 недели.

Блок Ia:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, в 1-й и 6-й дни (максимальная разовая доза 10 мг);

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолиат кальция) 15 мг/м² внутривенно струйно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (70 мг/м² внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида),

2–4-й день, всего 5 введений с интервалом 12 часов. Первое введение через 12 ч от окончания инфузии метотрексата;

Цитарабин 2000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 5-й день, всего 2 введения с интервалом 12 часов;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Блок I6:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно в 1 и 6 дни (максимальная разовая доза 10 мг);

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (300 мг/м² внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида), 2–4-й день, всего 5 введений с интервалом 12 часов. Первое введение через 12 часов от окончания инфузии метотрексата;

Даунорубин 30 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 ч, 5-й день;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м² внутривенно струйно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения детей III группы риска включала аналогичные указанным выше блоки с увеличением дозы метотрексата до 5000 мг/м² (внутривенно капельно в течение 24 часов, лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42 часа от начала введения метотрексата и в дозе 15 мг/м² внутривенно через 48 и 52 часа от начала введения метотрексата), а также 2 блока с использованием цитарабина в высоких дозах (IIIa-IIIб-IIIс-IIIа-IIIб-IIIс) по следующей схеме:

Блок IIIс:

Дексаметазон 20 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 1–2-й дни, 4 введения с интервалом 12 часов;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 3–5-й дни, 5 введений с интервалом 12 часов;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Протокол «АККЛ НИИ ДООГ 2003» не предполагал проведение трансплантации аутологических/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые диагностированной АККЛ.

Общая схема протокола представлена на рисунке 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили путем построения таблиц сопряженности по критерию Пирсона. Оценку выживаемости выполняли

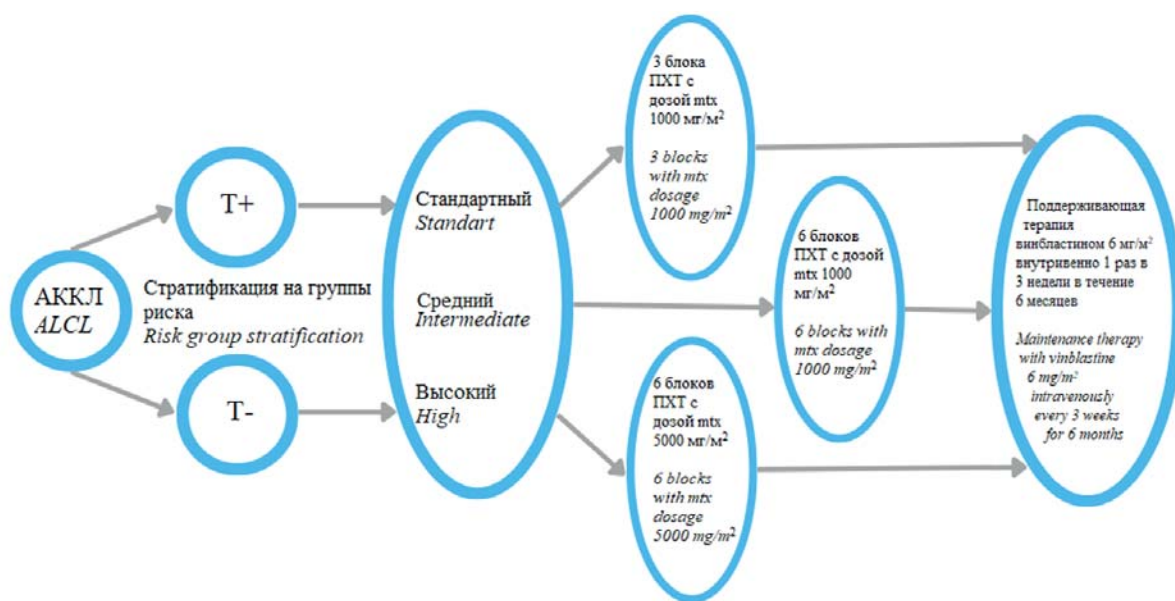


Рисунок 1. Общая схема протокола «АККЛ НИИ ДООГ 2003»

Примечание: при обнаружении Т-клеточных маркеров больные получают лечение с включением блоковых режимов, аналогичных таковым, применяемым у больных ОЛЛ группы высокого риска. При отсутствии экспрессии Т-клеточных маркеров блоковая терапия была аналогична таковой, используемой в протоколе «NHL-BFM 95».

Figure 1. Scheme of protocol ALCL NII DOIG 2003

Note: in case of detection T-cell markers, patients receive treatment with the inclusion of block modes similar to those used in high-risk ALL patients. If expression of T-cell markers was not confirmed, block therapy was similar to that used in the NHL-BFM 95 protocol.

с помощью построения кривых выживаемости по методу Каплана — Майера. При построении кривой ОБ продолжительность жизни рассчитывали от момента начала лечения до смерти больного или последней даты контакта с ним, БРВ — от момента достижения ремиссии до констатации рецидива, БСВ — от начала лечения до момента наступления события (прогрессирование, рецидив, смерть по любой причине, в том числе на этапе индукции). Сравнение кривых выживаемости между группами проводили с использованием лог-рангового теста. Разницу между кривыми считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических характеристик больных в зависимости от используемого протокола лечения оказалось, что по возрасту, полу, стадиям, больные были сопоставимы (табл. 2).

Десятилетняя ОБ больных, получавших лечение согласно протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», состави-

ла $95,3 \pm 3,3 \%$, согласно протоколу «NHL-BFM 95» — $82,0 \pm 5,4 \%$ ($p = 0,037$) (рис. 2).

Десятилетняя БСВ у больных, получавших лечение по протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», оказалась выше, чем в группе больных, терапию которым проводили по протоколу «NHL-BFM 95», — $95,3 \pm 3,3$ и $68,6 \pm 6,5 \%$ ($p = 0,001$) соответственно (рис. 3).

Десятилетняя БРВ больных АККЛ, получавших лечение согласно протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», составила $97,3 \pm 2,7 \%$, по протоколу «NHL-BFM 95» — $74,4 \pm 6,4 \%$ ($p = 0,003$) (рис. 4).

Структура событий ($n = 2$), выявленных у больных, получавших лечение по дифференцированному, иммунооориентированному протоколу, представлена 1 (2,1 %) рефрактерным течением заболевания и 1 (2,1 %) рецидивом. Использование ХТ второй и последующих линий не привело к достижению ремиссии. Оба больных умерли. В обоих случаях на поверхности опухолевых клеток была подтверждена экспрессия Т-клеточных маркеров. Частота рецидивов оказалась

Таблица 2. Сравнительные характеристики больных АККЛ в зависимости от протокола лечения

Table 2. Comparative characteristics of patients with ALCL depending on the treatment protocol

Признак Parameter	Протокол / Protocol	
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003 ALCL NII DOIG 2003
Число больных / Number of patients	52	48
Возраст (медиана) / Age (median)	11	11
Мальчики : девочки / Boys: girls	1.6 : 1	1.36 : 1
I стадия / Stage I	0	3 (6.2 %)
II стадия / Stage II	8 (15.3 %)	10 (20.8 %)
III стадия / Stage III	26 (50 %)	22 (45.8 %)
IV стадия / Stage IV	18 (34 %)	13 (27 %)

Примечание: анализируемые группы больных сопоставимы по числу, возрасту, полу, стадиям АККЛ.

Note: the analyzed groups of patients are comparable in number, age, gender, stages of ALCL.

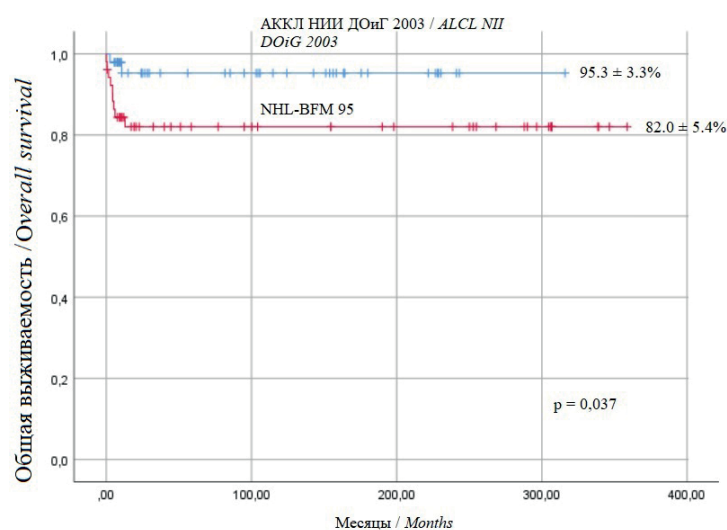


Рисунок 2. ОБ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и «NHL-BFM 95»

Figure 2. Overall survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

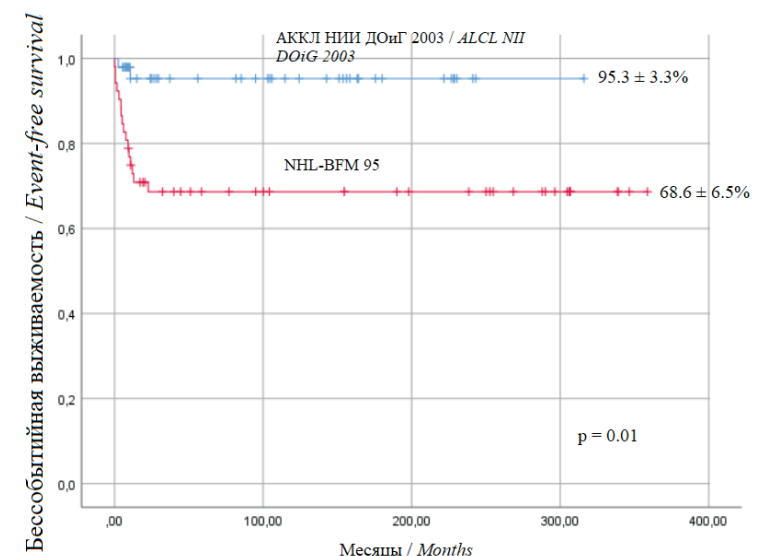


Рисунок 3. БСВ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и «NHL-BFM 95»

Figure 3. Event-free survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

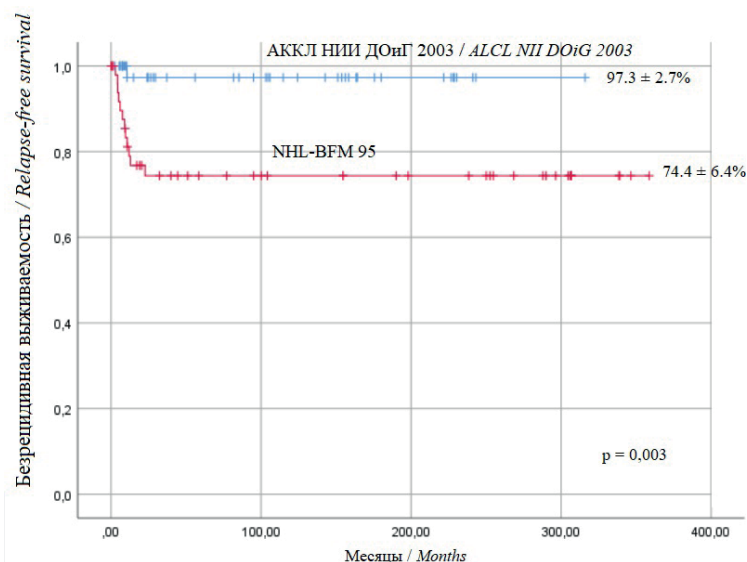


Рисунок 4. БРВ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и NHL-BFM 95

Figure 4. Relapse-free survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

существенно выше при лечении больных по протоколу «NHL-BFM 95» — 12 (23,1 %), тогда как при проведении терапии в соответствии с протоколом «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» — 1 (2,1 %) ($p < 0,05$).

Обсуждение

АККЛ является высокоагрессивным вариантом НХЛ, составляющим от 10 до 15 % среди всех НХЛ у детей. АККЛ характеризуется клинической, морфологической и иммунологической гетерогенностью, вариабельной экспрессией Т-клеточных маркеров [1, 2, 10]. Исследовательскими группами во главе с Т. Muzzafar [9] и соавт., Д. Abramov и соавт. [11], было подтверждено прогностически неблагоприятное значение экспрессии CD8, CD3 клетками опухоли.

Литература / References

1. Kaseb H., Mukkamalla S.K.R., Rajasurya V. Anaplastic Large Cell Lymphoma. [Updated 2023 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537150>
2. Zhang X.R., Chien P.N., Nam S.Y., Heo C.Y. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(7): 1650. DOI: 10.3390/cancers14071650.
3. 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(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
4. Sibon D., Fournier M., Brière J., et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. 2012; 30(32): 3939–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.2345.
5. Montes-Mojarro I.A., Steinhilber J., Bonzheim I., et al. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel)*. 2018; 10(4): 107. DOI: 10.3390/cancers10040107.

Согласно данным литературы [15, 17, 18, 24], применяют различные подходы к терапии АККЛ: как интенсивные блоковые схемы, так и программы, аналогичные используемым в лечении ОЛЛ. Несмотря на отличия в длительности терапии, используемых химиопрепаратах, не было выявлено преимуществ того или иного метода лечения. Показатели ОВ и БСВ достигали 75–80 % вне зависимости от выбранной тактики терапии. При анализе литературных данных в медицинской базе PubMed не было найдено исследований, в которых лечение АККЛ проводилось с учетом экспрессии Т-клеточных маркеров.

С учетом знаний о факторах неблагоприятного прогноза у больных АККЛ был разработан протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», который учитывал не только стадию и группу риска, но и иммунофенотипические особенности опухоли. При проведении данного протокола 10-летняя ОВ составила $95,3 \pm 3,3$ %, тогда как при лечении по протоколу «NHL-BFM 95» — $82,0 \pm 5,4$ % ($p = 0,037$), 10-летняя БСВ — $95,3 \pm 3,3$ и $68,6 \pm 6,5$ % ($p = 0,001$) соответственно, 10-летняя БРВ — $97,3 \pm 2,7$ и $74,4 \pm 6,4$ % ($p = 0,003$) соответственно. С учетом длительного периода наблюдения полученные результаты подтверждают необходимость иммуноориентированного подхода к терапии АККЛ.

Таким образом, полученные результаты лечения детей с АККЛ по дифференцированному, иммуноориентированному протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» достоверно лучше, чем результаты лечения с использованием протокола «NHL-BFM 95». Показана высокая эффективность терапии АККЛ, учитывающей иммунофенотипические характеристики опухоли. Длительный период наблюдения за больными позволяет рекомендовать иммуноориентированный протокол лечения АККЛ в профильных онкогематологических отделениях.

6. Huang H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Receptor Tyrosine Kinase: A Catalytic Receptor with Many Faces. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): 3448. DOI: 10.3390/ijms19113448.
7. Turner S.D., Lamant L., Kenner L., Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016; 173(4): 560–72. DOI: 10.1111/bjh.13958.
8. Tsuyama N., Sakamoto K., Sakata S., et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2017; 57(3): 120–42. DOI: 10.3960/jslrl.17023.
9. Muzzafar T., Wei E.X., Lin P., et al. Flow cytometric immunophenotyping of anaplastic large cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(1): 49–56. DOI: 10.5858/133.1.49.
10. Hapgood G., Savage K.J. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(1): 17–25. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567461.
11. Abramov D., Oschlies I., Zimmermann M., et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2013; 98(10): 1547–53. DOI: 10.3324/haematol.2013.085837.

12. Mussolin L., Le Deley M.C., Carraro E., et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(10): 2747. DOI: 10.3390/cancers12102747.
13. Trivedi M., Thankamony P., Nair M., et al. Clinical profile and outcome of children with anaplastic large cell lymphoma treated with short-course chemotherapy — ten years' experience from a tertiary care center in a LMIC. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023; 40(5): 485–96. DOI: 10.1080/08880018.2023.2212710.
14. Han J.Y., Suh J.K., Lee S.W., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res*. 2014; 49(4): 246–52. DOI: 10.5045/br.2014.49.4.246.
15. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M., et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001; 97(12): 3699–706. DOI: 10.1182/blood.v97.12.3699.
16. Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25): 3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999.
17. Laver J.H., Kravka J.M., Hutchison R.E., et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(3): 541–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.075.
18. Alexander S., Kravka J.M., Weitzman S., et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(12): 2236–42. DOI: 10.1002/pbc.25187.
19. Locatelli F., Mauz-Koerholz C., Neville K., et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018; 5(10): e450–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30153-4.
20. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S., et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood*. 2021; 137(26): 3595–603. DOI: 10.1182/blood.2020009806.
21. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S., et al. Crizotinib in Combination With Chemotherapy for Pediatric Patients With ALK+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma: The Results of Children's Oncology Group Trial ANHL12P1. *J Clin Oncol*. 2023; 41(11): 2043–53. DOI: 10.1200/JCO.22.00272.
22. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980; 7(3): 332–9.
23. Müller J., Csóka M., Jakab Z., et al. Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Hungary: 15 years' experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(3): 633–5.
24. Prokoph N., Larose H., Lim M.S., et al. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(4): 99. DOI: 10.3390/cancers10040099.

Информация об авторах

Волкова Анастасия Сергеевна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Валиев Тимур Теймуразович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Батманова Наталья Андреевна, кандидат медицинских наук, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Information about the authors

Anastasiya S. Volkova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Timur T. Valiev*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Natalia A. Batmanova, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Юлдашева Светлана Александровна, заведующая отделением детской онкологии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики,
e-mail: oogdinvh@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

Гордеева Зинаида Семеновна, детский онколог, заместитель главного врача по медицинской части Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой,
e-mail: dgb@mari-el.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2116-2087>

Сабанцев Степан Леонидович, гематолог, детский онколог, заведующий детским онкогематологическим отделением Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой,
e-mail: sabantsevdgb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

Алескерова Гюнель Алик кызы, кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан,
e-mail: aleskerova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-3666>

Осипова Ильсия Вагизовна, главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая отделением онкологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»,
e-mail: ivos29@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Svetlana N. Yuldasheva, Head of the Pediatric Oncology Department at Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic,
e-mail: oogdinvh@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

Zinaida S. Gordeeva, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Medical Officer of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova,
e-mail: dgb@mari-el.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2116-2087>

Stepan L. Sabantsev, Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncohematology Department of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova,
e-mail: sabantsevdgb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

Gunel A. Aleskerova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Chemotherapy Department of the National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan,
e-mail: aleskerova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-3666>

Ilsia V. Osipova, Chief Freelance Specialist in Pediatric Oncology of Ministry of Health of Republic of Tatarstan; Head of the Department of Oncology of Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan,
e-mail: ivos29@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Svetlana R. Varfolomeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

*** Corresponding author**

Received 10 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-443-455>



ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ

Шутова А.Д.^{1*}, Калинина И.И.¹, Сунцова Е.В.¹, Райкина Е.В.¹, Галстян Г.М.², Сметанина Н.С.¹, Масчан А.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117998, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП) — это редкое жизнеугрожающее генетически обусловленное заболевание, характеризующееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ишемическими поражениями внутренних органов вследствие дефицита или снижения активности фермента ADAMTS13. Диагностика заболевания сложна ввиду широкого круга дифференциальных диагнозов, схожих с ТТП.

Цель: анализ клинических проявлений и результатов лечения выявленных случаев вТТП.

Материалы и методы. Приведен анализ клинических наблюдений 11 больных вТТП, подтвержденной генетически или характерной клиническо-лабораторной картиной.

Результаты. Клинические и лабораторные признаки ТТП были вариабельны и неспецифичны. Триггерным фактором выступала перенесенная острая респираторная вирусная инфекция, а стабилизация заболевания наступала после трансфузий компонентов крови. Основным подтверждающим диагноз методом являлось молекулярно-генетическое исследование, которое было проведено у 8 больных. Всем больным с установленным диагнозом вТТП проводили терапию плазмой с эффектом.

Заключение. Ранняя диагностика вТТП затруднительна вследствие отсутствия специфических клинических проявлений и легкодоступных лабораторных тестов.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, дети, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность, инфаркт, инсульт

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность врачам отделений НМИЦ ДГОИ Петровой У.Н., Кузьминовой Ж.А., Коцкой Н.Н., Федоровой Д.В., Черняк Е.А., Пшонкину А.В. и региональных клиник; сотрудникам лабораторий: Мерсияновой И.В., Курниковой М.А., Захаровой В.В., Киевой А.М., Клебановой Е.Е., Авдонину П.В.

Для цитирования: Шутова А.Д., Калинина И.И., Сунцова Е.В., Райкина Е.В., Галстян Г.М., Сметанина Н.С., Масчан А.А. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):443–455. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455>

CONGENITAL THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

Shutova A.D.^{1*}, Kalinina I.I.¹, Suntsova E.V.¹, Raikina E.V.¹, Galstyan G.M.², Smetanina N.S.¹, Maschan A.A.¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and life-threatening genetic disorder characterized by recurrent episodes of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and organ dysfunction due to the deficiency or dysfunction of the ADAMTS13 enzyme. Despite the availability of clinical and laboratory diagnostic criteria the diagnosis remains challenging due to a wide range of diseases with similar appearance.

Aim: to analyze the clinical manifestations and treatment results of identified cases of congenital TTP at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Methods. This article reviews 11 clinical cases with congenital TTP genetically confirmed or with typical clinical and laboratory signs.

Results. Clinical and laboratory signs of TTP are highly variable and nonspecific, which was observed in the described cohort of patients. One of the trigger factors is often an acute respiratory viral infection, and stabilization of the disease can occur after transfusions of blood components. A delay of diagnosis can often lead not only to a delay of correct therapy, but also to the prescription of wrong therapy. The main diagnosis confirmatory method was a molecular genetic test, which was carried out in 8 cases. All patients diagnosed with congenital TTP were successfully treated with FFP therapy.

Conclusion. Early diagnosis of TTP is difficult due to the lack of specific clinical manifestations and easily accessible laboratory tests.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, children, hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, infraction, stroke

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Acknowledgments. The authors of the article express their gratitude to the doctors of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Petrova U.N., Kuzminova Zh.A., Kotskaya N.N., Fedorova D.V., Chernyak E.A., Pshonkin A.V. and regional hospitals, also laboratory staff: Mersiyanova I.V., Kurnikova M.A., Zakharova V.V., Kieva A.M., Klebanova E.E., Avdonin P.V.

For citation: Shutova A.D., Kalinina I.I., Suntsova E.V., Raikina E.V., Galstyan G.M., Smetanina N.S., Maschan A.A. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):443–455 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455>

Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это жизнеугрожающая тромботическая микроангиопатия, при которой возникают диссеминированное микротромбообразование, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и органная дисфункция, обусловленная ишемическим повреждением органов [1]. ТТП развивается вследствие недостаточной активности или полного отсутствия

фермента металлопротеазы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), который в физиологических условиях обеспечивает расщепление сверхкрупных молекул фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF), попадающих в кровоток после их образования, на более мелкие полимеры, не обладающие способностью вызывать агрегацию тромбоцитов [1]. Дефицит или уменьшение

активности протеазы могут быть обусловлены как генетическими дефектами, так и формированием антител к ADAMTS13, блокирующих ее активность [2, 3]. У взрослых больных 95 % случаев ТТП являются приобретенными, хотя встречаются и врожденные формы [3], тогда как у детей частота выявления случаев врожденной и приобретенной форм заболевания примерно равна [1, 3, 4]. Впервые врожденная ТТП (вТТП) была описана независимо друг от друга I. Schulman и соавт. в 1960 г. [5] и J.D. Upshaw в 1978 г. [6], в связи с чем в литературе используется термин «синдром Апшоу — Шульмана».

ТТП является редкой патологией, заболеваемость составляет от 3 до 11 случаев на 1 млн человек в год [7]. Только 2 (0,05 %) из 412 больных, включенных в проведенное в США эпидемиологическое исследование, имели врожденную форму заболевания [8], в то время как по данным международного регистра вТТП на 2017 г. было зарегистрировано 123 случая заболевания из 117 семей [9]. По данным французского регистра, только 21 (2,7 %) больной ТТП имел мутации гена *ADAMTS13* [10]. Хотя для вТТП характерен дебют в младенческом или раннем детском возрасте, описаны случаи манифестации заболевания у взрослых, особенно у женщин во время или после беременности [3]. Такая поздняя манифестация, возможно, обусловлена специфической локализацией патогенных мутаций в гене *ADAMTS13*.

Генетические особенности. Ген *ADAMTS13* расположен на длинном плече хромосомы 9 (9q34). Мутации могут затрагивать любую часть гена, но мутации в каталитическом домене металлопротеазы (N-концевой домен) обычно приводят к более раннему дебюту и выраженному снижению активности ADAMTS13, тогда как мутации в С-концевом фрагменте ассоциированы с более легким течением и поздним дебютом заболевания [11]. вТТП наследуется по аутосомно-рецессивному принципу [12]. Чаще всего встречаются компаунд-гетерозиготы, у гомозигот же часто отягощен семейный анамнез или был близкородственный брак родителей [13]. Описано более 200 мутаций гена *ADAMTS13*, преобладающими являются мутации сайтов сплайсинга [4, 9, 14, 15]. Анализ 33 мутаций показал, что в зависимости от типа мутации происходит уменьшение секреции ADAMTS13 печенью или активности фермента. При миссенс-мутациях, как правило, уменьшается секреция белка, а при нонсенс-мутациях снижается его функциональная активность [13]. По данным международного регистра ТТП, самыми распространенными мутациями были с.4143_4144dupA (присутствовала в 60 из патологических 246 аллелей), с.3178C>T (в 13 из 246 аллелей), с.577C>T (в 11 из 246 аллелей) [8].

Патогенетические особенности и клинические проявления. ADAMTS13 — протеаза, основной функцией которой является расщепление сверхкрупных мульти-

меров vWF и, соответственно, регуляция взаимодействия тромбоцитов с ультрабольшими молекулами vWF, высвобождение которых происходит при повреждении сосудистой стенки. Экспрессируемые эндотелием ультрабольшие молекулы vWF находятся в глобулярном состоянии, но под действием напряжения сдвига крови происходит их разворачивание в нитевидное состояние, обнажение сайтов рецептора GPIIb, опосредующего связывание с тромбоцитами (домен A1) и ADAMTS13 (домен A2). В физиологических условиях ADAMTS13 также находится в закрытой конформации. При взаимодействии ADAMTS13 и домена A2 vWF происходят аллостерически регулируемые конформационные изменения протеазы, что приводит к активации ее протеолитической активности и расщеплению ультрабольших молекул vWF на мелкие олигомеры [17–19] (рис.). При дефиците или выраженном снижении активности ADAMTS13 (менее 10 %) ультрабольшие молекулы vWF сохраняются в свободном кровотоке и спонтанно связываются с тромбоцитами, что приводит к образованию микротромбов с большим содержанием vWF и тромбоцитов [17–19] (рис.). Микротромбообразование приводит к дальнейшему потреблению тромбоцитов, механической гемолитической анемии, тромбозам микроциркуляторного русла и ишемическому повреждению органов.

Клиническая и лабораторная картина. Чаще всего вТТП манифестирует в неонатальном периоде или во время беременности, хотя дебют может слу-

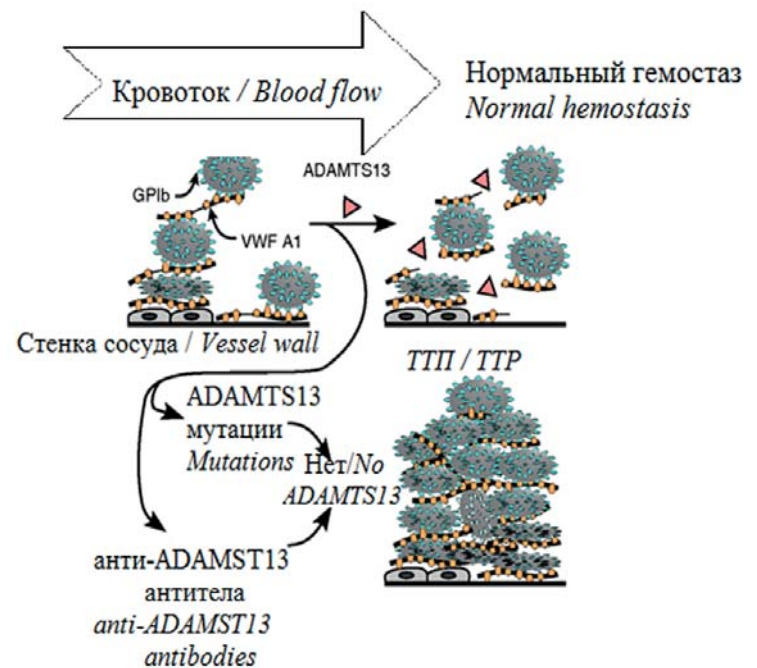


Рисунок. Патогенез тромбообразования при снижении количества/активности ADAMTS13 [16]

Figure. The pathogenesis of thrombosis caused by reduced amount/activity of ADAMTS13 [16]

читься в любом возрасте. По данным международного регистра вТТП [9], самый поздний дебют был описан у больного из Японии в возрасте 63 лет. Типичными триггерами являются инфекции, беременность, лечение десмопрессинном, который увеличивает количество свободно циркулирующего vWF [9, 20]. По данным литературы [21], более половины случаев манифестации или рецидивов вТТП у женщин связаны с беременностью. Анализ 61 беременности у 35 женщин с ранее недиагностированной ТТП показал, что у 34 (97 %) женщин развились тяжелые осложнения ТТП во время беременности. До начала применения трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) описаны случаи смерти больных в связи с манифестацией или обострением вТТП [22].

Дебют в раннем неонатальном периоде характеризуется появлением признаков микроангиопатического гемолиза — выраженной гипербилирубинемией, анемией и тромбоцитопенией. В дальнейшем у таких детей заболевание может протекать по разным сценариям: от катастрофических развернутых эпизодов ТТП до субклинического течения, проявляющегося только необъяснимой тромбоцитопенией. При дебюте в более старшем возрасте заболевание часто развивается подостро и начинается с неспецифических симптомов, таких как слабость, утомляемость, головная боль, снижение внимания, в отличие от приобретенной ТТП, которая характеризуется острым началом и быстрым развитием [15]. Классическая пентада ТТП (лихорадка, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, почечное повреждение и неврологический дефицит), описанная в 1966 г. E.L. Amorosi и J.E. Uthmann [23], встречается всего в 10 % случаев ТТП [24].

Характерным клиническим признаком ТТП является геморрагический синдром, выраженность которого может варьировать от петехий и экхимозов на коже до жизнеугрожающих кровотечений. При объективном осмотре может обращать на себя внимание бледность и желтушность кожных покровов, являющаяся проявлением гемолитической анемии [25].

Поскольку тромбозы при ТТП в основном затрагивают микроциркуляторное русло, симптоматика может быть весьма разнообразной. При поражении сосудов головного мозга у больных наблюдается неврологическая симптоматика, варьирующая от легкой спутанности сознания или нарушения кожной чувствительности до тяжелого нарушения мозгового кровообращения, судорог и комы, которое выявляют у 25–31 % больных [9, 15, 26]. Чаще всего оно носит характер ишемического инсульта, однако при выраженной тромбоцитопении может встречаться и геморрагический инсульт. Медиана возраста больных ТТП на момент развития инсульта составляет 19 лет [26]. Выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга при обострении или манифестации ТТП позволяет выявить ишемические очаги в ряде

случае даже при отсутствии клинической картины [27]. При ишемическом поражении органов желудочно-кишечного тракта у больных могут развиваться абдоминальный синдром, тошнота и диарея [8]. Возможны жалобы на кардиальные симптомы, имитирующие ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, что обусловлено микротромбозом коронарных сосудов [26]. Нередко обнаруживают повышение в крови концентрации тропонина, хотя при электрокардиографии и эхокардиографии признаки повреждения миокарда могут не выявляться. У больных ТТП может наблюдаться тяжелая почечная недостаточность, которая обычно связана с тромбозом почечных сосудов [4, 9].

Лабораторно манифестация и обострение ТТП проявляются тромбоцитопенией и анемией различной степени выраженности. Тромбоцитопения может служить косвенным признаком состоявшихся микротромбозов. Поскольку при ТТП гемолиз является механическим, прямая проба Кумбса — отрицательная. В мазке периферической крови выявляют шизоциты, ретикулоцитоз. Тромбоцитопения, часто имеющая рецидивирующий характер, может спонтанно разрешаться. Вне обострения больные могут иметь нормальное количество тромбоцитов и концентрацию гемоглобина крови [25].

В биохимическом анализе крови у больных ТТП отмечаются признаки гемолиза, почечного повреждения, повышение активности маркеров повреждения миокарда (тропонина-I, креатинфосфокиназы, мозгового натрийуретического пептида). При почечном повреждении могут выявляться гематурия и протеинурия [25]. Параметры коагулограммы при ТТП не меняются.

Главными лабораторными тестами, позволяющими подтвердить диагноз ТТП, являются определение активности ADAMTS13 и ингибитора ADAMTS13. Снижение активности ADAMTS13 менее 10 % указывает на выраженный дефицит протеазы и подтверждает диагноз ТТП. В настоящее время, учитывая различную возможность и вариабельность времени выполнения исследования ADAMTS13, были разработаны балльные системы оценки (плазменная шкала, французская шкала), которые позволяют прогнозировать вероятность низкой плазменной активности ADAMTS13. Однако у больных вТТП данные шкалы не всегда применимы. Для дифференциальной диагностики врожденной и приобретенной ТТП важно выполнять определение ингибитора ADAMTS13. вТТП характеризуется тяжелым дефицитом ADAMTS13 и отсутствием ингибитора, но данные характеристики не являются полностью специфичными, так как у некоторых больных приобретенной ТТП ингибитор также может не определяться даже при очень низкой активности фермента. Таким больным необходимо проводить генетическое обследование для подтверждения

врожденного характера заболевания. Также важно проводить молекулярно-генетическое обследование сиблингов, в особенности, женского пола, так как даже при бессимптомном течении риски развития ишемических осложнений во время беременности сохраняются высокими [28]. Основными лабораторными характеристиками вТТП являются: снижение активности ADAMTS13 менее 10 %, отсутствие ингибирующих антител в большинстве случаев, гомозиготная/компунд-гетерозиготная мутация гена *ADAMTS13* [29].

Особенности терапии вТТП. Основой терапии вТТП является восполнение дефицита ADAMTS13. С данной целью применяют трансфузии СЗП, криосупернатантной плазмы и введения одного из концентратов фактора свертывания VIII Коэйт ДВИ, в котором также обнаруживается фермент ADAMTS13. Самым часто используемым методом терапии является трансфузия СЗП как компонента крови, содержащего наибольшее количество ADAMTS13 [30]. В отличие от приобретенной формы ТТП, при вТТП не требуется проведение плазмообмена и иммуносупрессивная терапии. При обострении или манифестации вТТП применяют трансфузии СЗП в больших объемах (однократная доза 20–40 мл/кг/сут) для быстрого восполнения дефицита ADAMTS13, что приводит к нормализации количества тромбоцитов и устранению риска тромбозов в течение 2–3 дней [31]. Учитывая достаточно короткий период полужизни ADAMTS13 (2–3 дня), до достижения нормальной активности ADAMTS13 в плазме трансфузии СЗП целесообразно проводить ежедневно [32].

При достижении ремиссии Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза рекомендует [33] использовать наблюдательную тактику или выполнять заместительные трансфузии СЗП из расчета 10–15 мл/кг 1 раз в 1–3 недели. Решение в пользу той или иной стратегии принимается индивидуально исходя из возможности трансфузий, легкости сосудистого доступа и социальных факторов (время, необходимое для поездки, а также возможность родителей обеспечить транспортировку в медицинское учреждение). Несмотря на короткий период полужизни протеазы, профилактические трансфузии СЗП в дозе 10–15 мл/кг каждые 2–3 недели способны эффективно предотвращать обострения вТТП.

Хотя регулярные трансфузии СЗП являются эффективным методом контроля вТТП, они сопровождаются риском развития аллергических реакций и гемотрансмиссивных инфекций. В связи с этим проводятся клинические исследования по применению рекомбинантного препарата ADAMTS13. На сайте *ClinicalTrials.gov* зарегистрированы 3 подобных исследования (NCT02216084, NCT04683003, NCT03393975) [34]. По результатам завершеного исследования 1-й фазы отмечено, что применение рекомбинантного ADAMTS13 способно профилировать обострения

ТТП, уменьшать выраженность тромбоцитопении и гемолитической анемии при хорошей переносимости данного препарата, что позволяет избежать рисков, связанных с трансфузией СЗП [35]. В опубликованном клиническом наблюдении описано успешное применение рекомбинантного ADAMTS13 у 27-летней беременной женщины с вТТП [36]. Показаниями к применению препарата послужили резистентная к трансфузиям СЗП вТТП и плацентарная недостаточность, а также внутриутробная задержка роста плода. Больная получала еженедельные инъекции рекомбинантного ADAMTS13 в дозе 40 ед/кг, в результате чего активность ADAMTS13 и количество тромбоцитов нормализовались. Ни у больной, ни у ее ребенка не было отмечено развития нежелательных явлений вследствие применения препарата [36].

Целью настоящей работы было провести анализ клинических проявления и результатов лечения выявленных случаев вТТП.

Материалы и методы

В 2021 г. совместно с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России создан и пополняется российский регистр больных ТТП, в котором на настоящий момент зарегистрировано 17 детей и 68 взрослых больных ТТП, из них 11 детей (9 мальчиков и 2 девочки, медиана возраста $5,0 \pm 4,3$ (2–14) года на момент установления диагноза) и 10 взрослых с врожденной формой заболевания.

У 8 больных диагноз был верифицирован генетически, у 3 диагноз не вызывал сомнений по клинико-лабораторным данным, в настоящее время генетическое обследование больных и родителей находится в работе. Активность ADAMTS13 и наличие ингибирующих данную протеазу антител исследовали в лабораториях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН. Молекулярно-генетическое исследование больных методом высокопроизводительного секвенирования в 6 случаях выполнено в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, в одном — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; в 5 случаях проведено исследование гена *ADAMTS13* методом прямого секвенирования по Сэнгеру обоих родителей в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Результаты

В таблице 1 приведены клинические данные больных вТТП.

У всех больных заболевание дебютировало в младенческом или раннем детском возрасте, но ни у одного больного ТТП не была заподозрена в дебюте заболевания, и интервал от клинической манифестации

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ВТП
Table 1. Clinical characteristics of patients with congenital TTP

Больной, возраст на момент установки диагноза Patient, age at diagnosis	Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	Поражение внутренних органов Internal organs involvement	Инициальный диагноз Initial diagnosis	Ответ на терапию СЗП FFP therapy response
К.Д., 14 лет / K.D., 14 years	Кожный, носовые кровотечения Cutaneous, nosebleeds	Гломерулонефрит, ДЦП Glomerulonephritis, infantile cerebral palsy	ИТП / Immune thrombocytopenia	Да / Yes
К.М., 5 лет / K.M., 5 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Синдром Фишера — Эванса Fisher-Evans syndrome	Да / Yes
Х.Д., 7 лет / H.D., 7 years	Кожный, носовые кровотечения, кишечное кровоотечение, макрогематурия Cutaneous, nosebleeds intestinal bleeding, macrohematuria	ХБП / CKD	Первичный иммунодефицит Primary immunodeficiency	Да / Yes
К.А., 5 лет / K.A., 5 years	Кожный, легочное, кишечное кровоотечение Cutaneous, pulmonary, intestinal bleeding	ХБП, тромбоз портальной вены, очаги ишемии в печени, ишемическое поражение ЦНС CKD, v. portae thrombosis, foci of ischemia in the liver, ischemic damage of the CNS	Синдром Фишера — Эванса Fisher-Evans syndrome	Не проводилась Not carried out
П.Н., 12 лет / P.N., 12 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Вторичная тромбоцитопения на фоне ОРВИ Secondary thrombocytopenia due to ARVI	Да / Yes
В.М., 2 года / V.M., 2 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Вторичная тромбоцитопения на фоне ОРВИ, синдром Вискотта — Олдрича Secondary thrombocytopenia due to ARVI, Wiskott-Aldrich syndrome	Да / Yes
К.Д., 12 лет / K.D., 12 years	Кожный, макрогематурия, кровоизлияние в сетчатку Cutaneous, macrohematuria, retinal hemorrhage	Почечное повреждение, тромбоз сосудов сетчатки Kidney injury, retinal vascular thrombosis	ИТП, билинейная цитопения Immune thrombocytopenia, bilinear cytopenia	Да / Yes
Т.М., 2 года / T.M., 2 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	ИТП, приобретенная гемолитическая анемия, синдром Фишера — Эванса Immune thrombocytopenia, acquired hemolytic anemia, Fisher-Evans syndrome	Да / Yes
Л.Н., 8 лет / L.N., 8 years	Кожный / Cutaneous	Почечное повреждение, желчнокаменная болезнь Kidney injury, cholelithiasis	Тромбоцитопеническая пурпура Thrombocytopenic purpura	Да / Yes
У.А., 5 лет / U.A., 5 years	Кожный / Cutaneous	Задержка моторного развития Motor development retardation	Гемолитическая анемия, вторичная тромбоцитопения неутонченная Hemolytic anemia, secondary thrombocytopenia	Да / Yes
К.М., 2 года / K.M., 2 years	Носовое кровоотечение, кожный Nosebleeds, cutaneous	Нет / No	Синдром Фишера — Эванса, ИТП, гемолитическая анемия / Fisher-Evans syndrome, immune thrombocytopenia, hemolytic anemia	Да / Yes

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич, ХБП — хроническая болезнь почек, СЗП — свежемороженая плазма, ЦНС — центральная нервная система, ОРВИ — острая ре-
спираторная вирусная инфекция, ИТП — иммунная тромбоцитопения.

Note: CKD — chronic kidney disease, FFP — fresh frozen plasma, CNS — central nervous system, ARVI — acute respiratory viral infections.

заболевания до установления диагноза в среднем составил 6 лет (2–14 лет); одному больному диагноз был установлен посмертно. Наиболее часто у детей устанавливали диагноз «синдром Фишера — Эванса» и «иммунная тромбоцитопения» (ИТП). У больного В.М. первоначально был заподозрен синдром Вискотта — Олдрича в связи с наличием сочетания тромбоцитопении с атопическим дерматитом и частыми инфекциями. У всех больных отмечали обострения заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а у некоторых стабилизация состояния и нормализация показателей гемограммы наступали после трансфузии компонентов крови, в частности СЗП. У всех больных отмечали развитие геморрагического синдрома в период обострений, выраженность которого варьировала от кожных петехий и экхимозов до жизнеугрожающих кровотечений. Лабораторные данные больных вТТП представлены в таблице 2.

У всех детей был диагностирован неиммунный микроангиопатический гемолиз на основании отрицательного прямого антиглобулинового теста (пробы Кумбса) и наличия шизоцитов в крови. У 7 больных было обнаружено выраженное снижение активности ADAMTS13 (у 3 детей исследование не проводили) при отсутствии ингибитора ADAMTS13. Диагноз вТТП у 7 больных подтвержден молекулярно-генетически (табл. 3).

У 6 из 7 больных мутации гена *ADAMTS13* носили компаунд-гетерозиготный характер, в одном — гомозиготный. В 5 случаях обследовали обоих родителей и подтвердили наследование по одному патологическому аллелю от каждого из родителей. В 2 случаях молекулярно-генетическое обследование родителей не проводили. У 4 больных на момент публикации диагноз не был подтвержден молекулярно-генетическими методами (исследования в работе), но клинико-лабораторная картина не вызывала сомнений при установлении диагноза.

Больные длительное время получали терапию ИТП или синдрома Фишера — Эванса: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 5 из 11 больных, глюкокортикостероиды (ГКС) 8 из 11 больных, микофенолата мофетил (ММФ) 2 из 11 больных. Одному больному (К.А., 5 лет) с инициальным диагнозом «синдром Фишера — Эванса» в связи с отсутствием эффекта после проведения длительной иммуносупрессивной терапии (ВВИГ, ГКС, ритуксимаб, ММФ, бортезомиб, сиролимус, циклофосфамид) была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Всем больным, которым диагноз вТТП был установлен прижизненно, была начата терапия СЗП, в результате проведения которой отмечена нормализация концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов крови. У 2 больных возникли аллергические реакции на введение СЗП. У некоторых больных отмечалось

развитие обострений на фоне ОРВИ, требующих внеочередных трансфузий СЗП. Один больной не получает трансфузии СЗП регулярно из-за некомплаентности мамы, трансфузии проводят только при уменьшении количества тромбоцитов и развитии геморрагического синдрома.

Обсуждение

вТТП является крайне редким заболеванием, ранняя диагностика которого затруднительна вследствие отсутствия специфических клинических проявлений и легкодоступных лабораторных тестов. В связи с тем что главным патогенетическим механизмом развития синдрома ТТП являются артериальные тромбозы, с манифестацией заболевания могут встречаться не только гематологи, но и неврологи, нефрологи, акушеры-гинекологи, терапевты. Инициальный диагноз у этих больных зачастую оказывается ошибочным, что ярко прослеживается в когорте больных в настоящем исследовании — они в течение многих месяцев и даже лет наблюдались и получали лечение по поводу других заболеваний (ИТП, первичный иммунодефицит, синдром Фишера — Эванса). В настоящем исследовании у 4 больных изначально был установлен диагноз «синдром Фишера — Эванса» несмотря на отрицательную прямую пробу Кумбса и отсутствие какого-либо ответа на иммуносупрессивную терапию. Задержка в установлении правильного диагноза влечет за собой применение неверной стратегии терапии (главным образом длительной многокомпонентной иммуносупрессии).

Среди описываемой группы больных самой распространенной мутацией *ADAMTS13* была с.4143dupA. Указанная дупликация по данным международного регистра присутствовала в 60 из 246 патологических аллелей [8].

Всем больным с прижизненно установленным диагнозом вТТП проводили терапию СЗП с эффектом. У больных вТТП нормализация количества тромбоцитов может наступить даже после трансфузии компонентов крови, содержащих минимальные количества плазмы, — концентрата тромбоцитов, эритроцитной взвеси. После завершения клинических исследований применение рекомбинантного ADAMTS13 является хорошей альтернативой стандартной терапии вТТП.

Таким образом, важно помнить о существовании ТТП и проводить специфические исследования при подозрении на ТМА, в особенности при наличии признаков ишемического поражения внутренних органов. Диагноз вТТП всегда должен быть подтвержден с помощью молекулярно-генетических методов. В настоящее время для лечения вТТП успешно используется СЗП. Помимо терапии СЗП в настоящее время ведутся исследования по применению рекомбинантного белка ADAMTS13, что является хорошей альтернативой трансфузиям компонентов крови.

Таблица 2. Лабораторные данные больных
Table 2. Patients' laboratory data

Больной, возраст на момент установли диагноза Patient, age at diagnosis	ТРЦдебют, ×10 ⁹ /л Plt onset, ×10 ⁹ /L	Нбдебют, г/л Hb onset, g/L	ТРЦмин, ×10 ⁹ /л Plt min, ×10 ⁹ /L	Нбмин, г/л Hb min, g/L	Рет-з Ret-s	Ш-з Sch-s	ПАГТ DAT	ЛДГ, ед/л LDH, U/L	Бил, мкмоль/л Bil, μmol/l	ADAMTS13:AC, %	ADAMTS13:Ig, ЕБ/BU
К.Д., 14 лет / К.Д., 14 years	↓*	95	26	95	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	1549	НД / ND	0	0
К.М., 5 лет / К.М., 5 years	4	51	4	47	Нет / No	Нет / No	Отр Neg	221	66,9	1,6	НД / ND
Х.Д., 7 лет / Х.Д., 7 years	↓*	НД / ND	12	74	Да / Yes	НД / ND	Отр Neg	763	79,8	НД / ND	НД / ND
К.А., 5 лет / К.А., 5 years	163	86	10	59	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	3100	НД / ND	НД / ND	НД / ND
П.Н., 12 лет / П.Н., 12 years	НД / ND	НД / ND	33	48	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	НД / ND	20	0	0
В.М., 2 года / В.М., 2 years	33	НД / ND	6	90	НД / ND	НД / ND	Отр Neg	НД / ND	↑	НД / ND	НД / ND
К.Д., 12 лет / К.Д., 12 years	↓*	НД / ND	4	82	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	573	34,1	9	НД / ND
Т.М., 2 года / Т.М., 2 years	25	НД / ND	15	51	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	2309	30,1	0	0
Л.Н., 8 лет / Л.Н., 8 years	↓*	↓*	33	63	НД / ND	Да / Yes	Отр Neg	401	93,4	1	НД / ND
У.А., 5 лет / У.А., 5 years	46	83	11	69	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	1948	59,7	17	0,4
К.М., 2 года К.М., 2 years	19	↓*	4	58	Да / Yes	НД / ND	Отр Neg	1254	22,7	4,8	0

Примечание: * в выписке не был указан результат общего анализа крови, ПАГТ — прямой антиглобулиновый тест, Отр — отрицательный, ТРЦ_{дебют} — количество тромбоцитов в дебюте заболевания, Нб_{дебют} — концентрация гемоглобина в дебюте заболевания, ТРЦ_{мин} — минимальная концентрация тромбоцитов, Нб_{мин} — минимальная концентрация гемоглобина, Рет-з — ретикулоцитоз, Ш-з — шизоцитоз, ЛДГ — активность лактатдегидрогеназы, Бил — концентрация билирубина, ADAMTS13:AC — активность ADAMTS13:Ig — ингибитор ADAMTS13, ЕБ — единицы Бетезда, НД — нет данных.

Note: * the provided patients' medical histories did not contain the result of complete blood count, DAT — Direct Antiglobulin Test, Neg — Negative, Plt_{debut} — platelet count at the onset of the disease, Hb_{debut} — hemoglobin concentration at the onset of the disease, Plt_{min} — minimal platelet count, Hb_{min} — minimal hemoglobin concentration, Ret-s — reticulocytosis, Sch-s — schistocytosis, LDH — lactate dehydrogenase, Bil — bilirubin, ADAMTS13:AC — ADAMTS13 activity, ADAMTS13:Ig — ADAMTS13 inhibitor, BU — Bethesda unit.

Таблица 3. Результаты молекулярно-генетических исследований больных вТТП
Table 3. Genetic profile for patients with congenital TTP

Ген ADAMTS13 / ADAMTS13 gene				
Больной, возраст при установке диагноза Patient, age at diagnosis	Мутация / Mutation	Тип мутации / Mutation type	Мутация / Mutation	Тип мутации / Mutation type
К.Д., 14 лет / K.D., 14 years	c.1522T>A	Миссенс / Missense	c.1522T>A	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
К.М., 5 лет / K.M., 5 years	c.527T>C	Миссенс / Missense	c.4143dupA	Инсерция со сдвигом рамки считывания Frameshift insertion
Х.Д., 7 лет / H.D., 7 years	c.2764_2767dupTCTG	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication	c.2764_2767dupTCTG	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
К.А., 5 лет / K.A., 5 years	c.947_948delinsTT	Делеция-инсерция Deletion-insertion	c.1143delA/c.1144G>C	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion
П.Н., 12 лет / P.N., 12 years	c.3198_3199delCT	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion	c.4143dupA	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
В.М., 2 года / V.M., 2 years	c.5402A>T	Миссенс / Missense	c.3616C>T	Миссенс / Missense
К.Д., 12 лет / K.D., 12 years	c.518A>G	Миссенс / Missense	c.2938dup	Дупликация / Duplication

Литература

1. Hovinga J.A.K., Coppo P., Lämmle B., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17020. DOI: 10.1038/NRDP.2017.20.
2. Hovinga J.A.K., Heeb S.R., Skowronska M., et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(4): 618–29. DOI: 10.1111/JTH.13956.
3. Reese J.A., Muthurajah D.S., Hovinga J.A.K., et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(10): 1676–82. DOI: 10.1002/PBC.24612.
4. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1(1S): 283–301. DOI: 10.1111/J.1538-7836.2011.04341.X.
5. Schulman I., Pierce M., Lukens A., et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; 16: 943–57. DOI: 10.1182/blood.V16.1.943.943.
6. Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978; 298: 1350–2. DOI: 10.1056/NEJM197806152982407.
7. Zuno J.A.N., Khaddour K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. *StatPearls.* 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
8. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10): 590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124.
9. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica.* 2019; 104(10): 2107–15. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.216796.
10. 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.
11. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001; 413(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
12. Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. von Willebrand Factor–Cleaving Protease in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 339(22): 1578–84.
13. Kokame K., Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2004; 41(1): 34–40. DOI: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2003.10.002.
14. Hovinga J.A.K., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1653–62. DOI: 10.1056/NEJMRA1813013.
15. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019; 133(15): 1644–51. DOI: 10.1182/BLOOD-2018-11-884700.
16. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-04-636431.
17. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18578–83. DOI: 10.1073/PNAS.1411979112.
18. Muia J., Zhu J., Gupta G., et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18584–9. DOI: 10.1073/PNAS.1413282112.

References

1. Hovinga J.A.K., Coppo P., Lämmle B., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17020. DOI: 10.1038/NRDP.2017.20.
2. Hovinga J.A.K., Heeb S.R., Skowronska M., et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(4): 618–29. DOI: 10.1111/JTH.13956.
3. Reese J.A., Muthurajah D.S., Hovinga J.A.K., et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(10): 1676–82. DOI: 10.1002/PBC.24612.
4. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1(1S): 283–301. DOI: 10.1111/J.1538-7836.2011.04341.X.
5. Schulman I., Pierce M., Lukens A., et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; 16: 943–57. DOI: 10.1182/blood.V16.1.943.943.
6. Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978; 298: 1350–2. DOI: 10.1056/NEJM197806152982407.
7. Zuno J.A.N., Khaddour K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. *StatPearls.* 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
8. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10): 590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124.
9. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica.* 2019; 104(10): 2107–15. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.216796.
10. 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.
11. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001; 413(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
12. Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. von Willebrand Factor–Cleaving Protease in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 339(22): 1578–84.
13. Kokame K., Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2004; 41(1): 34–40. DOI: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2003.10.002.
14. Hovinga J.A.K., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1653–62. DOI: 10.1056/NEJMRA1813013.
15. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019; 133(15): 1644–51. DOI: 10.1182/BLOOD-2018-11-884700.
16. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-04-636431.
17. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18578–83. DOI: 10.1073/PNAS.1411979112.
18. Muia J., Zhu J., Gupta G., et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18584–9. DOI: 10.1073/PNAS.1413282112.

19. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(11): 2063–75. DOI: 10.1111/JTH.13149.
20. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 120(2): 440–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-01-403113.
21. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е. и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? Гематология и трансфузиология. 2022; 67(1): 42–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/AJH.25964.
23. Amorosi, E.L., Ultmann, J.E. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 cases and Review of the Literature. *Medicine.* 1966; 45: 139–59.
24. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 834–9. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
25. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 530–8. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530.
26. Borogovac A., George J.N. Stroke and myocardial infarction in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: similarities to sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3973–6. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2019000959.
27. 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.
28. Karsenty C.L., Kirk S.E., Helber H.L., et al. Molecular Diagnosis Is Vital to the Accurate Classification and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Immunol.* 2022; 13:836960. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.836960.
29. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2019; 104(10): 1916–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.225896.
30. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е. и др. Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу — Шульмана). Терапевтический архив. 2021; 93(7): 826–9. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914.
31. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo — Mag Eur Med Oncol.* 2018; 11(3): 220–6. DOI: 10.1007/S12254-018-0429-6/TABLES/2.
32. Zheng X.L. Structure–function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(SUPPL.1): 11–23. DOI: 10.1111/JTH.12221.
33. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2486–95. DOI: 10.1111/JTH.15006.
34. Search for recombinant ADAMTS13 for congenital TTP treatment. [Clinicaltrials.gov]; 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Recombinant%20ADAMTS13&cond=congenital%20Thrombotic%20Thrombocytopenic%20Purpura>
35. Scully M., Knöbl P., Kentouche K., et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(19): 2055–63. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-06-788026.
36. Asmis L.M., Serra A., Krafft A., et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2022; 387(25): 2356–61. DOI: 10.1056/NEJMOA221113/SUPPL_FILE/NEJMOA221113_DISCLOSURES.PDF.
19. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(11): 2063–75. DOI: 10.1111/JTH.13149.
20. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 120(2): 440–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-01-403113.
21. Galstyan G.M., Shmakov R.G., Klebanova E.E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2022; 67(1): 42–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/AJH.25964.
23. Amorosi, E.L., Ultmann, J.E. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 cases and Review of the Literature. *Medicine.* 1966; 45: 139–59.
24. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 834–9. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
25. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 530–8. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530.
26. Borogovac A., George J.N. Stroke and myocardial infarction in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: similarities to sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3973–6. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2019000959.
27. 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.
28. Karsenty C.L., Kirk S.E., Helber H.L., et al. Molecular Diagnosis Is Vital to the Accurate Classification and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Immunol.* 2022; 13: 836960. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.836960.
29. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2019; 104(10): 1916–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.225896.
30. Galstyan G.M., Maschan A.A., Klebanova E.E., Kalinina I.I. Treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021; 93(7): 826–9 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914.
31. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo — Mag Eur Med Oncol.* 2018; 11(3): 220–6. DOI: 10.1007/S12254-018-0429-6/TABLES/2.
32. Zheng X.L. Structure–function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(SUPPL.1): 11–23. DOI: 10.1111/JTH.12221.
33. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2486–95. DOI: 10.1111/JTH.15006.
34. Search for recombinant ADAMTS13 for congenital TTP treatment. [Clinicaltrials.gov]; 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Recombinant%20ADAMTS13&cond=congenital%20Thrombotic%20Thrombocytopenic%20Purpura>
35. Scully M., Knöbl P., Kentouche K., et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(19): 2055–63. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-06-788026.
36. Asmis L.M., Serra A., Krafft A., et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2022; 387(25): 2356–61. DOI: 10.1056/NEJMOA221113/SUPPL_FILE/NEJMOA221113_DISCLOSURES.PDF.

Информация об авторах

Шутова Александра Дмитриевна*, гематолог отделения трансплантации гемопоэтических клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexandra.shutova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

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

Сунцова Елена Викторовна, научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

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: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Сметанина Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Information about the authors

Alexandra D. Shutova*, Hematologist, Department of Haematopoietic stem cell transplantation No. 2, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexandra.shutova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

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

Elena V. Suntsova, Researcher, Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Elena V. Raikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

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

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

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

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 19.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

*** Corresponding author**

Received 19 Nov 2023

Accepted 20 Dec 2023

КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Лазарева О.В.*, Малолеткина Е.С., Джулакян У.Л., Швец Д.А., Цыба Н.Н., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России является анализ кадрового обеспечения медицинских организаций (МО) субъектов РФ гематологами.

Цель: проанализировать динамику кадрового обеспечения гематологами МО в РФ.

Материалы и методы. При анализе информации были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат): формы федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» субъектов РФ за 2012–2020 гг., справочники ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, информация, полученная по результатам проведения выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, включая экспертные оценки.

Результаты. Гематологическая служба РФ организована во всех субъектах РФ, за исключением Чукотского и Ненецкого автономных округов, Еврейской автономной области и Республик Калмыкия и Алтай. По состоянию на 31.12.2021 в субъектах РФ осуществляют работу 1594 гематолога, из которых 460 — в амбулаторном звене; 1133 — в условиях стационаров. Анализ обеспеченности штатными должностями гематологов на 10 000 населения в РФ за 2012–2021 гг. выявил колебания значений данного показателя от 0,06 до 0,17. Наибольший «провал» в обеспечении гематологами произошел в 2014 г. во всех федеральных округах (ФО) РФ. Только Уральский ФО сохраняет стабильные показатели обеспеченности указанными специалистами. За последние 3 года отмечено увеличение числа штатных должностей гематологов, при этом укомплектованность физическими лицами снижается ввиду отсутствия новых сотрудников и незначительно компенсируется за счет увеличения коэффициента внутреннего совместительства. Наибольший коэффициент совместительства отмечен в 2020 г. в Уральском (1,49) и Сибирском (1,45) ФО, наименьший — в Северо-Западном ФО (1,09). Норматив должностей гематологов амбулаторного звена составляет 1 врач на 200 000 населения, однако обеспеченность штатными должностями амбулаторного этапа оказания помощи остается недостигнутой (2021 г. — 0,92 на 200 000); необходимо не менее 731 врача против имеющихся 456 специалистов. Штатный норматив отделения гематологии соответствует 1 врачебной должности на 10 коек. Соблюдение требований «Порядка по гематологии» в части формирования штатного расписания стационарного звена отмечено в 95 % субъектах РФ.

Заключение. Вопрос кадрового дефицита гематологов является актуальным. Дефицит гематологов в РФ свидетельствует о недостаточной привлекательности оплаты труда и указывает на необходимость принятия управленческих решений Правительством РФ, органами исполнительной власти субъектов РФ, направленных на разработку механизмов сохранения кадрового ресурса гематологов в системе здравоохранения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность гематологам Российской Федерации, участвовавшим в выполнении исследования, а также ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России за предоставленные материалы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. При подготовке статьи финансовая поддержка отсутствовала.

Ключевые слова: гематологическая служба, кадры, кадровое обеспечение, гематологи

Для цитирования: Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Джулакян У.Л., Швец Д.А., Цыба Н.Н., Паровичникова Е.Н. Кадровое обеспечение гематологической службы Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):456–471. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471>

STAFFING OF THE HEMATOLOGY SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION

Lazareva O.V.*, Maloletkina E.S., Julhakyan H.L., Shvets D.A., Tsyba N.N., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. As part of the implementation of the federal project Development of a network of national medical research centers and the introduction of innovative medical technologies, one of the activities of the National Medical Research Center for Hematology (Center) is the analysis of the staffing of medical organizations (MO) of the constituent entities of the Russian Federation (RF) by hematologists.

Aim — to analyze the dynamics of staffing by hematologists of MO in the RF.

Materials and methods. Data from the Federal State Statistics Service (Rosstat) — Federal Statistical Observation Form No. 30 “Information about a medical organization” of the constituent entities of the Russian Federation for 2012–2020, reference books of the Central Research Institute of Organization and Informatization Health of the Russian Ministry of Health in the Russian Federation, information obtained from the results of on-site events of the National Medical Research Center for Hematology, including expert assessments were used.

Results. The hematological service is organized in all subjects of the RF, with the exception of the Chukotka and Nenets Autonomous Okrug, Republic of Kalmykia and Altai, as well as the Jewish Autonomous Region. As of December 31, 2021, 1,594 hematologists work in the constituent entities of the RF, of which 460 specialists are in outpatient care and 1133 specialists in hospital settings. Analysis of the availability of full-time positions of hematologists per 10,000 populations in the Russian Federation in dynamics for 2012–2020 revealed fluctuations in the values of this indicator from 0.06 to 0.17. The largest “failure” in the provision of hematologists occurred in 2014 in almost all federal districts (FD) of the Russian Federation. Only the Urals FD maintains the stability of the indicator of availability of these specialists. Over the past 3 years, there has been an increase in the number of full-time positions of hematologists, while the staffing of individuals reduced due to the lack (increase) of new employees and slightly offset by an increase in the coefficient of internal part-time work. Thus, the highest combination coefficient was noted in 2020 in the Ural (1.49) and Siberian (1.45) FD, the lowest in the North-Western FD (1.09). In accordance with the legal act regulating the activities of the hematology service, the standard for calculating the positions of outpatient hematologists is 1 doctor per 200 thousand of the population, however, the provision of full-time positions for the outpatient stage of care remains not achieved (2021 — 0.92 per 200 thousand); at least 731 doctors are needed against the existing 456 specialists. The staffing standard of the department of hematology corresponds to one medical position per 10 beds. Compliance with regulations regarding the formation of the staffing table of the inpatient unit was noted in 95% of the constituent entities of the Russian Federation.

Conclusion. The issues of personnel shortage of hematologists are relevant. The shortage of hematologists in the Russian Federation indicates the lack of attractiveness of remuneration and indicates the need for management decisions to be made by the Government of the Russian Federation and executive authorities of the constituent entities of the Russian Federation aimed at developing mechanisms for maintaining the human resource of hematologists in the healthcare system.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the hematologists of the Russian Federation who participated in the study, as well as the FSBI Russian Research Institute of Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for the materials provided.

Keywords: hematological service, staff, staffing, hematologists

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

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

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

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Julhakyan H.L., Shvets D.A., Tsyba N.N., Parovichnikova E.N. Staffing of the hematology service of the Russian Federation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):456–471 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471>

Введение

Одной из важнейших составляющих любой системы здравоохранения является обеспеченность квалифицированными кадрами. Изучением кадрового обеспечения занимаются как ведущие международные организации — Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирный банк, Организация экономического сотрудничества и развития, так и локально в каждой стране на уровне отрасли. Начиная с 2006 г. ВОЗ публикует материалы, посвященные трудовым ресурсам здравоохранения, фиксируя проблему нехватки «надлежащего числа работников здравоохранения в надлежащих местах». Помимо этого, в информационной справке были описаны причины дефицита и дисбаланса в кадровом обеспечении: плохое планирование, связанное, в том числе, с отсутствием необходимых для принятия управленческих решений релевантных и актуальных данных; недостаточное инвестирование в медицинское образование, систему повышения квалификации и переподготовки кадров; неудовлетворительные условия труда и низкая зарплата, отсутствие карьерных перспектив и т.п. [1]. В 2016 г. ВОЗ была разработана глобальная стратегия по кадровым ресурсам здравоохранения, адресованная преимущественно органам управления и планирования, учреждениям профобразования, работодателям, профсоюзам и т.д. [1], направленная на стратегическое решение проблем кадрового обеспечения учреждений здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, опубликованным в 2022 г. [2], в России на 10 000 населения за период 2020–2022 гг. приходилось 38,2 врача, что ниже аналогичного показателя за 2015 г. (43,1 врача на 10 000 населения). На начало 2015 г. в медицинских учреждениях России насчитывалось 580,4 тыс. врачей всех специальностей, а к 2020 г. — уже 546,3 тыс. врачей [2].

Более 20 лет главной стратегической линией кадровой политики в здравоохранении России являлось непрерывное наращивание численности медицинских кадров. С начала 2000-х гг. разрабатывались различные концепции и программы стратегического развития страны, включая федеральные целевые программы, направленные на повышение эффективности системы здравоохранения. Последний национальный проект «Здравоохранение» [3], реализуемый в настоящее время, включает 8 федеральных проектов, в том числе «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» [4]. Целевой показатель обеспеченности врачами медицинских организаций (МО), находящихся в ведении

Минздрава России, органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья, к концу 2024 г. должен составить 598 тыс. человек [5].

В силу различий в уровне социально-экономического развития субъектов РФ реализуемые мероприятия в рамках региональных программ по решению кадровых вопросов различаются постановкой задач и направленностью, отсутствует приоритетность и системность мер, что снижает эффективность решения задачи по привлечению и сохранению медицинских кадров в практическом здравоохранении. В рамках реализации федерального проекта (ФП) «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» (ФП «Развитие сети НМИЦ») [6] одним из направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России является анализ обеспечения МО субъектов РФ гематологами.

Становление государственной системы стандартизации профессионального образования и профессиональных стандартов началось в 1992 г. с вступления в силу Закона РФ от 10.07.1992 № 3266-1 «Об образовании». Было введено понятие «Федеральные государственные образовательные стандарты» [7], термин «профессиональный стандарт» был озвучен в 1997 г. в Программе социальных реформ в РФ на период 1996–2000 гг. [8].

Долгое время гематолог мог оказывать помощь как взрослому, так и детскому населению, получив базовое профессиональное образование по специальности «педиатрия» или «лечебное дело». Действующий профессиональный стандарт гематолога регламентирован приказом Минздрава России от 11 февраля 2019 г. № 68н [9]. В 2019 г. номенклатура специальностей специалистов с высшим образованием была дополнена детской онкологией-гематологией [10], подготовлены нормативные документы, регламентирующие деятельность детской гематологической службы [11, 12], иницированы процессы по выделению в статистических формах показателей деятельности детской и взрослой службы, исполнение которых требует времени.

На первых этапах реализации ФП «Развитие сети НМИЦ» (в 2019 г.), одной из задач которой является анализ профильного кадрового обеспечения, основным доступным и открытым источником информации об обеспеченности России гематологами был статистический сборник «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения» [13], согласно

данным которого обеспеченность гематологами составляла 0,10 на 10 000 населения. Однако проведение выездных мероприятий (ВМ) в субъекты РФ с целью организационно-методического взаимодействия, а затем и комплексный анализ всех доступных источников информации о кадровом обеспечении службы, а именно статистических сборников Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (ЦНИИОИЗ) [13], МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [14, 15], сведений федерального регистра медицинских работников, форм федерального статистического наблюдения (ФФСН), данных ВМ, показали методическое несовершенство сбора информации из множества источников о гематологах, в том числе по причине нормативно-правовых изменений, а также смежности специальностей, вследствие чего информация о детских и взрослых гематологах, как и о количестве гематологических коек, фиксируется в одних и тех же графах статистических форм. По инициативе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России были внесены изменения в ФФСН, направленные на разделение учета специальностей с целью получения достоверных статистических данных.

В Советском Союзе прогнозирование потребности в медицинских кадрах опиралось на количество выпускников медицинских образовательных учреждений. К концу 50-х гг. XX века при планировании стали учитывать показатели заболеваемости населения. Начиная с 2012 г., при относительном расширении региональных прав и полномочий, обязанностью субъектов РФ стало выполнение функций по управлению трудовым потенциалом субъекта РФ [16, 17]. На уровне государства предлагаются методики расчета потребности во врачебных кадрах [18], учитывающие территориальные особенности, заболеваемость населения, наличие в субъекте РФ отдаленных населенных пунктов, возрастной состав врачей, данных, содержащихся в ФФСН № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденной приказом Федеральной службы государственной статистики [19]; плановые объемы медицинской помощи, принятые в территориальных программах государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению, утвержденные в субъекте РФ.

Рекомендуемые нормативы числа специалистов утверждены приказами Минздрава России. Действующий приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «гематология» (далее — Порядок по гематологии) [20] позволяет рассчитать необходимое число гематологов для функционирующих стационаров (1 гематолог на 10 коек круглосуточного стационара; дневного стационара),

а также необходимое число врачей амбулаторного приема (1 гематолог на 200 000 взрослого населения). Выделение детской гематологии в самостоятельное направление медицины, недостаточное выявление заболеваний системы крови (ЗСК), высокий показатель смертности от ЗСК, при том, что прогноз жизни больных ЗСК в целом ряде случаев благоприятный, позволяющий им сохранять привычный образ жизни и ее качество на протяжении многих лет, необходимость пожизненного диспансерного наблюдения всей популяции профильных больных, методы обследования, позволяющие проводить прецизионную диагностику, новые протоколы лечения, появление таргетных препаратов, индивидуализация лечения — все это требует пересмотра действующих нормативов для взрослого населения и возврата к более ранним — 1 гематолог на 100 000 взрослого населения, утвержденных приказом Минздрава СССР от 16.11.1988 № 824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови».

Целью настоящего исследования являлся анализ обеспечения гематологами МО РФ.

Материалы и методы

Анализ динамики кадрового обеспечения гематологами проводили комплексно: за период 01.01.2019–31.12.2021 были использованы статистические сборники ЦНИИОИЗ [13] с информацией за 2012–2021 гг., ФФСН № 30 «Сведения о медицинской организации» по РФ в целом, федеральным округам и их субъектам за 2019–2021 гг., данные, полученные в ходе проведения ВМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, включая экспертные оценки, за 2019–2021 гг. с учетом данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [21]. За последние годы в демографических показателях РФ отмечена тенденция к уменьшению численности населения. Численность населения с 2019 по 2021 гг. сократилась на 0,42 %, составив в 2021 г. 146 171 015 человек, из них 115 787 674 человек — взрослое население.

Расчет показателя обеспеченности населения медицинскими кадрами проводили на 10 000 человек (формула 1). Для гематологов в расчетах использовали данные о численности населения на начало анализируемого года. В зависимости от цели анализа обеспеченность может быть рассчитана исходя из штатных, занятых должностей или числа физических лиц. В данном исследовании расчет проводили следующим образом:

$$\text{Обеспеченность населения врачами} = \frac{\text{Число занятых должностей врачей}}{\text{Численность населения соответствующего субъекта РФ на конец года}} \times 10\,000. \quad (1)$$

Расчет показателя обеспеченности штатными должностями гематологов амбулаторного звена взрослого населения проводили на 200 000 человек (формула (2)). В расчетах использовали данные о численности взрослого населения на начало анализируемого года.

$$\text{Обеспеченность штатными должностями гематологов амбулаторного звена} = \frac{\text{Число штатных должностей гематологов амбулаторного звена}}{\text{Численность взрослого населения соответствующего субъекта РФ на конец года}} \times 200\,000. \quad (2)$$

Укомплектованность штатных должностей врачей МО персоналом характеризуется соотношением штатных и занятых должностей в процентном выражении. Показатель рассчитывали по врачам, для МО в целом, а также по территории (город, субъект РФ, ФО) (формула (3)).

$$\text{Укомплектованность штатных должностей врачей, \%} = \frac{\text{Число занятых должностей врачей}}{\text{Число штатных должностей врачей}} \times 100. \quad (3)$$

Коэффициент совместительства (формула (4)) характеризует количество занимаемых должностей одним физическим лицом. Высокое значение коэффициента совместительства свидетельствует о большой нагрузке на медицинский персонал, что, в определенной степени, влияет на качество оказания медицинской помощи. Показатель рассчитывали по врачам, для МО в целом, а также по территории (город, субъект РФ, ФО).

$$\text{Коэффициент совместительства врачей} = \frac{\text{Число занятых должностей врачей}}{\text{Число физических лиц врачей}}. \quad (4)$$

В соответствии с Порядком по гематологии [20], а также с учетом методики расчета потребности во врачебных кадрах [18] можно рассчитать необходимое число гематологов для обеспечения оказания помощи по профилю «гематология» на всех этапах. Объем конечного фонда по профилю «гематология» рассчитывается органами исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья с учетом особенностей половозрастного состава, уровня и структуры заболеваемости населения региона ЗСК, основанных на данных медицинской статистики, климатических и географических особенностей региона, транспортной доступности медицинских организаций и плотности населения на территории субъекта РФ.

Анализ данных по результатам ВМ проводили в 84 субъектах РФ (за исключением города федерального значения (г.ф.з.) Москва, не участвующего в реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ»). Для оценки кадрового обеспечения гематологической службы субъектов РФ были разработаны

чек-листы, максимально охватывающие составляющие службы: кадровое обеспечение, структуру гематологической службы, ее инфраструктуру, возможности междисциплинарных служб [22–24]. Кроме того, были разработаны критерии оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология», где, помимо инфраструктуры, оценивались кадровое обеспечение и квалификация гематологов методом экспертных оценок [25].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «Excel-2007».

Результаты

Гематологическая служба страны по состоянию на 01.01.2019–31.12.2021 организована в 80 субъектах РФ, не функционирует, в связи с отсутствием гематологов в Чукотском и Ненецком автономных округах, Еврейской автономной области и Республике Калмыкия и Республике Алтай. В состав 156 МО включены профильные подразделения: отделения гематологии, кабинеты гематолога, гематологические дневные стационары, а также гематологические койки или койко-места дневного стационара гематологического, развернутые на площадях других отделений. По состоянию на 31 декабря 2021 г. в субъектах РФ функционирует: 3940 коек круглосуточного пребывания и 545 коек дневного стационара по профилю «гематология» (стационарзамещающие технологии по профилю «гематология» отсутствуют в 29 субъектах Российской Федерации).

Согласно данным ФФСН № 30 субъектов РФ (табл. 1100) к 31 декабря 2021 г. число физических лиц — гематологов составило 1586, из которых 456 специалистов работали в амбулаторном звене и 1129 специалистов оказывали специализированную медицинскую помощь (СМП) по профилю «гематология» в стационарных условиях, что на 3 % превышает показатели 2020 г. (табл. 1).

Анализ обеспеченности гематологами (на 10 000 населения) по данным информационных сборников ЦНИИОИЗ [13] за 2012–2021 гг. в ФО РФ выявил колебания значений данного показателя от 0,06 до 0,17 (рис. 1); в 2021 г. он составил 0,11. В целом по России наибольший «провал» обеспеченности гематологами произошел в 2014 г. практически во всех ФО РФ. Как видно из рисунка 1, Центральный и Северо-Западный ФО достигают общероссийского уровня обеспеченности гематологами по годам (отмечаются наибольшие значения показателя обеспеченности гематологами) составив 0,17 в Северо-Западном ФО и 0,15 в Центральном ФО, в остальных же ФО сохраняется ежегодный кадровый дефицит. При этом Уральский ФО сохраняет постоянство показателя обеспеченности гематологами на протяжении практически 10 лет.

Таблица 1. Характеристика кадровой обеспеченности РФ гематологами (ФФСН № 30 субъектов РФ, фрагмент таблицы 1100, гематологи)
Table 1. Characteristics of the staffing of the Russian Federation by hematologists (the Federal Statistical Observation Form No. 30, of the constituent entities of the RF, fragment of table 1100, hematologists)

Год Year	Число должностей в целом по организации, ед. <i>The number of positions in the organization as a whole, units</i>		Из них: <i>Of them:</i>				Число физических лиц основных работников на занятых должностях, чел. <i>Number of physical persons of the main workers in the occupied positions, pers.</i>	Из них: <i>Of them:</i>	
			в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, ед. <i>in subdivisions providing medical care on an outpatient basis, units</i>		в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, ед. <i>in units providing medical care in stationary conditions, units.</i>			в подразделе- ниях, оказыва- ющих медицин- скую помощь в амбулаторных условиях <i>in subdivisions providing medical care on an outpatient basis, units</i>	в подразделе- ниях, оказыва- ющих медицин- скую помощь в стационар- ных условиях <i>in units providing medical care in stationary conditions, units</i>
	Штатных <i>Full-time</i>	Занятых <i>Positions occupied</i>	Штатных <i>Full-time</i>	Занятых <i>Positions occupied</i>	Штатных <i>Full-time</i>	Занятых <i>Positions occupied</i>			
2019	2082,5	1831,5	647,25	551,75	1427,25	1274,25	1511	446	1062
2020	2225,5	1913,5	649	550,25	1560,25	1356,25	1538	443	1092
2021	2204,75	1885,5	666,25	557	1523,75	1322,25	1586	456	1129

Примечание: Число физических лиц — гематологов в РФ рассчитано как сумма соответствующих специалистов в МО федеральной, субъекту РФ и муниципальной подчиненности, без учета МО федеральных органов исполнительной власти и частной системы здравоохранения согласно ФФСН №30, сформированным субъектами РФ в соответствующем году.

Note: The number of hematologists (individual, abs.) in the RF is calculated as the sum of the corresponding specialists in medical organizations of the federal, constituent entities of the Russian Federation and municipal subordination, without taking into account the Federal Medical organizations and the private healthcare system according to the Federal Statistical Observation Form No. 30, formed by the regions of the RF in the corresponding year.

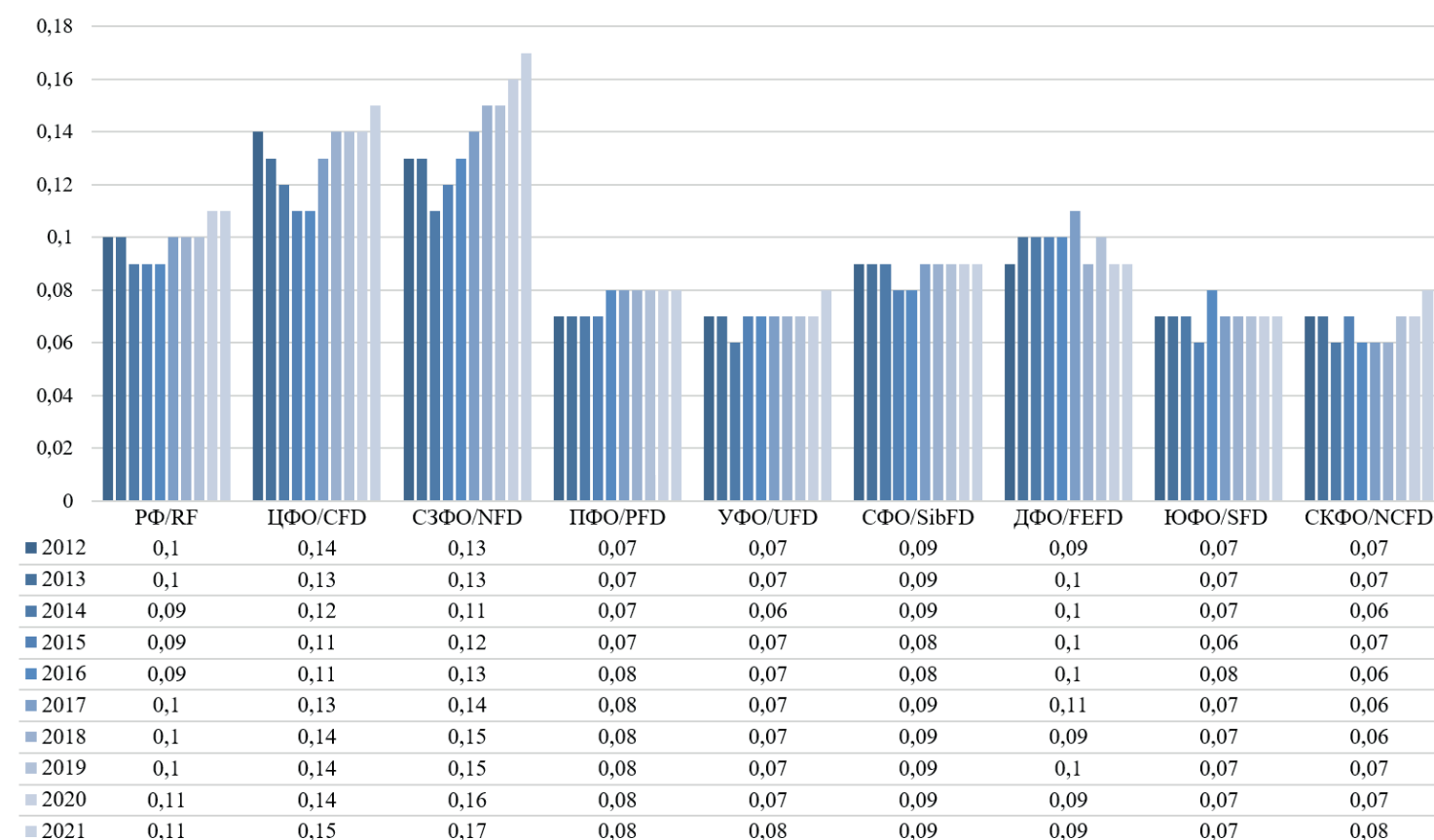


Рисунок 1. Обеспеченность гематологами на 10 000 населения по федеральным округам РФ за 2012–2021 гг. Сокращения: РФ — Российская Федерация, ЦФО — Центральный федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, ПФО — Приволжский федеральный округ, УФО — Уральский федеральный округ, СФО — Сибирский федеральный округ, ДФО — Дальневосточный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ

Figure 1. Availability of hematologists per 10,000 population by federal districts of the Russian Federation for 2012–2021. Abbreviations: Russian Federation — Russian Federation, CFD — Central Federal District, NFD — Northwestern Federal District, PFD — Privolzhsky Federal District, UFD — Ural Federal District, SibFD — Siberian Federal District, FEFD — Far Eastern Federal District, SFD — Southern Federal District, NCFD — North Caucasian Federal District

В 2021 г. наиболее высокий показатель обеспеченности гематологами (на 10 000 населения) отмечался в г.ф.з. Москва (0,32) и Санкт-Петербург (0,3), Республиках Ингушетия (0,16), Адыгея и Тыва (0,15), Пензенской области (0,15), Хабаровском крае (0,14), Республиках Карелия и Северная Осетия — Алания (0,13), Томской и Рязанской областях (0,13). В Калужской, Курской, Сахалинской и Ярославской областях показатель обеспеченности составил 0,12, а в Воронежской, Иркутской, Новосибирской, Самарской областях и Карачаево-Черкесской Республике — 0,11, что соответствует общероссийскому значению.

Таким образом, лишь в 20 (23,5 %) из 85 субъектов РФ взрослое население достаточно обеспечено гематологами. В десятку субъектов РФ с наихудшим показателем (на 10 000 населения) вошли: Ставропольский край, Владимирская, Тамбовская, Саратовская, Курганская, Волгоградская, Московская области, Ямало-Ненецкий автономный округ, Смоленская и Кировская области (представлены в порядке убывания показателя). Необходимо отдельно выделить

Магаданскую область, где гематологи не занимают полноценных ставок, являясь совместителями, а информация о них не включена в статистические формы (указан ноль).

Согласно данным ФФСН № 30 за 2019–2021 гг., число штатных должностей гематологов с 2019 по 2021 г. в РФ увеличилось на 5,9 % (122,25 штатных единицы): с 2082,5 до 2204,75 штатных единиц (рис. 2) преимущественно за счет Центрального, Северо-Западного и Уральского ФО.

Данные об укомплектованности гематологами в РФ ФО за период 2019–2021 гг. представлены на рисунке 2, который иллюстрирует ситуацию: ни в РФ, ни в одном из ФО показатель укомплектованности гематологами не достиг 100 %. За анализируемый период укомплектованность гематологами сократилась с 88 до 86 %. В двух ФО — Южном и Сибирском — за весь изученный период отмечены самые низкие значения этого показателя: от 78 до 75 % и от 80 до 79 % соответственно. Наиболее стабильные показатели отмечаются в Приволжском ФО. Максимальные показатели уком-

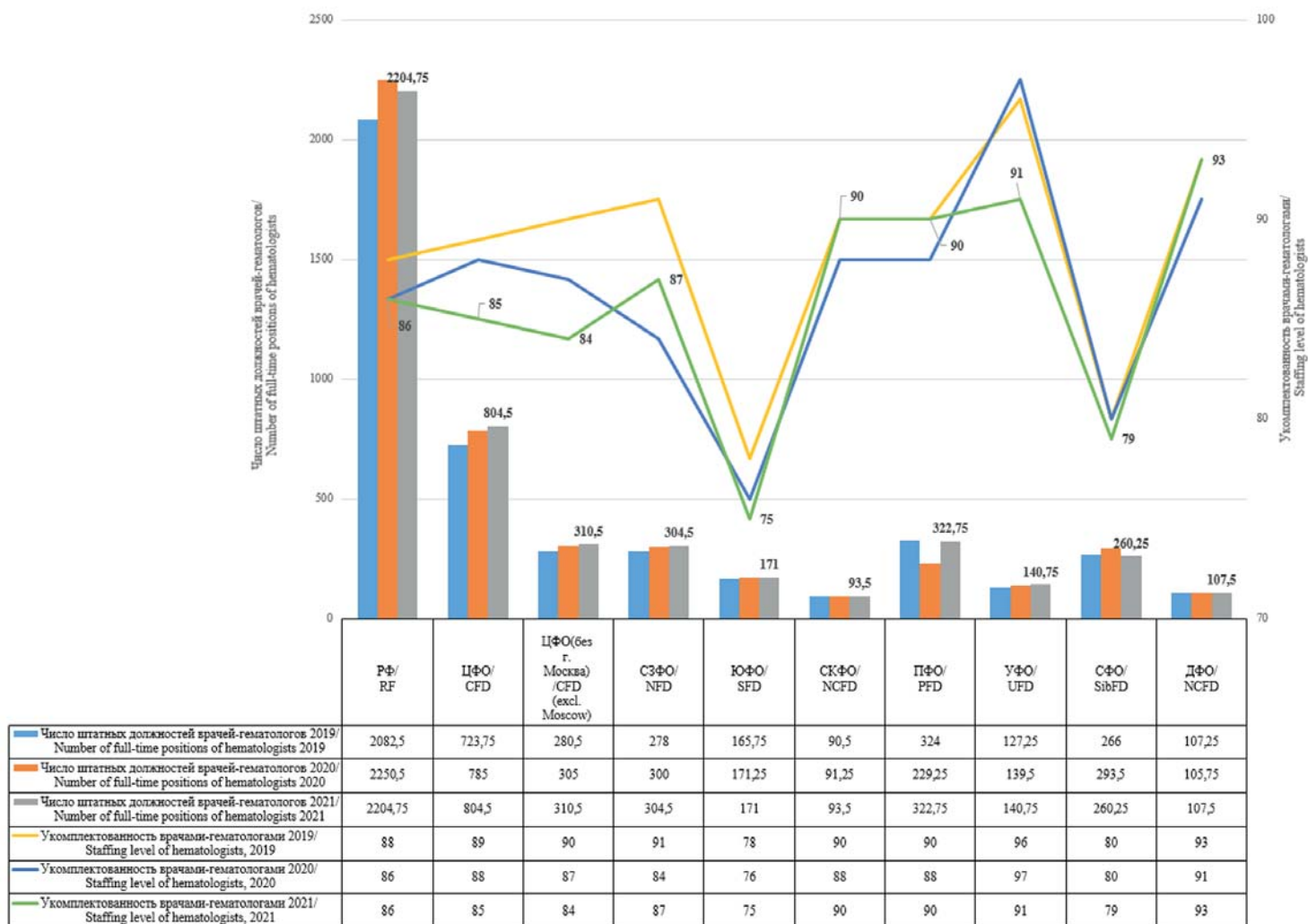


Рисунок 2. Укомплектованность гематологами и характеристика штатных должностей по федеральным округам Российской Федерации за 2019–2021 гг.

Примечание: см. рисунок 1.

Figure 2. Staffing of hematologists and characteristics of full-time positions by federal districts of the Russian Federation for 2019–2021

Note: see Figure 1.

плектованности гематологами отмечены в Уральском ФО, составив 96, 97 и 91 % за 2019, 2020, 2021 гг. соответственно. В 2021 г. показатель укомплектованности гематологами по РФ составил 86 %. Общероссийский уровень превышен в Северо-Западном (87%), Северо-Кавказском (90 %), Приволжском (90 %), Уральском (91 %) и Дальневосточном (93 %) ФО.

Укомплектованность гематологами на амбулаторном этапе оказания СМП по профилю «гематология» уменьшилась за отчетный период 2020–2021 гг. с 84,76 до 83,52 %, при этом дефицит «искусственно» снизился с 31,85 до 31,39 % за счет сокращения штатных должностей в МО.

Укомплектованность гематологами на стационарном этапе снизилась незначительно — с 86,96 до 86,81 %, при этом дефицит гематологов уменьшился с 29,93 до 25,84 % за счет увеличения числа основных работников.

Наименее укомплектованными гематологами субъектами РФ в 2021 г. явились Республика Калмыкия, Ненецкий и Чукотский автономные округа (0 %), Республика Алтай (20 %), Волгоградская область (53,06 %), Тверская (62,3 %), Кемеровская (66,7 %) и Новосибирская области (66,8 %), Пензенская область, Алтайский край, Республика Адыгея (73,8, 74,1 и 74,3 % соответственно), Астраханская область (75 %).

Коэффициент совместительства гематологов в РФ в 2019, 2020 и 2021 гг. составлял 1,21, 1,24 и 1,18 (рис. 3). За анализируемый период наибольшие значения коэффициента совместительства отмечены в Уральском (1,49 в 2020 г.), Сибирском (1,45 в 2020 г.) и Дальневосточном (1,33 в 2021 г.) ФО.

Коэффициент совместительства гематологов по субъектам РФ был проанализирован в 80 из 85 субъектов РФ (исключены Ненецкий, Чукотский автономные

округа, Еврейская автономная область, Республики Алтай и Калмыкия, вследствие отсутствия гематологов в этих субъектах РФ).

Максимальные его значения отмечены в 36 субъектах РФ, из них в 14 коэффициент превысил 1,5, что свидетельствует о крайне неблагоприятной кадровой ситуации; 5 из 14 субъектов относятся к Центральному ФО. Псковская область и Ямало-Ненецкий автономный округ имеют крайне высокие показатели — 2,13 и 2 соответственно. Наряду с этим в ряде субъектов РФ — Республиках Северная Осетия — Алания, Адыгея, Чеченской и Чувашской Республиках, Ростовской, Смоленской, Тверской областях — коэффициент совместительства гематологов был ниже 1.

На амбулаторном этапе оказания СМП по профилю «гематология» численность гематологов как физических лиц за период 2019–2021 гг. в РФ увеличилось на 10 человек, с 446 до 456 врачей, а показатель обеспеченности увеличился на 2,67 %. Однако для обеспечения гематологами взрослого населения (18 лет и старше) на амбулаторном этапе оказания СМП в соответствии с нормативами [22] необходимо не менее 731 штатной должности.

Был проведен расчет показателя обеспеченности штатными должностями гематологов на амбулаторном этапе оказания СМП взрослому населению (формула (2)). В среднем по РФ этот показатель соответствует рекомендуемому нормативу «Порядка по гематологии» [22], составляя 0,89, 0,89 и 0,92 в 2019, 2020, 2021 гг. соответственно. Среди ФО в динамике отмечается стабильность показателей — как числа штатных должностей гематологов, так и обеспеченности специалистами амбулаторного звена. Однако «стабильно» не означает «достаточно». Вызывают беспокойство низкие, в сравнении с указанными в «Порядке по гематологии» [22],

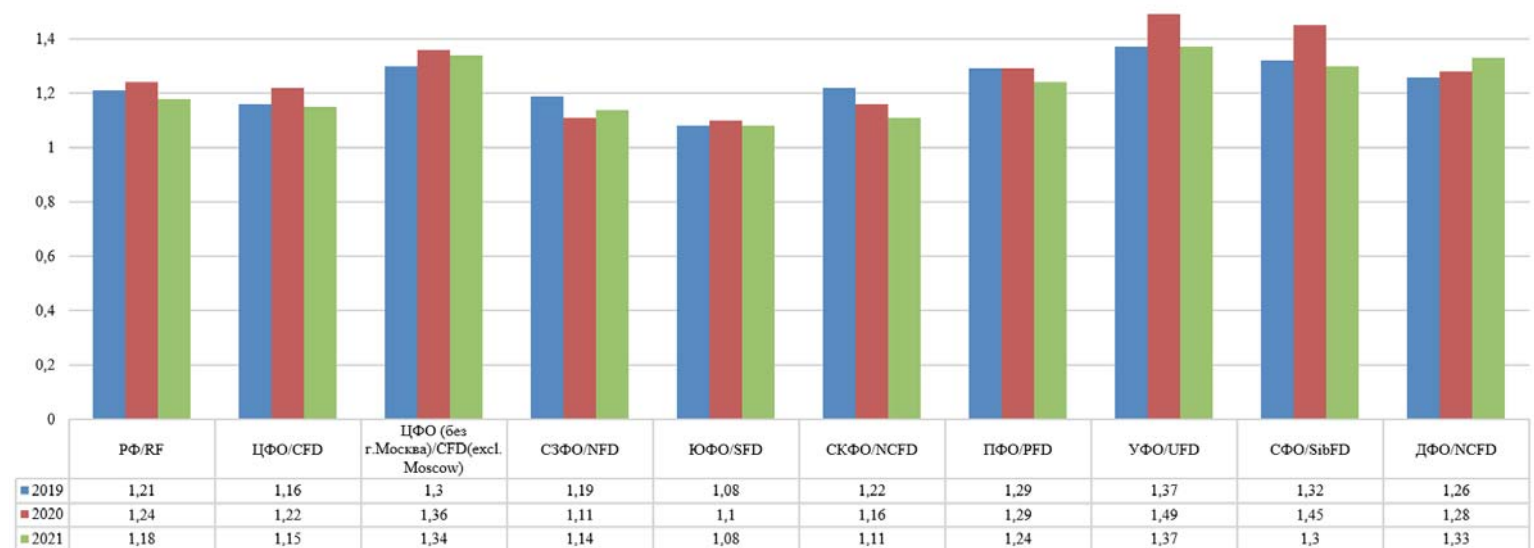


Рисунок 3. Коэффициент совместительства гематологов в Российской Федерации и федеральных округах в динамике за 2019–2021 гг.

Примечание: см. рисунок 1.

Figure 3. Compatibility coefficient of hematologists in the Russian Federation and federal districts in dynamics for 2019–2021

Note: see Figure 1.

показатели обеспеченности штатными должностями гематологов амбулаторного этапа в Приволжском (0,66), Уральском (0,66) Дальневосточном (0,72) ФО в 2021 г. В Центральном, Северо-Западном и Сибирском ФО этот показатель превысил общероссийское значение, составив 1,23, 1,05 и 0,97 соответственно (рис. 4), в первую очередь за счет г.ф.з. Москва, Санкт-Петербург и Новосибирской области.

В 2021 г. только в 23 субъектах РФ обеспеченность штатными должностями гематологов амбулаторной гематологической службы соответствовала или была выше регламентированной (представлены в порядке увеличения обеспеченности гематологами амбулаторного звена): Омская, Пензенская, Тульская области, г.ф.з. Севастополь, Тюменская, Орловская области Хабаровский край, Томская область, Алтайский край, Иркутская, Архангельская, Вологодская области, Республики Бурятия и Ингушетия, Новосибирская, Белгородская, Рязанская области, Удмуртская Республика, Ямало-Ненецкий автономный округ,

Ярославская область, г.ф.з. Санкт-Петербург, Республика Адыгея, Тыва, г.ф.з. Москва.

В «десятку» наименее обеспеченных гематологами амбулаторного этапа оказания СМП в 2021 г. вошли Смоленская область, Чеченская Республика, Республика Мордовия, Мурманская, Калининградская, Саратовская, Курганская, Курская, Новгородская и Брянская области.

Расчет обеспеченности гематологами на 10 000 взрослого населения представлен в таблице 2. Анализ показал, что за период 2019–2021 гг. в Новгородской, Магаданской областях и в Псковской области в 2021 г. в амбулаторном звене отсутствовали гематологи, прием обеспечивали гематологи стационарного звена.

Наименее обеспеченные гематологами (амбулаторного этапа оказания медицинской помощи по профилю «гематология») к 31.12.2021 г. оказались Брянская, Курская, Самарская, Тамбовская, Волгоградская, Курганская, Амурская, Мурманская, Орловская области, Чеченская Республика, Республики Саха (Якутия), Башкортостан,

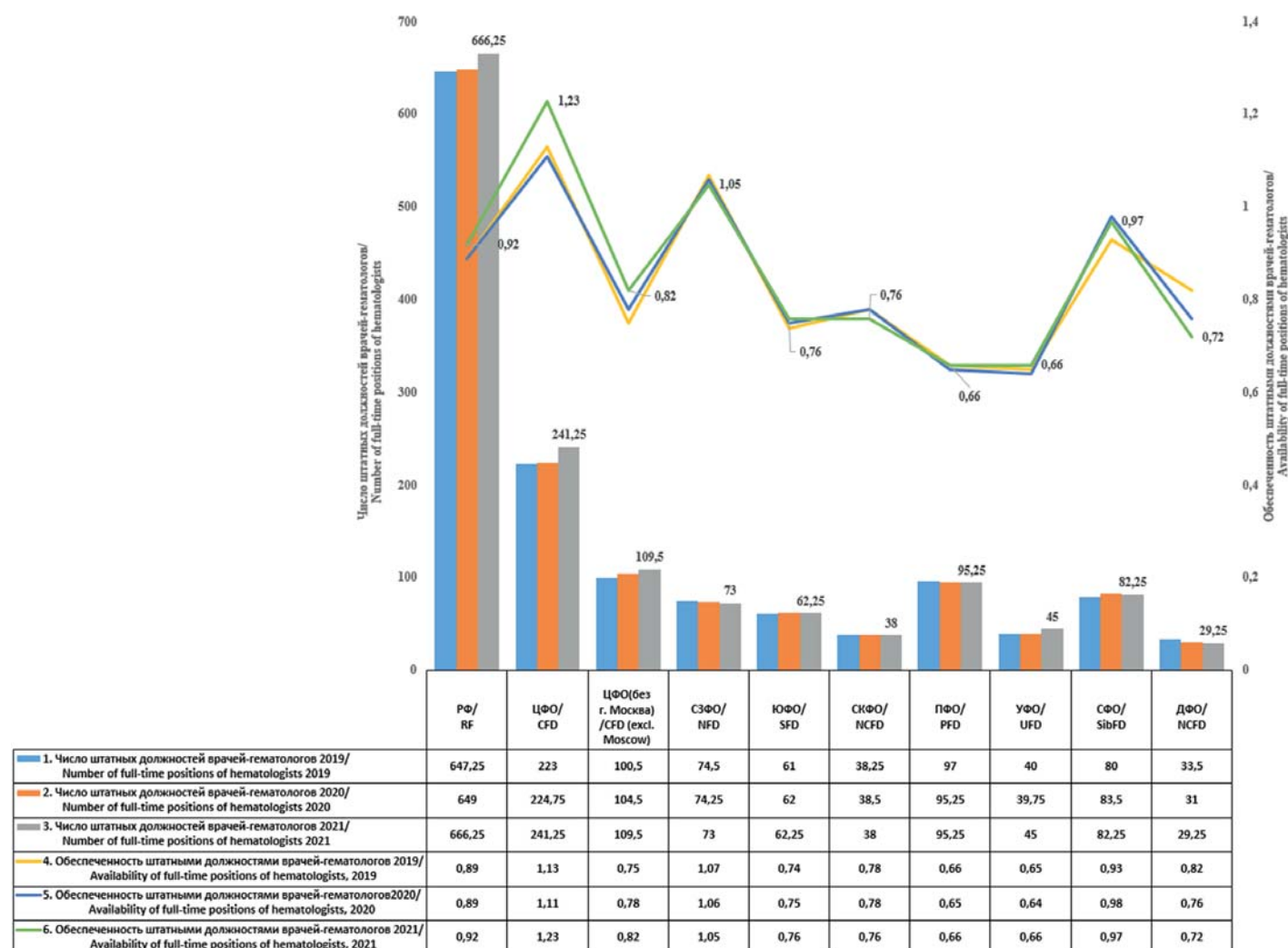


Рисунок 4. Динамика показателя обеспеченности штатными должностями гематологов на амбулаторном этапе оказания СМП по ФО РФ за 2019–2021 гг.

Примечание: см. рисунок 1.

Figure 4. Dynamics of the indicator of provision with full-time positions of hematologists at the outpatient stage of the provision of specialized medical care in the federal districts of the Russian Federation for 2019–2021

Note: see Figure 1.

Мордовия и Забайкальский край, показатель обеспеченности в них составил менее 0,01 на 10 000 населения.

В стационарах численность гематологов в 2019–2021 гг. в РФ, согласно данным ФФСН № 30, увеличилась на 67 человек (2,67 %), с 1062 до 1129 (табл. 3). В соответствии с Порядком по гематологии [20], штатный норматив профильного отделения гематологии соответствует 1 гематологу на 10 коек. Соблюдение требований «Порядка по гематологии» [20] в части штатного расписания стационарного звена отмечено в 95% субъектов РФ. Наибольшая численность гематологов стационарного этапа отмечается в Центральном, Северо-Западном и Приволжском ФО. В отношении обеспеченности гематологами круглосуточных стационаров лидирует Северо-Западный ФО.

В Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Алтай, Магаданской области, Еврейской автономной области, несмотря на наличие в структуре МО гематологических коек круглосуточного стационара для взрослых в 2019–2021 гг., постоянно трудоустроенные гематологи отсутствовали (работа вахтовым методом, либо временные совместители).

Наименее обеспечены гематологами стационарно-го звена в 2021 г. оказались Смоленская область (гематологическая служба «якорной» МО располагается на территории МО государственной частной формы собственности, по этой причине информация о кадровой обеспеченности гематологами в ФФСН не попадает), Московская область, Республика Хакасия, в них показатель обеспеченности был менее 0,01 на 10 000 населения.

Таблица 2. Характеристика обеспеченности взрослого населения гематологами амбулаторного этапа в РФ и ФО за 2019–2021 гг.
Table 2. Characteristics of the provision of the adult population with outpatient hematologists in the Russian Federation and federal districts for 2019–2021

Административная единица Administrative unit	Численность врачей (физические лица, поликлиническое звено) Number of doctors (individuals (person), outpatient department)			Обеспеченность на 10 000 населения Availability of hematologists per 10,000		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Годы / Years	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Российская Федерация / Russian Federation	446	443	456	0,03	0,03	0,03
Центральный ФО / Central FD	168	169	177	0,04	0,04	0,05
Северо-Западный ФО / Northwestern FD	48	50	45	0,03	0,04	0,03
Южный ФО / Southern FD	38	38	36	0,02	0,02	0,02
Северо-Кавказский ФО / North Caucasian FD	25	24	27	0,03	0,02	0,03
Приволжский ФО / Volga FD	58	55	62	0,02	0,02	0,02
Уральский ФО / Ural FD	33	32	35	0,03	0,03	0,03
Сибирский ФО / Siberian FD	55	56	55	0,03	0,03	0,03
Дальневосточный ФО / Far Eastern FD	21	19	19	0,03	0,02	0,02

Примечание: ФО — федеральный округ.

Note: FD — Federal District.

Таблица 3. Характеристика обеспеченности населения гематологами стационарного этапа оказания СМП в РФ и федеральных округах за 2019–2021 гг.

Table 3. Characteristics of the provision of the population with hematologists at the inpatient stage of specialized medical care in the Russian Federation and federal districts for 2019–2021

Административная единица Administrative unit	Численность врачей (физические лица, стационарное звено) Number of doctors (individuals (person), inpatient unit)			Обеспеченность на 10 000 населения Availability of hematologists per 10,000		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Годы / Years	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Российская Федерация / Russian Federation	1062	1092	1129	0,07	0,07	0,08
Центральный ФО / Central FD	386	397	418	0,1	0,1	0,11
Северо-Западный ФО / Northwestern FD	166	176	188	0,12	0,13	0,13
Южный ФО / Southern FD	82	80	83	0,05	0,05	0,05
Северо-Кавказский ФО / North Caucasian FD	42	45	49	0,04	0,05	0,05
Приволжский ФО / Volga FD	167	175	172	0,06	0,06	0,06
Уральский ФО / Ural FD	56	59	59	0,05	0,05	0,05
Сибирский ФО / Siberian FD	105	104	104	0,06	0,06	0,06
Дальневосточный ФО / Far Eastern FD	58	56	56	0,07	0,07	0,07

Примечание: ФО — федеральный округ.

Note: FD — Federal District.

В Кировской области отсутствуют гематологи стационарного этапа в МО, подведомственных органу исполнительной власти в сфере охраны здоровья Кировской области, вследствие отсутствия коек круглосуточного стационара в региональных МО области для оказания СМП по профилю «гематология».

Расчет штатного норматива для стационарзамещающих технологий по профилю «гематология» провести в настоящее время не представляется возможным ввиду отсутствия в 39 субъектах (46 %) РФ дневных стационаров для лечения гематологических больных, разнообразия моделей организации гематологической службы там, где применяют стационарзамещающие технологии.

В 2019–2020 гг. сотрудники ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках реализации ФП «Развитие сети НМИЦ» первично посетили все субъекты РФ (исключая г.ф.з. Москва) и провели экспертную оценку кадрового обеспечения гематологами субъектов РФ. Оценку кадрового обеспечения проводили в «якорных» прикрепленных МО, где преимущественно сосредоточены все этапы оказания СМП, обеспечена их преемственность. Картографическое

представление рейтингования на основании экспертной оценки по результатам ВМ показано на рисунке 5.

В соответствии с критериями были выделены 4 группы субъектов РФ:

1-я группа — с крайне низким уровнем кадрового обеспечения гематологической службы субъекта РФ, где кадровое обеспечение соответствует 0–50 % (0 баллов);

2-я группа — с низким, где кадровое обеспечение соответствует 51–80 % (1 балл);

3-я группа — удовлетворительное кадровое обеспечение — 81–99 % (2 балла);

4-я группа с хорошим кадровым обеспечением (100 %, 3 балла).

В первую группу вошли 11 (13%) из 84 посещенных субъектов РФ, в которых экспертами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проанализировано оказание СМП по профилю «гематология», в том числе субъекты, где отсутствует гематологическая служба или стационарный этап лечения гематологических больных (например, Кировская область). Экспертные оценки этой группы кадровым обеспечением МО совпали с результатом анализа ФФСН. Вторая и третья группы — 26 (31 %) и 31 (37 %) субъ-

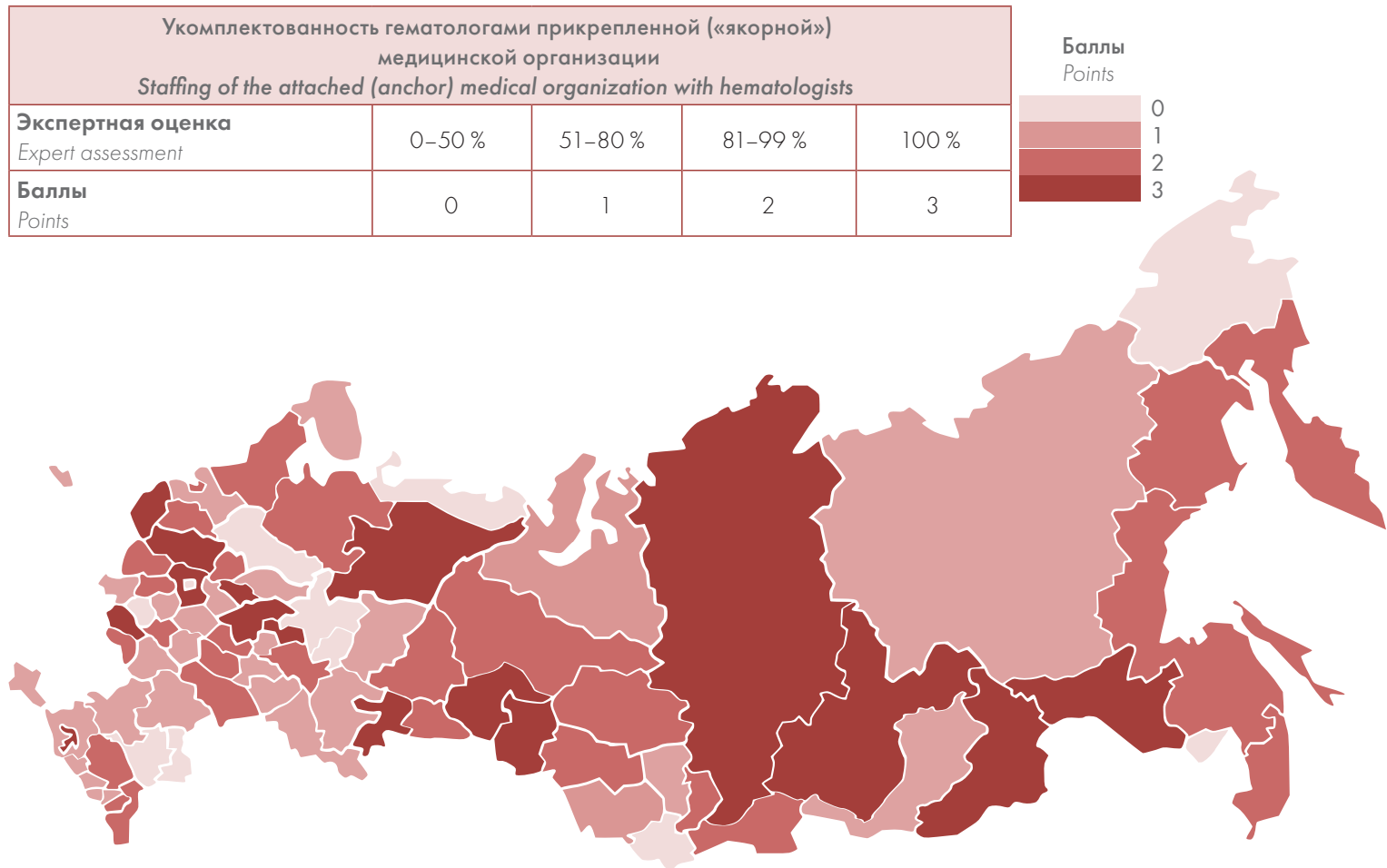


Рисунок 5. Картограмма кадрового обеспечения гематологами «якорных» медицинских организаций субъектов РФ на основании экспертных оценок по результатам выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Figure 5. Cartogram of staffing by hematologists of “anchor” medical organizations of the subjects of the Russian Federation based on expert assessments based on the results of outreach events of the National Medical Research Center for Hematology, Moscow

ект соответственно — основной массив МО субъектов, где гематологи совмещают должности на разных этапах ее оказания либо используют ротацию имеющихся кадровых ресурсов. В 4-ю группу вошли субъекты РФ (16 (19 %) из 84), где «якорные» МО стопроцентно обеспечены кадрами. Однако по данным ФФСН эти субъекты имеют дефицит кадров в других МО области, где также расположены профильные подразделения, и гематологическая служба имеет сетевую структуру.

Проблемы кадрового обеспечения и укомплектование персоналом системы здравоохранения — один из важнейших вопросов, оказывающих влияние на качество и доступность медицинской помощи, сохранение здоровья населения и реализацию целевых задач государства.

Учитывая высокую потребность практического здравоохранения в гематологах, в сферу деятельности которых входит оказание СМП по широкому перечню ЗСК как опухолевого, так и неопухолевого генеза, и учитывая интенсивность врачебного труда, необходимо принятие мер по решению кадровых вопросов в сфере оказания СМП по профилю «гематология».

Свой вклад в ликвидацию кадрового дефицита вносит ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, осуществляя организационно-методическое руководство МО, анализ обеспеченности кадрами субъектов РФ и взаимодействуя с органами исполнительной власти как регионального, так и федерального уровней по вопросам кадрового обеспечения, повышения квалификации специалистов, расчета потребности в кадрах, планирования обучения [6]. Мероприятия,

направленные на обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами, включают, в первую очередь, различные формы обучения специалистов. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России разработан комплекс мероприятий и созданы условия для решения вопросов подготовки и непрерывного обучения кадров гематологической службы РФ, смежных специалистов. За период 2019–2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было подготовлено более 80 специалистов по программам повышения квалификации по специальности 31.08.29 «гематология» (22 в 2019 г., 28 — в 2020 г., 31 — в 2021 г.). Высокая востребованность обучения в Центре подтверждается постоянным увеличением числа бюджетных мест по специальности «гематология». Ежегодно увеличивается число обучающихся по договорам о целевом обучении из регионов (табл. 4).

За анализируемый период в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России программы повышения квалификации освоили 2648 специалистов из 73 субъектов РФ и ближнего зарубежья. Число обучающихся по программам дополнительного профессионального образования — программам повышения квалификации (по всем специальностям) по годам составило 292 в 2019 г., 363 — в 2020 г. и 1993 человека — в 2021 г.

Обсуждение

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России разработаны образовательные программы повышения квалификации, направленные на совершенствование оказания медицинской помощи по профилю «гемато-

Таблица 4. Число обучающихся по специальности 31.08.29 «Гематология» по договорам о целевом обучении

Table 4. The number of students in the specialty 31.08.29 «Hematology» under contracts for targeted training

Характеристика / годы Characteristics / years	2019	2020	2021
Выделено бюджетных мест, всего Allocated budget places, total	10	16	12
из них для приема на целевое обучение of which, for admission to targeted education	6	8	12
Зачислено по договору о целевом обучении Enrolled under a targeted education agreement	0	7	7
Субъекты РФ: Subjects of the Russian Federation	-	1. Удмуртская Республика Udmurt Republic, 2. Республика Калмыкия Republic of Kalmykia, 3. Нижегородская область Nizhny Novgorod region, 4. Республика Северная Осетия — Алания Republic of North Ossetia-Alania, 5. Карачаево-Черкесская Республика Karachay-Cherkess Republic, 6. Калужская область Kaluga region	1. Карачаево-Черкесская Республика Karachay-Cherkess Republic, 2. Орловская область Orel region, 3. Республика Северная Осетия — Алания Republic of North Ossetia-Alania, 4. Республика Тыва Tyva Republic, 5. Сахалинская область Sakhalin region, 6. Астраханская область Astrakhan region

логия», которые реализуются, в том числе, в виде стажировки на рабочем месте, например «Актуальные вопросы иммуногистохимических исследований в гематопатологии», «Актуальные вопросы интенсивной терапии угрожающих состояний в гематологии», «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» и другие. С 2018 г. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в соответствии с Государственным заданием проводит подготовку профессорско-преподавательского состава медицинских вузов по специальностям «гематология» и «трансфузиология». В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ежегодно организуются научно-практические мероприятия для «якорных» МО субъектов РФ, разрабатываются интерактивные образовательные модули по приоритетным тематикам профиля «гематология». Функционирующий методический аккредитационно-симуляционный центр позволяет специалистам здравоохранения ежемесячно проходить первичную специализированную аккредитацию по специальностям «гематология» и «трансфузиология».

Решение кадровых вопросов гематологической службы РФ включает совершенствование образовательной стратегии в области гематологии, расчет и планирование ликвидации кадрового дефицита, аттестацию профильных кафедр, их профессорско-преподавательского состава, стандартизацию учебного процесса подготовки гематологов, внедрение новых технологий диагностики и лечения ЗСК, обучение практическим навыкам, формирование клинического мышления, в том числе в симулированных условиях. Важный фактор — повышение мотивации и вовлеченности главных внештатных специалистов, главных врачей МО субъектов РФ, органов исполнительной власти в области здравоохранения и вузов в формирование долгосрочного плана по подготовке кадров по профилю «гематология». Все эти вопросы успешно решают сотрудники ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Важным вопросом является качество подготовки кадров. Освоение программ профессиональной переподготовки позволяет в кратчайшие сроки решать вопрос обеспечения кадрами, однако при таких подходах необходимо внедрение методики контроля обучения, в том числе в частных образовательных организациях, не имеющих клинической базы для проведения практических занятий. Дистанционное обучение в период пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), не позволило специалистам в полной мере пройти практическую подготовку, что, вероятно, может повлиять в ближайшем будущем на качество оказания медицинской помощи молодыми специалистами [26].

Несмотря на то что за последние 3 года отмечено увеличение числа штатных должностей гематологов, укомплектованность физическими лицами снижается

ввиду отсутствия новых сотрудников и незначительно компенсируется за счет увеличения коэффициента совместительства, увеличения нагрузки на специалистов. Анализ литературы показал негативное отношение к излишне высокой нагрузке на врачей, что приводит к ухудшению состояния их здоровья, тенденции к неудовлетворенности врачебного персонала своей работой [27], нарушению нормальной работы медицинской организации и как следствие — снижению качества медицинской помощи населению страны [28, 29]. Описанные процессы приводят к профессиональному выгоранию специалистов, отрицательно сказывающемуся на качестве оказания медицинской помощи [30], отсутствию мотивации у выпускников медицинских вузов, молодых врачей к освоению специальности «гематология».

Особую обеспокоенность вызывает амбулаторный этап оказания медицинской помощи гематологическим больным, неукомплектованность которого отмечена в 73 % субъектов РФ. Необоснованно предъявляемые к врачам требования о необходимости дополнительного получения сертификатов врачей смежных специальностей (например, «онкология»), попытки в ряде регионов объединить гематологические и онкологические отделения и амбулаторные службы приводят к оттоку кадров в медицинские организации частной формы собственности ввиду большей привлекательности как в отношении нагрузки, ответственности за ограниченное число гематологических больных, так и оплаты труда.

Важный фактор — повышение мотивации и вовлеченности главных специалистов, органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов РФ и представителей вузов в формировании долгосрочного плана по подготовке кадров по профилю «гематология».

Кадровая политика по сохранению кадров в здравоохранении — важнейший фактор стабильного развития отрасли. В последние годы в субъектах РФ проводятся отдельные мероприятия по созданию условий для привлечения и сохранения медицинских кадров. В силу различий в уровне социально-экономического развития регионов реализуемые мероприятия отличаются по своему составу и направленности, не определены приоритеты, отсутствует системность принимаемых мер, что снижает эффективность принимаемых шагов в решении задачи по привлечению и сохранению медицинских кадров в практическом здравоохранении. Отсутствие единого комплекса мер поддержки медицинских работников на уровне субъекта РФ, который способен сформировать конкурентное предложение для специалистов, занятых в сельских и отдаленных районах, затрудняет решение задач по устранению неравномерности распределения медицинских кадров.

Таким образом, назрела необходимость принятия управленческих решений и единого комплекса мер на уровне как Правительства РФ, так и органов исполнительной власти, направленных на разработку механизмов сохранения кадрового ресурса врачей редкой специальности — гематологов — в системе здравоохранения регионов: социальной поддержки (обеспечение жильем, льготная ипотека, социальные льготы), общественного положения, престижа профессии медицинского работника, юридической защиты и страхования профессиональной ответственности, создание единой тарифной системы оплаты и условий труда.

Литература

1. WHO. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. WHO. 2016; 64.
2. Organização Mundial de Saúde. World health statistics 2022 (Monitoring health of the SDGs). Monitoring health of the SDGs. 2022: 1–131 p.
3. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). URL: <http://government.ru/info/35561/>
4. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>
5. Приказ Минздрава России от 01.04.2021 № 284 «Об утверждении методик расчета отдельных основных показателей национального проекта «Здравоохранение» и дополнительных показателей федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций». URL: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-01.04.2021-N-284/>
6. Приказ Минздрава России от 7.04.2021 № 309 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547704/>
7. Закон Российской Федерации «Об образовании» от 10.07.1992 № 3266-1. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_1888/
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.02.1997 № 222 «О Программе социальных реформ в Российской Федерации на период 1996–2000 годов». URL: <https://base.garant.ru/10180054/>
9. Приказ Минтруда России от 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог». URL: <https://base.garant.ru/72192400/>
10. Приказ Минздрава России от 09.12.2019 № 996н «О внесении изменений в номенклатуру специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование, утвержденную приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 октября 2015 г. № 700н». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202001170012>
11. Приказ Минздрава России от 05.02.2021 № 55н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202103170044>
12. Приказ Минздрава России от 10.06.2021 № 629н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107150029>
13. Статистические сборники ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (ЦНИИОИЗ). URL: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika>
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ

References

1. WHO. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. WHO. 2016; 64.
2. Organização Mundial de Saúde. World health statistics 2022 (Monitoring health of the SDGs). Monitoring health of the SDGs. 2022: 1–131.
3. Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol dated December 24, 2018 No. 16) (In Russian). URL: <http://government.ru/info/35561/>
4. Decree of the President of the Russian Federation dated July 21, 2020 No. 474 “On the national development goals of the Russian Federation for the period until 2030” (In Russian). URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>
5. Order of the Ministry of Health of Russia dated 04/01/2021 No. 284 “On approval of methods for calculating certain main indicators of the national project “Healthcare” and additional indicators of the federal project “Providing for medical organizations” (In Russian). URL: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-01.04.2021-N-284/>
6. Order of the Ministry of Health of Russia dated April 7, 2021 No. 309 “On approval of the Regulations on the formation of a network of national medical research centers and on the organization of activities of national medical research centers” (In Russian). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547704/>
7. Law of the Russian Federation “On Education” 10.07.1992 No. 3266-1 (In Russian). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_1888/
8. Decree of the Government of the Russian Federation dated February 26, 1997 No. 222 “On the Program of Social Reforms in the Russian Federation for the period 1996–2000” (In Russian). URL: <https://base.garant.ru/10180054/>
9. Order of the Ministry of Labor of Russia dated February 11, 2019 No. 68n “On approval of the professional standard “Hematologist” (In Russian). URL: <https://base.garant.ru/72192400/>
10. Order of the Ministry of Health of Russia dated December 9, 2019 No. 996n “On introducing changes to the nomenclature of specialties of specialists with higher medical and pharmaceutical education, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 7, 2015. No. 700n” (In Russian). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202001170012>
11. Order of the Ministry of Health of Russia dated 02/05/2021 No. 55n “On approval of the Procedure for providing medical care in the field of pediatric oncology and hematology” (In Russian). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202103170044>
12. Order of the Ministry of Health of Russia dated June 10, 2021 No. 629n “On approval of the Procedure for dispensary observation of children with oncological and hematological diseases” (In Russian). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107150029>
13. Statistical collections of the Federal State Budgetary Institution “Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care” of the Ministry of Health of Russia (TsNII OIZ) (In Russian). URL: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika>
14. The state of cancer care for the population of Russia in 2019 / Eds. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen —

- им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020: 239.
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021: 239.
 16. Сорокина Н.Ю. Формирование целей управления трудовым потенциалом региона. Известия ТулГУ. Экономические и юридические науки. 2010; 2(1): 213–21.
 17. Сорокина Н.Ю. Методология формирования трудового потенциала региона в соответствии со стратегией социально-экономического развития территории. Известия ТулГУ. Экономические и юридические науки. 2012; 2(1): 492–504.
 18. Приказ Минздрава России от 29.11.2019 № 974 «Об утверждении методики расчета потребности во врачебных кадрах». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421854/>
 19. Приказ Росстата от 03.08.2018 № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». URL: <https://base.garant.ru/72006596/>
 20. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология». URL: <https://base.garant.ru/70357248/>
 21. Демография. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru>
 22. Герасимова И.Р., Лазарева О.В., Чабаяева Ю.А. и др. Паспортизация гематологической службы Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4): 610–21. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-610-621.
 23. Гармаева Т.Ц., Малолеткина Е.С., Лазарева О.В. и др. Организация выездных мероприятий в субъекты РФ в рамках исполнения функций национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ). Гематология и трансфузиология. 2020; 65(S1): 130.
 24. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Туаева А.А. и др. Технология оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в субъектах Российской Федерации при проведении выездных мероприятий. Вопросы онкологии. 2022; 68(S3): 60–1.
 25. Новикова Н.В., Поздеева О.Г. Прогнозирование национальной экономики: Учебно-методическое пособие. Екатеринбург: Изд-во Урал. гос. экон. ун-та, 2007.
 26. Салмина Н.Г., Джулякян У.Л., Звонова Е.В. Организация учебной деятельности студентов-медиков на практических занятиях в условиях дистанционного обучения. Психология обучения. 2020; 5: 78–87.
 27. Солохина Л.В., Аветян К.Р., Салашник В.М. Управление персоналом как фактор устойчивости функционирования учреждения здравоохранения в условиях рынка медицинских услуг. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2010; 1: 12.
 28. Дьяченко В.Г., Костакова Т.А., Пчелина И.В. Врачебные кадры Дальнего Востока. Виток кризиса. Хабаровск: Издательство ГБОУ ВПО ДВГМУ, 2012; 421.
 29. Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Мингазов И.Ф. Последствия реформирования здравоохранения в РФ (1990–2020 гг.). Проблемы и предложения. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021; 7(2): 86–102. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-2-86-102.
 30. Цыба Н.Н., Ионов Т.И., Лазарева О.В. и др. Качество жизни врачей-гематологов Российской Федерации по данным опросника RAND SF-36. Клиническая онкогематология. 2020; 13(4): 411–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419.
 - branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2020: 239 (In Russian).
 15. The state of cancer care for the population of Russia in 2020 / Eds. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2021: 239 (In Russian).
 16. Sorokina N.Yu. Formation of goals for managing the labor potential of the region. News of Tula State University Economic and legal sciences. 2010; 2(1): 213–21 (In Russian).
 17. Sorokina N.Yu. Methodology for the formation of the region’s labor potential in accordance with the strategy for the socio-economic development of the territory. News of Tula State University Economic and legal sciences. 2012; 2(1): 492–504 (In Russian).
 18. Order of the Ministry of Health of Russia 29.11.2019 No. 974 “On approval of the methodology for calculating the need for medical personnel” (In Russian). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421854/>
 19. Order of Rosstat 03.08.2018 No. 483 “On approval of statistical tools for the organization of federal statistical observation in the field of health by the Ministry of Health of the Russian Federation” (In Russian). URL: <https://base.garant.ru/72006596/>
 20. Order of the Ministry of Health of Russia 15.11.2012 No. 930n “On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of hematology” (In Russian). URL: <https://base.garant.ru/70357248/>
 21. Demographics. Federal State Statistics Service (Rosstat). 2023 (In Russian). URL: <https://rosstat.gov.ru>
 22. Gerasimova I.R., Lazareva O.V., Chabaeva Yu.A., et al. Certification of the hematological service of the Russian Federation. Gematologiya i Transfusiologiya. 2021; 66(4): 610–21 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-610-621.
 23. Garmaeva T.Ts., Maloletkina E.S., Lazareva O.V., et al. Organization of on-site events in the constituent entities of the Russian Federation as part of the performance of the functions of national medical research centers (NMRC). Gematologiya i Transfusiologiya. 2020; 65(S1): 130 (In Russian).
 24. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Tuaeva A.A., et al. Technology for assessing the quality of medical care in the hematology profile in the constituent entities of the Russian Federation during on-site events. Voprosy onkologii 2022; 68(S3): 60–1 (In Russian).
 25. Novikova N.V., Pozdeeva O.G. Forecasting the national economy: Educational and methodological manual. Ekaterinburg: Ural Publishing House. state econ. University, 2007 (In Russian).
 26. Salmina N.G., Dzhulakyan U.L., Zvonova E.V. Organization of educational activities of medical students during practical classes in distance learning conditions. Psychologiya obucheniya. 2020; 5: 78–87 (In Russian).
 27. Solokhina L.V., Avetyan K.R., Salashnik V.M. Personnel management as a factor in the sustainability of the functioning of a healthcare institution in the conditions of the medical services market. Bulletin of public health and healthcare of the Russian Far East. 2010; 1: 12 (In Russian).
 28. Dyachenko V.G., Kostakova T.A., Pchelina I.V. Medical personnel of the Far East. A round of crisis. Khabarovsk: Publishing house GBOU VPO DVSMU. 2012; 421 (In Russian).
 29. Chernyshev V.M., Strelchenko O.V., Mingazov I.F. Consequences of healthcare reform in the Russian Federation (1990–2020). Problems and proposals. ORGZDRAV: news, opinions, training. VSHOUZ Bulletin. 2021; 7(2): 86–102 (In Russian). DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-2-86-102.
 30. Tsyba N.N., Ionova T.I., Lazareva O.V., et al. Quality of life of hematologists in the Russian Federation according to the RAND SF-36 questionnaire. Klinicheskaya oncogematologiya. 2020; 13(4): 411–9 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419.

Информация об авторах

Лазарева Ольга Вениаминовна*, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Малолеткина Елизавета Сергеевна, начальник организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации, методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

Джулакян Унан Левонович, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, заведующий Центром инновационного медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: oncohematologist@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Цыба Николай Николаевич, доктор медицинских наук, аналитик управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

Швец Дмитрий Александрович, методист организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ds@email.su
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-5966>

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

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 30.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Information about the authors

Olga V. Lazareva*, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of "hematology" National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Elizaveta S. Maloletkina, Head of the organizational and methodological department for work with the constituent entities of the Russian Federation, methodologist, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

Hunan L. Julhakyen, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Head of the Center of innovational education, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: oncohematologist@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Nikolai N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), Analyst of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of "hematology", National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

Dmirtii A. Shvets, methodologist of the organizational and methodological department for work with the constituent entities of the Russian Federation National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ds@email.su
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-5966>

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

* Corresponding author

Received 30 Jun 2023

Accepted 18 Sept 2023

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: 20-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В РОССИИ

Шухов О.А.^{1,*}, Виноградова О.Ю.^{2,3,4}, Челышева Е.Ю.¹, Быкова А.В.¹, Немченко И.С.¹, Лазарева О.В.¹, Туркина А.Г.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В рамках программы «GIPAP» с 2001 по 2007 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была инициирована терапия иматинибом у 235 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), у которых была хроническая фаза заболевания.

Цель: изучить отдаленные результаты терапии больных ХМЛ, начинавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP».

Методы. Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ, у которых была хроническая фаза (ХМЛ) на момент начала терапии иматинибом, получавших иматиниб в рамках программы «GIPAP» с 2001 по 2007 г. Протоколы терапии и мониторинга остаточной болезни в различные временные промежутки определялись актуальными на тот момент клиническими рекомендациями в условиях реальной клинической практики и возможностями региона проживания. Производили оценку общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без смены терапии иматинибом, одно- и многофакторный анализ ОВ. Рассчитывали кумулятивную частоту достижения ответов, проводили анализ факторов, влиявших на достижение ответов, вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ.

Результаты. Медиана наблюдения за больными на момент проведения анализа составила 17,3 года (межквартильный интервал (МКИ) 15,5–18,5). Умерли 70 (30 %) больных, медиана времени до смерти от начала терапии — 7,8 лет (МКИ 3,7–13,6 лет). Показатели 10-, 15- и 20-летней ОВ составили 82, 74 и 62 % соответственно. Причиной смерти в 43 (61 %) случаях явилась прогрессия ХМЛ до фазы акселерации или бластного криза и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39 %) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При однофакторном анализе значимое влияние на выживаемость оказывали возраст больного на момент начала терапии иматинибом, длительность периода от установления диагноза до начала терапии иматинибом и группы риска по Sokal и ELTS в дебюте заболевания. При многофакторном анализе установлено независимое прогностическое значение для ОВ возраста на момент начала терапии иматинибом, длительности периода болезни до начала лечения иматинибом и группы риска по шкале ELTS в дебюте заболевания. Среди больных, умерших от прогрессии ХМЛ, доля больных, не достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО) за весь период терапии до смерти, составила 83 %, в то время как среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, доля больных без ПЦО за весь период терапии составила 11 % ($p < 0,0001$). Медиана длительности терапии иматинибом составила 11,4 года (МКИ 0,8–21 год). Умерли в процессе терапии иматинибом 40 больных, живы и продолжают терапию иматинибом 103 больных, 92 больных получали как минимум один ингибитор тирозинкиназ (ИТК) 2 поколения (ИТК2), из которых живы и продолжают лечение ИТК 62 больных. Не более 2 линий терапии ИТК получали 49 (21 %) больных, 3 и более линии были назначены

43 (18 %) больным. Медиана продолжительности терапии после переключения на ИТК2 составила 7,8 года (МКИ 0,1–15,6 года). Показатель 15-летней ОВ после переключения на ИТК2 составил 59 %. При терапии иматинибом за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 (73 %) больного, еще 18 (8 %) больных достигли ПЦО впервые после переключения на ИТК2. Большой молекулярный ответ и глубокий молекулярный ответ были достигнуты при терапии иматинибом у 129 (56 %) и 124 (53 %) больных, при терапии ИТК2 — у 38 (16 %) и 33 (14 %). При многофакторном анализе установлено независимое прогностическое значение только периода времени от диагноза до начала лечения иматинибом для достижения молекулярных ответов в процессе терапии ИТК.

Заключение. Спустя 20 лет наблюдения за больными при терапии ИТК невозможно утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Редукция опухоли как минимум до уровня ПЦО явилась наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов являются факторами снижения рисков резистентного течения и прогрессирования ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, отдаленные результаты терапии, ингибиторы тирозинкиназ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Быкова А.В., Немченко И.С., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):472–484. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484>

LONG-TERM RESULTS OF THERAPY FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A 20-YEAR ANALYSIS OF THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN RUSSIA

Shukhov O.A.^{1,*}, Vinogradova O.Yu.^{2,3,4}, Chelysheva E.Yu.¹, Bykova A.V.¹, Nemchenko I.S.¹, Lazareva O.V.¹, Turkina A.G.¹

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

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In Russia, within the framework of the GIPAP program, in the period from 2001 to 2007 at the National Medical Research Center for Hematology, imatinib therapy was initiated in 235 patients in the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML).

Aim: to analyze the long-term results of therapy in patients with CML who started imatinib therapy as part of the GIPAP program.

Methods. A retrospective analysis of the results of therapy was performed in 235 patients with CP CML, who received imatinib under the GIPAP program from 2001 to 2007 at the National Medical Research Center for Hematology. The protocols for therapy and monitoring of the residual disease of patients at various time intervals were determined by the clinical recommendations relevant at that time in the conditions of real clinical practice and the possibilities of the patient's region of residence. Overall survival and survival without discontinuation of imatinib therapy, univariate and multivariate analysis of overall survival were performed. The cumulative incidence of responses was calculated. An analysis of response factors, the probability of death from concomitant diseases and death from CML was carried out.

Results. The median follow-up of living patients at the time of analysis was 17.3 years (IQR 15.5–18.5). 70 (30 %) patients died, with the median time to death from the start of therapy being 7.8 years (IQR 3.7–13.6). The overall 10-year, 15-year and 20-year survival rates were 82 %, 74 % and 62 %. The cause of death in 43 cases (61%) was the progression of CML to the phase of acceleration or blast crisis and death out of remission for an unspecified cause. 27 (39%) patients died from causes not related to CML. Patient age at initiation of imatinib therapy, length of time from diagnosis to initiation of imatinib therapy, and Sokal and ELTS risk groups at disease onset were identified as significant for survival by univariate analysis. Multivariate analysis showed independent predictive value for overall survival for age at initiation of imatinib therapy, length of illness before imatinib treatment, and ELTS risk group at disease onset. Among patients who died from CML progression, the proportion of patients who did not achieve CCyR for the entire period of therapy before death was 83% (35/42), while among patients who died from concomitant diseases, the proportion of patients without CCyR for the entire period of therapy was 11 % ($p < 0.0001$). The median duration of imatinib therapy was 11.4 years (0.8–21 years). 40 people died during imatinib therapy, 103 patients are alive and continue therapy with imatinib, 92 patients received at least one second-generation of Tyrosine kinase inhibitors (TKI) (TKI2), of which 62 people are alive and continue treatment with TKI. No more than two lines of TKI therapy were received by 49 (21 %) patients, and three or more lines were prescribed to 43 (18 %) patients. The median duration of therapy after switching to TKI2 was 7.8 years (0.1–15.6 years). Overall 15-year survival after switching to TKI2 was 59 %. On therapy with imatinib, during the entire observation period, complete cytogenetic response (CCyR) was achieved in 171 patients (73 %), another 18 patients (8 %) achieved CCyR for the first time after switching to TKI2. Major (MMR) and deep molecular response (DMR) were achieved with imatinib in 129 (56 %) and 124 (53 %) patients, with TKI2 TKI2 therapy in 38 (16 %) and 33 (14 %) patients, respectively. Multivariate analysis showed an independent predictive value of only the time period from diagnosis to the start of imatinib treatment for achieving molecular responses to TKI therapy.

Conclusion. After 20 years of monitoring patients on TKI therapy, we still cannot say that survival in CML is comparable to the survival of normal population. Long-term follow-up confirms the fact that tumor reduction to at least the level of CCyR is the most significant surrogate marker associated with a reduced risk of death from CML. Timely diagnosis of the disease, rapid initiation of targeted therapy and the fastest possible induction of cytogenetic and molecular responses is a very important mechanism for reducing the risk of resistant course and progression of CML.

Keywords: chronic myeloid leukemia, long-term survival, GIPAP

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shukhov O.A., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Bykova A.V., Nemchenko I.S., Lazareva O.V., Turkina A.G. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):472–484 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484>

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой миелопролиферативное новообразование, характеризующееся наличием филадельфийской (Ph) хромосомы и вызываемое ее продуктом тирозинкиназой BCR::ABL1 [1]. В 2001 г. иматиниб был одобрен для лечения ХМЛ на основании высокой эффективности, продемонстрированной в исследованиях 2-й фазы клинического исследования [2]. Ранние результаты «Международного рандомизированного исследования III фазы по сравнительной оценке эффективности интерферона и STI571 (иматиниба)» показали, что иматиниб в дозе 400 мг один раз в день был более эффективен и ассоциировался с меньшим количеством нежелательных явлений, чем альфа-интерферон в сочетании с цитарабином, у больных впервые диагностированным ХМЛ, находившихся в хронической фазе [3]. Через 18 мес. терапии расчетная частота полного цитогенетического ответа (ПЦО, 0 % Ph-позитивных метафаз) составила 76,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ), от 72,5 до 79,9) в группе иматиниба по сравнению с 14,5 % (95 % ДИ от 10,5 до 18,5) в группе, получавшей альфа-интерферон плюс цитарабин ($p < 0,001$), а выживаемость без прогрессирования составила 96,7 % против 91,5 % ($p < 0,001$) [3]. Ретроспективный анализ, в котором сравнили больных в группе иматиниба из исследования «IRIS» с больными из исторической когорты, получавших интерферон-альфа плюс цитарабин в более раннем исследовании, показал, что терапия иматинибом привела к более высокому показателю общей выживаемости (ОВ) [4]. Это исследование коренным образом изменило лечение ХМЛ и привело к заметному улучшению прогноза для больных. Самое последнее обновление отдаленных результатов исследования «IRIS» показывает 10-летнюю ОВ 83 % у больных, получавших иматиниб [5]. Схожие результаты были показаны в исследовании «CML-IV», в котором 10-летняя выживаемость составила

84 % [6]. Считается, что выживаемость среди больных определяется сопутствующими заболеваниями, а не ХМЛ [7].

Международная программа помощи больным «GIPAP» (Glivec International Patient Assistance Program) — это уникальная программа, созданная компанией Novartis Pharma AG в 2001 г. и реализуемая в партнерстве с Max Foundation и Axios International. Программа была ориентирована непосредственно на больных ХМЛ или гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО), в рамках которой иматиниб (гливек) бесплатно предоставлялся соответствующим критериям больным в странах с низким и средним уровнем дохода. Критерием включения в программу соответствовали больные ХМЛ или с-kit (CD117) положительные больные ГИСО, которые не были застрахованы, не получали компенсацию или не могли оплатить лечение в частном порядке и находились в странах с минимальными возможностями возмещения расходов и в которых одобрено регулирующими органами или, по крайней мере, получена лицензия на импорт иматиниба для ХМЛ/ГИСО [8].

Результаты выживаемости 63 000 больных ХМЛ и ГИСО из 93 стран, получивших лечение иматинибом в период с 2001 по 2014 г., показали, что 7-летняя выживаемость больных ХМЛ составила 88 %, а основными факторами, влиявшими на выживаемость, были возраст на момент включения в программу, пол, время между установкой диагноза и включением в программу и год включения в программу [9].

В России в рамках программы «GIPAP» в период с 2001 по 2007 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России терапия иматинибом была инициирована 235 больным, у которых была диагностирована хроническая фаза ХМЛ [10]. В настоящее время данная группа больных имеет наибольший период наблюдения после начала лечения иматинибом и представляет интерес с точки зрения изучения отдаленных

результатов выживаемости и эффектов терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Цель настоящей работы — изучить отдаленные результаты терапии больных ХМЛ, начинавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP».

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ в хронической стадии на момент начала терапии иматинибом, получавших препарат в рамках программы «GIPAP» в период с 2001 по 2007 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (в период с 2001 по 2007 г. — ГНЦ РАМН). Все больные были зарегистрированы в системе учета выдачи препарата иматиниб программы «GIPAP» и получили как минимум одну упаковку препарата. Критерии включения в программу: подтвержденный цитогенетическим методом диагноз ХМЛ в хронической фазе вне зависимости от длительности заболевания и предшествующего иматинибу лечения. Базовые характеристики анализируемой группы представлены в таблице 1.

Протоколы терапии и мониторинга остаточной болезни в различные временные промежутки определялись актуальными на тот момент клиническими рекомендациями в условиях реальной клинической практики и возможностями региона проживания больного. Анализ проведен по состоянию на 01.06.2022. Жизненный статус уточнен в 2021–2022 гг. у 51 % больных, в 2019–2020 гг. у 32 %, в 2018 г. и раньше у 17 % больных.

Статистический анализ. Оценку выживаемости осуществляли методом Каплана — Майера. Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием лог-ранг критерия для категориальных и целочисленных факторов и с помощью регрессии Кокса для непрерывных переменных. Многофакторный анализ проводили с применением

регрессионного анализа Кокса. Кумулятивную частоту (вероятность) достижения ответов рассчитывали с учетом наличия конкурирующих рисков (смерть по любой причине) по принципу «intention-to-treat», т.е. с учетом вероятности достижения ответов в любое время и на любой терапии. Вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ рассчитаны как конкурирующие риски с применением метода кумулятивной частоты событий. В случае, если причина смерти не была известна, то ориентировались на статус ответа. Больные, которые умерли в ремиссии (как минимум ПЦО), были расценены как больные, умершие от причины, не связанной с ХМЛ. Больные, умершие вне ремиссии (без ПЦО или при уровне экспрессии BCR-ABL более 10 %), отнесены к группе умерших от ХМЛ. Сравнение в группах проводилось по методу Грея. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Для характеристики группы больных применяли методы описательной статистики.

Результаты

Оценка выживаемости и причины смерти

Медиана наблюдения за живыми больными на момент проведения анализа составила 17,3 года (межквартильный интервал (МКИ) 15,5–18,5 года). Умерли 70 (30 %) больных, медиана времени от начала терапии до смерти — 7,8 года (МКИ 3,7–13,6 года). Показатели 10-, 15- и 20-летней ОВ составили 82, 74 и 62 % соответственно.

Причиной смерти в 43 (61 %) случаях явились прогрессия ХМЛ до фазы акселерации или бластного криза и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39 %) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При этом 20 (46,5 %) смертей от ХМЛ пришлось на первые 5 лет терапии иматинибом. Кумулятивная частота смерти от ХМЛ к 20-му году составила 27 % и от других причин — 18 % (рис. 2).

Таблица 1. Базовые характеристики больных
Table 1. Baseline Patient Characteristics

Характеристики / Characteristics		Значение / Value
Количество больных / Number of patients, n		235
Пол, % (мужчины/женщины) / Gender, % (male/female)		49/51
Возраст на дату диагноза, лет, медиана (разброс) Age at the date of diagnosis, years, Median (range)		41 (9–67)
Возраст на дату начала иматиниба, лет, медиана (разброс) Age at start date of imatinib, years, Median, (range)		44 (11–69)
Группа риска Sokal/ELTS (%) Sokal/ELTS risk group (%)	Низкий / Low	54/72
	Промежуточный Intermediate	30/9
	Высокий / High	16/19
Предлеченность интерфероном (%) Pretreatment with interferon (%)		11
Время от диагноза до начала терапии иматинибом, лет, медиана, разброс Time from diagnosis to start of imatinib therapy, years, Median (range)		1,8 (0,1–13,1)

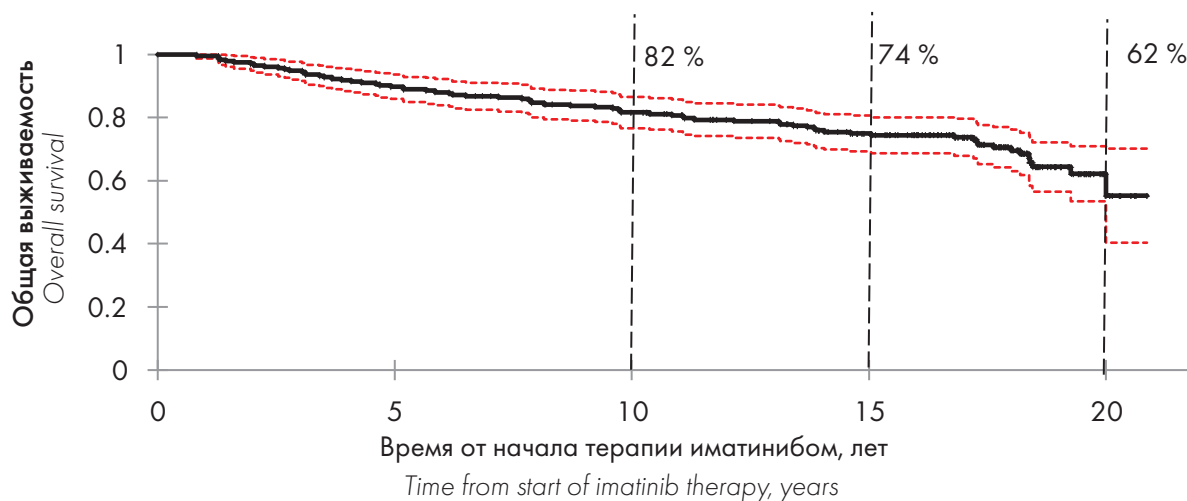


Рисунок 1. Общая выживаемость после начала терапии иматинибом ($n = 235$)

Figure 1. Overall survival after initiation of imatinib therapy ($n = 235$)

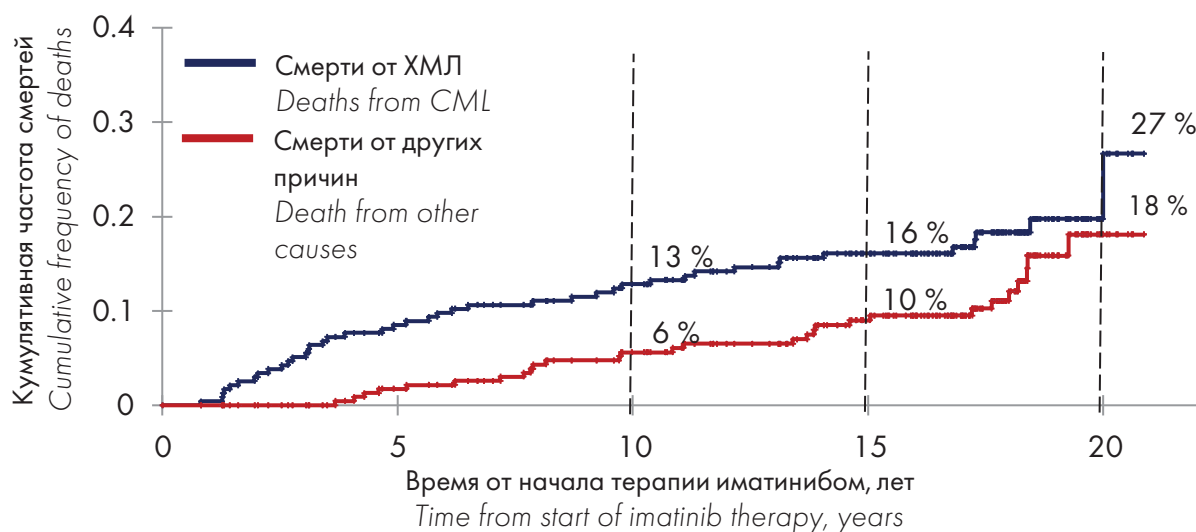


Рисунок 2. Кумулятивная частота смертей от различных причин ($n = 235$)

Figure 2. Cumulative frequency of deaths from various causes ($n = 235$)

Наибольший интерес при долгосрочном наблюдении представляет поиск факторов, влиявших на выживаемость больных ХМЛ, получавших терапию ИТК. С этой целью были проанализированы следующие факторы: пол, возраст на дату диагноза и на дату начала терапии иматинибом, год начала терапии иматинибом, период времени от установления диагноза до начала терапии иматинибом, предлеченность интерфероном в анамнезе, группы риска Sokal [11] и ELTS [12]. При однофакторном анализе значимое влияние на выживаемость оказывали возраст больного на момент начала терапии иматинибом, длительность периода от диагноза до начала терапии иматинибом и отнесение к группам риска по Sokal и ELTS в дебюте заболевания.

Регрессионный анализ показал, что возраст на дату начала терапии значимо влиял на выживаемость больных ХМЛ. Методом определения минимального значения «р» было показано, что наиболее значимым возрастным порогом для выживаемости явился возраст 50 лет. Двухлетняя ОВ составила 72 и 20 % у боль-

ных моложе 50 лет ($n = 170$) и старше 50 лет ($n = 65$) соответственно ($p < 0,0001$). Возраст вносил неравнозначный вклад в структуру смертности больных ХМЛ. Двухлетняя кумулятивная частота смертей, ассоциированных с лейкозом, не отличалась и составила 20 % в двух возрастных группах ($p = 0,7$), при этом частота смертей от сопутствующих причин была значимо выше у больных старше 50 лет и составила 40 % против 9 % у более молодых больных ($p < 0,0001$). За весь период в структуре смертности больных старшей возрастной группы преобладали сопутствующие заболевания (59 % от всех случаев), а у молодых больных — смерти, ассоциированные с ХМЛ (76 % случаев).

Более позднее начало терапии иматинибом с момента установления диагноза оказало негативное влияние на выживаемость больных. Значимые различия в выживаемости появились при разделении на сроке 2 года предлеченности, при этом срок предлеченности более трех лет был определен как наиболее значимый для прогноза. В группе больных с предлеченностью

Таблица 2. Многофакторный анализ ОВ
Table 2. Multivariate analysis of overall survival

Фактор Variable	Pr > Chi2	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)
Срок от диагноза до начала иматиниба (≥3 лет / <3 лет) Time from diagnosis to start of imatinib (≥3 years / <3 years)	0,0029	2,0714 (1,2819–3,3471)
Группа риска ELTS (низкий + промежуточный/высокий) ELTS Risk Group (Low + Intermediate/High)	0,0009	2,5986 (1,4758–4,5758)
Группа риска Sokal (низкий/промежуточный + высокий) Sokal risk group (low/intermediate + high)	0,6231	1,1471 (0,6637–1,9825)
Возраст (≥50 лет / <50 лет) Age (≥50 years / <50 years)	0,0006	2,4234 (1,4622–4,0165)

более 3 лет не было значимых различий в зависимости от длительности периода предлеченности. Общая 20-летняя выживаемость больных с предлеченностью более 3 лет ($n = 72$) составила 37 % против 70 % у менее предлеченных больных ($n = 163$).

Другим значимым фактором, влиявшим на выживаемость, оказалась группа риска по прогностическим шкалам Sokal [11] и ELTS [12]. Несмотря на то что шкала Sokal была разработана для больных, получавших лечение в эпоху, когда еще не применялись ИТК [11], было показано, что больные из группы низкого риска живут дольше, чем больные из группы промежуточного или высокого риска. Различий в выживаемости у больных с промежуточным и высоким риском по шкале Sokal [11] не получено, больные из этих групп объединены для дальнейшего многофакторного анализа (рис. 3а). Прогностическая модель ELTS была разработана на основе данных 2205 первичных больных с хронической фазой ХМЛ, начавших лечение иматинибом не позже 6 мес. от установления диагноза [12]. В настоящее время шкала ELTS является наиболее широко используемой прогностической моделью для оценки риска прогрессирования и смерти больных ХМЛ в хронической фазе. В анализируемой группе больных не получено различий в общей 20-летней выживаемости у больных из низкой (61 %) и промежуточной (63 %) групп риска ELTS. У больных из высокой группы риска по ELTS выживаемость была значимо ниже и составила 28 % к 20-му году наблюдения ($p < 0,0001$) (рис. 3б). Больные из групп низкого и промежуточного риска объединены в одну группу при дальнейшем многофакторном анализе.

Многофакторный анализ ОВ, проведенный с применением регрессионной модели Кокса, показал независимое прогностическое значение возраста на момент начала терапии иматинибом, длительности периода болезни до начала лечения иматинибом и группы риска по шкале ELTS в дебюте заболевания (табл. 2).

Установлено, что предлеченность до терапии иматинибом более 3 лет, промежуточный или высокий риск ELTS и возраст ≥50 лет на дату начала терапии иматинибом являются независимыми неблагоприятными факторами риска для выживаемости больных ХМЛ,

получавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP». Сочетание данных факторов позволило сформировать модель прогнозирования ОВ при терапии иматинибом. Больные без неблагоприятных факторов были отнесены к группе низкого риска ($n = 76$), с одним фактором — к группе промежуточного риска ($n = 100$), двумя и более факторами — к группе высокого риска смерти ($n = 59$). Выживаемость больных в зависимости от группы риска представлена на рисунке 4.

Оценка эффективности терапии ИТК

Медиана длительности терапии иматинибом составила 11,4 года (минимально 0,8 года, максимально 21 год). В процессе терапии иматинибом умерли 40 человек, живы и продолжают терапию иматинибом 103 больных. Как минимум один ИТК второго поколения (ИТК2) получали 92 больных, из которых живы и продолжают лечение ИТК 62 больных. Не более двух линий терапии ИТК получали 49 (21 %) больных, три и более линии были назначены 43 (18 %) больным. Впервые ИТК2 стали доступны для больных из «GIPAP» в 2005 г. сначала в рамках клинических исследований, а позже — в клинической практике. В период с 2005 по 2008 г. был переведен на лечение ИТК2 51 (55%) больной, а с 2009 по 2020 г. — еще 41 (45 %). У 41 (45 %) из 92 больных причиной перевода на лечение ИТК2 было отсутствие ПЦО за весь период терапии, остальные были переведены по причине утраты достигнутого ранее ответа, субоптимального ответа или токсичности терапии иматинибом. Выживаемость без смены изначальной терапии иматинибом представлена на рисунке 5. Медиана продолжительности терапии после перевода на терапию ИТК2 составила 7,8 года (минимально 0,1 года, максимально 15,6 года). Общая 15-летняя выживаемость после перевода на ИТК2 составила 59 %. Среди больных, умерших от прогрессии ХМЛ, доля больных, не достигших ПЦО за весь период лечения до смерти, составила 83 % (35/42), в то время как среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, доля больных без ПЦО за весь период терапии составила 11 % ($p < 0,0001$). Данный

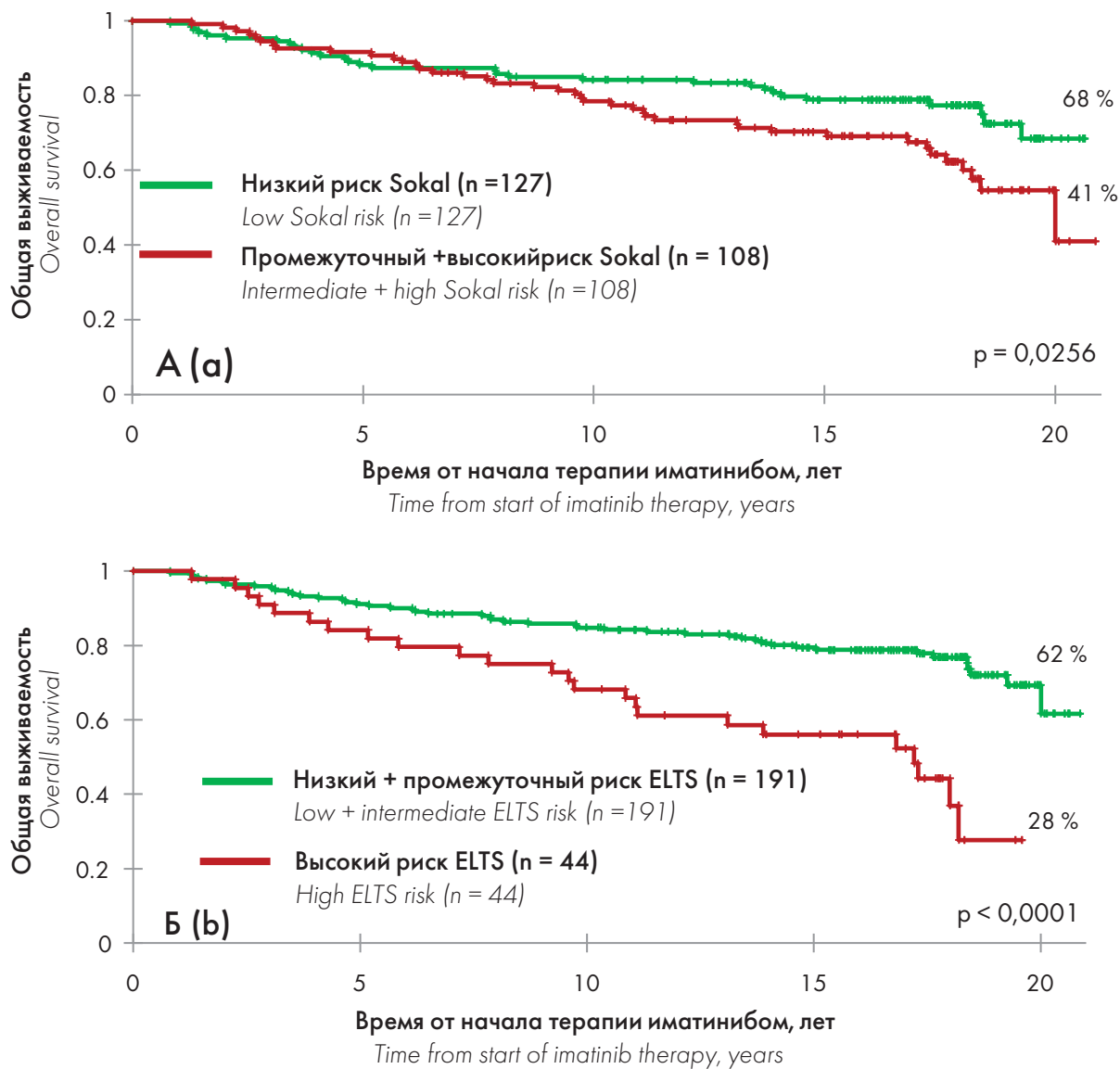


Рисунок 3. Общая выживаемость для групп риска Sokal (a) и ELTS (б)

Figure 3 Overall survival for Sokal (a) and ELTS (b) risk groups

феномен свидетельствует о том, что у больных, достигших ПЦО, причиной смерти в большинстве случаев являлись сопутствующие заболевания, в то время как у больных без ПЦО прогрессия ХМЛ была основной причиной смерти.

В процессе терапии иматинибом за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 (73 %) больного, еще 18 (8 %) больных достигли ПЦО впервые уже после переключения на ИТК2. Большой молекулярный ответ (БМО) и глубокий молекулярный ответ (ГМО) были достигнуты при терапии иматинибом у 129 (56 %) и 124 (53 %) больных, после переключения на ИТК2 впервые достигнуты у 38 (16 %) и 33 (14 %) больных соответственно. Кумулятивная частота достижения ПЦО, БМО и МО4 при терапии всеми ИТК представлена на рисунке 6.

При однофакторном анализе было установлено, что время предлеченности перед началом терапии иматинибом, группа риска ELTS и Sokal являлись зна-

чимыми факторами, влиявшими на достижение БМО и ГМО (МО4) при терапии ИТК. Многофакторный анализ показал независимое прогностическое значение только периода времени от диагноза до начала лечения иматинибом для достижения молекулярных ответов при терапии ИТК. Наиболее значимым сроком, как и при анализе выживаемости, оказался период 3 года до начала терапии иматинибом (рис. 7). У больных без ПЦО за весь период терапии медиана \pm стандартное отклонение времени предлеченности были достоверно выше, чем у больных с ПЦО, и составили $3,60 \pm 2,27$ года против $2,00 \pm 2,00$ года соответственно.

По данным последнего известного статуса минимальной остаточной болезни живых больных ГМО (как минимум МО4) сохраняли 106 (64 %), среди которых МО4,5 и глубже у 94 (57 %) больных. БМО (МО3) наблюдается у 22 (13 %), ПЦО (МО2) у 17 (10 %), отсутствие ПЦО (МО2) у 17 (10 %) больных. У 55 (33 %) больных молекулярный статус уточнен

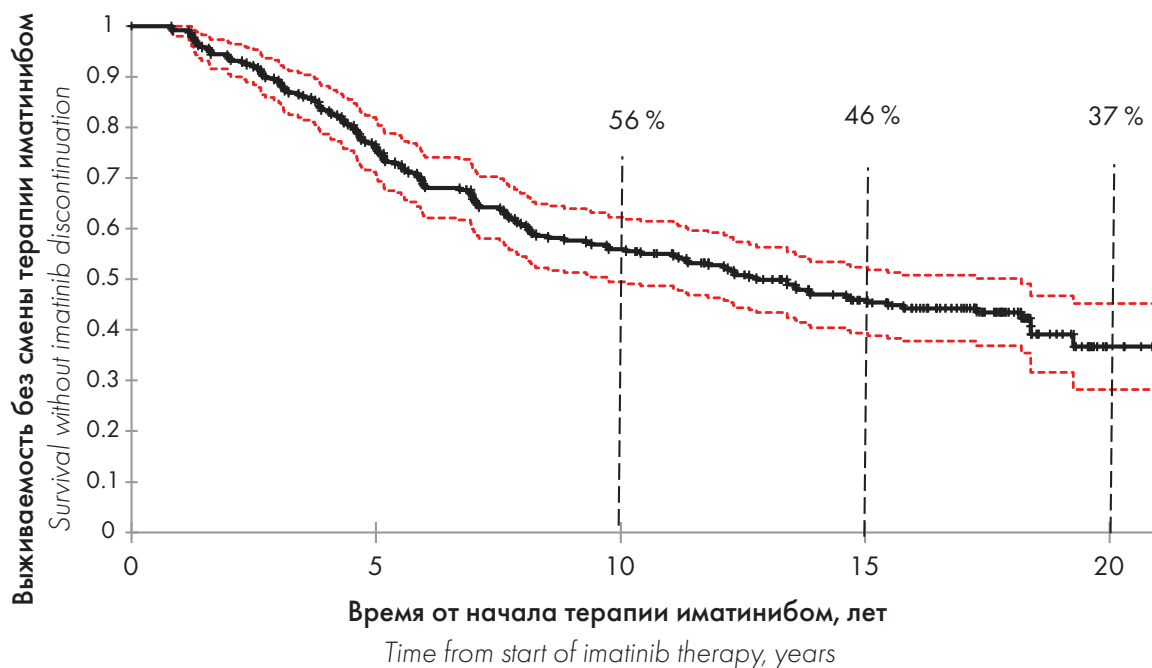


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от группы риска (n = 235)

Figure 4 Overall survival by risk group (n = 235)

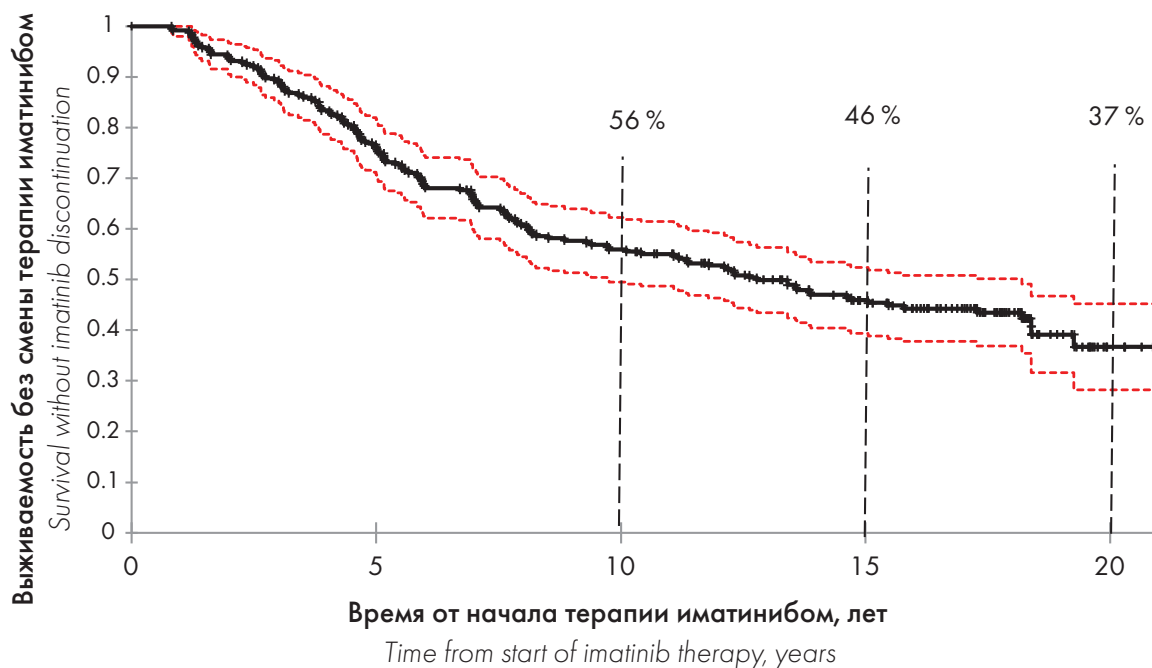


Рисунок 5. Выживаемость без смены терапии иматинибом (n = 235)

Figure 5 Survival without discontinuation of imatinib therapy (n = 235)

в 2019 г. или ранее. У 3 больных нет данных о молекулярном статусе.

Обсуждение

Прошло более 20 лет с того момента, как первому больному ХМЛ была начата терапия иматинибом в рамках благотворительной программы «GIPAP» в России. За это время подходы к терапии ХМЛ претерпели ряд эволюционных изменений. Были разработаны и внедрены в клиническую практику ИТК2,

гармонизированы подходы к оценке минимальной остаточной болезни, изучены и актуализированы ключевые суррогатные маркеры, определяющие эффективность терапии ИТК с точки зрения влияния на долгосрочную выживаемость и уменьшения частоты прогрессирования до продвинутых фаз [13]. В настоящей работе описаны результаты терапии иматинибом и другими ИТК на протяжении 20 лет с медианой наблюдения за больными 17 лет. К настоящему времени не опубликованы данные о результатах те-

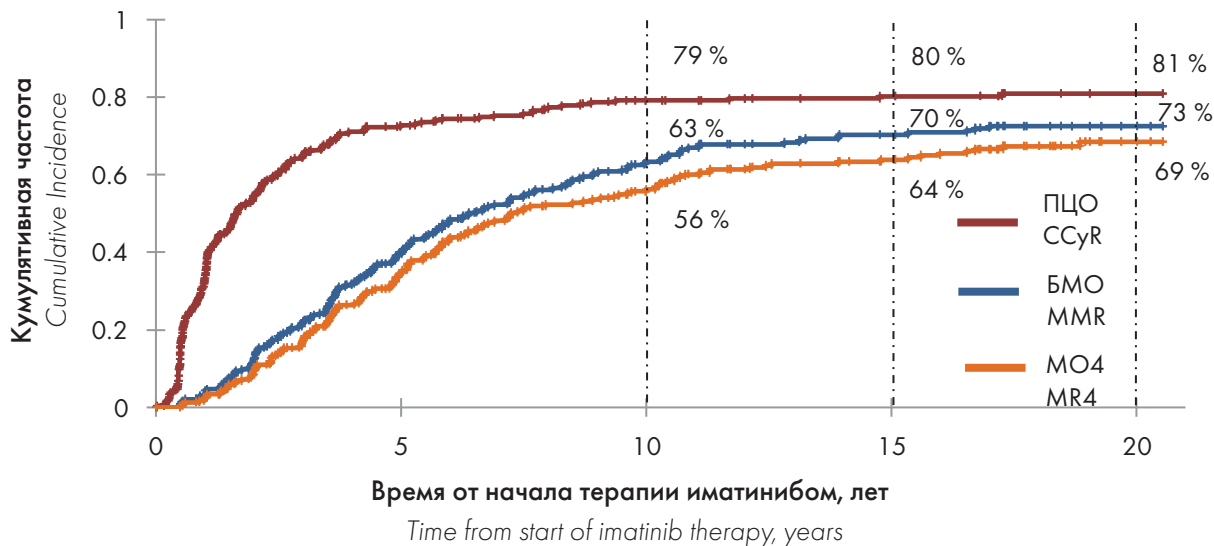


Рисунок 6. Кумулятивная частота ответов при терапии ИТК (n = 235)

Figure 6. Cumulative Incidence of Responses to TKI Therapy (n = 235)

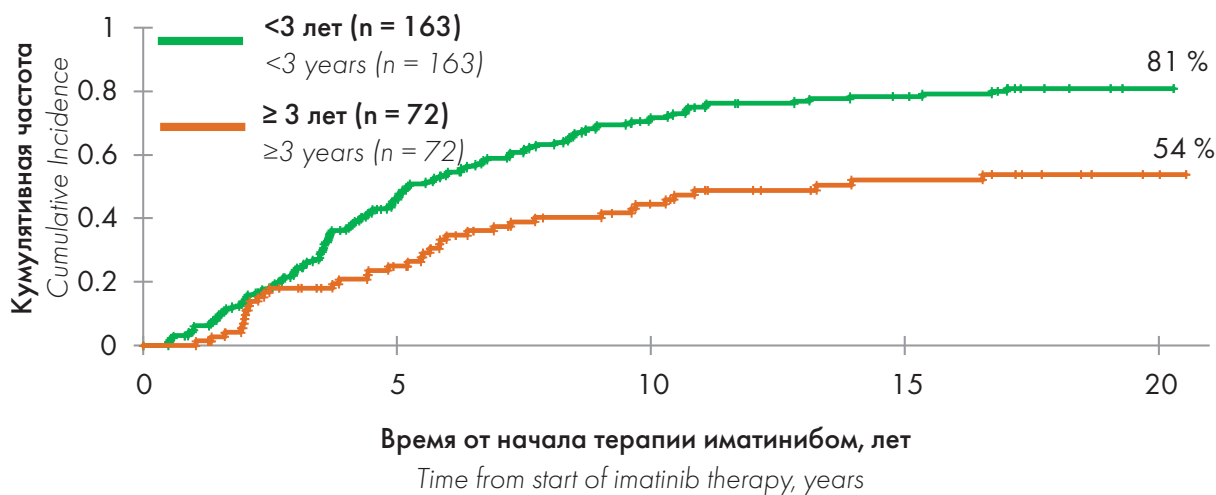


Рисунок 7. Кумулятивная частота достижения БМО в зависимости от периода предлечения перед началом терапии иматинибом

Figure 7. Cumulative incidence of major molecular response depending on the period of pretreatment before starting imatinib therapy

рации больных ХМЛ с таким длительным периодом наблюдения, однако имеются публикации, описывающие 10-летние результаты терапии иматинибом [5, 6]. В настоящем исследовании 10-летняя ОВ составила 82 %, что соотносится с данными, полученными в исследованиях «IRIS» и «CML-IV», в которых этот показатель составил 83 и 84 % соответственно. В этих исследованиях представлены результаты ОВ больных, у которых иматиниб был назначен в качестве первой линии терапии при том, что в когорте «GIPAR» была значимая доля предлеченных больных. Спустя 20 лет наблюдения за больными в процессе терапии ИТК нельзя утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Показано, что 60 % смертей, произошедших за весь период наблюдения, были связаны с резистентным течением ХМЛ и прогрессией до продвинутых фаз заболевания. Кривая кумулятивной частоты смертей от причин, связанных с ХМЛ, не вышла на пла-

то на протяжении всего периода наблюдения, фиксировались случаи смерти от прогрессии заболевания и на 20-м году терапии.

Наиболее приближены по показателям выживаемости к условно здоровой популяции больные ХМЛ, отвечающие на терапию ИТК. Долгосрочный период наблюдения подтверждает тот факт, что редукция опухоли как минимум до ПЦО является наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. При этом даже резистентное течение ХМЛ в процессе терапии ИТК позволило значимо увеличить продолжительность жизни и время до прогрессирования. В группе больных, у которых за весь период наблюдения на момент проведения анализа не был достигнут ПЦО, медиана времени жизни составила 6 лет (от 0,8 до 20 лет). Больные старшей возрастной группы (50 лет и старше на момент начала терапии иматинибом) имели больший риск смерти от сопутствующих причин, чем от ХМЛ, по сравнению

с молодыми больными. В этом случае наблюдали конкурирующие риски смерти, а возрастные больные не доживали до прогрессии ХМЛ.

Помимо возраста, значимым фактором, влиявшим на выживаемость, оказался период от установления диагноза до начала терапии иматинибом. Программа «GIPAP» явилась своего рода «мостиком» от времени, когда для больных ХМЛ был доступен только интерферон, гидроксикарбамид или другая химиотерапия, до современного подхода, когда иматиниб в большинстве случаев назначается в качестве первой линии лечения в течение нескольких недель от установления диагноза. Большинство больных до включения в программу уже получали тот или иной вид лечения, включая интерферон. Эффективность терапии в эру до иматиниба не позволяла в значительной мере редуцировать опухолевый клон у большинства больных [14]. Длительное персистирование опухоли способствует появлению геномной нестабильности, что, в свою очередь, может приводить к появлению клональной эволюции, мутаций и других факторов, влияющих на эффективность терапии и на риски прогрессии ХМЛ [15]. По результатам проведенного анализа установлено, что влияние предлечен-

ности на выживаемость реализуется через формирование свойств резистентности опухолевого клона к терапии иматинибом и, как следствие, прогрессирование болезни до продвинутых фаз и смерти. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов является очень важным фактором, позволяющим снизить риски резистентного течения и прогрессирования ХМЛ [16].

Ретроспективный анализ данных имеет ряд ограничений, не позволяющих более подробно оценить все эффекты терапии и изучить все возможные факторы, ассоциированные с долгосрочной выживаемостью. Нет данных о приверженности терапии и ее влиянии на ответ и выживаемость. Отсутствие регулярного молекулярного мониторинга, особенно на ранних этапах терапии ИТК, приводит к смещению времени до достижения ответов и не позволяет оценить значение ранних молекулярных ответов для долгосрочной выживаемости. Несмотря на эти оставшиеся без ответа вопросы, долгосрочные результаты, представленные здесь, подчеркивают клинические преимущества, наблюдаемые у больных ХМЛ за последние 20 лет.

Литература

1. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
2. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R., et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 935–42.
3. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
4. Roy L., Guilhot J., Krahne T., et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006; 108(5): 1478–84. DOI: 10.1182/blood-2006-02-001495.
5. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
6. Hehlmann R., Lauseker M., Saußebe S., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2398–406. DOI: 10.1038/lev.2017.253.
7. Saussele S., Krauss M.P., Hehlmann R., et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015; 126(1): 42–9. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
8. Garcia-Gonzalez P., Boulbee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program-Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle-Income Countries. *J Glob Oncol*. 2015; 1(1): 37–45. DOI: 10.1200/JGO.2015.000570.
9. Umeh C.A., Garcia-Gonzalez P., Tremblay D., Laing R. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program:

References

1. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
2. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R., et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 935–42.
3. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
4. Roy L., Guilhot J., Krahne T., et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006; 108(5): 1478–84. DOI: 10.1182/blood-2006-02-001495.
5. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
6. Hehlmann R., Lauseker M., Saußebe S., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2398–406. DOI: 10.1038/lev.2017.253.
7. Saussele S., Krauss M.P., Hehlmann R., et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015; 126(1): 42–9. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
8. Garcia-Gonzalez P., Boulbee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program-Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle-Income Countries. *J Glob Oncol*. 2015; 1(1): 37–45. DOI: 10.1200/JGO.2015.000570.
9. Umeh C.A., Garcia-Gonzalez P., Tremblay D., Laing R. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program:

The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP). *EClinicalMedicine*. 2020; 19: 100257. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100257.

10. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G., et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Haematologica*. 2015; 100 (S1): 437.

11. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.

12. Laussek M., Bachl K., Turkina A., et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1236–43. DOI: 10.1002/ajh.25628.

13. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

14. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995; 86(3): 906–16.

15. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.

16. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ). *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(2): 194–201. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201.

Информация об авторах

Шухов Олег Александрович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, начальник отдела анализа обеспечения лекарственными препаратами и обращения медицинских изделий в субъектах Российской Федерации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; главный научный сотрудник отдела кооперативных исследований в гематологии и онкологии у подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», e-mail: olgavinz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Чельшева Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP). *EClinicalMedicine*. 2020; 19: 100257. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100257.

10. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G., et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Haematologica*. 2015; 100 (S1): 437.

11. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.

12. Laussek M., Bachl K., Turkina A., et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1236–43. DOI: 10.1002/ajh.25628.

13. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

14. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995; 86(3): 906–16.

15. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.

16. Shukhov O.A., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., et al. Treatment of chronic myeloid leukemia according to current recommendations: results of a pilot prospective study "Early induction therapy and monitoring (RITM). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019; 12(2): 194–201 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201.

Information about the authors

Oleg A. Shukhov*, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, Head of Drug Supply and Medical Devices Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Olga Yu. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Chief Researcher, Department of Cooperative Research in Hematology and Oncology in Adolescents and Adults, Dmitry Rogachev National Medical Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: olgavinz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Ekaterina Yu. Chelysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Быкова Анастасия Витальевна, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ivlutaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Немченко Ирина Семёновна, кандидат медицинских наук, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Туркина Анна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Anastasiya V. Bykova, hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ivlutaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Irina S. Nemchenko, Cand. Sci. (Med.), hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of regional and interdepartmental extension on the profile Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

*** Corresponding author**

Received 05 May 2023

Accepted 18 Sept 2023

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЯ РЕДКОГО РЕЗУС ФЕНОТИПА

Чумак А.А.^{1,*}, Белякова В.В.¹, Майорова О.А.¹, Дрозд Т.С.², Данилец В.В.², Ганцова Е.А.³, Еремина И.З.³

¹ ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения Москвы», 125284, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения Москвы», 124489, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Система RH представлена основными антигенами D, C/c и E/e, кодируемыми двумя родственными генами *RHD* и *RHCE*. Однако бывают случаи, когда антигены системы RH не определяются при стандартном серологическом типировании. Например, фенотип –D– характеризуется отсутствием экспрессии антигенов C, c, E и e на поверхности эритроцитов вследствие различных генетических перестроек в гене *RHCE*.

Цель — представить обследование семьи, где у двух sibсов, кадровых доноров, определен дефицитный фенотип –D– при нормальном фенотипе резус у родителей.

Основные сведения. Проведено обследование семьи Н., состоящей из 4 человек: родителей и двух сыновей. Причиной обследования стал необычный фенотип –D– у sibсов, которые в настоящий момент являются кадровыми донорами. Все члены семьи идентифицировали себя как татары. Серологические исследования были выполнены с помощью гелевой технологии. Геномную ДНК членов семьи, а также кДНК sibсов исследовали методами аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР), экзон-специфичной ПЦР и секвенирования по Сэнгеру. Проводили анализ числа копий экзонов 1 и 7 для идентификации рекомбинаций генов *RHD* и *RHCE*, ставших причиной резус-дефицитного фенотипа. При серологическом типировании sibсов определялся только антиген D, в то время как антигены C/c и E/e отсутствовали. Молекулярно-генетический анализ позволил предположить, что причиной фенотипа –D– у братьев стал гибридный аллель *RHCE-D(3-8)-CE* в гомозиготном статусе, образующий с нормальным аллелем *RHD* гаплотип, унаследованный от каждого родителя. Последовательность первых двух экзонов в гибридном аллеле соответствовала последовательности *RHCE*С*. Родители являются гетерозиготными носителями выявленного аллеля, поэтому экспрессия антигенов C/c и E/e у них не нарушена.

Заключение. Идентификация генетических причин подобных вариантов у реципиентов необходима для обеспечения безопасности при переливании эритроцитосодержащих компонентов крови. Исследования доноров с резус-дефицитными фенотипами также целесообразно дополнять генотипированием для прогнозирования молекулярной структуры антигенов резус.

Ключевые слова: антигены резус, иммуногематология, серологические методы, генотипирование, резус-дефицитный фенотип, геноконверсия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чумак А.А., Белякова В.В., Майорова О.А., Дрозд Т.С., Данилец В.В., Ганцова Е.А., Еремина И.З. Комплексное исследование случая редкого резус фенотипа. 2023; 68(4):485–497. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-485-497>

A COMPREHENSIVE STUDY OF RARE RHESUS PHENOTYPE CASE

Chumak A.A.^{1,*}, Belyakova V.V.¹, Maiorova O.A.¹, Drozd T.S.², Daniletz V.V.², Gantsova E.A.³, Eremina I.Z.³

¹ Moscow City Blood Center named after O.K. Gavrilov, 125284, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovsky, 124489, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The RH system includes major antigens D, C/c and E/e encoded by two closely related *RHD* and *RHCE* genes. Correct identification of Rh antigens in both donors and recipients is the key to proper transfusion practice. However, there are cases when Rh antigens cannot be detected by standard serological typing. For example, –D– phenotype has no expression of C, c, E, and e antigens on the surface of erythrocytes due to various genetic rearrangements in the *RHCE* gene.

Aim: to present a study of a family where two siblings have a deficient -D-phenotype with a normal rhesus phenotype in the parents

Materials and methods. A comprehensive study of family N., including parents and two sons was conducted. Initially, an unusual phenotype -D- was identified in the siblings, who are currently donors. All family members identified themselves as Tatars. Serology tests were performed using gel cards. Genomic DNA of family members, as well as cDNA of siblings, was examined by allele-specific PCR, exon-scanning assay, and Sanger sequencing. In addition, copy number analysis was performed to identify rearrangements in the *RHD* and *RHCE* genes.

Results. During serological typing of siblings, only the D antigen was revealed, while the C/c and E/e antigens were absent. Molecular genetic analysis suggested that the cause of the phenotype –D– in the brothers was a hybrid allele *RHCE-D(3-8)-CE* in homozygous status, forming a haplotype inherited from each parent with the normal *RHD* allele. The sequence of the first two exons in the hybrid allele corresponded to *RHCE**C allele. The parents were heterozygous for the identified allele, so the expression of C/c and E/e antigens was not altered.

Conclusion. Two donors with the –D– phenotype were assessed by comprehensive study. Identification of the genetic causes of such variants in recipients is necessary to ensure safety during transfusion of erythrocyte-containing blood components. Genotyping of donors with Rh-deficient phenotypes is also highly recommended in order to predict the molecular structure of Rh antigens.

Key words: Rh antigens, immunohematology, serologic methods, genotyping, Rh-deficiency, gene conversion

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

Financial disclosure: This study received no sponsorship.

For citation: Chumak A.A., Belyakova V.V., Maiorova O.A., Drozd T.S., Daniletz V.V., Gantsova E.A., Eremina I.Z. A comprehensive study of rare Rhesus phenotype case. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):485–497 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-485-497>

Введение

Система резус представлена группой поверхностных антигенов эритроцитов, ассоциированных с высоким риском аллоиммунизации при гемотрансфузиях. От других систем групп крови ее отличает значительная полиморфность, то есть существование множества аллельных вариантов и кодируемых ими полипеп-

тидов. В этой связи представление о молекулярной структуре и распределении разных антигенов резус в популяции необходимо для правильного подбора эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) с целью предотвращения аллоиммунизации, а также является ценным инструментом на этапе валидации

результатов серологического типирования в лаборатории [1].

Согласно концепции Р. Tippet [2], система RH контролируется двумя тесно сцепленными генами *RHD* и *RHCE*, расположенными на хромосоме 1. Они кодируют полипептиды RhD и RhCE, экспонирующие антиген D и антигенные C/c и E/e на поверхности эритроцитов [1, 2]. Отличительной особенностью генов является близкое взаиморасположение и ориентация «tail-to-tail», а также высокая степень гомологии — около 93,8 % как в экзонах, так и в интронах, поэтому транслируемые ими антигены имеют более 90 % идентичности. Каждый из белков резус представляет собой полипептидную цепь длиной 417 аминокислотных остатков, которая пронизывает 12 раз мембрану эритроцита и формирует 6 петель, имеющих внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную части [3]. Эпитопы, образованные конфигурацией цепи на поверхности мембраны, определяют антигенные свойства и способность реагировать с моноклональными антителами (МКА) при серологическом тестировании.

Различные генетические перестройки могут влиять на качественный и количественный состав антигенов резус. У 17 % представителей европейской популяции не выявляется антиген D, что связано с полной делецией гена *RHD*. В то же время случаи, когда отсутствуют антигены C/c и E/e, встречаются крайне редко [4]. Среди фенотипов, лишенных антигенов C/c и E/e, описаны резус-дефицитные варианты –D–, Dc–, DCw–, DIV(C)– [4–6]. В фенотипе –D– антигены, образуемые полипептидом RhCE, не определяются при серологическом типировании. Вместе с тем экспрессия антигена D повышена до такой степени, что реагенты IgG анти-D могут агглютинировать эритроциты в солевой фазе [5]. Ожидаемая частота встречаемости комплекса –D– составляет 0,0005 и 0,0047 среди населения Швеции и Исландии, соответственно [7, 8]. При исследовании 620 000 доноров в Японии такой фенотип был выявлен у 7 человек (0,001%) [9]. Аналогичные случаи представлены в работах авторов из Национального института гематологии Индии, где RhCE-дефицитный фенотип выявлен в 10 случаях на 30 000 (0,033 %) обследованных [10]. Было установлено, что вариант –D–, как правило, является результатом грубой делеции гена *RHCE* и/или гибридизации между генами *RHD* и *RHCE*, вероятно, из-за высокой степени их гомологии. В результате генной конверсии участок гена *RHCE* замещается гомологичным участком гена *RHD*. Подобные гибриды не способны транслировать полноценные антигены C/c и E/e, т.к. химерные полипептиды лишены нескольких мембранных эпитопов и не выявляются при рутинном тестировании МКА [4, 9].

Несмотря на то что резус-дефицитные фенотипы скорее являются казуистикой, понимание молекулярно-

генетических причин отсутствия антигенов необходимо как с научной, так и с практической точки зрения.

Цель настоящей работы — представить обследование семьи, где у двух sibсов, кадровых доноров, определен дефицитный фенотип –D– при нормальном фенотипе резус у родителей.

Материалы и методы

Проведено обследование семьи Н., состоящей из 4 человек: родителей (На.Н.-мать, Ну.Н.-отец) и двух сыновей (Э.Н. и А.Н.). Все члены семьи идентифицировали себя как татары. Причиной исследования стал необычный фенотип –D– у сыновей, которые в настоящий момент являются кадровыми донорами. У всех членов семьи получено информированное согласие на обследование.

Серологические методы исследования. Исследование образцов крови проводили с использованием анализатора «IH-1000» и ручными методами с помощью гелевых карт ID-DiaClon ABO/D Reverse Grouping, Coombs Anti-IgG, Rh-Subgroups+K, ID-карта NaCl, реагента ID-DiaClon Anti-D IgG, контрольных образцов IH-QC1 и IH-QC2 фирмы «Bio-Rad» (США, Швейцария). О достоверности результатов, полученных с помощью анализатора, судили на основании параллельного исследования контрольных образцов IH-QC1 и IH-QC2. Система идентификации анализатора «IH-1000» основывалась на процессе определения комплексов «антиген-антитело». Встроенная камера анализировала изображение реакции в каждой микропробирке, а программа интерпретировала результаты реакции в гелевой карте. Система анализатора «IH-1000» позволяла оценивать активность агглютинации эритроцитов от (–) до (++++). Для косвенной оценки экспрессии антигена D провели исследование эритроцитов sibсов Н. с реагентом IgG анти-D в солевой среде. Для сравнения степени агглютинации использовали образцы, ранее исследованные с анти-D IgM при комнатной температуре и при 37 °С с использованием гелевых карт Coombs Anti-IgG и реагента IgG анти-D. В качестве контрольного образца использовали IH-QC1. Реакцию проводили в гелевой карте ID-карта NaCl с добавлением взвеси эритроцитов и анти-D IgG и в карте Coombs Anti-IgG добавлением взвеси эритроцитов, анти-D IgG и физиологического раствора с инкубацией при комнатной температуре 22 °С.

Выделение ДНК. Выделение геномной ДНК для генетического типирования выполняли из лейкоцитов периферической крови методом иммуномагнитной сепарации с помощью реагентов «Protrans AGATHA» (Германия).

Исследование геномной ДНК. Первичное генотипирование членов семьи выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (АСП-ПЦР) на коммерческих наборах реагентов

для выявления вариантов системы RH (RH-TYPE (C, Cw, c, D, Del, E, e), D-Partial, D-Weak), BAg (Германия). Затем всем членам семьи выполнили экзон-специфическую ПЦР 10 экзонов гена *RHCE* согласно рекомендациям [11, 12]. Последующее секвенирование было выполнено для 1, 2 и 7 экзонов гена *RHCE* с прямым и обратным праймером в отдельных пробирках. Праймеры и Мастер-микс для ПЦР экзонов и секвенирования были изготовлены компанией ЗАО «Евроген» (Россия). Реакцию секвенирования проводили с использованием смеси терминирующих нуклеотидов BigDye Terminator v3.1 Thermo Fisher Scientific (США). Капиллярный электрофорез был выполнен на секвенаторе «ABI 3730xl» с полимером POP-7. Анализ сиквентов выполняли в программе SeqA6. Сопоставление полученных сиквентов с референсной последовательностью гена *RHCE* было проведено в геномном браузере Ensembl.

Выделение РНК и исследование кДНК. мРНК для анализа транскриптов удалось выделить только у сибсов. Биоматериал родителей для получения мРНК был недоступен. мРНК экстрагировали из осадка лейкоцитов, затем синтезировали тотальную кДНК с использованием набора «Magnus Kit» (ЗАО «Евроген» (Россия). Для выявления полиморфизма с.48С в 1 экзоне гена *RHCE* сибсам была выполнена АСП-ПЦР с кДНК согласно опубликованным данным [13]. Для секвенирования кДНК сибсов амплифицировали с помощью ПЦР с использованием различных комбинаций праймеров *RHCE* и *RHD* [11]. Праймеры и Мастер-микс для ПЦР были изготовлены компанией ЗАО «Евроген» (Россия). Продукты ПЦР разделяли в 1 % агарозном геле, полосы ДНК вырезали и очищали с использованием набора для гель-экстракции Lumiprobe (Россия). Очищенные ПЦР-фрагменты секвенировали в обоих направлениях на секвенаторе ABI 3730xl. Последовательности анализировали путем сопоставления с эталонными последовательно-

стями транскриптов *RHCE* и *RHD* (NM_020485.8; NM_016124.6) с использованием геномного браузера Ensembl.

Фрагментный анализ методом капиллярного электрофореза. Для определения количества копий экзонов генов *RHCE* и *RHD* у членов семьи Н. была выполнена ПЦР экзонов 1 и 7 этих генов с праймерами, меченными флуоресцентным красителем FAM по описанной ранее методике [14, 15]. Для анализа 1 экзона был выбран праймер, специфичный для полиморфизма с.48С и аллеля *RHCE**C в соответствии с генотипом членов семьи Н. Для валидации результатов были использованы контрольные образцы, ранее протипированные методом АСП-ПЦР. Продукты ПЦР были проанализированы методом капиллярного электрофореза на секвенаторе ABI 3730xl. Их относительная флуоресценция (RFU — Relative fluorescence units) была вычислена с помощью программного обеспечения GeneMapper. Количество копий 1 и 7 экзонов генов *RHCE* и *RHD* было оценено по соотношению пиковых значений RFU продуктов ПЦР экзонов 1 и 7.

Результаты

Результаты серологического типирования

При серологическом исследовании антигенного состава образцов крови братьев Н. получены следующие результаты (рис. 1):

- Э.Н. — группа крови О фенотип –D–, не выявлены антигены C/c, E/e;

- А.Н. — группа крови О фенотип –D–, не выявлены антигены C/c, E/e.

При исследовании в ID-карте NaCl агглютинации не наблюдали. Результаты исследования при комнатной температуре в карте Coombs Anti-IgG и в солевой среде показали различную выраженность агглютинации эритроцитов, которая соответствовала результатам предварительного исследования (рис. 2). Сила реакции образцов 101725, 101727 и 111253 с анти-D IgG соответствовала (++++), как и с анти-D IgM. Оценить силу реакции более (++++), данным методом не представляется возможным, поэтому утверждать о более выраженной экспрессии антигена D у сибсов нельзя. В настоящее время нет доступных методов определения количества эпитопов антигенов эритроцитов для сравнительной оценки их экспрессии у разных индивидуумов.

Для выявления наследственного фактора необычного случая отсутствия антигенов системы резус у сибсов были проведены исследования образцов крови матери и отца. Были получены следующие результаты (рис. 3):

- у матери Ну.Н. — группа крови О фенотип ccD^{ee};

- у отца На.Н. — группа крови О фенотип CC^Dee.

Как видно из результатов исследования, антигены C, c и e системы резус присутствуют у обоих родителей.

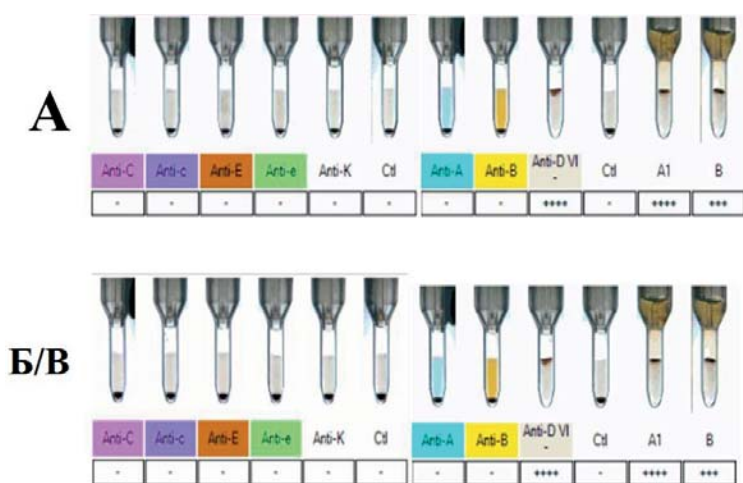


Рисунок 1. Результаты серологического исследования братьев Н. А — Э.Н., сибс, Б — А.Н., сибс

Figure 1. The results of serological testing. A — E.N., sibling, B — A.N., sibling

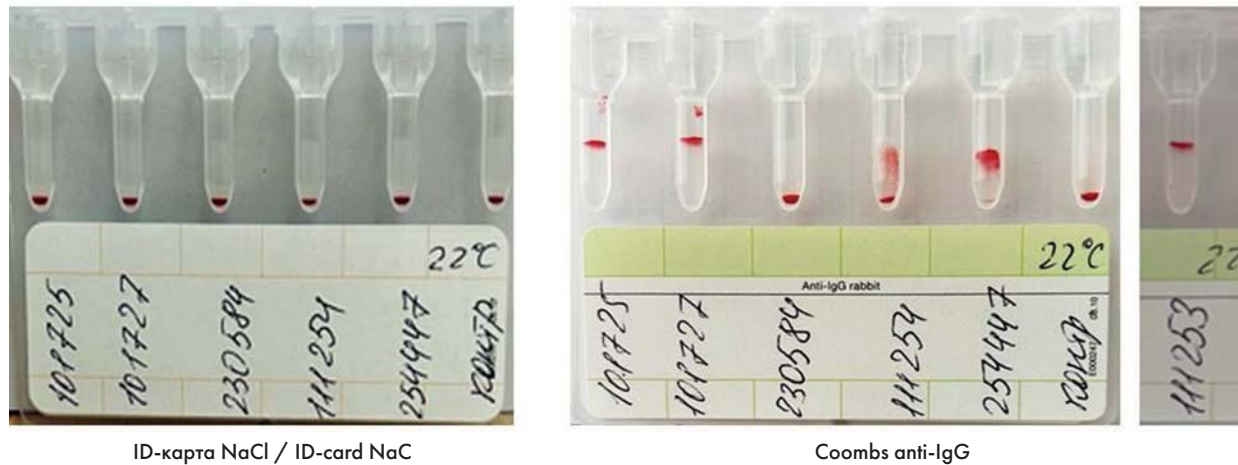


Рисунок 2. Результаты серологического исследования братьев Н. и образцов сравнения в солевой фазе. 101725 — Э.Н., сибс, 101727 — А.Н., сибс. Образцы сравнения: 230584 (сила реакции с анти-D IgM (-)/анти-D IgG (+)), 111254 (анти-D IgM (++)/анти-D IgG (++)), 254447 (анти-D IgM (+++)), 111253 (анти-D IgM (++++)). контр. — контрольный образец IH-QC1

Figure 2. The results of serological testing in saline. 101725 — E.N., sibling (-D-), 101727 — A.N., sibling (-D-). Samples for comparison: 230584 (reaction strength with anti-D IgM (-)/anti-D IgG (+)), 111254 (anti-D IgM (++)/anti-D IgG (++)), 254447 (anti-D IgM (+++)), 111253 (anti-D IgM (++++)). контр. — control sample IH-QC1

Результаты генотипирования

При генотипировании методом аллель-специфичной ПЦР у всех членов семьи были обнаружены неизменные нуклеотидные последовательности 10 экзонов гена *RHD*, что соответствует D-положительному статусу. При этом сибсы и отец гомозиготны по гену D (*DD*), а у матери определяется только одна копия гена (*Dd*). У сибсов коммерческими наборами на АСП-ПЦР не выявлены нуклеотидные полиморфизмы, детерминирующие антигены C/c и E/e. У родителей тем же методом установлены фенотипы CСее (отец) и ссее (мать).

У сибсов ПЦР гена *RHCE* с экзон-специфическими праймерами определила наличие 4 экзонов из 10, а именно экзоны 1, 2, 9 и 10. Остальные экзоны не амплифицировались. У родителей детектированы все 10 экзонов гена *RHCE* в неизменном виде (рис. 4, табл. 1). Секвенирование экзонов 1, 2 гена *RHCE* у сибсов выявило полиморфизмы, специфичные для аллеля *RHCE*С* (с.48G>C, с.150C>T, с.178C>A, 201A>G, 203A>G, 307C>T), что противоречит данным серологического типирования и АСП-ПЦР на коммерческих наборах. АСП-ПЦР с кДНК подтвердила обнаруженный в ходе секвенирования полиморфизм с.48C в 1 экзоне, что также свидетельствует в пользу аллеля *RHCE*С* у братьев.

Аналогичное противоречие выявлено при секвенировании геномной ДНК матери: гетерозиготный статус в позиции с.48G/C свидетельствует скорее в пользу фенотипа CСее, а не ссее, как было определено ранее (рис. 5). Секвенирование экзона 7 гена у родителей подтвердило его принадлежность к гену *RHCE*.

Для того чтобы выяснить, связана ли потеря кодирующих областей гена *RHCE* с конверсией генов, исследовали кДНК сибсов. Анализ 5'-конца транскрипта в пределах 6–10 экзонов *RHCE* показал наличие гибрида генов *RHCE* и *RHD*. 9, 10 экзоны *RHCE* присут-

ствовали в неизменном виде, а последовательности 6, 7 экзонов были *RHD*-специфичными. Принадлежность 8 экзона по результатам секвенирования трудно установить, т.к. большая часть аллелей генов *RHCE* и *RHD* идентичны в этой области. В связи с этим необходимо опираться на результаты АСП-ПЦР, которая не выявила 8 экзон гена *RHCE* у братьев. По всей видимости, 8 экзон происходит из гена *RHD*. При исследовании 3'-конца транскрипта не удалось определить нуклеотидную последовательность в пределах 1–5 экзонов из-за множественных перекрывающихся сиквенсов. Вероятно, ввиду высокой степени гомологии и рекомбинации генов *RHCE* и *RHD* образовалось несколько сайтов отжига праймеров для секвенирования.

Таким образом, результаты исследования геномной ДНК и кДНК показали, что у братьев нет ни одной копии полноценного гена *RHCE*, но предполагается гибридный вариант, где с 3 по 8 экзоны гена *RHCE* заменены аналогичным фрагментом гена *RHD*. Для подтверждения

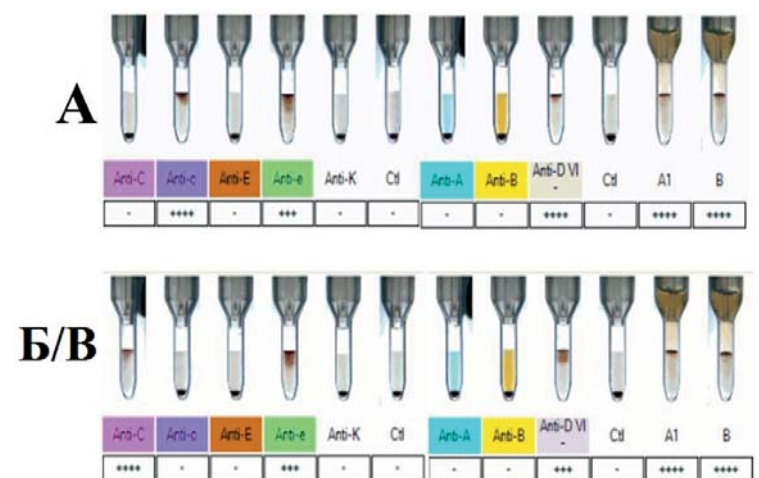


Рисунок 3. Результаты серологического исследования родителей Н. **А** — Ну.Н., мать, **Б** — На.Н., отец

Figure 3. The results of serological testing. **A** — Nu.N., mother, **B** — Na.N., father

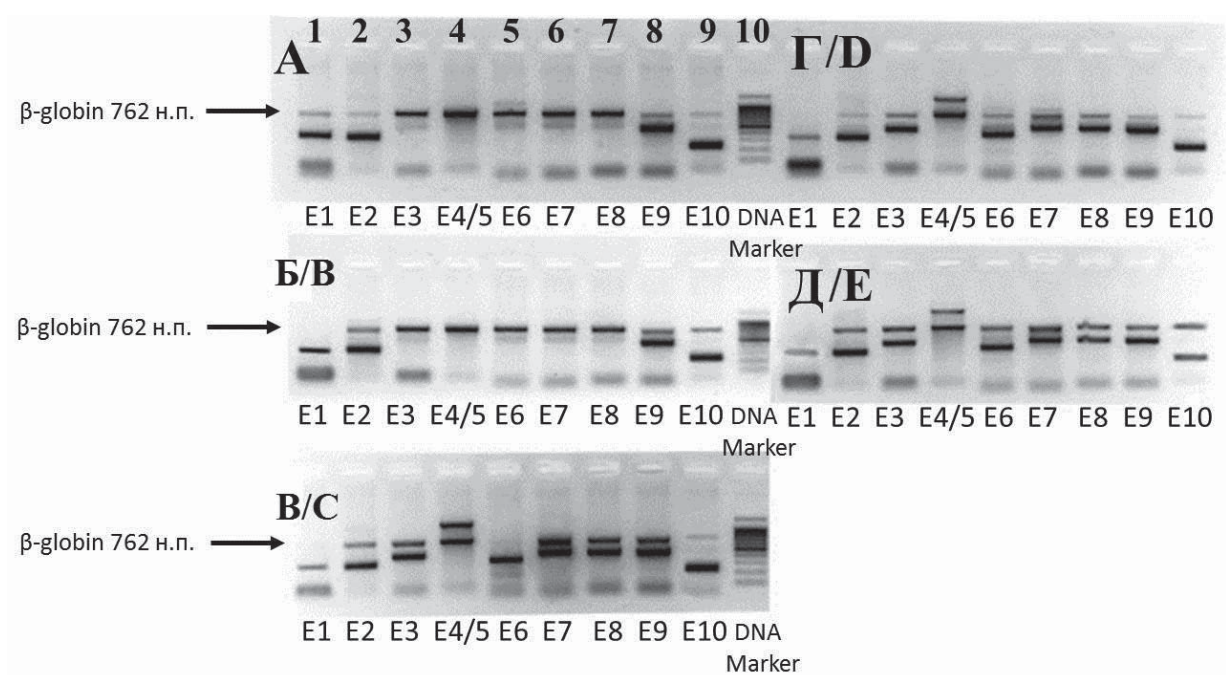


Рисунок 4. Электрофореграмма продуктов АСП-ПЦР с экзон-специфическими праймерами гена *RHCE*. Продукты ПЦР находятся в дорожках геля 1–9 в соответствии с номером каждого экзона E1–E10. А — Э.Н., сибс (–D–), Б — А.Н., сибс (–D–), В — 6596T, контрольный образец (CCDDee), Г — Ну.Н., мать (ccDdee), Д — На.Н., отец (CCDDee). DNA Marker-маркер длин ДНК от 100 до 1000 пар нуклеотидов (п.н.) в дорожке 10. Для контроля амплификации использованы праймеры гена β -глобина с образованием специфической полосы в 762 п.н.

Figure 4. Electropherogram of exon-scanning assay for *RHCE* gene. PCR products are in lanes 1–9 according to the number of each exon E1–E10. A — E.N., sibling (–D–), B — A.N., sibling (–D–), C — 6596T, control sample (CCDDee), D — Nu.N., mother (ccDdee), E — Na.N., father (CCDDee). DNA Marker is in lane 10 (lengths from 100 to 1000 bp). Primers for β -globin gene were used as a control (762 bp)

Таблица 1. Результаты АСП-ПЦР с экзон-специфическими праймерами гена *RHCE*. Знак «+» означает наличие специфического продукта АСП-ПЦП, знак «-» означает отсутствие специфической амплификации

Table 1. Exon-scanning assay results. «+» designates positive ASP-PCR result, «-» — negative ASP-PCR result

№ дорожки в геле Lane number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
№ экзона гена <i>RHCE</i> Exon <i>RHCE</i> assignment	E1	E2	E3	E4/5	E6	E7	E8	E9	E10	DNA Marker
Размер, п.н. / Size, bp	341	329	455	1460	368	473	471	462	226	100–1000
6596T контрольный образец (CCDDee) 6596T control sample (CCDDee)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Э.Н., сибс (–D–) E.N., sibling (–D–)	+	+	-	-	-	-	-	+	+	
А.Н., сибс (–D–) A.N., sibling (–D–)	+	+	-	-	-	-	-	+	+	
Ну.Н., мать (ccDdee) Nu.N., mother (ccDdee)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
На.Н., отец (CCDDee) Na.N., father (CCDDee)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

теории, а также для определения химерного варианта в генотипе родителей, был проведен анализ числа копий экзонов 1 и 7 генов *RHD/RHCE*. Электрофореграммы продуктов ПЦР 7 экзона обоих генов представлены на рисунке 6. Соотношение пиковых значений RFU продуктов ПЦР экзона 7 приведено в таблице 2.

Результаты исследования контрольных образцов подтвердили, что соотношение пиковых значений RFU зависит от количества копий генов резус. При отсутствии гена, как в случае с контрольным образцом В — 5717T (CCddee), продукт ПЦР не нарабатывал-

ся и значение RFU было равно нулю. Анализ числа копий 1 экзона подтвердил, что сибсы и отец гомозиготны по С, а мать гетерозиготна. Количество копий 1 экзона гена *RHD* в семье Н. соответствовало ранее определенному генотипу.

Дальнейшее исследование 7 экзона генов *RHCE* и *RHD* выявило нетипичную картину. Соотношение RFU у родителей указывает на кратное увеличение числа копий центрального сегмента гена *RHD* по сравнению с контрольными образцами. У сибсов 7 экзон гена *RHCE* ожидаемо не амплифицировался при явном

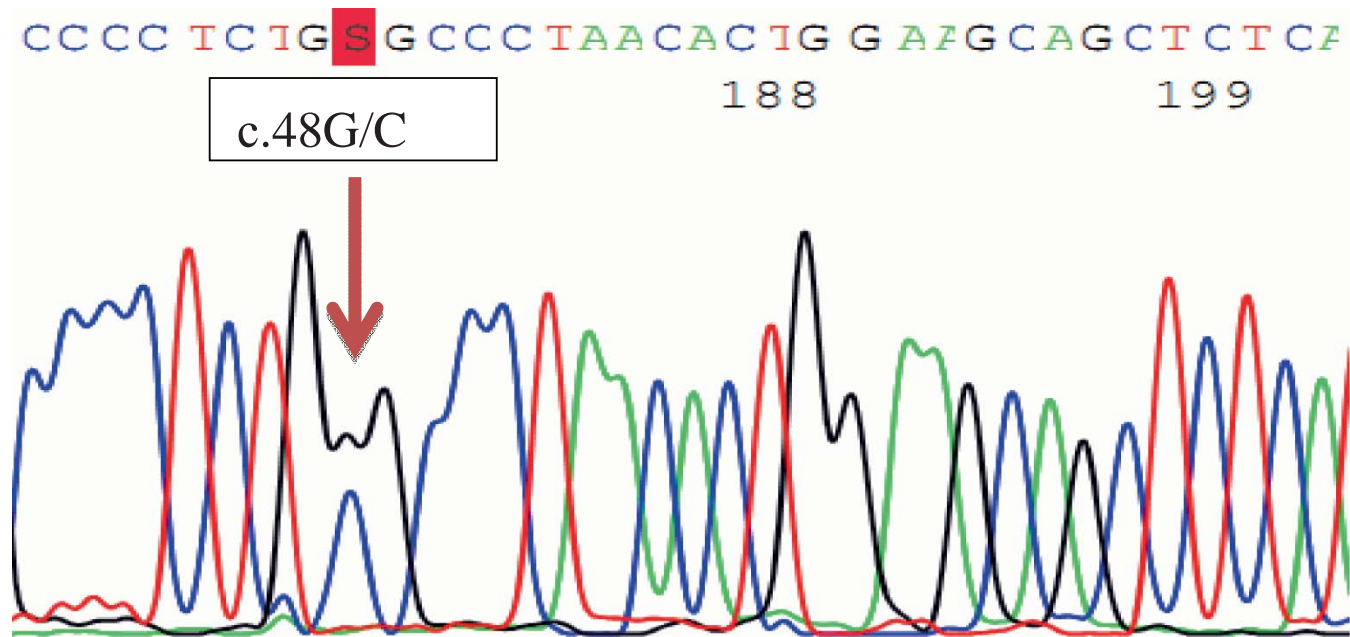


Рисунок 5. Фрагмент сиквенса экзона 1 гена *RHCE* образца Ну.Н. (мать). Стрелкой обозначен полиморфизм с.48G/C
Figure 5. Sequence fragment of exon 1 *RHCE* gene, sample Nu.N. (mother). The arrow shows с.48G/C polymorphism

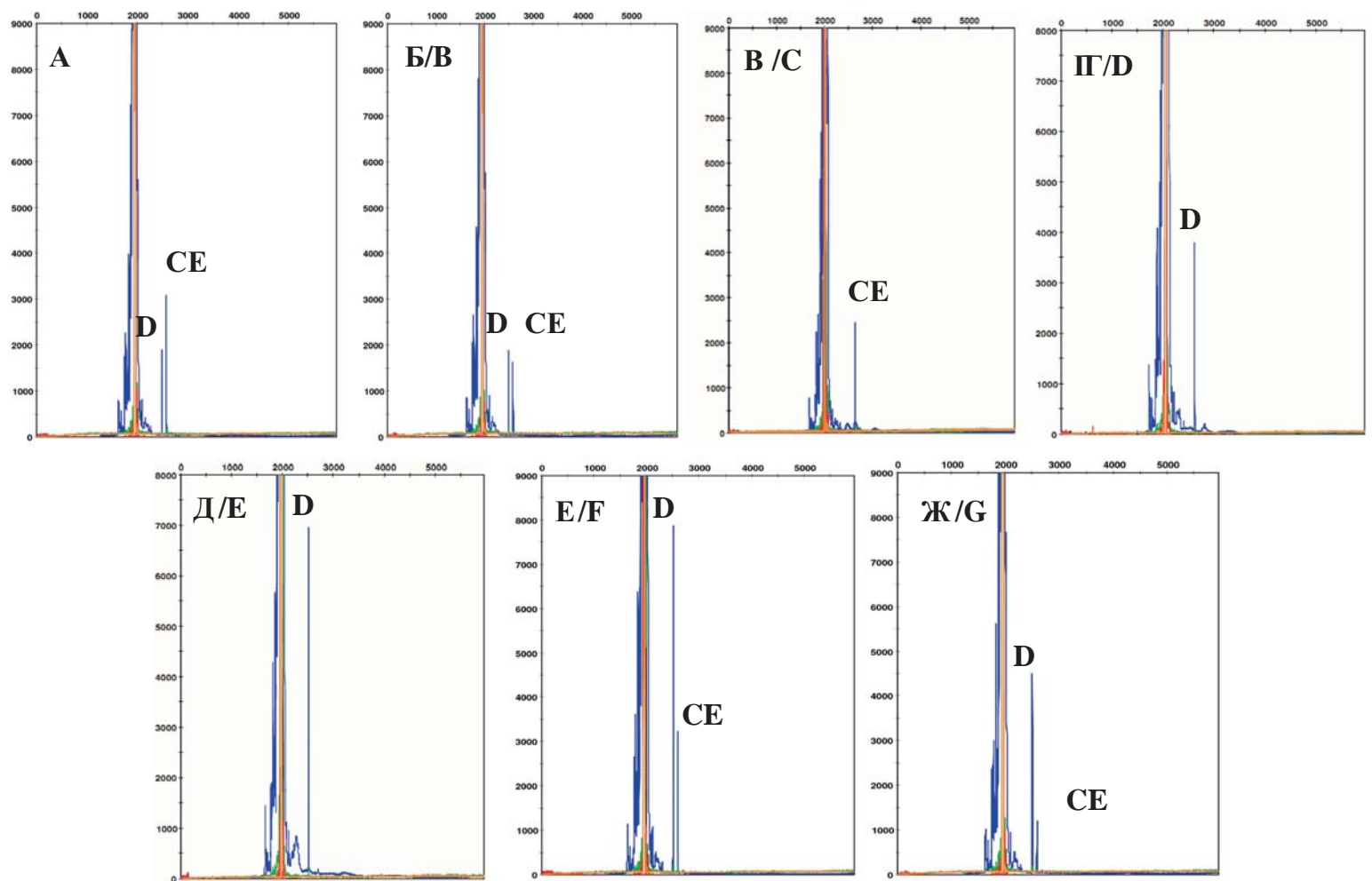


Рисунок 6. Электрофореграмма продуктов ПЦР экзона 7 генов *RHD* (размер 99 п.н.) и *RHCE* (размер 113 п.н.). А – 5656Т, контрольный образец (ccDdEe), Б – 5796Т, контрольный образец (CCDDee), В – 5717Т, контрольный образец (CCddee), Г – Э.Н., sibс (-D-), Д – А.Н., sibс (-D-), Е – Ну.Н., мать (ccDdee), Ж – На.Н., отец (CCDDee)
Figure 6. Electropherogram of PCR products of exon 7 of the *RHD* (size 99 bp) and *RHCE* (size 113 bp) genes. А – 5656Т, control sample (ccDdEe), Б – 5796Т, control sample (CCDDee), В – 5717Т, control sample (CCddee), Д – E.N., sibling (-D-), Е – A.N., sibling (-D-), F – Nu.N., mother (ccDdee), G – Na.N., father (CCDDee)

Таблица 2. Результаты анализа числа копий экзона 7 генов RHD и RHCE
Table 2. Copy number assay results, Exon 7 of RHD and RHCE

Образец Sample	RFU экзона 7 RHD RFU of exon 7 RHD	RFU экзона 7 RHCE RFU of exon 7 RHCE	Соотношение Ratio
5656T (ccDdEe) контрольный образец 5656T (ccDdEe) control sample	1904	3080	0,61
5796T (CCDDee) контрольный образец 5796T (CCDDee) control sample	1645	1863	1,13
5717T (CCdde) контрольный образец 5717T (CCdde) control sample	0	2642	Только ген RHCE RHCE gene only
Э.Н., сибс (-D-) E.N., sibling (-D-)	3824	0	Только ген RHD RHD gene only
А.Н., сибс (-D-) A.N., sibling	6982	0	Только ген RHD RHD gene only
Н.Н., мать (ccDdee) Nu.N., mother	7890	3251	2,42
На.Н., отец (CCDDee) Na.N., father	4489	1210	3,7

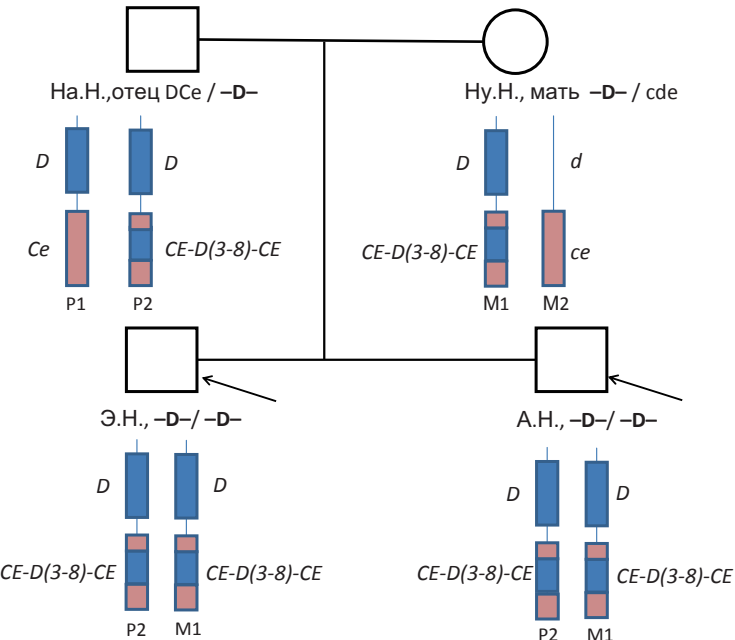


Рисунок 7. Генеалогическое древо семьи Н. с обозначением генотипов и фенотипов системы RH
Figure 7. Family tree of N. with assignment of RH genotypes and phenotypes

повышении дозы гена *RHD*, о чем говорит высокое значение RFU по сравнению с контрольными образцами. На основании полученных результатов наиболее вероятной причиной фенотипа $-D-$ у братьев представляется гибридный аллель *RHCE*^{*C}, центральный сегмент которого составляют экзоны 3–8 гена *RHD*. Значительное увеличение дозы 7 экзона гена *RHD* у сибсов свидетельствует в пользу того, что 2 копии сегмента *RHD*(3–8) они получили от нормального гена *RHD* и 2 копии от мутантного аллеля в гомозиготном статусе. Иными словами, гибрид *RHCE*-*D*(3–8)-*CE* и нормальный ген *RHD* находятся в цис-положении на одной гомологичной хромосоме и, по-видимому, унаследованы от родителей единым блоком. Генеалогическое древо семьи Н. представлено на рисунке 7.

Обсуждение

Система RH является самой полиморфной и иммуногенной среди остальных антигенов эритроцитов. Она представлена пятью основными антигенами: D, C/c и E/e, расположенными на полипептидах RhD и RhCE. Гены *RHD* и *RHCE*, кодирующие полипептиды, состоят каждый из 10 экзонов и имеют противоположную ориентацию, т.е. обращены друг к другу своими 3'-концами и разделены примерно 30 000 п.н. [16]. Характерной чертой этих генов является значительное сходство нуклеотидной последовательности, свидетельствующее, по-видимому, о происхождении из общего предкового гена [16, 17]. Это объясняет гомологию полипептидов RhD и RhCE, которые различаются между собой по 34–37 аминокислотам в зависимости от аллеля *RHCE*. Оба полипептида состоят из 417 аминокислот и образуют 6 внеклеточных петель. Большинство различий между протеинами системы RH локализовано в трансмембранных или внутриклеточных сегментах. Однако основные замены, определяющие специфичность антигенов D и CcEe, сосредоточены в 3, 4 и 6 экстраклеточных петлях, кодируемыми 4, 5 и 7 экзонами соответственно, а также в 2 петле полипептида RhCE. Пролин в 103 положении полипептида RhCE определяет экспрессию антигена c, а серин — экспрессию антигена C на мембране эритроцита. Антиген E ассоциирован с полиморфизмом p.226Pro в 4 петле протеина RhCE, а антиген e связан с присутствием аланина в той же позиции [16]. Есть индивидуумы, эритроциты которых не реагируют с антисыворотками, определяющими один или несколько антигенов Rh. Эти фенотипы показывают как отсутствие реактивности ко всем антигенам резус (обозначаемое как Rh_{null} или «нулевой резус-фенотип»), так и к отдельным антигенам (например, $-D-$, Dc-, DC_w-) [4].

В настоящей работе приведены результаты исследования семьи Н., состоящей из двух sibсов с дефицитным фенотипом –D– и их родителей с серологически определяемыми антигенами резус. Данный вариант был ранее выявлен в разных популяциях, включая белых американцев и европейцев, коренное население Америки, японцев, китайцев, индийцев, однако в России он впервые исследуется на молекулярно-генетическом уровне [11]. Причины, по которым эритроциты могут не экспрессировать антигены С, с, Е и е на своей плазматической мембране, довольно разнообразны. Авторами из Исландии и Италии описана полная делеция гена *RHCE*, повлекшая за собой утрату соответствующих антигенов [18, 19]. В другом исследовании семьи, наоборот, не выявили генетических аномалий *RHD* и *RHCE*, что свидетельствует в пользу нарушения механизмов транскрипции или трансляции полипептида RhCE [6]. У лиц с фенотипом –D– неоднократно выявляли однонуклеотидные вариации и мутации сайтов сплайсинга, препятствующие нормальному синтезу и экспрессии антигенов [4, 10]. Также известно, что генам RH присуща геноконверсия, чему способствует высокая степень гомологии, близкое взаиморасположение и ориентация «tail-to-tail» [16]. Рearанжировка во время кроссинговера приводит к образованию новых гибридных структур, где часть экзонов гена *RHCE* («донор») замещает аналогичный сегмент гена *RHD* («акцептор») [6]. Исследования показали, что данный механизм лежит в основе многих вариантов антигена D. В этом случае часть эпитопов D оказывается утраченной за счет образования рекомбинантного полипептида, несущего как RhD-, так и RhCE-специфичные последовательности [3, 16]. Было установлено, что перестройка возможна и в направлении гена *RHCE* [20, 21]. Размер гибридного блока может охватывать несколько экзонов в центральной части гена *RHCE* (как, например, в аллелях *RHCE-D(3-9)-CE* и *RHCE-D(2-6)-CE*) либо практически полностью замещать его, как в варианте *RHCE-D(1-9)-CE* [10, 11, 22]. Рекомбинантные аллели, состоящие из кодирующих последовательностей от разных генов резус, не в состоянии транслировать полноценный полипептид. На мембране эритроцитов у таких индивидуумов экспонируются химерные антигены, которые содержат D-специфичные эпитопы и лишены большинства участков полипептида RhCE, что объясняет отрицательную реакцию с МКА анти-С/с и анти-Е/е [4, 9, 10, 19, 22]. Кроме того, если ген *RHD*, лежащий на той же гомологичной хромосоме (то есть в положении «цис»), что и гибридный аллель, остается интактным, то наблюдается кратное увеличение числа копий гена *RHD* за счет нормального и рекомбинантного аллелей. Возрастание «дозы» гена сопровождается заметным повышением количества эпитопов антигена D: примерно 110 000–200 000 на эритроцит по сравнению

с 10 000–30 000 у людей с нормальным фенотипом, оцененное по связыванию поликлонального анти-D с радиоактивной меткой [23].

Несмотря на разнообразие генетических сценариев, образование гибрида *RHCE-D(3-8)-CE* представляется нам наиболее вероятной причиной фенотипа –D– у братьев Н. Ни одной копии полноценного гена *RHCE* не было выявлено. Последовательность первых двух экзонов соответствовала аллелю *RHCE*С*. Ген *RHD* представлен референсным аллелем *RHD*01*, что соответствует D-положительному статусу.

Для установления механизма наследования фенотипа –D– sibсам и родителям был проведен анализ числа копий экзонов 1 и 7 генов *RHD* и *RHCE*. На основании соотношения копий генов был сделан вывод, что гибрид *RHCE-D(3-8)-CE* располагается на одной гомологичной хромосоме с референсным аллелем *RHD*01*, т.е. в «цис»-положении. У родителей мутантный аллель маскируется второй неизменной копией гена *RHCE*, поэтому серологическое типирование в их случае не вызвало затруднений. В свою очередь, sibсы унаследовали по гаплотипу *RHD*01/RHCE-D(3-8)-CE* от каждого родителя. В их генотипе — четыре копии сегмента, охватывающего экзоны 3–8 гена *RHD*, и ни одного интактного гена *RHCE*. Разумно предположить, что эритроциты sibсов экспонируют нормальный антиген D, а также химерный протеин RhCE-RhD-RhCE, кодируемый рекомбинантным аллелем (рис. 8).

Поскольку основная часть нуклеотидной последовательности аллеля представлена экзонами гена *RHD*, химерный белок должен экспонировать преимущест-

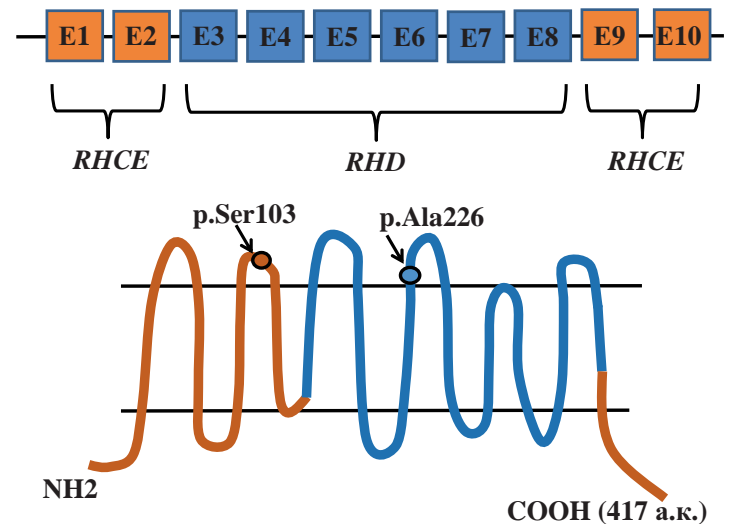


Рисунок 8. Предполагаемая схема гибридного аллеля *RHCE-D(3-8)-CE* и соответствующего ему полипептида RhCE-RhD-RhCE в структуре мембраны эритроцита. Оранжевым цветом обозначены CE-специфичные последовательности, голубым цветом — D-специфичные последовательности. E1–E10 — обозначение экзонов. Стрелками обозначены аминокислотные позиции, специфичные для антигена С (Ser 103) и е (Ala 226)

Figure 8. Anticipated model of hybrid allele *RHCE-D(3-8)-CE* and the corresponding polypeptide RhCE-RhD-RhCE at erythrocyte membrane. Orange color indicates CE-specific sequences, blue one indicates D-specific sequences. E1–E10 — designation of exons. Arrows indicate specific amino acid positions for antigen C (Ser 103) and e (Ala 226)

венно D-специфичные эпитопы. Возрастание «дозы» гена *RHD* за счет присутствия нормального и рекомбинантного аллелей не привело к повышению экспрессии по результатам доступных исследований. В свою очередь, отсутствие экспрессии антигенов C/c и E/e у сибсов напрямую связано со строением химерного продукта. Как было упомянуто выше, пролин в 226 позиции полипептида RhCE детерминирует антиген E, а аланин — антиген e. Данный полиморфизм контролируется экзоном 5 гена *RHCE*. В гибридном аллеле *RHCE-D(3-8)-CE* экзон 5 замещен аналогичным сегментом гена *RHD*, также кодирующим аланин в 226 позиции. Тем не менее даже при высокой степени структурного сходства гибрид не в состоянии воспроизвести полноценный антиген e. С другой стороны, не совсем ясно, почему МКА не выявили антиген C. Потенциально химерный пептид должен реагировать с МКА к антигену C, так как экзоны 1–2 в структуре *RHCE-D(3-8)-CE* идентичны аллелю *RHCE**C. Причина отрицательной реакции с МКА анти-C подробно описана в публикации I. Mougo и соавт. [24]. Согласно представленной теории конформация антигенов C/c и E/e является оптимальной, если они находятся в составе неизменной цепи полипептида RhCE. В гибридах RhCE-RhD-RhCE микроокружение нарушает презентацию эпитопов C/c и E/e на мембране эритроцита, снижая экспрессию этих антигенов и способность взаимодействовать со специфичными МКА [24]. Кроме того, нельзя исключить дополнительные нуклеотидные замены в гибридном аллеле, которые не удалось выявить доступными методами. Однонуклеотидные вариации и мутации сайтов сплайсинга могли стать причиной полного отсутствия либо экстремального снижения экспрессии химерного полипептида [4, 10].

Наиболее правдоподобным сценарием появления гибридного варианта является межгенная рекомбинация. Как было указано выше, геноконверсия по типу нерцепиального переноса генетической информации — нередкое явление для генов системы RH. При обмене участками гомологичных хромосом во время мейоза экзоны 3–8 *RHCE* были замещены аналогичным сегментом гена *RHD*, который сам при этом остался неизменным. В мировой практике уже были подобные случаи, и в настоящий момент аллель внесен в номенклатуру Международного общества переливания крови с наименованием *RHCE**02N.07 [10, 11, 25]. Предположительно у данного варианта точки рекомбинации находятся в промежутке между экзонами 2–3 и 8–9 гена *RHCE*. По данным T.J. Kemp и соавт., несмотря на гетерогенность на 3'-конце, часто 5'-границы рекомбинации находятся в одном и том же интервале длиной 4,2 тысяч п.н. в пределах экзона 2 / интрона 2 генов системы RH [22]. Таким образом, локализация места «разрыва» в области экзона 2 / интрона 2 является довольно закономерной и часто встречается среди

гибридных аллелей резус [4, 9, 11, 22]. Причиной тому может быть высокая плотность рассеянных повторяющихся элементов в этом регионе. Например, на протяжении 5,5 тыс. п.н. имеется восемь повторов *Alu*, что больше ожидаемой средней плотности в 1:7 тыс. п.н. [22] Повышенное число элементов *Alu S* в области интрона 3 у обоих генов было также показано другой группой исследователей [26]. Гомология последовательностей между повторами наряду с высокой степенью идентичности генов *RHD* и *RHCE* может способствовать образованию «горячих точек» рекомбинации и обмену участками ДНК [22, 27].

Подобный механизм поддержания генетического разнообразия наряду с точечными мутациями и делециями является частью естественного процесса эволюции системы RH [27, 28]. Тем не менее на частоту гаплотипа в популяции может влиять этническая принадлежность и социокультурные особенности. Известно о высокой частоте близкородственных браков в семьях, где выявлены обладатели резус-дефицитных фенотипов [4, 11, 19]. Известно, что отец и мать сибсов не приходятся друг другу братом и сестрой, однако родились в соседних населенных пунктах. Не исключено, что выявленный аллель циркулирует в отдельно взятой популяции и его выявление у детей и родителей является результатом изолированного проживания предков семьи Н. на одной территории. Ввиду отсутствия рутинной практики молекулярного типирования в отечественных центрах крови сложно оценить распространенность гибридных аллелей *RHCE* на территории России. Тем не менее можно ожидать, что их число сопоставимо с парциальными вариантами антигена D и выше в определенных этнических группах [20].

Случаи резус-дефицитных фенотипов уникальны с точки зрения клинической и трансфузионной медицины. Антигены Rh принимают участие в транспорте аммиака, углекислого газа и в поддержании структуры плазматической мембраны [17]. Поэтому эритроциты индивидов без антигенов C/c, E/e отличаются осмотической хрупкостью, измененной организацией фосфолипидов мембраны, повышенной проницаемостью для катионов, что нередко приводит к умеренной сфероцитарной анемии [19]. Однако большинство носителей клинически здоровы, как и сибсы Н., которые к тому же являются кадровыми донорами. Повидимому, если отсутствие антигенов Rh не связано с грубой делецией гена, а с геноконверсией, то химерные полипептиды RhCE-RhD-RhCE способны интегрироваться в фосфолипидный бислой мембраны и выполнять свою функцию [19].

Трансфузиологическая тактика имеет ряд особенностей у таких индивидуумов. Отсутствие антигенов системы RH создает ряд трудностей при переливании ЭСК из-за высокого риска аллоиммунизации и низкой

вероятности найти совместимого донора [1, 29]. Лицам с резус-дефицитными фенотипами целесообразно рекомендовать персонифицированную заготовку ЭСК [29]. Кроме того, необходимо заблаговременно обследовать членов семьи, так как зачастую это помогает выявить носителей даже среди представителей второй и третьей линии родства [10, 11]. Заготовка ЭСК от таких лиц также важна для наполнения регистров редких доноров, поскольку их эритроциты пригодны для переливания реципиентам, зависимым от переливания крови [10]. Однако необходимо помнить, что дефицитные фенотипы, как правило, связаны не с полной утратой гена, а со сложными генетическими перестройками. Аберрантные аллели могут кодировать полностью или частично функциональный продукт с новыми антигенами, не определяемыми стандартными методами серологического типирования [19]. Примером тому служат антигены Rh32, Go^a, BARG, FPTT, известные

своей ассоциацией с некоторыми парциальными вариантами системы RH [1, 25]. Было также показано, что некоторые лица с фенотипом –D– на самом деле экспрессируют редко встречающийся антиген Эванс RH37, обозначаемый как •D• [30]. Нетипичное сочетание аминокислотных последовательностей и, как следствие, формирование необычных эпитопов в продуктах аберрантных аллелей может привести к выработке аллоантител у реципиентов ЭСК, заготовленных от доноров с фенотипами делеций.

Таким образом, идентификация редких резус-дефицитных фенотипов и их характеристика молекулярными методами является крайне важной задачей ввиду особого иммунологического статуса их носителей. Всестороннее исследование таких случаев позволит улучшить трансфузиологическую практику и обеспечить более персонализированный подход к переливанию ЭСК.

Литература

1. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии. М.: Бином, 2011. 1016 с.
2. Tippett P. A speculative model for the Rh blood groups. *Ann Hum Genet.* 1986; 50(3): 241–7. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1986.tb01045.x.
3. Flegel W.A. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfus.* 2007; 5(2): 50–7. DOI: 10.2450/2007.0011-07.
4. Ochoa-Garay G., Moulds J.M., Cote J., et al. New RHCE variant alleles encoding the D-- phenotype. *Transfusion.* 2013; 53(11 Suppl 2): 3018–23. DOI: 10.1111/trf.12404.
5. Avent N.D., Reid M.E. The Rh blood group system: a review. *Blood.* 2000; 95(2): 375–87.
6. Chérif-Zahar B., Raynal V., D'Ambrosio A.M., et al. Molecular analysis of the structure and expression of the RH locus in individuals with D--, Dc-, and DCw-gene complexes. *Blood.* 1994; 84(12): 4354–60.
7. Rasmuson M., Heiken A. Frequency of occurrence of the human Rh Complexes D(C)(e), d(c)(e), D-- and ---. *Nature.* 1966; 212(5068): 1377–9. DOI: 10.1038/2121377a0.
8. Olafsdóttir S., Jensson O., Thordarson G., Sigurdardóttir S. An unusual Rhesus haplotype, --D--, in Iceland. *Forensic Sci Int.* 1983; 22(2–3): 183–7. DOI: 10.1016/0379-0738(83)90012-9.
9. Okuda H., Fujiwara H., Omi T., et al. A Japanese propositus with D-- phenotype characterized by the deletion of both the RHCE gene and D1S80 locus situated in chromosome 1p and the existence of a new CE-D-CE hybrid gene. *J Hum Genet.* 2000; 45(3): 142–53. DOI: 10.1007/s100380050201.
10. Kulkarni S., Mishra G., Maru H., et al. Molecular characterization of rare D-/D-- variants in individuals of Indian origin. *Blood Transfus.* 2022; 20(1): 59–65. DOI: 10.2450/2020.0183-20.
11. Flatt J.F., Musa R.H., Ayob Y., et al. Study of the D-- phenotype reveals erythrocyte membrane alterations in the absence of RHCE. *Br J Haematol.* 2011; 158(2): 262–73. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09149.x.
12. Kappler-Gratias S., Auxerre C., Dubeaux I., et al. Systematic RH genotyping and variant identification in French donors of African origin. *Blood Transfus.* 2014; 12 (Suppl 1): s264–72. DOI: 10.2450/2013.0270-12.
13. Tanaka M., Yamashita N., Takahashi J., et al. RHC/c genotyping based on polymorphism in the promoter region of the RHCE gene. *Leg Med (Tokyo).* 2001; 3(4): 205–12. DOI: 10.1016/s1344-6223(01)00035-9.

References

1. Donskov S.I., Morokov V.A. Human Blood groups: Guide on immunoserology. Moscow: Binom, 2011. 1016 p. (In Russian)
2. Tippett P. A speculative model for the Rh blood groups. *Ann Hum Genet.* 1986; 50(3): 241–7. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1986.tb01045.x.
3. Flegel W.A. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfus.* 2007; 5(2): 50–7. DOI: 10.2450/2007.0011-07.
4. Ochoa-Garay G., Moulds J.M., Cote J., et al. New RHCE variant alleles encoding the D-- phenotype. *Transfusion.* 2013; 53(11 Suppl 2): 3018–23. DOI: 10.1111/trf.12404.
5. Avent N.D., Reid M.E. The Rh blood group system: a review. *Blood.* 2000; 95(2): 375–87.
6. Chérif-Zahar B., Raynal V., D'Ambrosio A.M., et al. Molecular analysis of the structure and expression of the RH locus in individuals with D--, Dc-, and DCw-gene complexes. *Blood.* 1994; 84(12): 4354–60.
7. Rasmuson M., Heiken A. Frequency of occurrence of the human Rh Complexes D(C)(e), d(c)(e), D-- and ---. *Nature.* 1966; 212(5068): 1377–9. DOI: 10.1038/2121377a0.
8. Olafsdóttir S., Jensson O., Thordarson G., Sigurdardóttir S. An unusual Rhesus haplotype, --D--, in Iceland. *Forensic Sci Int.* 1983; 22(2–3): 183–7. DOI: 10.1016/0379-0738(83)90012-9.
9. Okuda H., Fujiwara H., Omi T., et al. A Japanese propositus with D-- phenotype characterized by the deletion of both the RHCE gene and D1S80 locus situated in chromosome 1p and the existence of a new CE-D-CE hybrid gene. *J Hum Genet.* 2000; 45(3): 142–53. DOI: 10.1007/s100380050201.
10. Kulkarni S., Mishra G., Maru H., et al. Molecular characterization of rare D-/D-- variants in individuals of Indian origin. *Blood Transfus.* 2022; 20(1): 59–65. DOI: 10.2450/2020.0183-20.
11. Flatt J.F., Musa R.H., Ayob Y., et al. Study of the D-- phenotype reveals erythrocyte membrane alterations in the absence of RHCE. *Br J Haematol.* 2011; 158(2): 262–73. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09149.x.
12. Kappler-Gratias S., Auxerre C., Dubeaux I., et al. Systematic RH genotyping and variant identification in French donors of African origin. *Blood Transfus.* 2014; 12 (Suppl 1): s264–72. DOI: 10.2450/2013.0270-12.
13. Tanaka M., Yamashita N., Takahashi J., et al. RHC/c genotyping based on polymorphism in the promoter region of the RHCE gene. *Leg Med (Tokyo).* 2001; 3(4): 205–12. DOI: 10.1016/s1344-6223(01)00035-9.

14. Fichou Y., Le Maréchal C., Bryckaert L., et al. A convenient qualitative and quantitative method to investigate RHD-RHCE hybrid genes. *Transfusion*. 2013; 53(11 Suppl. 2): 2974–82. DOI: 10.1111/trf.12179.
15. Perl B., Pieber D., Panzitt T., et al. RhD genotyping by quantitative fluorescent polymerase chain reaction: a new approach. *BJOG*. 2000; 107(12): 1498–502. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11674.x.
16. Wagner F.F., Flegel W.A. Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Immunohematology*. 2004; 20(1): 23–36.
17. Perry G.H., Xue Y., Smith R.S., et al. Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Hum Genet*. 2012; 131(7): 1205–16 DOI: 10.1007/s00439-012-1147-5.
18. Huang C.H., Reid M.E., Chen Y. Identification of a partial internal deletion in the RH locus causing the human erythrocyte D--phenotype. *Blood*. 1995; 86(2): 784–90.
19. Blunt T., Steers F., Daniels G., Carritt B. Lack of RH C/E expression in the Rhesus D--phenotype is the result of a gene deletion. *Ann Hum Genet*. 1994; 58(1): 19–24. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1994.tb00722.x.
20. Hundhausen T., Petershofen E.K., Doescher A., et al. Pitfalls in Rhesus genotyping due to RHCE-D-CE hybrid genes. *Vox Sang*. 2002; 83: 268–72.
21. Avent N.D., Reid M.E. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000; 95(2): 375–87.
22. Kemp T.J., Poulter M., Carritt B. A recombination hot spot in the Rh genes revealed by analysis of unrelated donors with the rare D-- phenotype. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(5): 1066–73. Erratum in: *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 749.
23. Rochna E., Hughes-Jones N.C. The use of purified 125-I-labelled anti-gamma globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes. *Vox Sang*. 1965; 10(6): 675–86. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1965.tb05179.x.
24. Mouro .I., Colin Y., Chérif-Zahar B., et al. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nat Genet*. 1993; 5(1): 62–5. DOI: 10.1038/ng0993-62.
25. Silvy M., Chapel-Fernandes S., Beley S., et al. Molecular characterization of a new D- — haplotype in a Comorian man. *Vox Sang*. 2012; 103(4): 352–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01620.x.
26. Matassi G., Chérif-Zahar B., Mouro I., Cartron J.P. Characterization of the recombination hot spot involved in the genomic rearrangement leading to the hybrid D-CE-D gene in the D(VI) phenotype. *Am J Hum Genet*. 1997; 60(4): 808–17.
27. Okuda H., Suganuma H., Kamesaki T., et al. The analysis of nucleotide substitutions, gaps, and recombination events between RHD and RHCE genes through complete sequencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 274(3): 670–83. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3206.
28. Kemp T.J., Poulter M., Carritt B. Microsatellite variation within the human RHCE gene. *Vox Sang*. 1999; 77(3): 159–63. DOI: 10.1159/000031096.
29. Samareh Salavati Pour M., Soleimany S., et al. A Case Report of a Rare Rh Phenotype: D. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019; 35(2): 402–4. DOI: 10.1007/s12288-019-01089-7.
30. Cheng G.J., Chen Y., Reid M.E., Huang C.H. Evans antigen: a new hybrid structure occurring on background of D and D-- Rh complexes. *Vox Sang*. 2000; 78(1): 44–51. DOI: 10.1159/000031148.
14. Fichou Y., Le Maréchal C., Bryckaert L., et al. A convenient qualitative and quantitative method to investigate RHD-RHCE hybrid genes. *Transfusion*. 2013; 53(11 Suppl. 2): 2974–82. DOI: 10.1111/trf.12179.
15. Perl B., Pieber D., Panzitt T., et al. RhD genotyping by quantitative fluorescent polymerase chain reaction: a new approach. *BJOG*. 2000; 107(12): 1498–502. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11674.x.
16. Wagner F.F., Flegel W.A. Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Immunohematology*. 2004; 20(1): 23–36.
17. Perry G.H., Xue Y., Smith R.S., et al. Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Hum Genet*. 2012; 131(7): 1205–16 DOI: 10.1007/s00439-012-1147-5.
18. Huang C.H., Reid M.E., Chen Y. Identification of a partial internal deletion in the RH locus causing the human erythrocyte D--phenotype. *Blood*. 1995; 86(2): 784–90.
19. Blunt T., Steers F., Daniels G., Carritt B. Lack of RH C/E expression in the Rhesus D--phenotype is the result of a gene deletion. *Ann Hum Genet*. 1994; 58(1): 19–24. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1994.tb00722.x.
20. Hundhausen T., Petershofen E.K., Doescher A., et al. Pitfalls in Rhesus genotyping due to RHCE-D-CE hybrid genes. *Vox Sang*. 2002; 83: 268–72.
21. Avent N.D., Reid M.E. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000; 95(2): 375–87.
22. Kemp T.J., Poulter M., Carritt B. A recombination hot spot in the Rh genes revealed by analysis of unrelated donors with the rare D-- phenotype. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(5): 1066–73. Erratum in: *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 749.
23. Rochna E., Hughes-Jones N.C. The use of purified 125-I-labelled anti-gamma globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes. *Vox Sang*. 1965; 10(6): 675–86. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1965.tb05179.x.
24. Mouro .I., Colin Y., Chérif-Zahar B., et al. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nat Genet*. 1993; 5(1): 62–5. DOI: 10.1038/ng0993-62.
25. Silvy M., Chapel-Fernandes S., Beley S., et al. Molecular characterization of a new D- — haplotype in a Comorian man. *Vox Sang*. 2012; 103(4): 352–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01620.x.
26. Matassi G., Chérif-Zahar B., Mouro I., Cartron J.P. Characterization of the recombination hot spot involved in the genomic rearrangement leading to the hybrid D-CE-D gene in the D(VI) phenotype. *Am J Hum Genet*. 1997; 60(4): 808–17.
27. Okuda H., Suganuma H., Kamesaki T., et al. The analysis of nucleotide substitutions, gaps, and recombination events between RHD and RHCE genes through complete sequencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 274(3): 670–83. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3206.
28. Kemp T.J., Poulter M., Carritt B. Microsatellite variation within the human RHCE gene. *Vox Sang*. 1999; 77(3): 159–63. DOI: 10.1159/000031096.
29. Samareh Salavati Pour M., Soleimany S., et al. A Case Report of a Rare Rh Phenotype: D. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019; 35(2): 402–4. DOI: 10.1007/s12288-019-01089-7.
30. Cheng G.J., Chen Y., Reid M.E., Huang C.H. Evans antigen: a new hybrid structure occurring on background of D and D-- Rh complexes. *Vox Sang*. 2000; 78(1): 44–51. DOI: 10.1159/000031148.

Информация об авторах

Чумак Анна Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией HLA-типирования ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения Москвы»,
e-mail: gella5@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5912-3564>

Белякова Вера Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения Москвы»,
e-mail: karnas@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>

Майорова Ольга Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения Москвы»,
e-mail: olgamai@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

Дрозд Тамара Станиславовна, биолог отделения трансфузиологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения Москвы»,
e-mail: peru6ko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8508-5984>

Данилец Виолетта Вячеславовна, заведующая отделением трансфузиологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения Москвы»,
e-mail: gb3opk@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4605-8315>

Ганцова Елена Александровна, младший научный сотрудник НИИ морфологии и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
e-mail: gantsova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-8005>

Еремина Ирина Здиславовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
e-mail: eremina-iz@rudn.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5093-6232>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 09.08.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Information about the authors

Anna A. Chumak*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for HLA-typing, Moscow City Blood Center named after O.K. Gavrillov,
e-mail: gella5@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5912-3564>

Vera V. Belyakova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow City Blood Center named after O.K. Gavrillov,
e-mail: karnas@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>

Olga A. Maiorova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head Doctor of Moscow City Blood Center named after O.K. Gavrillov,
e-mail: olgamai@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

Tamara S. Drozd, Biologist of the Transfusiology Department, City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovsky,
e-mail: peru6ko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8508-5984>

Violetta V. Daniletz, Head of the Transfusiology Department, City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovsky,
e-mail: gb3opk@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4605-8315>

Elena A. Gantsova, Research Assistant, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
e-mail: gantsova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-8005>

Irina Z. Eremina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
e-mail: eremina-iz@rudn.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5093-6232>

*** Corresponding author**

Received 09 Aug 2023

Accepted 20 Dec 2023

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* И *EGLN1*, АССОЦИИРОВАННЫХ С СЕМЕЙНЫМИ ЭРИТРОЦИТОЗАМИ ЕСУТ1-4, СРЕДИ *JAK2*- И *CALR*-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ЭРИТРОЦИТОЗАМИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Субботина Т.Н.^{1,2,*}, Шалева А.А.^{1,2}, Ходос Г.А.¹, Орешкова Н.В.¹, Михалев М.А.³, Васильев Е.В.³, Дзирквелишвили Г.О.⁴, Дунаева Е.А.⁵, Миронов К.О.⁵

¹ ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», 660041, г. Красноярск, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», 660037, г. Красноярск, Российская Федерация

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

⁵ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В патогенезе эритроцитоза помимо клональных процессов могут играть роль герминальные мутации в генах белков, обуславливающих развитие семейных наследуемых эритроцитозов (*EPOR*, *VHL*, *EPAS1*, *EGLN1* и др.).

Цель: выполнить анализ мутаций в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ассоциированных с семейными эритроцитозами ЕСУТ1-4, среди *JAK2*- и *CALR*-негативных больных.

Материалы и методы. В исследование включено 50 *JAK2*- и *CALR*-негативных больных с эритроцитозами неясной этиологии. Анализ мутаций в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ответственных за развитие семейных эритроцитозов, проводили с помощью секвенирования по Сэнгеру, у 12 больных дополнительно было выполнено секвенирование следующего поколения.

Результаты. При секвенировании по Сэнгеру генов *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1* какие-либо генетические варианты обнаружены у 22 из 50 обследованных больных. Среди вариантов, выявленных в кодирующих областях обследованных генов и приводящих к аминокислотным заменам, интерес представляли: 1) две мутации в гене *VHL* (rs28940298 и rs5030821), ассоциированные с развитием чувашской полицитемии (ЕСУТ2); 2) вариант rs12097901 в гене *EGLN1*, ассоциированный с адаптацией к высоте и повышающий концентрацию гемоглобина, но не имеющий патогенетической значимости для эритроцитозов; 3) одна мутация в гене *EPOR*, не описанная ранее. По результатам исследования методом секвенирования нового поколения у 5 из 12 больных были выявлены 12 соматических и 4 предположительно герминальных варианта.

Заключение. Возможность проведения комплексного молекулярно-генетического исследования по выявлению уже описанных или новых мутаций в генах, ассоциированных с семейными эритроцитозами, может внести существенный вклад в диагностику больных с абсолютными эритроцитозами.

Ключевые слова: семейные эритроцитозы, герминальные мутации, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения, соматические мутации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Субботина Т.Н., Шалева А.А., Ходос Г.А., Орешкова Н.В., Михалев М.А., Васильев Е.В., Дзирквелишвили Г.О., Дунаева Е.А., Миронов К.О. Анализ мутаций в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ассоциированных с семейными эритроцитозами ЕСУТ1-4, среди *JAK2*- и *CALR*-негативных больных с эритроцитозами неясной этиологии. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):498–510. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-498-510>

ANALYSIS OF MUTATIONS IN *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* AND *EGLN1* GENES ASSOCIATED WITH THE FAMILIAL ERYTHROCYTOSIS ECYT1-4 AMONG *JAK2*- AND *CALR*-NEGATIVE PATIENTS WITH THE ERYTHROCYTOSIS OF UNCLEAR ETIOLOGY

Subbotina T.N.^{1,2,*}, Shalyova A.A.^{1,2}, Khodos G.A.¹, Oreshkova N.V.¹, Mikhalev M.A.³, Vasiliev E.V.³, Dzirkvelishvili G.O.⁴, Dunaeva E.A.⁵, Mironov K.O.⁵

¹ Siberian Federal University, 660041, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, 660037, Krasnoyarsk, Russia

³ Regional Clinical Hospital, 660022, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russia

⁵ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 111123, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. In addition to the clonal nature of the development of erythrocytosis, there are other causes, such as germinal mutations in genes of proteins responsible for the development of familial inherited erythrocytosis (*EPOR*, *VHL*, *EPAS1*, *EGLN1*, etc.).

Aim. To conduct the analysis of mutations in the *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* and *EGLN1* genes associated with the familial erythrocytosis ECYT1-4 among *JAK2*- and *CALR*-negative patients.

Materials and methods. The study included 50 *JAK2*- and *CALR*-negative patients of Krasnoyarsk Krai with erythrocytosis of unclear etiology. Analysis of mutations in the *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* and *EGLN1* genes, responsible for the development of familial erythrocytosis was conducted with the use of the Sanger sequencing. A mass parallel sequencing study was also performed for 12 patients.

Results. The Sanger sequencing analysis of *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* and *EGLN1* revealed any of the genetic variants in 22 of the 50 patients studied. Of all the variants identified in the coding regions of the genes surveyed that result in amino acid substitutions, the following were of biggest interest: 1) two mutations in the *VHL* gene (rs28940298 and rs5030821) associated with the development of Chuvash polycythemia (ECYT2); 2) rs12097901 variant in the *EGLN1* gene associated with altitude adaptation and increasing haemoglobin levels, but with no pathogenetic relevance for erythrocytosis according to ClinVar; and 3) one mutation in the *EPOR* gene not previously described in literature. According to the results of the NGS study, 12 somatic and 4 putative germinal variants were identified in 5 out of 12 patients.

Conclusion. The possibility of conducting a comprehensive molecular genetic study in order to identify new mutations or those already described in the literature in genes associated with familial erythrocytosis could make a significant contribution to the diagnosis of patients with absolute erythrocytosis.

Keywords: familial erythrocytosis, germinal mutations, Sanger sequencing, NGS, somatic mutations

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Subbotina T.N., Shalyova A.A., Khodos G.A., Oreshkova N.V., Mikhalev M.A., Vasiliev E.V., Dzirkvelishvili G.O., Dunaeva E.A., Mironov K.O. Analysis of mutations in *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* and *EGLN1* genes associated with the familial erythrocytosis ECYT1-4 among *JAK2*- and *CALR*-negative patients with the erythrocytosis of unclear etiology. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(4):498–510 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-498-510>

Введение

Эритроцитозом называют патологическое состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и величины гематокрита. В зависимости от механизмов развития эритроцитозы делят на абсолютные (увеличение количества эритроцитов в периферической крови в связи с активацией эритропоэза в костном мозге) и относительные (увеличение количества эритроцитов в периферической крови вследствие дефицита объема плазмы) [1]. Причины абсолютных эритроцитозов разнообразны, и они могут быть разделены на первичные, вызванные молекулярным дефектом на уровне эритроидного ростка, которые имеют эритропоэтин-независимый характер, и вторичные, при которых молекулярный дефект находится вне эритроцитов и имеет эритропоэтин-зависимый механизм, связанный с воздействием непосредственно на эритроциты. В свою очередь, первичные и вторичные эритроцитозы делят на врожденные и приобретенные, внутри которых выделяют также несколько групп семейных эритроцитозов [2–4].

Среди больных с эритроцитозами, у которых исключена вторичная приобретенная природа эритроцитоза, представительную группу составляют больные истинной полицитемией (ИП). ИП является первично приобретенным эритроцитозом и относится к Ph-миелопролиферативным новообразованиям (Ph-МПН). Ph-МПН представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся гиперпролиферацией клеток миелопоэза. Предполагается, что молекулярный дефект происходит из мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, а именно, имеет клональный характер возникновения. В группу Ph-МПН входят ИП, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и миелофиброз (МФ). В формировании того или иного фенотипа Ph-МПН участвуют соматические мутации в генах *JAK2* (96 % при ИП, 55 % при ЭТ и 45–68 % при МФ), *MPL* (4 % при ЭТ и 8 % при ПМФ) и в *CALR* (20 % при ЭТ и 25 % при МФ) [5]. Встречаются сообщения о случаях выявления мутаций в гене *CALR* в отсутствие мутаций в гене *JAK2* на момент установки диагноза у больных ИП либо идиопатического эритроцитоза (ИЭ) [6, 7].

Развитие эритроцитоза может быть вызвано как клональным процессом (вследствие соматических мутаций в генах *JAK2* и *CALR*), так и герминальными мутациями в генах белков, участвующих в ответе на гипоксию, в дифференцировке и созревании эритроидных предшественников (*EPOR*, *VHL*, *EPAS1*, *EGLN1* и др.), обуславливающих семейные (наследственные) эритроцитозы. Мутации в гене рецептора эритропоэтина (*EPOR*), вызывающие длительную активацию рецептора, влияя на дифференцировку и созревание эритроидных предшественников, приводят к развитию первичного врожденного эритроцитоза

(ЕСУТ1) [8]. Группа вторичных врожденных эритроцитозов с разным типом наследования характеризуется большим разнообразием генетических нарушений и подразделяется на типы (ЕСУТ2–8) в зависимости от гена, в котором возникла мутация. ЕСУТ2–4 обусловлены, как правило, миссенс-мутациями, ведущими к aberrантному контролю синтеза эритропоэтина из-за дефектов в кислород-чувствительном пути: ЕСУТ2, в том числе чувашская полицитемия, связан с мутациями в гене опухолевого супрессора фон Гиппеля — Линдау (*VHL*), ЕСУТ3 — с мутациями в гене пролингидроксилазы 2 (*EGLN1* или *PHD2*), ЕСУТ4 — с мутациями в гене фактора, индуцируемого гипоксией *EPAS1* (*HIF2-α*) [9]. В гене эритропоэтина (*EPO*) было обнаружено несколько однонуклеотидных делеций, приводящих к синтезу белка с альтернативного транскрипта, данный тип относят к ЕСУТ5 [10]. Эритроцитоз также может возникнуть как компенсаторный эффект при повышенном сродстве кислорода к гемоглобину в результате дефектов в генах альфа (*HBA1* и *HBA2*) и бета (*HBB*) глобинов, соответствуя типам ЕСУТ7 и ЕСУТ6 [11]. При ЕСУТ8 герминальные мутации в гене бисфосфолипидат мутаза (*BPGM*) также могут воздействовать на связь кислорода с гемоглобином вследствие снижения уровня 2,3-дифосфоглицерата [12].

Многие клинические состояния могут привести к приобретенному вторичному эритроцитозу. Гипоксия тканей, развивающаяся вследствие болезни легких, сердца, курения или пребывания на больших высотах, ведет к усиленному производству эритропоэтина [2].

Информации о частоте и распространенности различных типов эритроцитозов нет, так как это заболевание имеет множество причин, которые часто остаются неизвестными. Они редко встречаются в клинической практике, хотя истинная частота может быть недооценена из-за того, что некоторые больные никогда не обращались за медицинской помощью или недостаточно обследовались [3].

Используется определенный алгоритм обследования больных с абсолютным эритроцитозом [2, 13]. На первом этапе исключают вторичную приобретенную природу эритроцитоза, затем проводят анализ на наличие мутаций в 14-м экзоне гена *JAK2* с целью исключения клонального заболевания, а именно ИП. Далее измеряют концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови; если значения эритропоэтина низкие, проводят исследование на наличие мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* и в гене *EPOR*, ответственном за развитие первичного семейного эритроцитоза первого типа (ЕСУТ1). Следующим этапом является исследование показателя сродства гемоглобина к кислороду (P50), при его уменьшении проводят исследование на наличие му-

таций в генах *HBB*, *HBA* и *BPGM*, обуславливающих ЕСУТ5-8. При нормальных либо повышенных значениях P50 проводят исследование на наличие мутаций в генах *EPAS1*, *EGLN1* и *VHL*, ответственных за развитие вторичных семейных эритроцитозов (ЕСУТ2-4). При этом концентрация эритропоэтина в сыворотке может быть повышена при хронических кровопусканиях и поэтому является ненадежным показателем для диагностики эритроцитоза.

ЕСУТ2-4 преимущественно связаны с нормальными значениями P50, но у некоторых больных может наблюдаться незначительное снижение показателя P50 (21–23 мм рт. ст.; нормальный диапазон 24–30 мм рт. ст.), обычно это происходит при PHD2-ассоциированном эритроцитозе (*EGLN1*) и очень редко *EPOR*-ассоциированном. Помимо этого, нормальные значения P50 не позволяют исключить мутацию в гене *BPGM* [13].

В Красноярском крае более половины больных с эритроцитозами после проведения диагностических процедур, включающих, в том числе, анализ мутаций в гене *JAK2* для дифференциальной диагностики ИП, остаются без установленного типа эритроцитоза.

Возможность проведения комплексного молекулярно-генетического исследования по выявлению уже описанных в литературе или новых мутаций в генах, ассоциированных с семейными эритроцитозами, может внести существенный вклад в диагностику больных с абсолютными эритроцитозами.

Цель исследования — провести анализ генов *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ассоциированных с семейными эритроцитозами ЕСУТ1-4, среди *JAK2*- и *CALR*-негативных больных с эритроцитозами неясной этиологии.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови 50 больных с эритроцитозами неясной этиологии, поступивших на консультативный прием к гематологам в городскую клиническую больницу № 7 и краевую клиническую больницу г. Красноярска в период с 2013 по 2022 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. В состав 50 обследуемых вошли 2 группы больных, являющихся между собой кровными родственниками: одна группа из 4 больных

и вторая группа — из 2. Все родственники были обследованы по поводу наличия эритроцитоза.

Больные были отобраны согласно следующим критериям: повышенные значения гемоглобина (для женщин > 160 г/л, для мужчин > 165 г/л) и/или повышенные значения гематокрита (>48 % у женщин, >49 % у мужчин), а также отсутствие соматических мутаций в 12-м и 14-м экзонах гена *JAK2* и в 9-м экзоне гена *CALR*, ассоциированных с Ph-МПН. Анализ данных мутаций был ранее проведен специалистами научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований СФУ и сотрудниками ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора [14–17]. Клинико-гематологические показатели больных представлены в таблице 1. Среди больных был 41 мужчина (82 %) и 9 женщин. Средний возраст мужчин составил 48 лет (от 33 до 63 лет на момент обследования), средний возраст женщин составил 59 лет (от 45 до 73 лет на момент обследования), медиана возраста у мужчин составила 59 лет, у женщин — 58 лет.

Информация о размерах селезенки, наличии тромбозов и семейном характере эритроцитоза была доступна не для всех больных. Среди тех больных, информация по которым была доступна, спленомегалии ни у кого выявлено не было, случаи тромботических событий в анамнезе — единичны, случаи семейного характера эритроцитозов также были единичны.

Согласно приведенному ранее алгоритму диагностики больных с эритроцитозами для дифференциации между клональным и врожденным характером заболевания необходимо проводить измерение концентрации эритропоэтина в крови, а для уточнения типа врожденного эритроцитоза — величину P50. Однако, поскольку измерение показателей эритропоэтина и p50, а также анализ генов, ассоциированных с врожденными случаями эритроцитозов, не включены в перечень услуг, выполняемых по ОМС, то такие исследования врачами зачастую не назначаются либо если и назначаются, то очень немногие больные их выполняют. Среди обследуемых 50 больных измерение концентрации эритропоэтина в крови проводилось в единичных случаях, а показатель P50 не был измерен никому из обследуемых. Анализ генов, ассоциированных с врожденными случаями эритроцитозов, также никому из 50 больных ранее не проводился.

Таблица 1. Клинико-гематологические показатели больных
Table 1. Clinical and hematological parameters of the patients

Показатель Parameter	Среднее значение [мин-макс] Mean value [min-max]
Нб, г/л / Hb, g/L	189,4 [161,0–258,0]
Нсг, % / Hct, %	50,9 [48,0–79,5]
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / RBC $\times 10^{12}/L$	6,82 [4,98–9,68]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ / Platelets, $\times 10^9/L$	235,7 [62,0–486,0]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / WBC, $\times 10^9/L$	7,74 [3,90–18,80]

Таблица 2. Последовательность праймеров для амплификации участков генов *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*
Table 2. Primer sequences for amplification of *EPOR*, *VHL*, *EPAS1*, and *EGLN1* gene segments

Праймер Primer	Последовательность (5'–3') Sequence (5'–3')	Длина фрагмента, п.о. Fragment size, bp
EPOR 8 exon Forward	CAGAGAGCGGTTTGAAGGC	810
EPOR 8 exon Reverse	GCCATCCCTGTTCCATAAGTC	
VHL 1 exon Forward	CCCGGGTGGTCTGGATCG	489
VHL 1 exon Reverse	CTGGATGTGTCCTGCCTCAAG	
VHL 2 exon Forward	GAGGTTTACCACGTTAGCC	486
VHL 2 exon Reverse	AGCCCCAAAGTGCTTTTGAGA	
VHL 3 exon Forward	CAGAGGCATGAACACCATGA	462
VHL 3 exon Reverse	AAGGAAGGAACCAAGTCCTGT	
EPAS1 9 exon Forward	CCATGCATCTAGGGGAGCAGA	343
EPAS1 9 exon Reverse	AACTCTTCCCAGCCCCAACG	
EPAS1 12 exon Forward	TCTGCAGGAGCTGAGTTG	631
EPAS1 12 exon Reverse	CTTACTAGTGGGTGCCTCT	
EGLN1 1a exon Forward	CAGTAACGGCCCCCTATCTCTC	714
EGLN1 1a exon Reverse	TGCACGGCAGCATGTACT	
EGLN1 1b exon Forward	CATCGCTGTTCCAGGAGAA	529
EGLN1 1b exon Reverse	GGAATGCTGCTTCTCAGCCTA	
EGLN1 2 exon Forward	TGAAGCAGAATTCACCAGTCC	479
EGLN1 2 exon Reverse	CCACTCCTAATACCTGAGACTGAAA	
EGLN1 3 exon Forward	TTGTCCTTGCATCAGTGCAT	410
EGLN1 3 exon Reverse	GGCAGGAAAATACTCATTAGAAAGC	

Взятие крови для проведения молекулярно-генетических исследований осуществляли из локтевой вены в вакутейнер с ЭДТА. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили двумя методами: для секвенирования по Сэнгеру — с использованием набора «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс®», Россия), для секвенирования методом секвенирования нового поколения (new generation sequencing — NGS) — с использованием набора «GeneJET™» («Thermo Fisher Scientific», США). Концентрацию ДНК измеряли с использованием набора «dsDNA HS Assay Kit» на флуориметре Qubit («Thermo Fisher Scientific», США).

Последовательности праймеров для секвенирования по Сэнгеру генов *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1* были заимствованы из статьи [2] (табл. 2). Праймеры для анализа 8-го экзона гена *EPOR* были подобраны самостоятельно с использованием программы «Vector NTI» и программы «Primer3web» (версия 4.1.0).

Анализ мутаций в генах *EPOR* (8 экзон), *VHL* (1, 2 и 3-й экзоны), *EPAS1* (9-й и 12-й экзоны) и *EGLN1* (1, 2 и 3-й экзоны) проводили на генетическом анализаторе «Applied Biosystems 3500» («Thermo Fisher Scientific», США).

У 12 из 50 больных дополнительно было проведено исследование методом NGS с применением панели «Myeloid Solution™ by SOPHiA GENETICS» («SOPHiA GENETICS», Швейцария), включающей анализ мутаций в 30 генах (в скобках указаны анализируемые экзоны), ассоциированных с онкогематологическими заболеваниями, в частности: *ABL* (4–9), *ASXL1* (9, 11, 12), *BRAF* (15), *CALR* (9), *CBL* (8, 9), *CEBPA*

(весь ген), *CSF3R* (весь ген), *DNMT3A* (весь ген), *ETV6* (весь ген), *EZH2* (весь ген), *FLT3* (13–15, 20), *HRAS* (2, 3), *IDH1* (4), *IDH2* (4), *JAK2* (весь ген), *KIT* (2, 8–11, 13, 17, 18), *KRAS* (2, 3), *MPL* (10), *NPM1* (10, 11), *NRAS* (2, 3), *PTPN11* (3, 7–13), *RUNX1* (весь ген), *SEPTBP1* (4), *SF3B1* (10–16), *SRSF2* (1), *TET2* (весь ген), *TP53* (весь ген), *U2AF1* (2, 6), *WT1* (6–10), *ZRSR2* (весь ген). Возможность проведения данного исследования была любезно предоставлена компанией ООО «Альгимед». Библиотеки для массового параллельного секвенирования были приготовлены с использованием наборов для пробоподготовки KAPA Library Amplification Kit («Roche», Швейцария) и SOPHiA DNA Library Prep Kit I (QIAseq FX DNA Library Kit по OEM-лицензии QIAGEN, Германия). Секвенирование проводили на платформе MiSeq с использованием набора «MiSeq Reagent Kit v3» («Illumina», США). Поскольку была возможность проведения данного анализа только для 12 образцов, то из 50 были выбраны 12 больных на основании более молодого возраста (средний возраст 42 года) и, как следствие, большей перспективности для получения благоприятного исхода в случае потенциального выявления какого-либо генетического маркера клонального процесса и возможной последующей терапии.

Статистический анализ. Биоинформатический анализ выполняли на платформе SOPHiA DDM («SOPHiA GENETICS», Швейцария). Аллельную нагрузку определяли исходя из показателя Variant allele fraction (%).

Результаты

На первом этапе работы 50 *JAK2*- и *CALR*-негативным больным с эритроцитозами был проведен анализ на наличие мутаций в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ответственных за развитие семейных эритроцитозов ЕСУТ1-4. Генетические варианты в гене *EPOR* были обнаружены у 3 (6 %) больных (рис. 1).

В результате исследования ДНК 50 больных на наличие мутаций в 1, 2 и 3-м экзонах гена *VHL*, ответственных за развитие вторичного врожденного семейного эритроцитоза 2-го типа (ЕСУТ2) или чувашской полицитемии, были выявлены различные варианты только в 3-м экзоне. У 2 (4 %) человек были обнаружены мутации в кодирующей области 3-го экзона гена *VHL*, которые приводят к вторичному врожденному семейному эритроцитозу второго типа (ЕСУТ2), причем у одного больного обнаружена самая распространенная мутация, ответственная за развитие чувашской полицитемии, — с.598С>Т (rs28940298) (рис. 2).

По результатам анализа мутаций в гене *EGLN1*, ответственном за развитие вторичного врожденного семейного эритроцитоза третьего типа (ЕСУТ3), различные варианты были выявлены у 15 (30 %) из 50 обследованных больных, все варианты — в гетерозиготном состоянии (табл. 3).

Среди выявленных вариантов интерес представляет мутация rs12097901 в 1-м экзоне, которая, согласно данным dbSNP [19], влияет на адаптацию к высоте.

При анализе мутаций в гене *EPAS1*, ответственном за развитие вторичного врожденного семейного эритроцитоза четвертого типа (ЕСУТ4), у 3 из 50 больных были выявлены синонимичные варианты в кодирующей области 12-го экзона (рис. 3): у 2 (4 %) больных был выявлен вариант с.1833С>Т (rs41281469) p.Ala611=, у одного (2 %) — вариант с.1737Г>А (rs184760160) p.Pro579=. В 9-м экзоне гена *EPAS1* и его близлежащих интронных областях генетические варианты не обнаружены.

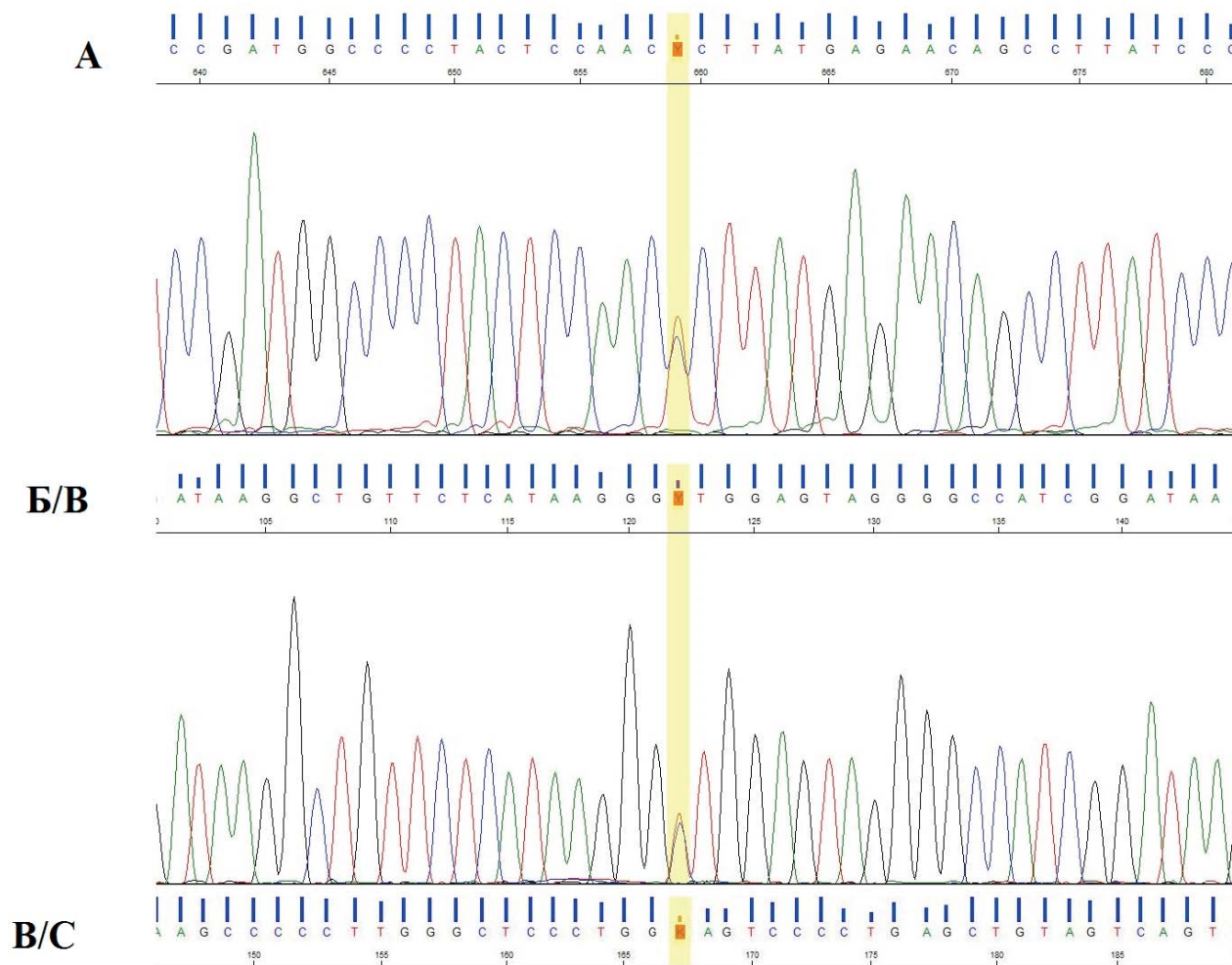


Рисунок 1. Результаты анализа мутаций в гене *EPOR* секвенированием по Сэнгеру: А. Однуклеотидная замена (ОНЗ) с.1462С>Т (rs142094773) p.Pro488Ser, с обратного праймера. Б. ОНЗ с.1460А>Г (rs62638745) p.Asn487Ser, с прямого праймера. В. ОНЗ с.1418С>А, p.Ser473Tyr, с обратного праймера.

Figure 1. Results of mutation analysis in the *EPOR* gene by Sanger sequencing: A. SNP c.1462C>T (rs142094773) p.Pro488Ser, reverse. B. SNP c.1460A>G (rs62638745) p.Asn487Ser, forward. C. SNP c.1418C>A, p.Ser473Tyr, reverse.

На втором этапе работы проведено исследование NGS с использованием панели «Myeloid Solution». Для секвенирования гематологами были отобраны 12 больных с наибольшей клинико-гематологической вероятностью присутствия клонального гематологического заболевания. Несмотря на то что у всех больных предварительно был проведен поиск основных, ассоциированных с Ph-МГПН драйверных мутаций в генах *JAK2* и *CALR*, было предложено, что в ходе анализа 30 генов с использованием предоставленной панели могут быть выявлены какие-либо редкие мутации, которые также могут быть ответственны за развитие кло-

нального гематологического заболевания (например, мутации в 13 экзоне гена *JAK2*). В результате исследования, в соответствии с указанными выше критериями, у 5 из 12 больных были выявлены 12 соматических (табл. 4) и 4 предположительно герминальных (табл. 5) варианта. Далее приведены варианты, для которых частоты встречаемости в общей популяции по данным GnomAD [20] не превышают 1 %, а величина покрытия составила не менее 1000.

Варианты, найденные в областях NC_000002.11:198267762–198267783 в 13-м экзоне гена *SF3B1*, NC_000007.13:148543693–148543705 в 4-м экзо-

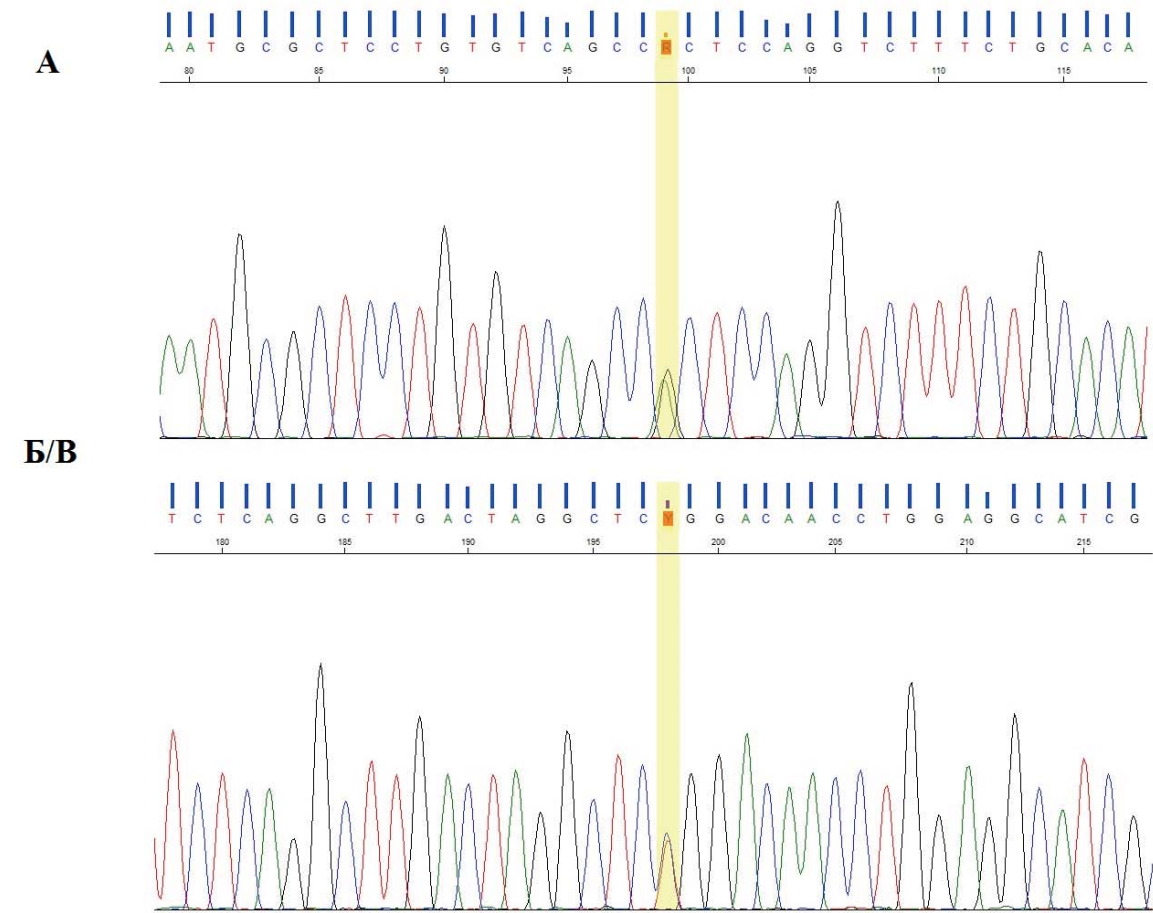


Рисунок 2. Результаты анализа мутаций в гене *VHL* секвенированием по Сэнгеру: А. Мутация с.598С>Т (rs28940298), с обратного праймера. Б. Мутация с.500G>А (rs5030821), с обратного праймера.

Figure 2. Results of mutation analysis in the *VHL* gene by Sanger sequencing: A. Mutation c.598C>T (rs28940298), reverse; B. Mutation c.500G>A (rs5030821), reverse.

Таблица 3. Выявленные варианты в гене *EGLN1*

Table 3. Identified variants in the *EGLN1* gene

Вариант Variant	Участок Region	Число больных Number of patients	Влияние на развитие ЕСУТЗ* Influence on development of the ECYT3 *
rs12097901 (c.380G>C, p.Cys127Ser)	1 exon	10 (20 %)	Доброкачественный / Benign
rs61750991 (c.471G>C, p.Gln157His)	1 exon	3 (6 %)	Доброкачественный / Benign
rs141850369 (c.892-168C>G)	1 intron	1 (2 %)	Предположительно доброкачественный / Likely benign
rs143991968 (c.1113C>T, Arg371=)	3 exon	1 (2 %)	Доброкачественный / Benign

Примечание: * по данным ClinVar [18].

Note: * According ClinVar [18].

не гена *EZH2*, NC_000011.9:119149355–119149373 в 9-м экзоне гена *CBL* и в 1 экзоне гена *CEBPA* NC_000019.9: (33792754–33792775, 33793007–33793041, были исключены из анализа, т.к., согласно инструкции к панели, выявленные в них варианты с величиной аллельной на-

грузки менее 10 % с большой вероятностью могут быть артефактами секвенирования, в связи с чем результаты анализа данных участков нельзя было считать достоверными. Величина аллельной нагрузки найденных в этих областях вариантов не превышала 5,6 %.

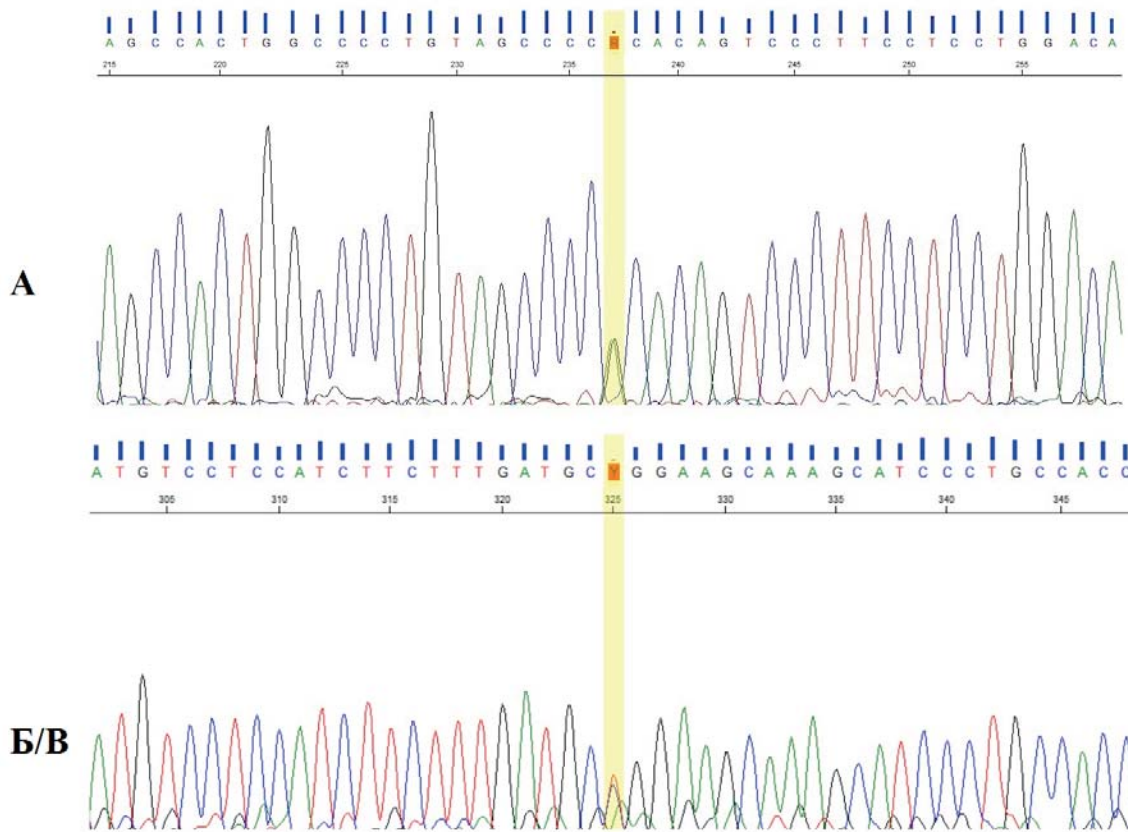


Рисунок 3. Результаты анализа мутаций в гене *EPAS1* секвенированием по Сэнгеру: А. ОНЗ c.1737G>A (rs184760160), с прямого праймера; Б. ОНЗ c.1833C>T (rs41281469), с прямого праймера.

Figure 3. Results of mutation analysis in the *EPAS1* gene by Sanger sequencing: A. SNP c.1737G>A (rs184760160), forward; B. SNP c.1833C>T (rs41281469), forward.

Таблица 4. Соматические варианты, выявленные методом NGS, среди 12 больных с эритроцитозом

Table 4. Somatic variants detected by NGS among 12 patients with erythrocytosis

Ген / Gene	Вариант, кДНК Nucleotide change, cDNA	Изменение в белке Changes in protein	rsid	gnomAD	№ больного № of patient	ЧВА VAF, %	Покровие Coverage
<i>CSF3R</i>	c.2212A>G	p.Thr738Ala	–	–	9	1,05	2289
<i>DNMT3A</i>	c.1510delC	p.Leu504Trpfs*147	–	–	4	1,14	3082
<i>DNMT3A</i>	c.1667+1G>A	p.?	rs776844136	<0,001 %	4	1,32	2872
<i>DNMT3A</i>	c.1914dupT	p.Leu639Serfs*3	–	–	4	1,79	3415
<i>JAK2</i>	c.2761+21T>C	–	–	–	4	1,18	3213
<i>JAK2</i>	c.3060-12A>G	–	rs1299460315	0,003 %	7	1,29	1316
<i>KIT</i>	c.120_123delTCCA	p.His40Glnfs*6	–	–	4	1,03	3300
<i>TET2</i>	c.138A>T	p.Pro46=	–	–	4	1,08	3514
<i>TET2</i>	c.4393C>T	p.Arg1465*	rs1235228377	0,001 %	2	4,28	1331
<i>ZRSR2</i>	c.1094A>G	p.Glu365Gly	–	–	4	1,37	2043
<i>ZRSR2</i>	c.371A>G	p.Gln124Arg	–	–	4	1,45	1175
<i>ZRSR2</i>	c.621G>A	p.Thr207=	rs76231584	0,007 %	4	1,10	1821

Примечание: ЧВА — частота встречаемости различных вариантных аллелей, кДНК — комплементарная ДНК.

Note: VAF — variant allele frequency, cDNA — complementary DNA.

Таблица 5. Герминальные варианты, выявленные методом NGS, среди 12 больных с эритроцитозом**Table 5.** Germline variants detected by NGS among 12 patients with erythrocytosis

Ген Gene	Вариант, кДНК Nucleotide change, cDNA	Изменение в белке Changes in protein	rsid	gnomAD	№ больного № of patient	ЧВА VAF, %	Покрывтие Coverage
ASXL1	c.3513G>A	p.Arg1171=	rs150391716	0,583 %	8	49,96	2468
ASXL1	c.3513G>A	p.Arg1171=	rs150391716	0,583 %	9	44,99	2265
ASXL1	c.3745A>G	p.Met1249Val	rs146141075	0,226 %	7	47,12	2812
ETV6	c.1032C>T	p.Tyr344=	rs372141414	0,005 %	4	47,36	3448
JAK2	c.3188G>A	p.Arg1063His	rs41316003	0,470 %	4	46,77	2756

Примечание: ЧВА — частота встречаемости различных вариантных аллелей, кДНК — комплементарная ДНК.

Note: VAF — variant allele frequency, cDNA — complementary DNA.

Обсуждение

По результатам анализа мутаций в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1* у 50 *JAK2*- и *CALR*-негативных больных уточнить диагноз удалось у 2 (4 %) человек, а именно у больных с патогенными по данным ClinVar мутациями c.598C>T (rs28940298) и c.500G>A (rs5030821) в гене *VHL*, которые приводят к развитию чувашской полицитемии (ЕСУТ2). Исследования *in vitro* показали, что мутация c.598C>T приводит к уменьшению образования убиквитинлигазы E3 и, соответственно, к ослаблению взаимосвязи с молекулой HIF2, что приводит к перепроизводству HIF — мишени эритропоэтина. Кроме того, мутации в гене *VHL* вызывают конформационные изменения, приводящие к чрезмерному связыванию с SOCS1 белком, которое ингибирует связывание и деградацию фосфорилированного JAK2. В результате белок JAK2 способствует гиперактивации JAK2-STAT5 сигнального пути в предшественниках эритроцитов, вызывая гиперчувствительность к эритропоэтину и, следовательно, к первичной полицитемии [21]. Частота встречаемости c.598C>T (rs28940298), по данным GnomAD [20], составляет 0,021 %. Мутация c.500G>A (rs5030821) встречается у больных синдромом фон Хиппеля — Линдау, характеризующимся эндокринными опухолями, эритроцитоз в этих случаях обусловлен опухолевым процессом [22]. Больной (мужчина, 1986 г.р.), в образце ДНК которого была выявлена мутация c.500G>A (rs5030821), умер в 2019 г. В анамнезе у него были удаления гемангиобластомы мозжечка в 2008 и 2011 гг., а также удаление феохромоцитомы в 2016 г. Распространенность c.500G>A (rs5030821) составляет 0,0004 % по данным GnomAD, что делает ее крайне редкой мутацией.

Среди остальных выявленных вариантов большой интерес представляет однонуклеотидная замена (ОНЗ) c.380G>C (rs12097901) в 1-м экзоне гена *EGLN1*, которая была выявлена у 10 (20 %) больных, из которых 3 больных являлись кровными родственниками. Вариант rs12097901 ассоциирован с адаптацией к высоте, вызывая повышение концентрации гемоглобина крови, и тем самым, возможно, способен обуславливать состояние эритроцитоза [23]. Однако, по данным

ClinVar [18], данный вариант не имеет патологического значения при развитии эритроцитоза типа ЕСУТ3. Среди подгруппы из 3 родственников с данным полиморфизмом при выполнении настоящей работы был генетически обследован четвертый кровный родственник, также имеющий эритроцитоз, но у него не было выявлено никаких вариантов в анализируемых генах. В связи с этим можно предположить, что в данном семейном случае основной генетической причиной эритроцитоза является иная мутация, однако это не дает оснований отрицать, что ОНЗ rs12097901 все же может вносить дополнительный вклад в развитие эритроцитоза. Встречаемость rs12097901, по данным GnomAD [20], составляет 15,191 % для общей популяции. Также у 3 (6 %) больных в гене *EGLN1* был выявлен полиморфизм c.471G>C (rs61750991) p.Gln157His, предположительно способный изменять эпигенетический ландшафт, который вследствие этого становится более предпочтительным для накопления приобретенных мутаций, таких как *JAK2* p.V617F. Таким образом, возможно, данный полиморфизм повышает вероятность развития *JAK2*(p.V617F)– МПН [24, 25]. Двое из этих 3 больных являются кровными родственниками. Распространенность варианта rs61750991 составляет 1,829 % по данным GnomAD [20].

Редкие полиморфизмы, выявленные в гене *EPOR*, по данным ClinVar [18], не имеют патогенетической значимости для развития эритроцитоза и носят статус «доброкачественных». Тем не менее, согласно L. Sokol и соавт. [26], нельзя отрицать возможность того, что вариант c.1462C>T (rs142094773) p.Pro488Ser хоть и не влияет напрямую на чувствительность к эритропоэтину, теоретически может взаимодействовать с какой-либо другой приобретенной или врожденной аномалией при формировании фенотипа полицитемии, хотя бы в силу того, что данный вариант (как и вариант c.1460A>G (rs62638745) p.Asn487Ser) расположен в отрицательном регуляторном домене белка EPOR. Об обоих данных вариантах сообщалось в связи с детской полицитемией, хотя больные не имели в анамнезе семейный эритроцитоз [27]. Распространенность

вариантов с.1462C>T (rs142094773) и с.1460A>G (rs62638745) составляет, по данным GnomAD [20], 0,768 и 0,625 % соответственно. Помимо данных вариантов в гене *EPOR* также была выявлена мутация с.1418C>A, p.Ser473Tyr у одного больного, не описанная в литературе и не представленная в базе dbSNP [19]. Однако в этой позиции существует ОНЗ с.1418C>T (rs1277913272) p.Ser473Phe, для которой нет данных о клинической значимости.

Выявленные в результате анализа мутаций в гене *EPAS1* варианты с.1833C>T (rs41281469) p.Ala611= и с.1737G>A (rs184760160) p.Pro579= являются относительно редкими синонимичными заменами и, по данным ClinVar [18], не имеют патогенной значимости. Их частота встречаемости составляет 1,014 % для с.1833C>T (rs41281469) и 0,339 % для с.1737G>A (rs184760160) по данным GnomAD [20].

Анализ результатов проведенного NGS позволил выявить у некоторых больных соматические (табл. 4) и, предположительно, герминальные (табл. 5) варианты. Выявленные варианты с величиной аллельной нагрузки менее 2,5 % требуют дополнительной проверки другими методами, т.к. могут быть ложноположительными. Аллельную нагрузку более 2,5 % имел вариант p.Arg1465* (rs1235228377) в гене *TET2* (4,28 %, покрытие 1331) в пробе больного № 2. Данный вариант встречался у больных с ИП [28] и является драйверной мутацией у больных с парциальной красноклеточ-

ной аплазией костного мозга, поражающей предшественники эритроцитов [29].

У 2 родственных больных из 12 обследованных был выявлен вариант p.Arg1063His (rs41316003) в гене *JAK2*. Указанный вариант ранее выявлялся у больных ИП [30] и хроническим лимфолейкозом [31]. Сообщается, что данный герминальный вариант вызывает слабую конститутивную активацию JAK2/STAT5 сигнального пути у больных наследственными эритроцитозами [32].

Данных о вариантах с.3513G>A (rs150391716) в гене *ASXL1* и с.1032C>T (rs372141414) в гене *ETV6* в литературе не найдено. В связи с тем что обе данные замены являются синонимичными, можно предположить, что они не ассоциированы с развитием эритроцитоза.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, анализ герминальных вариантов в генах *EPOR*, *VHL*, *EPAS1* и *EGLN1*, ответственных за развитие семейных эритроцитозов типов ЕСУТ1-4, является актуальным для больных с эритроцитозами неясного генеза, у которых не выявлены какие-либо маркеры клонального процесса. По некоторым обнаруженным при проведении данной работы вариантам в литературе либо отсутствует, либо недостаточно представлена информация, на основании которой можно было бы однозначно сделать вывод о патогенетической значимости данных вариантов в развитии эритроцитоза.

Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 3-е изд., М.: Ньюдиамед; 2003. 247 с.
2. Bento C., Cario H., Gardie B., et al. Congenital Erythrocytosis and Hereditary Thrombocythosis. Clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up. A practical guide with clinical cases. 2015.
3. Mallik N., Das R., Malhotra P., et al. Congenital erythrocytosis. Eur J Haematol. 2021; 107(1): 29–37. DOI: 10.1111/ejh.13632.
4. McMullin M.F. Congenital erythrocytosis. Int J Lab Hematol. 2016; 38: 59–65. DOI: 10.1111/ijlh.12506.
5. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3): 275–315. DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
6. Broséus J., Ji-Park H., Carillo S., et al. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. Blood. 2014; 124(26): 3964–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583161.
7. Chauveau A., Nibourel O., Tondeur S., et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. Haematologica. 2017; 102(1): e15–6. DOI: 10.3324/haematol.2016.154799.
8. Percy M.J., Rumi E. Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocythosis. Am J Hematol. 2009; 84(1): 46–54. DOI: 10.1002/ajh.21313.
9. McMullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology. 2009; 2009(1): 629–35. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.629.

References

1. Vorobyov, A.I. (Ed.). Manual of Hematology. 3rd ed., revised and supplemented. Moscow: Newdiamed; 2003. 247 p. (In Russian)
2. Bento C., Cario H., Gardie B., et al. Congenital Erythrocytosis and Hereditary Thrombocythosis. Clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up. A practical guide with clinical cases. 2015.
3. Mallik N., Das R., Malhotra P., et al. Congenital erythrocytosis. Eur J Haematol. 2021; 107(1): 29–37. DOI: 10.1111/ejh.13632.
4. McMullin M.F. Congenital erythrocytosis. Int J Lab Hematol. 2016; 38: 59–65. DOI: 10.1111/ijlh.12506.
5. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). 2018; 63(3): 275–315 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
6. Broséus J., Ji-Park H., Carillo S., et al. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. Blood. 2014; 124(26): 3964–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583161.
7. Chauveau A., Nibourel O., Tondeur S., et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. Haematologica. 2017; 102(1): e15–6. DOI: 10.3324/haematol.2016.154799.
8. Percy M.J., Rumi E. Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocythosis. Am J Hematol. 2009; 84(1): 46–54. DOI: 10.1002/ajh.21313.
9. McMullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology. 2009; 2009(1): 629–35. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.629.

10. Zmajkovic J., Lundberg P., Nienhold R., et al. A Gain-of-Function Mutation in EPO in Familial Erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(10): 924–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709064.
11. González Fernández F.A., Villegas A., Ropero P., et al. Haemoglobinopathies with high oxygen affinity. Experience of Erythropathology Cooperative Spanish Group. *Ann Hematol.* 2009; 88(3): 235–8. DOI: 10.1007/s00277-008-0581-x.
12. Petousi N., Copley R.R., Lappin T.R.J., et al. Erythrocytosis associated with a novel missense mutation in the BPGM gene. *Haematologica.* 2014; 99(10): e201–4. DOI: 10.3324/haematol.2014.109306.
13. Oliveira J.L. Algorithmic evaluation of hereditary erythrocytosis: Pathways and caveats. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(S1): 89–94. DOI: 10.1111/ijlh.13019.
14. Субботина Т.Н., Дунаева Е.А., Миронов К.О. и др. Использование метода пиросеквенирования для выявления и количественной оценки аллельной нагрузки мутаций в 12-м экзоне гена JAK2. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(4): 196–200. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200.
15. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Субботина Т.Н. и др. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(2): 125–128. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128.
16. Субботина Т.Н., Харсекина А.Е., Дунаева Е.А. и др. Использование гетеродуплексного анализа и пиросеквенирования в алгоритме диагностики истинной полицитемии, ассоциированной с соматическими мутациями в 12 экзоне гена JAK2. *Лабораторная служба.* 2017; 6(1): 29. DOI: 10.17116/labs20176129-33.
17. Субботина Т.Н., Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е. и др. Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в экзоне 9 гена CALR у пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями. *Онкогематология.* 2021; 16(2): 48–55. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55.
18. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1): D1062–7. DOI: 10.1093/NAR/GKX1153.
19. Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(1): 308–11. DOI: 10.1093/NAR/29.1.308.
20. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nat* 2020 5817809. 2020; 581(7809): 434–43. DOI: 10.1038/s41586-020-2308-7.
21. Russell R.C., Sufan R.I., Zhou B., et al. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia. *Nat Med.* 2011; 17(7): 845–53. DOI: 10.1038/nm.2370.
22. Lin G., Zhao Y., Zhang Z., et al. Clinical diagnosis, treatment and screening of the VHL gene in three von Hippel-Lindau disease pedigrees. *Exp Ther Med.* 2020; 20(2): 1237–44. DOI: 10.3892/etm.2020.8829.
23. Heinrich E.C., Wu L., Lawrence E.S., et al. Genetic variants at the EGLN1 locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans. *Ann Hum Genet.* 2019; 83(3): 171–6. DOI: 10.1111/ahg.12299.
24. Ladroue C., Hoogewijs D., Gad S., et al. Distinct deregulation of the hypoxia inducible factor by PHD2 mutants identified in germline DNA of patients with polycythemia. *Haematologica.* 2012; 97(1): 9–14. DOI: 10.3324/haematol.2011.044644.
25. Albiero E., Ruggeri M., Fortuna S., et al. Analysis of the oxygen sensing pathway genes in familial chronic myeloproliferative neoplasms and identification of a novel EGLN1 germ-line mutation. *Br J Haematol.* 2011; 153(3): 405–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08551.x.
10. Zmajkovic J., Lundberg P., Nienhold R., et al. A Gain-of-Function Mutation in EPO in Familial Erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(10): 924–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709064.
11. González Fernández F.A., Villegas A., Ropero P., et al. Haemoglobinopathies with high oxygen affinity. Experience of Erythropathology Cooperative Spanish Group. *Ann Hematol.* 2009; 88(3): 235–8. DOI: 10.1007/s00277-008-0581-x.
12. Petousi N., Copley R.R., Lappin T.R.J., et al. Erythrocytosis associated with a novel missense mutation in the BPGM gene. *Haematologica.* 2014; 99(10): e201–4. DOI: 10.3324/haematol.2014.109306.
13. Oliveira J.L. Algorithmic evaluation of hereditary erythrocytosis: Pathways and caveats. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(S1): 89–94. DOI: 10.1111/ijlh.13019.
14. Subbotina T.N., Dunaeva E.A., Mironov K.O., et al. Using of pyrosequencing method for the detection and quantitative determination of mutant JAK2 exon 12 allele burden. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2016; 61(4): 196–200 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200
15. Dunaeva E.A., Mironov K.O., Subbotina T.N., et al. The development and comparative approbation of methods of increasing sensitivity of detection of mutation V617F in gene JAK2 by pyrosequencing *Klinicheskaja Laboratornaja Diagnostika.* 2017;62(2): 125–128. (In Russian). DOI:10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128.
16. Subbotina T.N., Harsekina A.E., Dunaeva E.A., et al. Heteroduplex analysis and pyrosequencing in the diagnostic algorithm of polycythemia vera associated with JAK2 exon 12 mutations. *Laboratornaya Slugba.* 2017; 6(1): 29–33 (In Russian). DOI: 10.17116/labs20176129-33.
17. Subbotina T.N., Kurochkin D.V., Maslyukova I.E., et al. Application of heteroduplex analysis for CALR mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms. *Onkogematologiya.* 2021; 16(2): 48–55 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55.
18. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1): D1062–7. DOI: 10.1093/NAR/GKX1153.
19. Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(1): 308–11. DOI: 10.1093/NAR/29.1.308.
20. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nat* 2020 5817809. 2020; 581(7809): 434–43. DOI: 10.1038/s41586-020-2308-7.
21. Russell R.C., Sufan R.I., Zhou B., et al. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia. *Nat Med.* 2011; 17(7): 845–53. DOI: 10.1038/nm.2370.
22. Lin G., Zhao Y., Zhang Z., et al. Clinical diagnosis, treatment and screening of the VHL gene in three von Hippel-Lindau disease pedigrees. *Exp Ther Med.* 2020; 20(2): 1237–44. DOI: 10.3892/etm.2020.8829.
23. Heinrich E.C., Wu L., Lawrence E.S., et al. Genetic variants at the EGLN1 locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans. *Ann Hum Genet.* 2019; 83(3): 171–6. DOI: 10.1111/ahg.12299.
24. Ladroue C., Hoogewijs D., Gad S., et al. Distinct deregulation of the hypoxia inducible factor by PHD2 mutants identified in germline DNA of patients with polycythemia. *Haematologica.* 2012; 97(1): 9–14. DOI: 10.3324/haematol.2011.044644.
25. Albiero E., Ruggeri M., Fortuna S., et al. Analysis of the oxygen sensing pathway genes in familial chronic myeloproliferative neoplasms and identification of a novel EGLN1 germ-line mutation. *Br J Haematol.* 2011; 153(3): 405–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08551.x.

26. Sokol L., Prchal J.F., D'Andrea A., et al. Mutation in the negative regulatory element of the erythropoietin receptor gene in a case of sporadic primary polycythemia. *Exp Hematol.* 1994; 22(5): 447–53.
27. Anbinselvam A., Sidharthan N., Vidyadharan G., et al. Mutation profile of JAK2, EPOR and CALR genes in polycythemia patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2020; 82:102414. DOI: 10.1016/J.BCMD.2020.102414.
28. Tefferi A., Pardanani A., Lim K.-H., et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia.* 2009; 23(5): 905–11. DOI: 10.1038/leu.2009.47.
29. Fujishima N., Kohmaru J., Koyota S., et al. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2253. DOI: 10.1038/s41598-021-81890-5.
30. Härtl J., Hartberger J., Wunderlich S., et al. Exome-based gene panel analysis in a cohort of acute juvenile ischemic stroke patients: relevance of NOTCH3 and GLA variants. *J Neurol.* 2023; 270(3): 1501–11. DOI: 10.1007/s00415-022-11401-7.
31. Cumbo C., Tarantini F., Zagaria A., et al. Clonal Hematopoiesis at the Crossroads of Inflammatory Bowel Diseases and Hematological Malignancies: A Biological Link? *Front Oncol.* 2022; 12: 873896. DOI: 10.3389/fonc.2022.873896.
32. Kapralova K., Horvathova M., Pecquet C., et al. Cooperation of germ line JAK2 mutations E846D and R1063H in hereditary erythrocytosis with megakaryocytic atypia. *Blood.* 2016; 128(10): 1418–23. DOI: 10.1182/blood-2016-02-698951.

Информация об авторах

Субботина Татьяна Николаевна*, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; заведующая научно-практической лабораторией молекулярно-генетических методов исследований ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; научный сотрудник Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России,
e-mail: stn.25@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>

Шалева Александра Андреевна, инженер-исследователь Научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; младший научный сотрудник Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России,
e-mail: anellika@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-5978>

Ходос Георгий Александрович, студент ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»,
e-mail: georgy.khodos@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-3102>

Орешкова Наталья Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры лесной геномики и биоинформатики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории лесной геномики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»,
e-mail: noreshkova@sfu-kras.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-5083>

Information about the authors

Tatiana N. Subbotina*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Medical Biology, Siberian Federal University; Head of the Scientific and Practical Laboratory for Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University; Research Officer, Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: stn.25@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>

Alexandra A. Shalyova, Research engineer, Scientific and Practical Laboratory for Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University, Researcher, Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: anellika@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-5978>

Georgy A. Khodos, Student, Siberian Federal University,
e-mail: georgy.khodos@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-3102>

Natalya V. Oreshkova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Genomics and Bioinformatics, Siberian Federal University; Leading researcher, Genome Research and Education Center, Siberian Federal University,
e-mail: noreshkova@sfu-kras.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-5083>

Михалев Михаил Алексеевич, гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
e-mail: orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

Васильев Евгений Владимирович, гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
e-mail: e.vasiyliyev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>

Дзирквелишвили Глеб Олегович, студент ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: glebdzirk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0666-4061>

Дунаева Елена Алексеевна, научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
e-mail: ead82@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

Миронов Константин Олегович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
e-mail: mironov@pcr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.07.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Mikhail A. Mikhalev, Hematologist, Regional Clinical Hospital,
e-mail: orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

Evgenij V. Vasiliev, Hematologist, Regional Clinical Hospital,
e-mail: e.vasiyliyev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>

Gleb O. Dzirkvelishvili, Student of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: glebdzirk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0666-4061>

Elena A. Dunaeva, Researcher, Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology»,
e-mail: ead82@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

Konstantin O. Mironov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher Officer, Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology»,
e-mail: mironov@pcr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

*** Corresponding author**

Received 12 July 2023

Accepted 18 Sept 2023

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-511-519>

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА РОСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Шутов С.А.*, Данишян К.И., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Сальников В.Э., Глебова А.И.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственное нарушение свертывающей системы крови, обусловленное количественным и/или качественным дефектом фактора фон Виллебранда, патогенетическим принципом лечения которого служит заместительная терапия комбинированными концентратами фактора VIII и фактора фон Виллебранда. При появлении кровоточащих очагов желудочно-кишечной ангиодисплазии заместительная гемостатическая терапия может не оказывать эффекта.

Цель: представить клиническое наблюдение прекращения кровотечений из гастроинтестинальных ангиодисплазий после использования ингибитора фактора роста у больной БВ.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение лечения больной БВ III типа с рецидивирующими кровотечениями из очагов гастроинтестинальной дисплазии. С целью прекращения кровотечений была проведена терапия рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, связывающим фактор роста эндотелия сосудов (препаратом бевацизумаб). Выполнено 6 введений препарата, разовая доза составила 400 мг, интервал между введениями — 2 недели. После терапии бевацизумабом в течение 12 мес. не было ни одного случая кровотечения, при этом гемостатические препараты не вводили.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, желудочно-кишечное кровотечение, гастроинтестинальная ангиодисплазия, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шутов С.А., Данишян К.И., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Сальников В.Э., Глебова А.И. Применение ингибитора фактора роста для лечения рецидивирующего кровотечения при болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):511–519. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-511-519>

THE USE OF A GROWTH FACTOR INHIBITOR IN THE TREATMENT OF RECURRENT BLEEDING IN VON WILLEBRAND DISEASE

Shutov S.A.*, Danishyan K.I., Zozulya N.I., Novikov V.A., Salnikov V.E., Glebova A.I.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Von Willebrand disease (vWD) is a hereditary disorder of the blood coagulation system caused by a quantitative and/or qualitative defect of Willebrand factor (vWF), the pathogenetic principle of treatment of which is substitution therapy with combined concentrates of factor III and vWF. When bleeding foci of gastrointestinal angiodysplasia appear, hemostatic replacement therapy may not be effective.

Aim: to present a clinical observation of the cessation of bleeding from gastrointestinal angiodysplasia after the use of a growth factor inhibitor in a vWD patient.

Main findings. A clinical case of treatment of a type III vWD patient with recurrent bleeding from foci of gastrointestinal dysplasia is presented. In order to stop bleeding, a course of therapy with a recombinant humanized monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor (bevacizumab) was performed. 6 injections of the drug were administered, with a single dose being 400 mg. The interval between injections was 2 weeks. After bevacizumab therapy for 12 months, there were no cases of bleeding, although no hemostatic drugs were administered.

Keywords: von Willebrand disease, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal angiodysplasia, vascular endothelial growth factor inhibitor

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shutov S.A., Danishyan K.I., Zozulya N.I., Novikov V.A., Salnikov V.E., Glebova A.I. The use of a growth factor inhibitor in the treatment of recurrent bleeding in von Willebrand disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):511–519 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-511-519>

Введение

Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF). Страдает БВ около 1 % общей популяции [1,2]. Заболевание названо по имени финского врача Эрика фон Виллебранда, который в 1926 г. опубликовал первое сообщение о необычном геморрагическом заболевании у девочки из многодетной семьи, проживавшей на Аландских островах, которую он впервые консультировал в 1924 г. [2]. vWF синтезируется в эндотелиальных клетках, мегакариocyтах, тромбоцитах и выполняет две основные функции: обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и стабилизирует фактор свертывания VIII (FVIII) в плазме [3]. Заболевание в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в ряде

случаев, в частности при БВ III типа, — по аутосомно-рецессивному типу и поражает одинаково часто как мужчин, так и женщин [2]. У большинства больных заболевание протекает бессимптомно, 1 из 10 000 человек в общей популяции нуждается в лечении [1]. Основным проявлением БВ является геморрагический синдром петехиально-гематомного типа, возникающий спонтанно или вследствие травмы (табл. 1).

Диагностика БВ основывается на клинических проявлениях и данных лабораторной диагностики, а именно на определении количества и активности связывания тромбоцитов и vWF, а также активности FVIII [5–7]. Классификация БВ, предложенная в 2006 г. и дополненная в 2021 г. Международным обществом специалистов по тромбозу и гемостазу, включает 3 типа БВ: тип 1 — частичный количественный дефицит vWF, тип 2 — качественные откло-

Таблица 1. Проявления геморрагического синдрома при БВ [4]
Table 1. Manifestations of haemorrhagic syndrome in von Willebrand disease [4]

Вид кровотечения / Type of bleeding	Частота / Rate
Носовые кровотечения / Nosebleeds	63 %
Меноррагии / Menorrhagia	60 %
Кровотечения после экстракции зуба / Bleeding after tooth extraction	52 %
Склонность к гематомам / Tendency to haematomas	49 %
Десневые кровотечения / Gingival bleeding	35 %
Посттравматические кровотечения / Post-traumatic bleeding	36 %
Послеоперационные кровотечения / Bleeding after surgery	28 %
Желудочно-кишечные кровотечения / Gastrointestinal bleeding	14 %
Кровоизлияния в суставы / Hemarthrosis	8 %

нения в структуре vWF, тип 3 — почти полное отсутствие vWF, сочетающееся с низкой активностью FVIII в плазме [6, 7]. Для лечения и профилактики геморрагических проявлений БВ рекомендовано применение десмопрессина (синтетический аналог вазопрессина, стимулирующего высвобождение молекул vWF из эндотелиальных клеток), транексамовой кислоты и вирусинактивированных плазматических концентратов FVIII, содержащих vWF и/или FVIII + vWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому в нормальной плазме человека, а также введение рекомбинантного vWF, одобренного к применению в 2015 г. [8, 9].

Помимо БВ существует приобретенный синдром Виллебранда, впервые описанный в 1968 г. J.V. Simone и соавт. [10]. Приобретенный синдром Виллебранда встречается при аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваниях, гипотиреозе, аортальном стенозе, а также при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. В ряде случаев причиной является появление ингибитора vWF либо адсорбция высокомолекулярных мультимеров патологическими белками [2, 4, 11–13]. Иной патогенетический механизм реализуется при синдроме Хейда: вследствие действия напряжения сдвига на аортальном клапане при аортальном стенозе vWF меняет конфигурацию, приобретает нитевидную форму. Фиксированный к эндотелию нитевидный vWF экспонирует экзосайты, специфичные для протеолитического воздействия ADAMTS13, и расщепляется ADAMTS13, что приводит в последующем к развитию ангиодисплазий и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) из гастроинтестинальных ангиодисплазий [14–17].

Гастроинтестинальная ангиодисплазия — термин, используемый для описания одиночных или множественных сосудистых аномалий пищеварительного тракта, которые не связаны с аналогичными поражениями в других органах [18]. Связь между приобретенным синдромом Виллебранда и ЖКК, впервые описанная в 1958 г. E.C. Heyde, получила обоснование в работах Т.Е. Warkentin и соавт. в 1992 г. [19, 20].

Было показано, что истощение высокомолекулярных мультимеров vWF усиливает васкуляризацию и ангиогенез, что объясняет ангиодисплазию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдаемую у больных с выраженным стенозом аортального клапана и приобретенным синдромом Виллебранда [15, 16, 21]. Кроме того, при использовании устройств вспомогательного кровообращения также могут возникать условия для высокоскоростных потоков, приводящих к уменьшению количества высокомолекулярных мультимеров vWF [9, 10]. В экспериментальных работах, моделирующих процесс ангиогенеза, было продемонстрировано значимое повышение пролиферации эндотелиальных клеток при отсутствии vWF [22].

При БВ гастроинтестинальная ангиодисплазия встречается преимущественно при 2-м и 3-м типах и является значимой причиной ЖКК [14, 15, 22]. Патогенетический механизм возникновения ангиодисплазии при БВ идентичен возникновению дисплазий при приобретенном синдроме Виллебранда [23]. Кровотечение из слизистой ЖКТ является одним из наиболее тяжелых геморрагических проявлений БВ, поскольку приводит к жизнеугрожающим осложнениям [4, 10]. Сочетание БВ и желудочно-кишечной ангиодисплазии представляет собой сложную проблему лечения [4, 22, 24]. Использование эндоскопических методов лечения ЖКК, включающих монополярную или биполярную электрокоагуляцию, аргонно-плазменную коагуляцию и лазерную или криотерапию, оказывает временный эффект [22]. Радикальные мероприятия, такие как хирургическое удаление желудка или кишки, также не решают проблему ЖКК при БВ [24]. Фармакологический подход определяет применение гормональных препаратов и блокаторов ангиогенеза [4, 24–26].

Цель работы — показать возможность эффективно и безопасно использования ингибитора фактора роста (бевацизумаба) для достижения длительного устойчивого гемостаза при рецидивирующих кровотечениях из ангиодисплазий верхних отделов ЖКТ при БВ.

Клиническое наблюдение

Больной Х., 53 лет, диагноз «болезнь Виллебранда, III тип» был установлен в детском возрасте на основании геморрагического синдрома (носовые, десневые кровотечения, спонтанные желудочные кровотечения) и данных лабораторных методов исследований: активированное частичное тромбопластиновое время — 50,4 сек., FVIII — 15 %, ристоцетин-кофакторная активность vWF (vWF: RCo) — 20,3 %, концентрация антигена vWF (vWF:Ag) — 8,4 %, агрегация тромбоцитов с ристомидином — 12 %.

Основным проявлением заболевания были рецидивирующие ЖКК из верхних отделов ЖКТ. Первый эпизод был в 2001 г., далее кровотечения рецидивировали раз в несколько месяцев. Один из эпизодов ЖКК в 2003 г. явился показанием к выполнению резекции желудка по Бильрот-I, однако это не привело к уменьшению частоты желудочных кровотечений (4–7 эпизодов в год). С 2004 г. больная наблюдалась в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, схема заместительной гемостатической терапии последовательно претерпевала изменения: свежезамороженная плазма, криопреципитат, плазматические концентраты FVIII и vWF. Несмотря на проводимую полноценную специфическую заместительную гемостатическую терапию, ЖКК возникали с периодичностью 1 раз в 2 месяца, были длительными, неоднократно больную госпитализировали в отделение интенсивной терапии. С 2018 г. ей дополнительно вводили препарат рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa), однако улучшений клинической картины течения заболевания отмечено не было, количество эпизодов ЖКК из верхних отделов ЖКТ в течение года возросло до 8–10 раз.

Последний эпизод кровотечения был в мае 2022 г. Больная была госпитализирована 10.05.2022 в реани-

мационное отделение областного стационара одного из регионов РФ с клинической картиной ЖКК из верхних отделов ЖКТ без явного источника, отмечалась постгеморрагическая анемия тяжелой степени. В связи с тяжестью состояния для дальнейшего обследования и лечения 12.05.2022 была переведена в отделение анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении были следующие лабораторные показатели крови: гемоглобин — 67 г/л, количество эритроцитов — $2,67 \times 10^{12}/л$, сывороточные концентрации ферритина — 413,2 нг/мл, трансферрина — 174 мг/дл, железа — 5,85 мкмоль/л. Проводили заместительную гемостатическую терапию плазматическими препаратами FVIII, rFVIIa, массивную инфузионно-трансфузионную терапию. По данным эзофагогастродуоденоскопии, явный источник кровотечения обнаружен не был, имелись множественные кровоточащие очаги неповрежденной слизистой оболочки тела желудка и области гастро-гастроанастомоза (рис. 1).

Была выполнена аргонплазменная коагуляция. Продолжительного и устойчивого результата достигнуто не было, в связи с чем по витальным показаниям было принято решение о проведении антиангиогенной терапии тамоксифеном в суточной дозе 20 мг внутрь в течение месяца (лечение данным препаратом не предусмотрено клиническими рекомендациями) [27].

Терапия была начата 18.05.2022. На вторые сутки от начала лечения появилась клиническая картина катетерассоциированного окклюзирующего тромбоза правой поверхностной бедренной вены и правой общей подвздошной вены — отек и боль правой нижней конечности, лихорадка. Поскольку не было выявлено флотации тромба в нижнюю полую вену, было решено воздержаться от установки фильтра в нижнюю полую вену. Назначена терапия нефракционированным гепа-



Рисунок 1. Эндоскопическая картина кровоточащих очагов гастроинтестинальной ангиодисплазии у пациентки Х.

Figures 1. Endoscopic picture of bleeding gastrointestinal angiodysplasia of patient X.

Таблица 2. Схема терапии бевацизумабом
Table 2. The bevacizumab therapy regimen

Количество введений Number of injections	Сутки Days	Доза Dose	Осложнения Complications
1	21.06.2022	400 мг / mg	нет / no
2	5.07.2022	400 мг / mg	нет / no
3	19.07.2022	400 мг / mg	нет / no
4	2.08.2022	400 мг / mg	нет / no
5	25.08.2022	400 мг / mg	нет / no
6	20.09.2022	400 мг / mg	нет / no

рином в виде круглосуточной непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 800 ед/ч. К исходу второй недели антикоагулянтной терапии достигнута реканализация тромба на 25 %. При этом у больной сохранялись клинические и лабораторные проявления малоинтенсивного ЖКК. Было принято решение о смене тактики антиангиогенной терапии, и 20.06.2022 начато лечение моноклональным антителом бевацизумабом. Схема терапии приведена в таблице 2.

Непосредственно на введение препарата и в отдаленном периоде осложнений не было. В результате проведенного лечения на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖКК. Было отменено профилактическое введение препаратов для гемостатической терапии. Анемический синдром полностью регрессировал: количество эритроцитов в периферической крови 23.08.2023 составило $4,45 \times 10^{12}/л$, что было в два раза больше по сравнению с результатом обследования в мае 2022 г. По данным эзофагогастродуоденоскопии отсутствовали признаки ЖКК (рис. 2).

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении была установлена связь между рецидивирующими ЖКК у больной, страдающей БВ, и гастроинтестинальной ангиодисплазией. Аналогичное наблюдение описал Е. Dimitrios [28]. Регуляция ангиогенеза осуществляется под воздействием ряда факторов, основными из которых являются члены VEGF-семейства. Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) — сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). Основные функции VEGF — создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения, создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся. Избыточная экспрессия VEGF может вызвать сосудистую патологию тех или иных частей тела, в частности ЖКТ [29, 30].

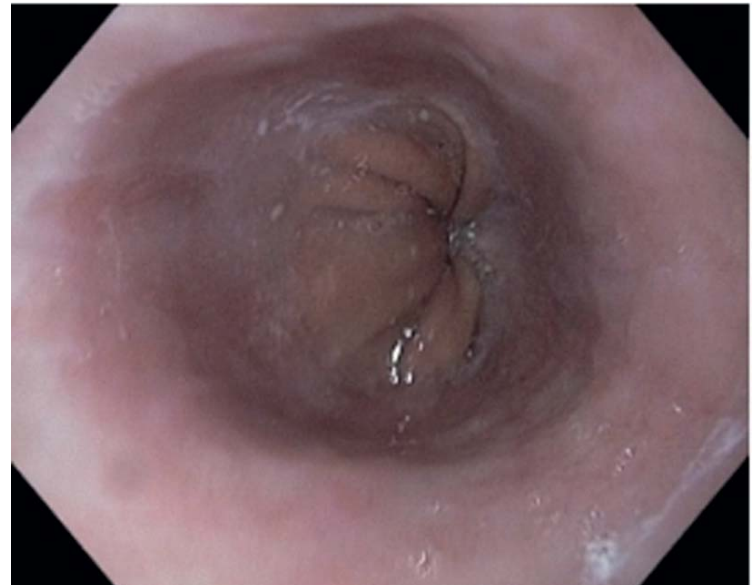


Рисунок 2. Эндоскопическая картина слизистой желудка у пациентки X. через 12 месяцев после лечения ингибитором фактора роста

Figure 2. Endoscopic picture of the gastric mucosa of patient X. 12 months after treatment using a growth factor inhibitor

Эффективность гормональной терапии при гастроинтестинальных кровотечениях у больных, имеющих сосудистые мальформации ЖКТ, впервые описали Е. Van-Custem и соавт. в 1990 г. [31]. Однако длительное время основными методами лечения сосудистых мальформаций ЖКТ оставались хирургические и/или эндоскопические методы, направленные на резекцию или коагуляцию кровоточащих участков. Более того, Е. Biguzzi и соавт. в 2020 г. представили свою тактику лечения ЖКК при БВ, в которой акцент делается на хирургических методах воздействия [24]. Подобная тактика была изначально применена и в настоящем клиническом наблюдении, в котором больной была выполнена резекция желудка, а также предприняты многократные попытки эндоскопического гемостаза. Однако подобная тактика, помимо того, что оказывала временный эффект, имела большое количество нежелательных явлений, которые заключались в развитии эпистазов в зоне анастомозов и на участках ожогов слизистой ЖКТ.

В 2004 г. J.J. Jameson и D.R. Cave опубликовали данные об эффективности гормональной терапии при кровотечениях из слизистых у больных,

получавших лечение по поводу рака молочной железы [32]. Была сформулированная гипотеза индукции пролиферации кровеносных сосудов при связывании эстрогена со своими рецепторами, что вызывает телеангиэктатические поражения [33]. Было проведено исследование, в котором эта гипотеза была доказана в клинических исследованиях [34]. Результаты данных исследований позволили включить тамоксифен в качестве эффективного препарата для лечения рефрактерных случаев телеангиэктазий. Лечение тамоксифеном проводили в течение 6 мес. в дозе 20 мг/сут [35]. Однако в 2018 г. Е.И. Коваленко и соавт. представили систематический анализ данных за 20 лет о побочных осложнениях, в том числе тромбозах, в том числе тромбозах, при проведении гормонотерапии тамоксифеном [36]. В настоящем клиническом наблюдении венозный тромбоз развился на вторые сутки терапии тамоксифеном, что потребовало назначения антикоагулянтной терапии, несмотря на продолжающееся ЖКК. В дальнейшем факт тромботического осложнения и отсутствия ожидаемого лечебного эффекта определил необходимость замены препарата антиангиогенной терапии. Было проведено лечение бевацизумабом вне утвержденных показаний.

Бевацизумаб (Avastin, «Genentech, Inc.») является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывает все изоформы VEGF-A. Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его, ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению васкуляризации [37]. В некоторых работах [38,

39] была отмечена высокая эффективность моноклонального антитела бевацизумаба при лечении ангиоэктазий. Было проведено многоцентровое исследование по применению бевацизумаба для лечения геморрагических телеангиоэктазий, что послужило основанием для применения данного препарата в настоящем клиническом наблюдении [40]. Выбранная тактика лечения себя оправдала. За время наблюдения, которое составило 12 мес., у больной не было ни одного случая ЖКК, несмотря на прекращение гемостатической терапии, полностью регрессировали клинические и лабораторные проявления постгеморрагической анемии, не рецидивировали тромботические осложнения.

Таким образом, ЖКК из верхних отделов ЖКТ при БВ являются одним из наиболее опасных проявлений заболевания. Наличие сосудистых дисплазий слизистой оболочки ЖКТ у больных, страдающих БВ, обусловлено потерей высокомолекулярных мултимеров vWF. Заместительная гемостатическая терапия, в том числе в режиме профилактики, в сочетании с эндоскопическими манипуляциями не позволяют достигнуть устойчивого и долгосрочного гемостаза. В ряде случаев при рецидивирующих ЖКК выполняют хирургическое вмешательство, которое, однако, не может радикально решить проблему ЖКК у этого контингента больных. Одним из возможных вариантов лечения ангиодисплазии и профилактики ЖКК у больных БВ является применение антиангиогенных препаратов. Представленное клиническое наблюдение показывает возможность эффективного и безопасного использования бевацизумаба для достижения длительного устойчивого гемостаза.

Литература

- Swami A., Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23(8): 900–10. DOI: 10.1177/1076029616675969.
- Папаян Л.П. Болезнь Виллебранда: этиология, патогенез, особенности лабораторной диагностики. Вестник гематологии. 2021; 17(4): 32–42.
- Gralnick H.R., Williams S.B., Shafer B.C., Corash L. Factor VIII/von Willebrand Factor Binding to von Willebrand's Disease Platelets. Blood. 1982; 60(2): 328–32.
- Fogarty H., Dearbhla D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
- James P.D., Connell N.T., Ameer B., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 280–300. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
- Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016; 375(21): 2067–80. DOI: 10.1056/NEJMra1601561.
- Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80.
- Leebeek F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. HemaSphere. 2021; 5(6): e586. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000586.
- Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132–40. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.

References

- Swami A., Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23(8): 900–10. DOI: 10.1177/1076029616675969.
- Papayan L.P. Willebrand's disease: etiology, pathogenesis, specific laboratory diagnostics. Vestnik Gematologii. 2021; 17(4): 32–42 (In Russian).
- Gralnick H.R., Williams S.B., Shafer B.C., Corash L. Factor VIII/von Willebrand Factor Binding to von Willebrand's Disease Platelets. Blood. 1982; 60(2): 328–32.
- Fogarty H., Dearbhla D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
- James P.D., Connell N.T., Ameer B., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 280–300. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
- Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016; 375(21): 2067–80. DOI: 10.1056/NEJMra1601561.
- Chernova E.V. Willebrand factor. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2018; 10(4): 73–80 (In Russian).
- Leebeek F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. HemaSphere. 2021; 5(6): e586. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000586.
- Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132–40. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.

10. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. 1968; 31(6): 806–12. DOI: 10.1182/blood.V31.6.806.806.
11. Panholzer B., Bajorat T., Haneya A., Kowalski D., et al. Acquired von Willebrand syndrome in ECMO patients: A 3-year cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2021; 87: 102526. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102526.
12. Manfredi E., van Zaane B., Gerdes V E A., et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia*. 2008;14(3):423–33. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x.
13. Vincentelli A., Susen S., Le Tourneau T., et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(4): 343–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
14. Mondal S., Hollander K.N., Ibekwe S.O., et al. Heyde Syndrome Pathophysiology and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35: 3331–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.003.
15. Theis S., Turner S. Heyde Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Синдром Хейда как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1): 59–64.
17. Song A.B., Sakhuja R., Gracin N.M. Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5(19): 3850–4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004810.
18. Theis S.R., Turner S.D. Heyde Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551625>
19. Heyde E.C. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958; 259: 196. DOI: 10.1056/NEJM195807242590416.
20. Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992; 340(8810): 35–7. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
21. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res*. 2018; 170: 20–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.028.
22. Кашченко В.А., Накатис Я.А., Лодыгин А.В. и др. Кровотечения из очагов ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018; 177(2): 91–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-91-94.
23. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(10): 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
24. Biguzzi E., Siboni S.M., Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020; 136(10): 1125–33.
25. Jackson C.S., Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017; 27(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.012.
26. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза. *Атеротромбоз*. 2022; 12(2): 79–102. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102.
27. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Свириной П.В., Мамаев А.Н. Клинические рекомендации. Болезнь Виллебранда. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=123_5
28. Dimitrios E. Angioectasias on the major and accessory duodenal papillae; a unique cause of recurrent bleed in a patient with von Willebrand's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210781. DOI: 10.1136/bcr-2015-210781.
10. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. 1968; 31(6): 806–12. DOI: 10.1182/blood.V31.6.806.806.
11. Panholzer B., Bajorat T., Haneya A., Kowalski D., et al. Acquired von Willebrand syndrome in ECMO patients: A 3-year cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2021; 87: 102526. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102526.
12. Manfredi E., van Zaane B., Gerdes V E A., et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia*. 2008; 14(3): 423–33. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x.
13. Vincentelli A., Susen S., Le Tourneau T., et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349(4): 343–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
14. Mondal S., Hollander K.N., Ibekwe S.O., et al. Heyde Syndrome Pathophysiology and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35: 3331–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.003.
15. Theis S., Turner S. Heyde Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Belov D.V., Garbuzenko D.V., Lukin O.P., Anufrieva S.S. Heyde syndrome as a rare cause of gastrointestinal bleeding in patients with aortic stenosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20(1): 59–64 (In Russian).
17. Song A.B., Sakhuja R., Gracin N.M. Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5(19): 3850–4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004810.
18. Theis S.R., Turner S.D. Heyde Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551625>
19. Heyde E.C. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958; 259: 196. DOI: 10.1056/NEJM195807242590416.
20. Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992; 340(8810): 35–7. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
21. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res*. 2018; 170: 20–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.028.
22. Kashchenko V. A., Nakatis Ya. A. Lodygin A.V., et al. Bleeding from foci of angiodysplasias of the gastrointestinal tract: diagnosis and treatment. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2018; 177(2): 91–94 (In Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-91-94.
23. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(10): 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
24. Biguzzi E., Siboni S.M., Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020; 136(10): 1125–33.
25. Jackson C.S., Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):51-62. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.012.
26. Avtaeva Y.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A. Role of von Willebrand factor in hemostasis pathology. *Aterotrombоз*. 2022;12(2):79–102. (In Russian). DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102.
27. Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Svirin P.V., Mamaev A.N. Clinical Recommendations Willebrand's Disease. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=123_5 (In Russian).
28. Dimitrios E. Angioectasias on the major and accessory duodenal papillae; a unique cause of recurrent bleed in a patient with von Willebrand's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210781. DOI: 10.1136/bcr-2015-210781.

29. Герштейн Е.С. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2007; 5(1): 4–9.
30. Чехонин В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012; 2: 23–34.
31. Van-Custem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal malformations with oestrogen–progesterone. Lancet. 1990; 335: 953–5.
32. Jameson J.J., Cave D.R. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2004; 114: 750–9.
33. Yaniv E., Preis M., Hadar T., et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Laryngoscope. 2009; 119: 284–8.
34. Yaniv E., Preis M., Shevro J., et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia — a long-term clinical trial. Rhinology. 2011; 49: 214–6.
35. Thachil J., Hay C.R., Campbell S. Tamoxifen for recurrent bleeds due to angiodysplasia in von Willebrand's disease. Haemophilia. 2013; 19(5): e313–5.
36. Коваленко Е.И., Манзюк Л. В., Кононенко И.Б., Гребенникова О.П. Побочные эффекты гормонотерапии тамоксифеном. Онкогинекология. 2018; 3(27): 16–22.
37. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А. и др. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 67–74.
38. Mitchell A., Adams L.A., MacQuillan G., et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl. 2008; 14: 210–3.
39. Flieger D., Hainke S., Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. Ann Hematol. 2006; 85: 631–2.
40. Al-Samkari H., Kasthuri R.S., Parambil J.G., et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica. 2021; 106(8): 2161–9.

Информация об авторах

Шутов Сергей Александрович*, доктор медицинских наук, хирург, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: oktava08@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>
SPIN-код: 8698-8529
AuthorID: 163127

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Сальников Владислав Эдуардович, хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: salnikov_ve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3445-166X>

29. Gerstein E. C. Modern ideas about the transfer mechanisms of growth factor signals as a basis for effective molecularly directed antitumour therapy. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevicheskoi khimii. 2007; 5(1): 4–9 (In Russian).
30. Chekhonin V. P. The role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis. Vestnik RAMN. 2012; 2: 23–34 (In Russian).
31. Van-Custem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal malformations with oestrogen–progesterone. Lancet. 1990; 335: 953–5.
32. Jameson J.J., Cave D.R. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2004; 114: 750–9.
33. Yaniv E., Preis M., Hadar T., et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Laryngoscope. 2009; 119: 284–8.
34. Yaniv E., Preis M., Shevro J., et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia — a long-term clinical trial. Rhinology. 2011; 49: 214–6.
35. Thachil J., Hay C.R., Campbell S. Tamoxifen for recurrent bleeds due to angiodysplasia in von Willebrand's disease. Haemophilia. 2013; 19(5): e313–5.
36. Kovalenko E.I., Manzyuk L.V., Kononenko I.B., Grebennikova O.P. Side effects of tamoxifen treatment with hormone therapy. Onkoginekologiya. 2018; 3(27): 16–22 (In Russian).
37. Vladimirova L.Y., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., et al. Experience of bevacizumab use in adjuvant therapy in patients with ovarian cancer. Yugno-Rossiyskiy onkologicheskij gurnak 2020; 1(3):67–74 (In Russian).
38. Mitchell A., Adams L.A., MacQuillan G., et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl. 2008; 14: 210–3.
39. Flieger D., Hainke S., Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. Ann Hematol. 2006; 85: 631–2.
40. Al-Samkari H., Kasthuri R.S., Parambil J.G., et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica. 2021; 106(8): 2161–9.

Information about the authors

Shutov Sergey Alexandrovich*, Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Leading Researcher, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: oktava08@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>
SPIN-code: 8698-8529
AuthorID: 163127

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Vladislav E. Salnikov, surgeon, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: salnikov_ve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3445-166X>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Новиков Вячеслав Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: slashhd@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6724>

Глебова Анастасия Игоревна, хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nastya2010glebova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7832-7113>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 13.09.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Vyacheslav A. Novikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology-Ranimatology with the office of general anesthesia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: slashhd@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6724>

Anastasia I. Glebova, surgeon, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nastya2010glebova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7832-7113>

*** Corresponding author**

Received 13 Sept 2023

Accepted 20 Dec 2023

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА МЕК-КИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю.*, Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Гурьянова М.А., Грибанова Е.О., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, остается группа больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением заболевания, короткой ремиссией после проведения лечения, с противопоказаниями к проведению стандартного лечения. Применение ингибитора пути RAS-RAF-MEK-ERK при маркерной мутации V600E гена *BRAF* может оказаться эффективной опцией лечения при Р/Р течении ВКЛ.

Цель — представить результаты применения ингибитора МЕК-киназы траметиниба для лечения больных ВКЛ.

Основные сведения. Ингибитор МЕК-киназы траметиниб применяли в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес. у 3 больных. У 2 из 3 больных траметиниб позволил осуществить подготовительный этап перед проведением основного курса лечения кладрибином, у одной больной с Р/Р течением ВКЛ монотерапия траметинибом позволила достичь хорошей частичной ремиссии, продолжается прием траметиниба без ухудшения качества жизни.

Заключение. Лечение траметинибом может использоваться как подготовительный этап у больных ВКЛ без мутации *BRAF* и как основная противоопухолевая терапия у больных с Р/Р ВКЛ. Препарат эффективен даже при отсутствии мутаций гена *MAP2K1*. Монотерапия траметинибом может быть эффективна при применении препарата в сниженной дозировке (1 мг/сут или 1 мг через день).

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, траметиниб, ингибитор МЕК-киназы, резистентное, рецидивирующее течение ВКЛ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Гурьянова М.А., Грибанова Е.О., Двирнык В.Н., Ковригина А.М. Применение ингибитора МЕК-киназы для лечения волосатоклеточного лейкоза. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):520–529. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-520-529>

MEK-KINASE INHIBITOR AS A TREATMENT OPTION FOR HAIRY CELL LEUKEMIA

Al-Radi L.S., Smirnova S.Yu.*, Moiseeva T.N., Yakutik I.A., Sudarikov A.B., Guryanova M.A., Gribanova E.O., Dvirnyk E.N., Kovrigina A.M.

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

ABSTRACT

Introduction. Hairy cell leukemia (HCL) is a chronic indolent B-cell lymphoproliferative disease with a good response to treatment in most cases. However, despite successful treatment, there remains a group of patients with a resistant/recurrent course of the disease, a short remission after treatment, and with contraindications to standard therapy. The use of the RAS-RAF-MEK-ERK pathway inhibitor in the V600E marker mutation of the BRAF gene may prove to be an effective treatment option for complicated/resistant cases of HCL.

Aim — to present the results of the use MEK-kinase inhibitor trametinib in the treatment of HCL.

Main findings. The MEK-kinase inhibitor trametinib was used at a dose of 1 mg/day for 3 months in three patients. In two patients trametinib was used as preliminary stage before the main course of treatment with cladribine. In one patient with a resistant/relapsing course of HCL, trametinib monotherapy made it possible to achieve a good partial remission, and the treatment continues without a decrease in the quality of life.

Conclusion. Trametinib can be used as a preliminary stage before analogous purine treatment in patients with HCL without the BRAF V600E mutation, in a case of deep neutropenia or infectious complications, and as the main antitumor therapy in patients with resistant/recurrent HCL. Trametinib is effective in the absence of the MAP2K1 mutations. Trametinib monotherapy can be effective at a reduced dosage (1 mg/day or 1 mg every other day).

Keywords: hairy cell leukemia, trametinib, MEK kinase inhibitor, resistant, recurrent HCL

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Al-Radi L.S., Smirnova S.Yu., Moiseeva T.N., Yakutik I.A., Sudarikov A.B., Guryanova M.A., Gribanova E.O., Dvirnyk E.N., Kovrigina A.M. MEK-kinase Inhibitor as a treatment option for hairy cell leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):520–529 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-520-529>

Введение

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — это хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется преимущественным поражением костного мозга и селезенки и, как следствие, одно-, двух- или трехростковой цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией [1]. Интерферон-α (ИФ-α) был первым эффективным препаратом для лечения ВКЛ, однако медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) при его применении не превышала 3 лет [2]. Несмотря на это в современной практике ИФ-α остается единственной опцией при лечении беременных женщин с ВКЛ [3] и важной опцией лечения всех больных, у которых на момент

диагностики ВКЛ имеется глубокая нейтропения. Проведение короткого 3–4-месячного курса терапии ИФ-α обеспечивает «подготовительный этап» и предотвращает развитие глубокой нейтропении и агранулоцитоза, которые являются частым осложнением основного курса терапии — применения аналогов пуринов [4, 5]. Лечение аналогами пуринов (кларидрином, пентастатином) является «золотым стандартом» терапии ВКЛ, при котором 70–90 % больных достигают полной ремиссии (ПР) заболевания и наблюдают-ся без лечения более 10 лет [6–11]. Сочетание аналогов пурина с моноклональным анти-CD20 антителом (ритуксимаб) позволяет достичь МОБ (минимальная

остаточная болезнь) — негативной ремиссии заболевания у 92–97 % больных [12, 13]. Несмотря на достигнутые результаты лечения больных ВКЛ, остается группа больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением заболевания, короткой ремиссией после лечения кладрибином, а также с противопоказаниями к проведению стандартного лечения в виде последовательного применения ИФ- α и кладрибина. Последние годы в лечении таких форм заболевания применяют ингибитор BRAF-киназы вемурафениб [14–17], однако есть категория больных, которым применить вемурафениб невозможно ввиду отсутствия мутации гена *BRAF* или индивидуальной непереносимости вемурафениба. В этих случаях возможно применение ингибитора MEK-киназы (траметиниба или кобиметиниба), однако данные о монотерапии ингибиторами MEK-киназы при ВКЛ крайне ограничены.

Цель настоящего сообщения — представить результаты применения ингибитора MEK-киназы траметиниба для лечения больных ВКЛ.

Клиническое наблюдение 1

Больной Н., мужчина 1944 года рождения, в мае 2022 г. ему, согласно критериям классификации ВОЗ [1], был установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма с наличием мутации V600E гена *BRAF*». На момент установления диагноза состояние больного было крайне тяжелым, что было обусловлено длительно сохраняющейся фебрильной лихорадкой, тяжелыми инфекционными осложнениями (тотальная двусторонняя пневмония с эмфизематозно-буллезными изменениями легочной ткани, дыхательная недостаточность, проявлявшаяся одышкой более 30 дыханий в покое), гипоксемией, сопутствующей кардиальной патологией (постинфарктный кардиосклероз, артери-

альная гипертония 2 стадии 2 степени высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, пароксизмальная форма суправентрикулярной тахикардии, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса), снижением белково-синтетической функции печени (протромбин по Квику 54 %, альбумин 23 г/л, отеки стоп и голеней до колена), анемией (гемоглобин 87 г/л), тромбоцитопенией (тромбоциты $110 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитозом (лейкоциты $0,68 \times 10^9/\text{л}$).

Учитывая тяжесть состояния больного, наличие мутации V600E гена *BRAF*, невозможность проведения терапии кладрибином, была предпринята попытка монотерапии вемурафенибом в дозе 240 мг/сут., которая была прервана через 10 дней в связи с выраженными побочными эффектами со стороны кожных покровов (эритематозная сливная генерализованная сыпь ярко-красного цвета на коже спины, живота, поясницы, верхних и нижних конечностей). Далее в течение месяца проводили терапию ИФ- α в дозе 1–2 млн МЕ/сутки, однако переносимость препарата была крайне неудовлетворительная, отмечался выраженный гриппоподобный синдром. В результате массивной противомикробной терапии проявления тотальной двусторонней пневмонии разрешились, однако восстановления показателей нейтрофилов не отмечено (рис. 1).

Учитывая неудовлетворительную переносимость ингибитора BRAF-киназы вемурафениба, сохраняющуюся лейкопению ($0,87 \times 10^9/\text{л}$) и крайне плохую переносимость терапии ИФ- α , с целью подавления пути RAS-RAF-MEK-ERK в качестве альтернативного лечения была проведена терапия ингибитором MEK-киназы траметинибом в дозе 1 мг/сутки. В результате лечения через 18 дней отмечена тенденция к повышению количества лейкоцитов до $2,32 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов до $1,86 \times 10^9/\text{л}$, а к 24-му дню терапии — восстановление количества лейкоцитов и нейтрофилов до нормальных значений ($4,25 \times 10^9/\text{л}$ и $2,1 \times 10^9/\text{л}$, соответственно). Через 70 дней отмечена нормализация показателей гемограммы (гемоглобин 134 г/л, лейкоциты $5,45 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $213 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,92 \times 10^9/\text{л}$), что позволило провести курс терапии кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарно 40 мг).

В настоящее время у больного сохраняется ремиссия заболевания. Ретроспективно на архивном материале костного мозга, полученном при диагностике заболевания до начала терапии, выполнено дополнительное молекулярное исследование, мутаций гена *MAP2K1* не обнаружено.

Клиническое наблюдение 2

Больная Ч, 1955 года рождения. В июле 2014 г. у нее впервые выявлены тромбоцитопения ($85 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалия (188×42 мм). При обследовании больной

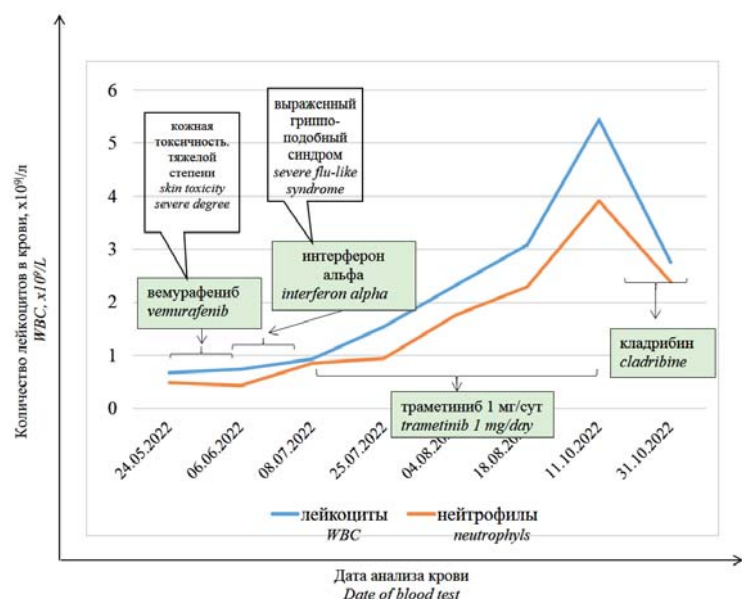


Рисунок 1. Изменения количества лейкоцитов у больного Н. при проведении терапии

Figure 1. Dynamics of WBC during the therapy of patient N.

по данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга признаков костномозгового поражения не обнаружено, однако при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании выявлена выраженная интерстициальная инфильтрация клетками лимфоидного ряда, мономорфно экспрессирующими CD20, CD79a; в миелограмме лимфоциты составляли 17,2 %. В материале костного мозга мутация V600E гена *BRAF* не обнаружена, выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулина. В декабре 2014 г. по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости размеры селезенки составили 270×98 мм. В феврале 2015 г. выполнена спленэктомия, удалена селезенка массой 4 кг, размеры органа 30×19×10 см. На основании гистологического и ИГХ исследований селезенки (CD20⁺, DBA.44⁺, TRAP⁺, Annexin1⁺, CD25⁺, p53⁺, CD11c⁺, CD123⁺), повторного гистологического исследования и иммунофенотипирования (ИФТ) костного мозга (CD20⁺(high), CD23⁺, CD10⁺, CD103⁺, CD11c⁺, CD25⁺, LAIR1⁺), молекулярного исследования (мутация V600E гена *BRAF* не обнаружена, однако выявлена мутация гена *MAP2K1*) установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма», но без мутации V600E гена *BRAF*.

До 2017 г. у больной сохранялась клинко-гематологическая ремиссия заболевания (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина были в пределах референсных значений). С конца 2017 г. при контроле гемограммы в течение года отмечено постепенное нара-

стание лейкоцитоза до $52,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза до 80 % за счет «ворсинчатых» лимфоцитов, снижение концентрации гемоглобина до 100 г/л, количество тромбоцитов сохранялось нормальным (рис. 2). При физикальном обследовании у больной отмечено появление шейной лимфаденопатии слева до 1–1,5 см, по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости обнаружена множественная мелкая внутрибрюшная лимфаденопатия. При ИФТ периферической крови и костного мозга подтвержден рецидив ВКЛ — выявлена моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19k⁺CD5⁺CD23⁺CD20⁺CD43⁺CD10⁺CD200⁺CD11c⁺CD25⁺CD103⁺. Мутация V600E гена *BRAF* в периферической крови и материале костного мозга (повторно) не выявлена. Мутаций гена *IGHV* не обнаружено, выявлен вариант перестройки V-генов тяжелой цепи иммуноглобулинов VH4-34 (*IGHV4-34*).

В течение 3 мес. проведена терапия ИФ-α в дозе 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю, которая привела к уменьшению лейкоцитоза до $20,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза — до 55 %, однако отмечено увеличение надключичного лимфатического узла слева (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) лимфатический узел был размерами 20×12 мм, в нем сохранялся активный кровоток). С целью уточнения диагноза выполнена биопсия надключичного лимфатического узла слева, по данным гистологического исследования — лимфатический узел с нарушенной гистоархитектоникой за счет рыхлой диффузной инфильтрации

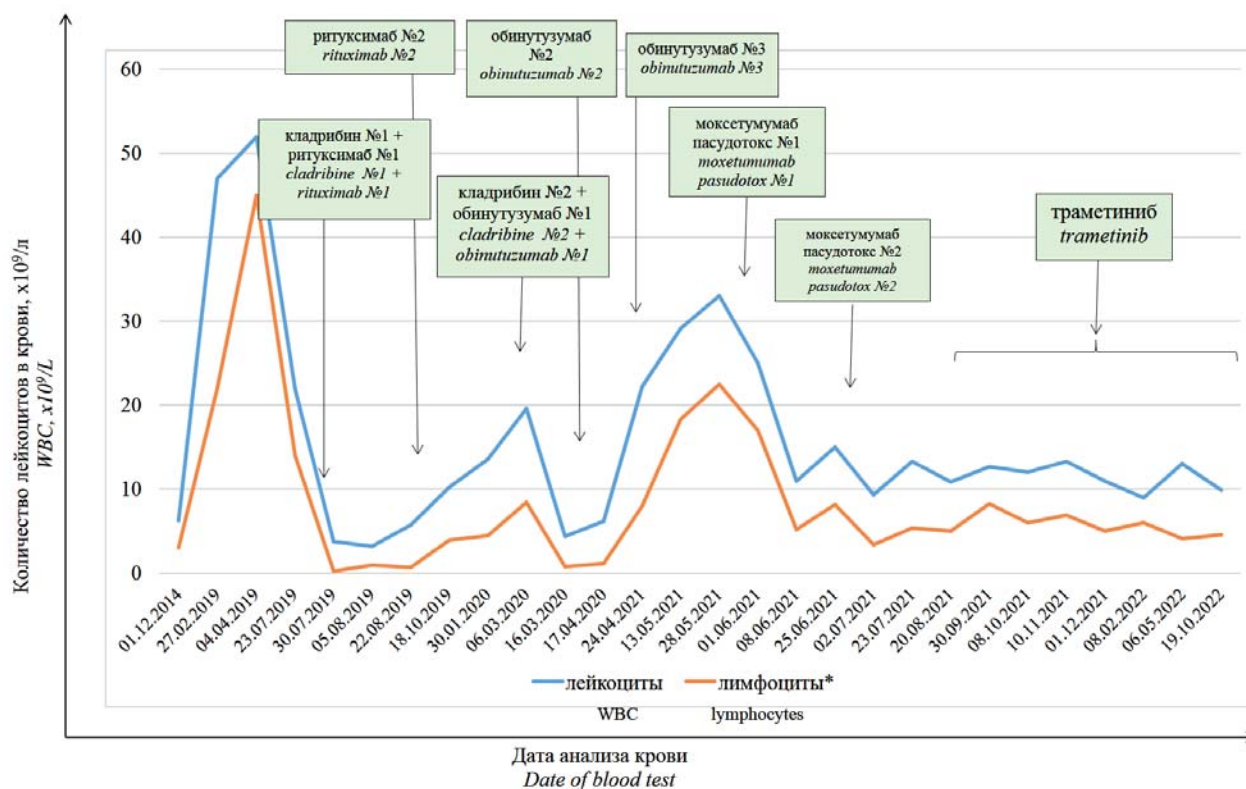


Рисунок 2. Изменения количества лейкоцитов у больной Ч. при проведении терапии

Figure 2. Dynamics of WBC during the therapy of patient Ch.

лимфоидными клетками небольших размеров с округло-овальными и неправильной/бобовидной формы ядрами, умеренной выраженной светлой цитоплазмой, что характеризовало субстрат ВКЛ.

В дальнейшем проведено лечение кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарная доза 42 мг). После окончания терапии отмечено снижение лейкоцитоза до $5,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза — до 12 %. С целью консолидации полученного эффекта выполнено введение ритуксимаба по 600 мг дважды с интервалом 3 мес. Через 6 месяцев после второго введения ритуксимаба вновь отмечена прогрессия ВКЛ — лейкоцитоз $14 \times 10^9/\text{л}$, появление «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови 6 %. По данным гистологического, ИФТ исследований костного мозга подтверждена прогрессия ВКЛ, мутация V600E гена *BRAF* не выявлена.

Проведен повторный курс лечения кладрибином 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней, затем был назначен обинутузумаб 1000 мг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Переносимость терапии кладрибином и обинутузумабом сохранялась удовлетворительной, отмечен положительный эффект в виде нормализации количества лейкоцитов и лимфоцитов. Больная наблюдалась гематологом в течение 9 месяцев, сохранялась клинико-гематологическая ремиссия заболевания. При контрольном обследовании через 9 месяцев отмечено нарастание лейкоцитоза в периферической крови ($22,2 \times 10^9/\text{л}$), нарастание лимфоцитоза ($8 \times 10^9/\text{л}$). По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, ИФТ материала костного мозга подтвержден рецидив ВКЛ. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), обнаружено патологическое накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах шеи, аксиллярных, параэзофагальных, ретрокуральных, паравертебральных, забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлах (максимальный SUV 8,54). Кроме того, определялся участок утолщения плевры левого легкого, мягкотканая инфильтрация линейной формы в подпупочной области (размерами 31×16 мм, SUVmax 10,35), участок локального утолщения брюшины по передней поверхности в области таза, очаги патологической активности в костях скелета (в плечевых костях, костях таза, бедренных костях с обеих сторон — максимальный SUVmax 8). При цитогенетическом исследовании с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* не выявили делецию 17p/13/TP53, моносомию 17 хромосомы; при молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена *TP53* также не обнаружили. При динамическом наблюдении отмечено дальнейшее увеличение количества лейкоцитов до $33 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов до $23 \times 10^9/\text{л}$, среди которых 14 % «ворсинчатых» форм.

Проведено 2 курса терапии рекомбинантным анти-CD22 иммунотоксином моксетумомабом пасудотоксом в дозе 40 мг/кг ежедневно в течение 3 дней через 21 день.

При контрольном обследовании после первого курса терапии по данным УЗИ размеры лимфатических узлов сохранялись прежними, отмечено уменьшение абсолютного количества лимфоцитов до $8,17 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном обследовании после второго курса: положительной динамики размеров периферических лимфоузлов при физикальном обследовании и по данным УЗИ (наиболее крупный левый верхний шейный лимфатический узел размером 50×20 мм) не было, в гемограмме лейкоцитов $12,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз $8,3 \times 10^9/\text{л}$. При физикальном обследовании отмечалось появление новообразования в области мягких тканей пупочной области размерами около 3×2 см в диаметре.

В связи с резистентностью опухоли к терапии несколькими линиями (спленэктомия, ИФ-α, кладрибин, ритуксимаб, обинутузумаб, моксетумомаб пасудотокс) и отсутствием мутации V600E гена *BRAF* было принято решение о начале терапии ингибитором MEK-протеинкиназы траметинибом в дозе 2 мг/сут. Через 2 недели от начала приема траметиниба у больной отмечено появление эритематозно-пустулезной зудящей сыпи на коже лица и волосистой части головы. После уменьшения дозы препарата до 1 мг/сут в течение 2 суток выраженность кожных проявлений уменьшилась вдвое. Сыпь полностью регрессировала после редукции дозы до 1 мг через день. При контрольном обследовании через 1 месяц отмечено уменьшение размеров периферических лимфатических узлов (по данным УЗИ максимальный размер — левый верхне-шейный лимфатический узел 31×10 мм).

При контрольном обследовании через 3 месяца отмечена дальнейшая положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза ($11 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоза ($4,9 \times 10^9/\text{л}$), при физикальном обследовании — исчезновение новообразования пупочной области. Продолжена терапия траметинибом в дозе 1 мг через день. По данным обследования, проведенного через 6 мес., констатирована частичная ремиссия заболевания (лейкоциты $9,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $328 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $2,68 \times 10^9/\text{л}$) с полной редукцией висцеральных лимфоузлов и новообразования в области мягких тканей пупочной области, уменьшением размеров периферических лимфатических узлов более чем на 50 %. При контрольном обследовании через 12 мес. терапии траметинибом в дозе 1 мг через день — сохраняется стойкая частичная ремиссия заболевания с небольшим лимфоцитарным лейкоцитозом (лейкоциты $13,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $4,13 \times 10^9/\text{л}$, среди которых 5 % лимфоцитов с «ворсинчатой» цитоплазмой). Терапия траметинибом продолжается в прежней дозе.

Клиническое наблюдение 3

Больной Б., 1939 года рождения, в мае 2022 г. согласно критериям классификации ВОЗ [1] установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма», иммунофено-

тип лимфоцитов: CD19⁺, CD5⁺, CD10⁺, CD11c⁺, CD25⁺, CD103⁺; мутация V600E гена *BRAF* и мутации гена *MAP2K1* не выявлены.

На момент установления диагноза отмечены цитопения (лейкоциты $2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 104 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $1 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия (по данным УЗИ размеры селезенки 220×90 мм). В течение 3 мес. проведена терапия ИФ-α 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, существенной положительной динамики не получено (лейкоциты $1,57 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 104 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $0,99 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 3), размеры селезенки по данным УЗИ 198×83 мм. С учетом резистентности опухоли к ИФ-α, отсутствия мутации V600E гена *BRAF* проведена таргетная терапия ингибитором MEK-киназы траметинибом в виде монотерапии в дозе 1 мг в сутки в течение 3 месяцев. Переносимость препарата была удовлетворительной, побочных явлений не отмечено. В результате лечения траметинибом отмечен прирост количества нейтрофилов до $1,8 \times 10^9/\text{л}$, что позволило провести терапию кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарная доза 40 мг), в посткурсовом периоде отмечено кратковременное (2 дня) бессимптомное снижение количества нейтрофилов крови до $0,8 \times 10^9/\text{л}$.

Обсуждение

Значимый прорыв в понимании биологии, а также в диагностике и лечении ВКЛ произошел в 2011 г. [18], когда при помощи полноэкзомного секвенирования у 95 % больных ВКЛ была выявлена гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене валина на глутамин в 600-м кодоне (V600E) [18–20]. При этом *BRAF* киназа, кодируемая мутантным геном, перестает зависеть от активации сигнального пути RAS и становится функционально активной в форме мономера, aberrантно избыточно активирует путь MEK-ERK киназ, приводя к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию опухолевых клеток. Показано, что ингибиторы *BRAF* киназы (вемурафениб и дабрафениб) и ингибитор MEK киназы (траметиниб) приводят к подавлению RAS-RAF-MEK пути и потере «волосатой» морфологии клеток ВКЛ *in vitro* [21, 22].

После получения этих данных ингибитор *BRAF* киназы (вемурафениб) стал с успехом применяться у больных с Р/Р течением заболевания [23] и в качестве подготовительного этапа у больных с впервые выявленным ВКЛ в случаях, когда ИФ-α неприменим или неэффективен [17]. У больных с Р/Р течением ВКЛ вемурафениб, применяемый в течение 16–18 недель, оказывал общий ответ в 96–100 % случаев и приводил к полной ремиссии в 39–42 % случаев [24]. Однако длительность ответа при монотерапии вемурафенибом не отличалась продолжительностью —

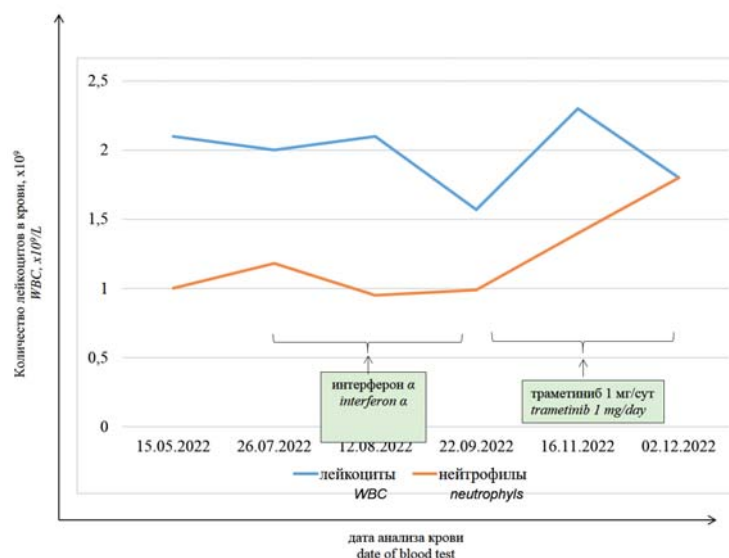


Рисунок 3. Изменение количества лейкоцитов у больного Б. при проведении терапии

Figure 3. Dynamics of WBC during the therapy of patient B.

медиана БРВ в исследовании Е. Тиасси и соавт. [24] составила всего 9 мес. Предполагается, что при развитии рецидива ВКЛ происходит реактивация пути MEK через различные обходные механизмы, включая приобретенную мутацию RAS и делецию NF1/2, что приводит к приобретенной резистентности [24, 25]. Использование сразу двух ингибиторов (*BRAF* и MEK) в настоящее время является стандартом лечения меланомы с мутацией V600E гена *BRAF*, немелкоклеточного рака легкого и анапластического рака щитовидной железы [26–29].

Согласно результатам многоцентрового открытого нерандомизированного исследования комбинация двух ингибиторов: ингибитора *BRAF* киназы — дабрафениба и ингибитора MEK киназы — траметиниба позволяет достичь устойчивой ремиссии заболевания у больных с Р/Р ВКЛ с мутацией V600E гена *BRAF*. Схему лечения «дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг/сут» применяли у 55 больных с Р/Р ВКЛ до прогрессирования, неприемлемой токсичности или смерти. У 89 % больных был достигнут общий ответ: полный ответ у 65,5 % и частичный ответ у 23,6 % больных. Устойчивый ответ сохранялся в течение 24 мес. у 97,7 % больных. Из наиболее частых побочных эффектов отмечены гипертермия в 58 % случаев, гипергликемия — в 40 %, озноб — в 47 % [30].

В литературе имеются лишь два клинических наблюдения [25, 31], в которых описаны результаты монотерапии ингибитором MEK киназы больных с Р/Р ВКЛ. Больные в этих наблюдениях отличались клиническими и молекулярными характеристиками, в одном из случаев применяли траметиниб, в другом в качестве ингибитора MEK киназы использовали кобиметиниб. Траметиниб применяли у больного с Р/Р

течением вариантной формы ВКЛ (вВКЛ), отсутствием мутации V600E гена *BRAF* и наличием активирующей мутации гена *MAP2K1*. При развитии очередного рецидива заболевания, проявлявшегося кожным поражением, доказанным гистологическим и ИГХ исследованиями, после многочисленной предшествующей терапии (кладрибин, моксетумумаб пасудотокс, пентостатин+ритуксимаб, ибрутиниб, бендамустин + ритуксимаб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток) траметиниб применили в дозе 2 мг/сут. Через 3 мес. терапии у больного полностью исчезли кожные проявления, через 9 мес. уменьшился объем поражения костного мозга с 60 до 40 %, однако отмечено небольшое увеличение всех ранее выявленных лимфатических узлов без появления новых [31].

В другом клиническом наблюдении описали больного классической формой ВКЛ (кВКЛ), мутацией V600E гена *BRAF* и развитием резистентности к препарату вемурафениб после 38 мес. применения. При исследовании материала костного мозга до и после лечения вемурафенибом исходно выявлена мутация V600E гена *BRAF*, в то время как при рецидиве после применения вемурафениба выявлена мутация гена *MAP2K1*, которую не выявляли в дебюте. Применив монотерапию кобиметинибом, удалось достигнуть ремиссии заболевания [25].

Активирующая мутация гена *MAP2K1*, кодирующая белок MEK1, выявляется примерно в 50 % случаев вВКЛ [32]. Вариантная форма выделена в отдельную нозологию согласно классификации ВОЗ [33]. Она имеет схожую с кВКЛ гистологическую картину, однако отличается клиническим течением (лейкоцитоз, лимфаденопатия), ответом на терапию (обычно резистентна к терапии аналогами пуринов), опухолевые клетки при вариантной форме не несут мутацию V600E гена *BRAF* и теряют поверхностный маркер CD25. Описаны единичные наблюдения, в которых при кВКЛ были выявлены мутации гена *MAP2K1* [25, 32, 34]. При этом только в одном случае была выявлена мутация V600E гена *BRAF*.

В исследовании J.J. Waterfall и соавт. [32] оценили наличие перестройки *IGHV4-34* у 6 больных кВКЛ с наличием мутации *MAP2K1*, у 5 из них выявлена перестройка *IGHV4-34*. Терапия больных в данных исследованиях не обсуждалась. С. Wei и соавт. [34] пред-

ставили клиническое наблюдение успешного лечения мужчины 59 лет, страдавшего кВКЛ с отсутствием мутации V600E гена *BRAF* и наличием мутации гена *MAP2K1*. Терапия кладрибином в дозе 10 мг подкожно в течение 5 дней позволила достичь МОБ-негативной ремиссии заболевания, однако больной наблюдался в тяжелом состоянии, у него был длительный миелотоксический агранулоцитоз (восстановление гранулоцитов — к 40-му дню после терапии) и тяжелые инфекционные осложнения.

В 2018 г. R. Caeser и соавт. [25] представили клиническое наблюдение больного с Р/Р течением кВКЛ с мутацией V600E гена *BRAF*. При повторном рецидиве, развившемся после лечения спленэктомией, кладрибином и пентостатином, больному успешно проводилась терапия вемурафенибом в течение 3 лет. Однако через 3 года вновь развился рецидив заболевания, добавление к терапии ритуксимаба не привело к его ремиссии. Больному было выполнено полногеномное секвенирование с целью уточнения механизмов резистентности к вемурафенибу. Исследовали материал костного мозга до начала терапии вемурафенибом и при развитии рецидива при проведении терапии вемурафенибом. До терапии вемурафенибом обнаруживалась мутация V600E гена *BRAF*, при развитии рецидива на фоне терапии вемурафенибом — мутация гена *MAP2K1*. Учитывая полученные данные, лечение больного продолжили вемурафенибом 240 мг 2 раза в сутки с добавлением ингибитора MEK киназы — кобиметиниба 20 мг/сут. Через 4 мес. терапии сохранялась специфическая инфильтрация костного мозга, в связи с чем дозу кобиметиниба увеличили до 60 мг (21 день приема, 7 дней перерыв), что привело к разрешению цитопении, уменьшению инфильтрации костного мозга, восстановлению нормального кроветворения. Переносимость терапии была хорошей.

Таким образом, лечение траметинибом может использоваться как подготовительный этап терапии больных ВКЛ без мутации *BRAF* и как основная противоопухолевая терапия у больных с Р/Р течением ВКЛ. При этом препарат эффективен и при отсутствии мутации *MAP2K1*, в отличие от вемурафениба, эффективного только в случае наличия мутации V600E гена *BRAF*. Траметиниб, так же как и вемурафениб, может применяться в виде монотерапии в сниженной дозировке — 1 мг/сут или 1 мг через день.

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of in hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(2): 18–20. DOI: 10.3109/10428194.2011.573033. PMID: 21599602.

References

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of in hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(2): 18–20. DOI: 10.3109/10428194.2011.573033. PMID: 21599602.

3. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Смирнова С.Ю., Шмаков Р.Г. Волосатоклеточный лейкоз и беременность. *Терапевтический архив*. 2017; 89(7): 99–104. DOI: 10.17116/terarkh201789799-104.
4. Jones G., Parry-Jones N., Wilkins B., et al. British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 186–95. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x.
5. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
6. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A., Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1117–21.
7. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998; 92: 1918–26.
8. Juliusson G., Heldal D., Hippe E., et al. Sub-cutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 989–95.
9. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A., et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1641–9.
10. Else M., Dearden C.E., Matutes E., et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009; 145: 733–40.
11. Pagano L., Criscuolo M., Broccoli A., et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J*. 2022; 12(7): 109. DOI: 10.1038/s41408-022-00702-9.
12. Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107(12): 4658–62. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4590.
13. Chihara D., Arons E., Stetler-Stevenson M., et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1527–38. DOI: 10.1200/JCO.19.02250.
14. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А. и др. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Тер. арх.* 2013; 7: 76–8.
15. Dietrich S., Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(4): 246–52.
16. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med*. 2016; 67(1): 29–43.
17. Smirnova S.Y., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., et al. Inhibitor of BRAFV600E Mutation as a Treatment Option for Hairy Cell Leukemia With Deep Neutropenia and Infectious Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(7): 427–30. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.005.
18. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G., et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl J. Med*. 2011; 364(24): 2305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
19. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
20. Tiacci E., Schiavoni G., Martelli M.P., et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(9): 635–9. DOI: 10.3324/haematol.2012.078071.
21. Pettirossi V., Santi A., Imperi E., et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015 Feb 19; 125(8): 1207–16. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603100.
3. Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Smirnova S.Yu., Shmakov R.G. Hairy cell leukemia and pregnancy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(7): 99–104 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789799-104.
4. Jones G., Parry-Jones N., Wilkins B., et al. British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 186–95. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x.
5. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
6. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A., Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1117–21.
7. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998; 92: 1918–26.
8. Juliusson G., Heldal D., Hippe E., et al. Sub-cutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 989–95.
9. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A., et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1641–9.
10. Else M., Dearden C.E., Matutes E., et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009; 145: 733–40.
11. Pagano L., Criscuolo M., Broccoli A., et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J*. 2022; 12(7): 109. DOI: 10.1038/s41408-022-00702-9.
12. Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107(12): 4658–62. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4590.
13. Chihara D., Arons E., Stetler-Stevenson M., et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1527–38. DOI: 10.1200/JCO.19.02250.
14. Urnova E.S., Al-Radi L.S., Kuzmina L.A., et al. Successful use of vemurafenib in a patient with resistant hairy cell leukemia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013; 85(7): 76–8 (In Russian).
15. Dietrich S., Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(4): 246–52.
16. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med*. 2016; 67(1): 29–43.
17. Smirnova S.Y., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., et al. Inhibitor of BRAFV600E Mutation as a Treatment Option for Hairy Cell Leukemia With Deep Neutropenia and Infectious Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(7): 427–30. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.005.
18. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G., et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl J. Med*. 2011; 364(24): 2305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
19. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
20. Tiacci E., Schiavoni G., Martelli M.P., et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(9): 635–9. DOI: 10.3324/haematol.2012.078071.
21. Pettirossi V., Santi A., Imperi E., et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015 Feb 19; 125(8): 1207–16. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603100.

22. Kreitman R.J. Removing a hair of doubt about BRAF targeting. *Blood*. 2015; 125(8): 1199–200. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616318.
23. Kreitman R.J. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2869–79. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608536.
24. Tacci E., Park J.H., De Carolis L., et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1733–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583.
25. Caeser R., Collord G., Yao W.Q., et al. Targeting MEK in vemurafenib-resistant hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(2): 541–5. DOI: 10.1038/s41375-018-0270-2.
26. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–9.
27. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–23.
28. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13.
29. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 984–993.
30. Kreitman R.J., Moreau P., Ravandi F., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*. 2022 Sep 15; blood.2021013658. DOI: 10.1182/blood.2021013658.
31. Andritsos L.A., Grieselhuber N.R., Anghelina M., et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(4): 1008–11. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365853.
32. Waterfall J.J., Arons E., Walker R.L., et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 8–10. DOI: 10.1038/ng.2828.
33. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press 2008.
34. Wei C., Cai H., Jiang X.Y., et al. Classic hairy cell leukemia with MAP2K1 mutation: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022; 43(5): 435. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.016.

Информация об авторах

Аль-Ради Любовь Саттаровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lalradi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-957>

Смирнова Светлана Юрьевна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

22. Kreitman R.J. Removing a hair of doubt about BRAF targeting. *Blood*. 2015; 125(8): 1199–200. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616318.
23. Kreitman R.J. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2869–79. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608536.
24. Tacci E., Park J.H., De Carolis L., et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1733–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583.
25. Caeser R., Collord G., Yao W.Q., et al. Targeting MEK in vemurafenib-resistant hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(2): 541–5. DOI: 10.1038/s41375-018-0270-2.
26. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–9.
27. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–23.
28. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13.
29. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 984–993.
30. Kreitman R.J., Moreau P., Ravandi F., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*. 2022 Sep 15; blood.2021013658. DOI: 10.1182/blood.2021013658.
31. Andritsos L.A., Grieselhuber N.R., Anghelina M., et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(4): 1008–11. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365853.
32. Waterfall J.J., Arons E., Walker R.L., et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 8–10. DOI: 10.1038/ng.2828.
33. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press 2008.
34. Wei C., Cai H., Jiang X.Y., et al. Classic hairy cell leukemia with MAP2K1 mutation: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022; 43(5): 435. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.016.

Information about the authors

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Consultative Hematology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: alradi.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>

Svetlana Yu. Smirnova*, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Hematologist, Consultative Hematology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

Моисеева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: taniamoiseeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Якутик Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: igorya90@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

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

Гурьянова Маргарита Анатольевна, гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

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

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>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.08.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative Hematology Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: moiseeva.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Igor A. Yakutik, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: igorya90@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

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

Margarita A. Gurianova, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Hematological Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Valentina N. Dvirnik, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>

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

* Corresponding author

Received 17 Aug 2023

Accepted 20 Dec 2023

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Меликян А.Л.*, Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К., Данишян К.И., Галстян Г.М.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности.

Цель — представить современные рекомендации по диагностике и лечению ИТП.

Основные сведения. Рекомендации разработаны на основе опыта российских и международных экспертов, руководства международной рабочей группы по изучению первичной ИТП, рекомендаций европейского и американского обществ гематологов с использованием новых данных о развитии и течении ИТП. Представлены подходы к терапии заболевания с использованием новых лекарственных препаратов из группы агонистов рецепторов тромбоцетина.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, первичная и вторичная иммунная тромбоцитопения, диагностика ИТП, терапия 1-й, 2-й и 3-й линий, беременность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К., Данишян К.И., Галстян Г.М. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):530–555. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555>

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Melikyan A.L.*, Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K., Danishyan K.I., Galstyan G.M.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease caused by the production of antibodies to the membrane structures of platelets and their precursors — megakaryocytes, which causes not only increased destruction of platelets, but also inadequate thrombocytopoiesis, characterized by isolated thrombocytopenia below $100.0 \times 10^9/L$ and the presence/absence of hemorrhagic syndrome of varying severity.

Aim: to present modern recommendations for the diagnosis and treatment of ITP

Basic information. The recommendations are based on the experience of Russian and international experts, the leadership of the international working group on the study of primary immune thrombocytopenia, and recommendations of the European and American Societies of Hematology using new data on the development and course of ITP. Approaches to the treatment of the disease using new drugs from the group of thrombopoietin receptor agonists are presented.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, primary and secondary immune thrombocytopenia, diagnosis of ITP, therapy of the 1st, 2nd and 3rd lines, pregnancy

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K., Danishyan K.I., Galstyan G.M. Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):530–555 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555>

Термины и определения

Первичная иммунная тромбоцитопения — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов (МКЦ), что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/L$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1].

Вторичная иммунная тромбоцитопения — иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др.

Терапия 1-й, 2-й и 3-й линии — последовательность схем лечения ИТП.

Уровни убедительности рекомендаций и уровни достоверности доказательств приведены в таблицах 1 и 2.

Этиология и патогенез

Этиология ИТП неизвестна. ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса иммуноглобулина G_1 (IgG_1) к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов и МКЦ, в основном к ГП IIb/IIIa, реже к ГП Ib-IX-V, ГП Ia/IIa, ГП IV или ГП VI и формированием комплекса антиген-антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение патологического комплекса антиген-антитело происходит путем его деструкции в основном в селезенке, реже — в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксиче-

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale for assessing levels of evidence (LES) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа Systematic reviews of RCTs using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа Selected RCTs and systematic reviews of studies with any design, other than RCTs, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов Only rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion is available.

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 2. Scale for assessing the level of confidence of recommendations (RL) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР RL	Уровни убедительности рекомендаций / Reliability of recommendations
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all considered efficacy criteria (outcomes) are important, all studies are of high or fair methodological quality, and their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all considered efficacy criteria (outcomes) are important, not all studies are of high or fair methodological quality, and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества) (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of adequate quality evidence) (all considered efficacy criteria (outcomes) are not important, all studies are of low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)

ского лизиса Т-клетками. Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов [2].

Эпидемиология

Заболеваемость ИТП в мире варьирует от 1,6 до 12,5 случая на 100 000 населения в год, распространенность — от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. В РФ заболеваемость ИТП взрослого населения в среднем составляет 2,09 случая на 100 000 человек. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 2–3 раза реже женщин [3–5].

Классификация

ИТП кодируют по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10) как D69.3.

По длительности течения заболевания различают [1, 6–7]:

- впервые диагностированная ИТП (длительность заболевания до 3 мес. от момента диагностики);
- персистирующая ИТП (длительность заболевания 3–12 мес. от момента диагностики);

- хроническая ИТП (длительность заболевания более 12 мес. от момента диагностики).

По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ) [1, 6–7]:

- 0-й степени — отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени — петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени — незначительная потеря крови (гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени — выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени — тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

К тяжелой ИТП относят случаи, сопровождающиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания и потребовавшие назначения терапии, или случаи возобновления кровотечений с необходимостью проведения дополнительных терапевтических мероприятий, повышающих количество тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств.

Рефрактерная форма ИТП определяется отсутствием непосредственного ответа на спленэктомию, потерей ответа после спленэктомии и необходимостью проведения дальнейшего лечения для купирования клинически значимых кровотечений.

К *резистентной форме ИТП* относят случаи отсутствия или потери ответа после двух и более курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения [1, 6–7].

Хроническая ИТП входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения.

Клиническая картина

При ИТП регистрируется изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ с наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [7]. Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим, кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых, носовыми и десневыми кровотечениями, мено- и метроррагиями, реже — желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих кровоизлияний не превышает 0,5 % [7].

Диагностика

Специфических диагностических маркеров ИТП не существует, диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [1, 8]. Диагноз ИТП устанавливается на основании следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител [1, 4].

Для диагностики ИТП необходимо наличие всех критериев, кроме теста на тромбоцитассоциированные антитела. Нормальный титр тромбоцитассоциированных антител не исключает ИТП, но значительно способствует диагностике.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза у всех больных для определения объема обследования рекомендуется устанавливать предшествующие развитию тромбоцитопении факторы (бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация или прием лекарственных препаратов, алкогольных и хинин-содержащих напитков, стресс, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания, трансфузии, пересадка органов в анамнезе, беременность, наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств); уточнять семейный анамнез: кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников [1, 4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Физикальное обследование

Рекомендуется при физикальном обследовании у всех больных обращать внимание на следующие данные: гипотермия и гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепатомегалия и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии, а также характер, степень и выраженность геморрагического синдрома. Это позволит дифференцировать тромбоцитопению при ИТП от вторичных тромбоцитопений и оценить тяжесть ИТП [1, 4, 5, 7, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Лабораторные диагностические исследования

Для получения максимального количества данных с целью диагностики ИТП, являющейся диагнозом исключения, проводятся обязательные лабораторные тесты.

Рекомендуется всем больным назначение общего (клинического) анализа крови для верификации диагноза [4–9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; обязателен оптический подсчет количества тромбоцитов, определение количества ретикулоцитов, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов по мазку, скорости оседания эритроцитов; необходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов для исключения тромбоцитопении потребления и «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта — этилендиаминтетрауксусной кислоты. При ИТП имеется только изолированная тромбоцитопения, допустимы признаки постгеморрагической же-

лезодефицитной анемии и ретикулоцитоз после массивной кровопотери.

Рекомендуется всем больным коагулологическое исследование для дифференциальной диагностики ИТП с другими формами нарушений гемостаза [7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Расширенное коагулологическое обследование включает в себя исследования: активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения и/или протромбина по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена, активностей антитромбина III, протеина С, протеина S, фактора фон Виллебранда.

Рекомендуется для исключения вторичной тромбоцитопении всем больным исследовать кровь на сифилис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антитела к вирусам гепатитов В и С [4, 9–11]:

- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в сыворотке крови или определение антител к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах (реакция микропреципитации и Rapid Plasma Reagents тест — качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 в сыворотке крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-2 в сыворотке крови;
- определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) в крови и определение антител к вирусу гепатита С в крови [11].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Серологические тесты повторно выполняют при рецидиве ИТП, неэффективности терапии, уточнении диагноза. Проведение молекулярно-биологических методов исследования на вирусы гепатитов В и С следует выполнять при положительных серологических тестах.

Рекомендуется для исключения вирус-индуцированной тромбоцитопении всем больным определение антител к вирусу простого герпеса в крови, антител к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение антител класса G к ядерному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение в крови антител к вирусам ветряной оспы, опоясывающего лишая и к цитомегаловирусу [4, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на эти вирусы следует проводить при положительных серологических тестах, при подозрении на рецидив, латентную инфекцию или персистенцию вируса.

Рекомендуется для исключения иммунодефицитных состояний всем больным исследовать концентрации Ig G, М, А в крови [9, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Тромбоцитопения может сопровождать иммунодефицитные состояния.

Рекомендуется диагностика *Helicobacter pylori* любым методом для исключения одной из причин тромбоцитопении у больных с отягощенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [13].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 3.

Рекомендуется исследование костномозгового кровотока для исключения других заболеваний гематологической и негематологической природы. Стерильную пункцию и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) проводят всем больным. Трепанбиопсию и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга выполняют по показаниям [4–6, 9, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Исследование костного мозга позволяет исключить острые лейкозы, миелодиспластический синдром и апластическую анемию, метастазы опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество МКЦ, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП (в течение 6 мес.), перед спленэктомией, у больных старше 60 лет, при малом количестве МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении.

Рекомендуется проведение прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса) больным с анемическим синдромом и билирубинемией для исключения синдрома Фишера — Эванса (сочетания аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении) [4–6].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики вторичных иммунных тромбоцитопений всем больным определять в крови: концентрации антитромбоцитарных антител (суммарных), значения волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (IgM и IgG), антител к бета-2-гликопротеину 1 (IgM и IgG), величину антинуклеарного фактора, содержания антител к нативной (двуспиральной) дезоксирибонуклеиновой кислоте, антител к тиреоидной пероксидазе [14].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Эти методы исследования имеют важное значение при определении тактики ведения больных. При подозрении на вторичность иммунной тромбоцитопении и при положительных результатах тестов в анамнезе периодичность повтора этих исследований — 1 раз в 12 нед. При приеме глюкокортикостероидов (ГКС) информативность результатов снижается.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется для исключения лимфоидной гиперплазии и других объемных образований всем больным проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с определением наличия внутрибрюшных лимфатических узлов, размеров селезенки, печени [9, 11, 15].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ИТП с другими заболеваниями, протекающими с тромбоцитопениями

Table 3. Differential diagnosis of ITP with other diseases occurring with thrombocytopenia

Приобретенные тромбоцитопении / Acquired thrombocytopenia	
Тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов Thrombocytopenia due to increased platelet destruction	Тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов Thrombocytopenia due to impaired platelet production
Вторичная иммунная тромбоцитопения: Secondary immune thrombocytopenia: 1) АИТ / AIT 2) СКВ / SLE 3) АФС и другие коллагенозы APS and other collagenoses 4) ЛПЗ / LPD 5) Лекарственная / Drug-induced 6) Вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ) Viral etiology (herpes viruses, chronic viral hepatitis, HIV) 7) Постинфекционная и др. Post-infectious, etc 8) ТТП / TTP 9) ДВС / DIC 10) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование) Cardiovascular anomalies and diseases (aneurysms, heart defects, stenting) 11) Гестационная тромбоцитопения Gestational thrombocytopenia 12) ТТП / TTP 13) ГУС / HUS 14) ТМА / TMA	1) Лекарственная / Drug-induced 2) Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях Thrombocytopenia in infectious diseases 3) Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др.) Toxic Thrombocytopenia (alcohol etc) 4) Метастатическое поражение костного мозга Metastases in the bone marrow 5) Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.) Diseases of the hematopoietic system (acute leukemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, lymphoproliferative diseases, etc.)
Наследственные тромбоцитопении Congenital Thrombocytopenia	Ложная тромбоцитопения False Thrombocytopenia
Тромбастения Гланцмана Glanzmann's thrombasthenia Синдром Бернара — Сулье Bernard-Soulier syndrome Синдром серых тромбоцитов Gray platelet syndrome Синдром Вискотта — Олдрича Wiskott-Aldrich syndrome Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia Анемия Фанкони и другие Anemia Fanconi and others	Псевдотромбоцитопения Pseudothrombocytopenia

Примечание. АИТ — аутоиммунный тиреоидит, СКВ — системная красная волчанка, ТТП — посттрансфузионная пурпура, ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС — гемолитико-уремический синдром, ТМА — тромботическая микроангиопатия.

Note. AIT — autoimmune thyroiditis, SLE — systemic lupus erythematosus, TTP — Post-transfusion purpura, LPD — lymphoproliferative diseases, TTP — thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS — hemolytic-Uremic syndrome, TMA — thrombotic Microangiopathy.

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для исключения гиперплазии внутригрудных лимфоузлов и патологии органов грудной клетки проведение всем больным рентгенографии или КТ органов грудной клетки [9, 11, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Дифференциальная диагностика ИТП с другими тромбоцитопениями представлена в таблице 3.

Лечение

Современными методами терапии полного излечения от ИТП достигнуть не удастся. Возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Четких прогностических критериев течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено [4–6, 9, 11, 15]. Последовательность в назначении патогенетической (специфической) терапии при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линий терапии [1]. Эффективность проведенной терапии оценивается по следующим критериям:

Полный ответ — количество тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$.

Ответ — количество тромбоцитов более $30,0 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений.

Время ответа — срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа.

Отсутствие ответа — количество тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, или увеличение начального количества менее чем в 2 раза, или продолжающееся кровотечение.

Потеря полного ответа — уменьшение количества тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ или возобновление геморрагического синдрома.

Потеря ответа — уменьшение количества тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, или увеличение начального количества менее чем в 2 раза, или наличие кровотечений.

Длительность ответа — время от достижения ответа до его потери [1].

Терапия в экстренных ситуациях

В случаях маточных, желудочно-кишечных, почечных, внутрибрюшных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, орбиту и др. с целью быстрого купирования тяжелого геморрагического синдрома проводят экстренную терапию [4, 5, 9, 11, 16–18].

Рекомендуется для быстрой остановки кровотечений всем больным проводить пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг/сут. внутривенно капельно в течение 1–2 ч на протяжении 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день [19].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется с целью быстрой остановки кровотечений всем больным проводить пульс-терапию дексаметазоном по 40 мг внутривенно ежедневно 4 дня, каждые 2–4 недели, 1–4 цикла [4, 5, 9, 11, 16–18].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для самого быстрого купирования геморрагического синдрома всем больным внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) (иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] (раствор для внутривенного введения) — курсовая доза 2 г на 1 кг массы тела, распределенная на 2–5 последовательных введений; суточная доза от 0,4 до 1 г/кг массы тела [4, 5, 9, 17–23].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. С осторожностью следует применять у лиц пожилого возраста, больных с гипертонической болезнью, аллергическими реакциями, тромбозами. Эффективность 5 и 10 % растворов ВВИГ равнозначна и составляет 72,2–80,7 %. Нежелательные явления сопоставимы.

Рекомендуется при неэффективности консервативных методов лечения проведение спленэктомии для достижения ремиссии [4, 5, 9, 11, 18, 20, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Не рекомендованы трансфузии концентратов тромбоцитов из-за риска аллоиммунизации, однако они возможны в качестве исключения при массивном некупируемом кровотечении [4, 5, 9, 11, 18, 20, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Терапия больных впервые диагностированной ИТП (длительность болезни до 3 мес.)

Рекомендуется начинать лечение больным при геморрагическом синдроме и количестве тромбоцитов менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ для достижения эффекта терапии [9, 16, 24, 25]. Стандартная терапия ГКС в лечебных дозах: суточная доза преднизолона (1 мг/кг массы тела внутрь), метилпреднизолона и дексаметазона — в пересчете на дозу преднизолона. Длительность терапии не должна превышать 2–3 недель из-за возможных осложнений. В качестве пульс-терапии высокими дозами ГКС применяют метилпреднизолон (500–1000 мг/сут внутривенно капельно за 1–2 ч в течение 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день) и дексаметазон (40 мг/сут. внутривенно ежедневно 4 дня, каждые 2–4 недели, всего 1–4 цикла) (табл. 4).

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Для профилактики развития осложнений доза ГКС не должна превышать 80 мг/сут преднизолона или соответствующих доз других ГКС.

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При количестве тромбоцитов более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показаны динамическое наблюдение и только ангиопротекторная терапия: этамзилат по $0,25\text{--}0,5$ г 3–4 раза в сутки внутрь или внутривенно по 2–4 мл ($250\text{--}500$ мг) 1–2 раза в сутки, аскорбиновая кислота по $50\text{--}100$ мг 3 раза в день внутрь + рутозид 3 раза в день внутрь [26, 27], фитотерапия (настой крапивы листьев 2 столовых ложки на 400 мл кипятка, по 1/2 стакана 3 раза в день) [28].

Терапия больных впервые диагностированной ИТП 2-й линии

Рекомендуется выполнение спленэктомии при впервые диагностированной ИТП больным при отсутствии/потере ответа на терапию 1-й линии для достижения эффекта терапии (табл. 2) [18–20, 29–32].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Показания к спленэктомии при впервые диагностированной ИТП: резистентность к ГКС терапии, потеря ответа или полного ответа после терапии 1-й линии (ГКС и ВВИГ) и при тяжелых не купируемых препаратами 1-й линии (ГКС и ВВИГ) обострениях ИТП у беременных женщин во II триместре беременности (12–20 нед.) [31–34]. Спленэктомию при впервые выявленной ИТП из-за малого срока болезни проводят редко.

Терапия больных персистирующей ИТП (длительность болезни от 5 до 12 мес.)

Рекомендуется начинать терапию больным персистирующей ИТП при тромбоцитопении менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения эффекта терапии (табл. 3) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При тромбоцитах более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение. Основные подходы к терапии персистирующей формы ИТП представлены в таблице 5.

Терапия персистирующей ИТП 1-й линии

Рекомендуется начинать терапию 1-й линии больным персистирующей ИТП при тромбоцитопении $<30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения ремиссии (табл. 3) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При отсутствии терапии в течение первых 3 мес. после установления диагноза ИТП лечение проводят по программам, рекомендованным для впервые диагностированной ИТП — ГКС и ВВИГ. При тромбоцитах $>30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение.

Терапия персистирующей ИТП 2-й линии

Рекомендуется начинать терапию персистирующей ИТП 2-й линии (стимуляторы гемопоэза и гемостатические средства — ромиплостим и элтромбопаг).

Рекомендуется спленэктомия больным при потере или отсутствии ответа на терапию 1 линии (ГКС или ВВИГ) (табл. 5) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется гемостатическое средство ромиплостим больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях от ГКС и ВВИГ, противопоказаниях к спленэктомии, отказе от спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [35–38].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Ромиплостим относится к группе препаратов, стимулирующих выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину, он эффективен и безопасен как при кратковременной, так и при длительной терапии ИТП. Применение с осторожностью — при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.). Ромиплостим в среднем эффективен у 95 % больных, у 88–97 % больных до спленэктомии и у 79–90 % — после. Доза препарата индивидуальна и титруется из расчета от 1–3 до 10 мкг/кг массы тела. Препарат вводится подкожно 1 раз в неделю. При первоначально сочетанной терапии (ГКС и ромиплостим) сначала производят отмену ГКС при количестве тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ и стабильной дозе ромиплостима, затем — отработку индивидуальной дозы ромиплостима. Также применяют при неэффективности или непереносимости элтромбопага. Схема подбора индивидуальной дозы препарата приведена на рисунке 1.

Рекомендуется стимулятор гемопоэза элтромбопаг больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях от ГКС и ВВИГ, противопоказаниях к спленэктомии, отказе от спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [9, 39–49].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Таблица 5. Лечение персистирующей ИТП в зависимости от количества тромбоцитов и наличия геморрагического синдрома
Table 5. Treatment of persistent ITP depending on the platelet count and the presence of hemorrhagic syndrome

Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л / Platelet count, ×10 ⁹ /L								
<30,0–50,0				≥50,0				
Геморрагический синдром есть With hemorrhagic syndrome				Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome		Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome		Геморрагический синдром есть With hemorrhagic syndrome
1-я линия терапии 1st line therapy	ГКС (р/о. или в/в, 1 мг/кг) GCSs (p/o. or v/v, 1 mg/kg)	ГКС (пульс-терапия) GCSs (pulse therapy)	ВВИГ IVIG	Динамическое наблюдение Dynamic monitoring	Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury	Динамическое наблюдение Dynamic monitoring	Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury	Диагностический поиск Diagnostic search
2-я линия терапии 2nd line therapy	Ромиплостим, элтромбопаг Romiplostim, eltrombopag		Спленэктомия Splenectomy					
3-я линия терапии 3rd line therapy	Ритуксимаб / Rituximab							

Примечание. р/о. — per os, ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note. p/o. — per os, GCSs — glucocorticosteroids, IVIG — intravenous immunoglobulin.

Комментарии. Эффективность элтромбопага при персистирующей форме ИТП составляет 90,0–93,3 %, полный ответ достигается в 75,9–86,7 % случаев. При хронической форме эффективность ниже — 50,0–88,8 %. Результаты терапии у больных, перенесших спленэктомию и без спленэктомии, аналогичны. Элтромбопаг выпускается в таблетированной форме (50 и 25 мг) и принимается ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк, а также лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот интервал увеличивается до 4 ч. Невозможно совмещение терапии стимулятором гемопоэза элтромбопага с гиполипидемическими средствами. Доза препарата индивидуальна (рис. 2). При первоначально сочетанной терапии (ГКС и элтромбопаг) сначала производят отмену ГКС при количестве тромбоцитов $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и стабильной дозе элтромбопага, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага [9, 39–49]. Критерии прогноза эффективности и сроков прекращения терапии элтромбопагом и ромиплостимом в настоящее время отсутствуют.

Через 12 мес. после получения стойкого ответа на терапию следует начинать постепенное уменьшение дозы препаратов. Отмену рекомендуется проводить медленно, постепенно титруя дозу. Целью является полная отмена препаратов при сохранении ответа на терапию, при невозможности — максимальная минимизация

дозы препаратов, позволяющей поддерживать минимальное количество тромбоцитов с минимальными геморрагическими проявлениями и минимальными побочными явлениями. В случаях непереносимости (например, при аллергических реакциях), первоначальной или развившейся резистентности на максимально разрешенной дозе к одному из препаратов — элтромбопагу или ромиплостиму — возможна замена одного на другой. При переходе на другой препарат побочные явления, обусловленные предшественником, купируются у всех больных. У 50–80 % больных смена препарата приводит к прекращению колебаний тромбоцитов и получению ответа на терапию [9, 25, 49]. Препараты прошли международные клинические испытания I–IV фазы с плацебо-контролируемыми группами [35–49]. Противопоказания: отягощенный тромботический анамнез, печеночная недостаточность, беременность и период лактации. Применение с осторожностью — при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.).

Рекомендуется выполнять спленэктомию больным при потере/отсутствии ответа на терапию 1-й линии в случаях необходимости проведения лечения и достижения ремиссии [9, 20, 29–31, 33, 34, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций C, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Частота полных и частичных неопосредствованных ответов на спленэктомию составляет

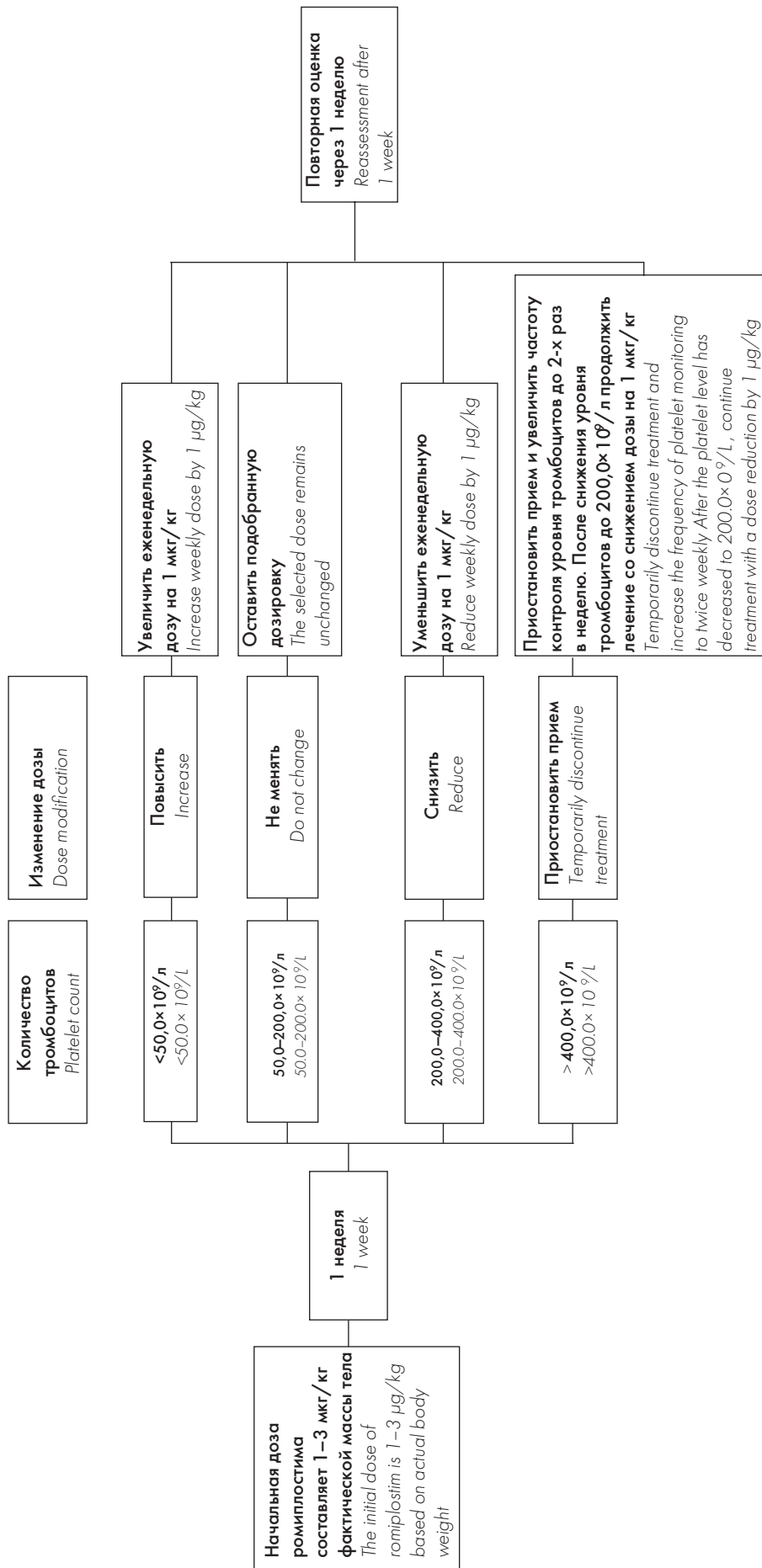


Рисунок 1. Подбор дозы ромиплостима у больных ИТП
Figure 1. Romiplostim dose adjustment in patients with ITP

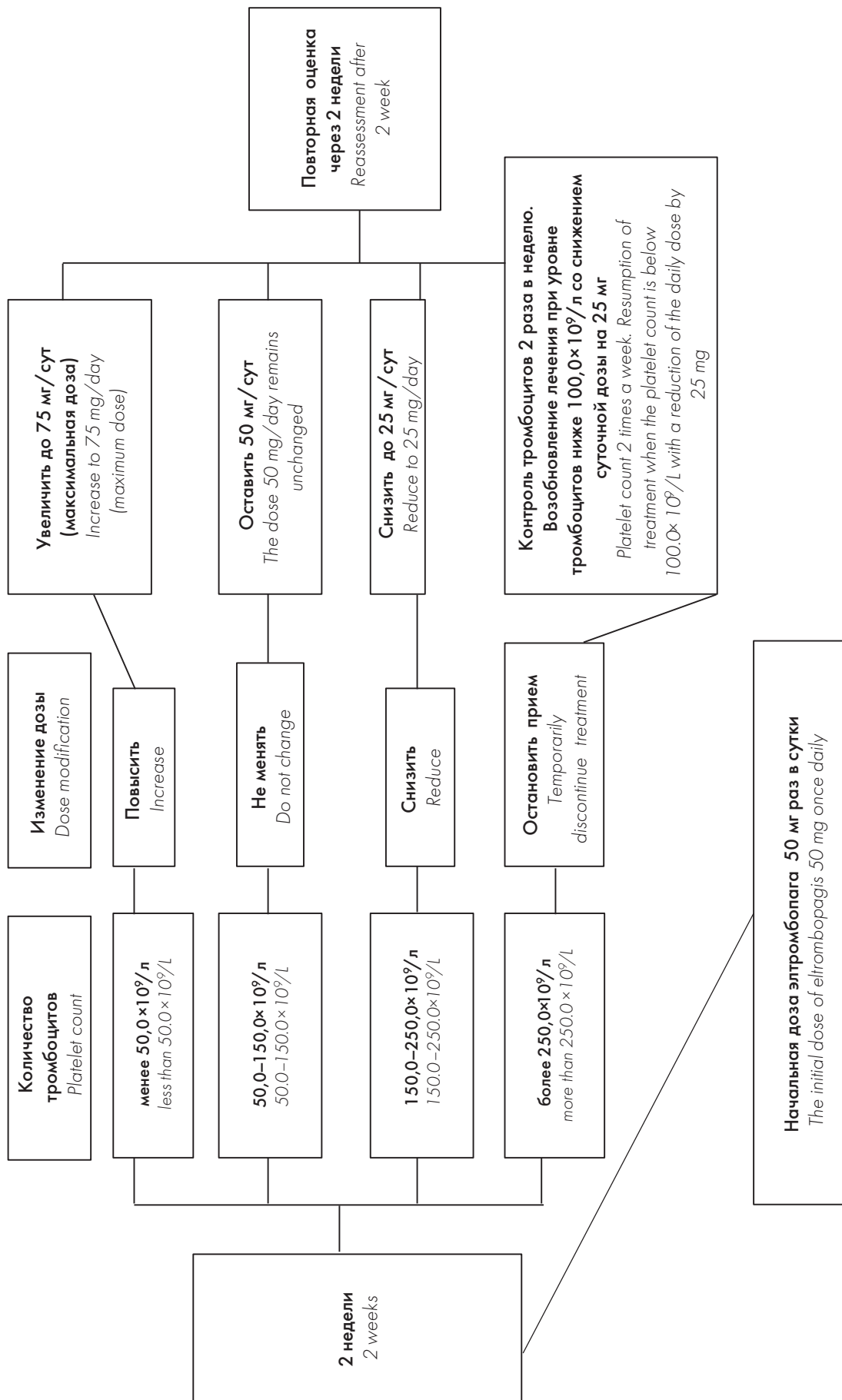


Рисунок 2. Подбор дозы элтромбопага у больных ИТП
Figure 2. Eltrombopag dose adjustment in patients with ITP

80–88 %, долгосрочных (на протяжении 5 лет и более) — 60–78 %. Частота рецидивов — 20–33 %. У 12–19 % больных спленэктомия неэффективна. Частота осложнений — 9,6 %, повышен риск тромбоэмболий и инфекций, особенно у больных старше 65 лет [52, 53]. Летальность составляет 0,2–1 %. При тромбоцитопении ниже $20,0 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающейся геморрагическим синдромом, рекомендуется подготовка к операции (пульс-терапия метилпреднизолоном 500–1000 мг/сут 1–2 часовых внутривенных инфузии 3 дня; препараты из группы ВВИГ внутривенно 1 г/кг массы тела (суточная доза) в течение 2 дней; сочетанное применение метилпреднизолона и ВВИГ). В настоящее время нет четких клинико-лабораторных предикторов эффективности спленэктомии. Выбор между двумя методами терапии персистирующей ИТП 2-й линии — спленэктомией, стимулятором гемопоэза (эльтромбопаг) или гемостатическим средством (ромиплостим) — определяется не только медицинскими показаниями, но и предпочтениями больных [9, 20, 25]. В случае возникновения рецидива после спленэктомии следует провести УЗИ или КТ органов брюшной полости для поиска добавочной селезенки, возможно, спровоцировавшей рецидив [54]. Спленэктомия рекомендуется не ранее чем через 12–24 мес. с момента установки диагноза в связи с вероятностью ремиссии или стабилизации [9].

Терапия персистирующей ИТП 3-й линии

Рекомендуется при потере ответа на терапию 2-й линии больным с персистирующей ИТП применять ритуксимаб для достижения эффекта терапии [9, 55–65].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия больного. Эффективен у 60–80 % больных, полный ответ достигается у 38,0 %, неполный — у 19 % больных. Время ответа составляет 1–8 нед. У 21–38 % больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3–5 лет. Частота рецидива через год и более после полной ремиссии — 31 %, после неполной — 53 %. Предшествовавшая спленэктомия не оказывает влияния на эффективность терапии ритуксимабом. Показания к назначению: неэффективность предыдущих методов лечения, противопоказания/осложнения терапии 1 и 2 линий, отказ больного от спленэктомии. Противопоказания: хронический вирусный гепатит В. Решение о необходимости проведения терапии ритуксимабом принимается индивидуально врачебной комиссией при согласии больного. Имеется риск реактивации вируса гепатита В при лечении ритуксима-

бом, что требует динамического контроля до, во время и после терапии. Разовая доза ритуксимаба составляет $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (в среднем 500 мг внутривенно). Частота введения — 1 раз в неделю; длительность курса — 4 введения. Имеются сообщения об альтернативных режимах дозирования: 1000 мг 1 раз в 2 нед. или 100 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель [9, 11, 15, 25, 64, 65].

Терапия больных хронической ИТП (длительность болезни более 12 мес.)

Рекомендуется начинать терапию больных хронической ИТП при тромбоцитопении $<30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения эффекта терапии [9, 11, 15, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Основным критерием назначения лечения является наличие и выраженность геморрагического синдрома, а не только тромбоцитопения. Подходы к терапии хронической формы ИТП представлены в таблице 3.

Терапия больных хронической ИТП 1-й линии

Рекомендуется начинать терапию больным хронической ИТП 1-й линии для достижения эффекта терапии при отсутствии какой-либо терапии в течение 1 года и более после установления диагноза при появлении показаний к терапии: геморрагический синдром с тромбоцитопенией $<30,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома. ГКС и ВВИГ — назначают в дозах, как при впервые диагностированной и персистирующей ИТП [9, 11, 15, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Терапия больных хронической ИТП 2-й линии

Рекомендуется начинать терапию хронической ИТП 2-й линии больным при потере или отсутствии ответа на терапию 1 линии (ГКС или ВВИГ) для достижения эффекта терапии [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Основными методами консервативного лечения хронической ИТП 2-й линии являются стимулятор гемопоэза эльтромбопаг, гемостатические средства (ромиплостим и аватромбопаг).

Рекомендуется назначать стимулятор гемопоэза эльтромбопаг или гемостатическое средство ромиплостим больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях и противопоказаниях к ГКС и ВВИГ, отсутствии возможности проведения спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [35–48].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Дозы препаратов (ромиплостим, элтромбопаг) индивидуальны и подбираются путем постепенного титрования. Алгоритм лечения аналогичен терапии персистирующей ИТП 2-й линии.

Рекомендуется назначать гемостатическое средство аватромбопаг больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях и противопоказаниях к ГКС и ВВИГ, отсутствии возможности проведения спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством, отсутствии или потере ответа на лечение элтромбопагом, ромиплостимом или на спленэктомию [9, 24].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Аватромбопаг действует быстро: на 8-й день терапии тромбоцитарный ответ достигается у 65,6 % больных, на 28-й день — у 84,4 % больных, а полный ответ — у 71,9 %, в группе плацебо — 0 % ($p < 0,0001$). Долгосрочный ответ с медианой количества тромбоцитов от 50,0 до 150,0×10⁹/л в течение 6 мес. терапии отмечается у 34 % лиц. Стойкий клинически значимый ответ (тромбоциты ≥30,0×10⁹/л на протяжении 6 из последних 8 недель основной фазы исследования) имел место у 64,0 % больных, получавших аватромбопаг, и у 0 % больных, получавших плацебо [66]. В исследовании по переключению на аватромбопаг больных с хронической ИТП при потере эффективности терапии элтромбопагом или ромиплостимом тромбоцитарный ответ достигался у 86 % больных, полный ответ — у 71 % [67]. Аватромбопаг выпускается в таблетированной форме (20 мг), принимается однократно во время еды и не требует ограничений в диете. Возможен прием препарата в измельченном виде. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в день. Режим дозирования препарата корректируется исходя из количества тромбоцитов. Не следует превышать суточную дозу 40 мг [9, 24].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме аватромбопага являются: головная боль, ин-

фекции верхних дыхательных путей, артралгии, общая слабость, кровоточивость десен и петехиальная сыпь, носовые кровотечения, эххимозы. Частота всех перечисленных нежелательных явлений, скорректированная по длительности терапии, сопоставима или ниже, чем в группе плацебо. Выраженной гепатотоксичности аватромбопага не зарегистрировано [66, 68], постоянный мониторинг функции печени не требуется [9, 24], препарат зарегистрирован для коррекции тромбоцитопении у больных с хроническими заболеваниями печени при подготовке к плановой инвазивной процедуре [69]. Схема подбор индивидуальной дозы препарата приведена на рисунке 3 и таблице 6.

Терапия больных хронической ИТП 3-й линии

Рекомендуется ритуксимаб больным хронической ИТП: при потере ответа или при неэффективности терапии 2-й линии для достижения ремиссии [9, 55–65]. Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии. Препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия больного. Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания — аналогичны описанным выше.

Рекомендуется лечение больных хронической и рефрактерной ИТП 3-й линии другими противоопухолевыми средствами и иммунодепрессантами при неэффективности или потере ответа на терапию 2 и 3 линий для достижения ремиссии [4, 5, 9, 11, 15, 25, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Лечение проводят по индивидуальным программам. Алгоритм не разработан. Варианты терапии представлены в таблице 7.

Терапия больных рефрактерной ИТП. Комбинированная терапия

Рекомендуется проведение лечения больных рефрактерной ИТП при наличии показаний к терапии после потери ответа или неэффективности спленэктомии

Таблица 6. Титрование дозы аватромбопага у больных первичной хронической ИТП

Table 6. Avatrombopag dose titration in patients with primary chronic ITP

Доза / Dose	Уровень дозы / Dose Level
40 мг, 1 раз в сутки / 40 mg once daily	6
40 мг, 3 раза в неделю и 20 мг в 4 оставшихся дня каждой недели 40 mg 3 times a week and 20 mg during 4 remaining days of each week	5
20 мг, 1 раз в сутки* / 20 mg once daily*	4
20 мг, 3 раза в неделю / 20 mg 3 times a week	3
20 мг, 2 раза в неделю ИЛИ 40 мг, 1 раз в неделю / 20 mg 2 twice a week OR 40 mg once a week	2
20 мг, 1 раз в неделю / 20 mg once a week	1

Примечание. * Начальная доза для всех больных, за исключением получающих умеренные или сильные двойные индукторы, или умеренные или сильные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, или только изофермента CYP2C9

Note. * Initial dose for all patients except those receiving moderate or strong dual inducers or moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or CYP2C9 only.

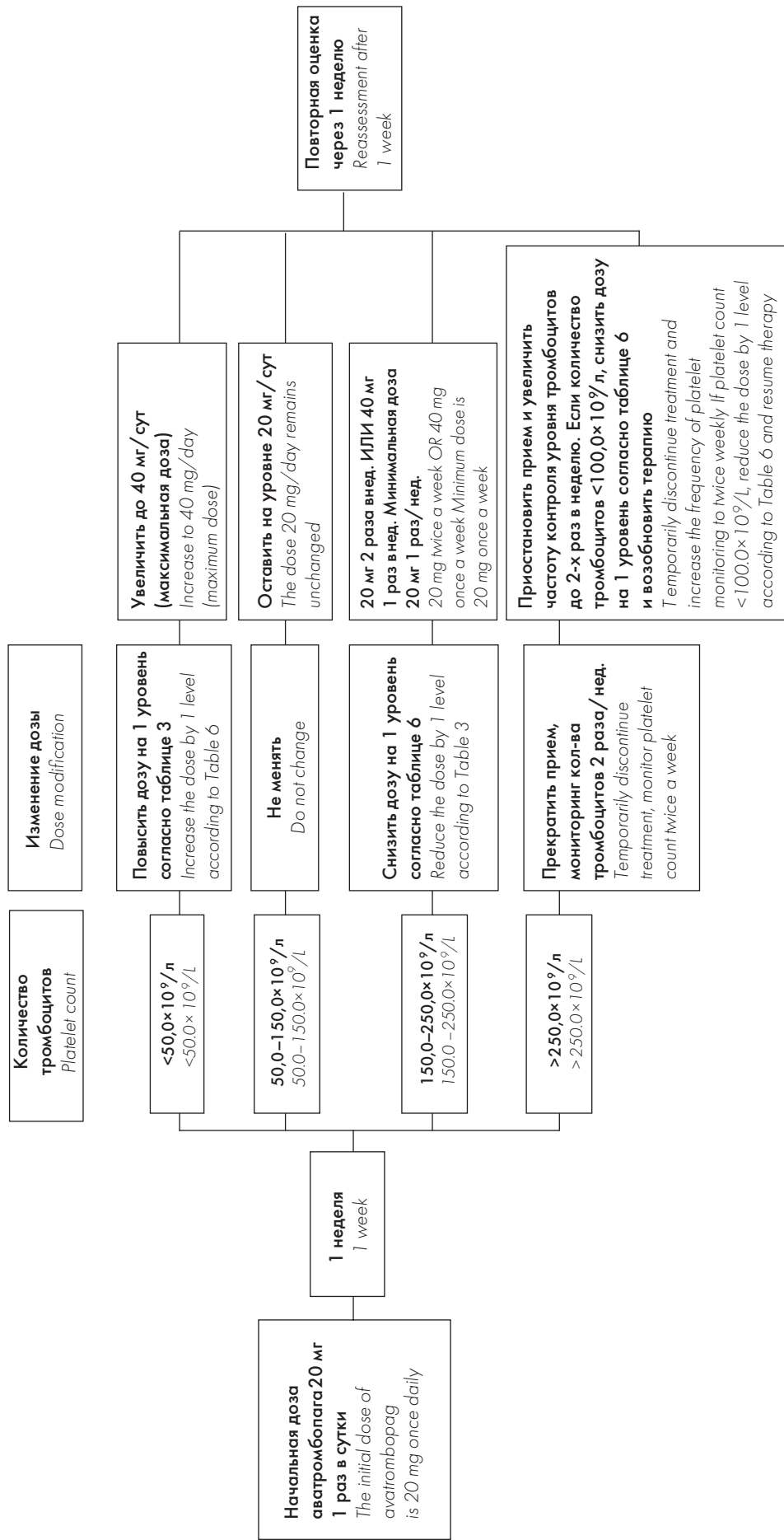


Рисунок 3. Подбор дозы аватромбопага у больных ИТП
Figure 3. Avatrombopag dose adjustment in patients with ITP

Таблица 7. Другая терапия 3-й линии препаратами с иммуносупрессирующим действием больных хронической ИТП
Table 7. Other third-line drugs with immunosuppressive effects in patients with chronic ITP

Вариант лечения Treatment option	Эффективность Efficacy	Время ответа Response time	Длительность ответа Duration of response	Побочные действия Side effects
Азатиоприн 1–2 мг/кг (максимально 150 мг/сут) Azathioprine 1–2 mg/kg (maximum 150 mg/day)	51,2–64,2 %	2–10 мес. 2–10 months	60–70 % 25 % длительный 25 % Durable	Цитопении, гепатотоксичность, инфекционные осложнения, вторичная онкогенность Cytopenia, hepatotoxicity, infectious complications, secondary oncogenicity
Циклофосфамид внутрь 1–2 мг/кг в сутки 16 нед. или 0,3–1,0 г/м² в/в 1–3 дня каждые 2–4 нед. Cyclophosphamide orally 1–2 mg/kg a day for 16 weeks or 0.3–1.0 g/m ² i.v., 1–3 days every 2–4 weeks	10,0–70,0 %	2–10 мес. 2–10 months	Стойкий ответ у 60 % Stable response in 60 %	Цитопении, геморрагический цистит тошнота, рвота, тромбоз глубоких вен, вторичная онкогенность Cytopenia, hemorrhagic cystitis, nausea, vomiting, deep vein thrombosis, secondary oncogenicity.
Циклоспорин А 1,5–5 мг/кг/сут Cyclosporine A 1.5–5 mg/kg a day	37,8–56,7 %	Различно various	40–55 % Стойкий ответ у 23,3 % Stable response in 23.3 %	Иммуносупрессия, почечная недостаточность, нейротоксичность, гепатотоксичность, гипертрофический гингивит, гирсутизм, вторичная онкогенность Immunosuppression, renal failure, neurotoxicity, hepatotoxicity, hypertrophic gingivitis, hirsutism, secondary oncogenicity
Винкристин разовая доза 1–2 мг/в еженедельно, суммарная — 6 мг Vincristine single dose 1–2 mg i.v. weekly, total dose 6 mg;	68,0–71,0 % нестабильных ответов 68,0–71,0 % of unstable responses	7–30 дней 7–30 days	Стойкий ответ у 18–28 % Stable response in 18–28 %	Периферическая нейропатия, местное повреждение тканей при экстравазальном попадании, флебит и тромбоз флебит в месте введения Peripheral neuropathy, local tissue damage due to extravasation, phlebitis and thrombophlebitis at the injection site
Винбластин разовая доза 10 мг еженедельно, суммарная — 30 мг Vinblastine single dose 10 mg weekly, total dose 30 mg		7–30 дней 7–30 days	Стойкий ответ у 18–28 % Stable response in 18–28 %	Генерализованный болевой синдром, лихорадка, озноб, сыпь, респираторный дистресс-синдром, тошнота и рвота, васкулиты в месте введения Generalized pain syndrome, fever, chills, rash, respiratory distress syndrome, nausea and vomiting, vasculitis at the injection site
Микофенолата мофетил 500–1000 мг 2 раза в день внутрь (суточная доза 1,0–2,0 г) Mycophenolate mofetil 500–1000 mg orally twice daily (daily dose 1.0–2.0 g)	55,0–69,0 %	1–4 нед 1–4 weeks	Стойкий ответ у 56,7–61,9 % Stable response in 56.7–61.9 %	Цитопения, инфекции, повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина и ЛДГ новообразования кожи, ацидоз гипер- и гипокалиемия, гипергликемия Cytopenia, infections, increased AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine and LDH, skin neoplasms, acidosis, hyper- and hypokalemia, hyperglycemia

и других предшествовавших методов консервативной терапии 1-й и 2-й линий для достижения ремиссии [9, 11, 15, 25, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Рефрактерная форма ИТП характеризуется тяжелым течением и постоянной потребностью в специфической терапии, регистрируется у 25 % больных хронической формой ИТП. При рефрактерной ИТП чаще применяют комбинированную терапию — сочетание двух и более препаратов. К наиболее часто используемым схемам относятся: ритуксимаб в различных дозах (от стандартных до альтернативных) с ГКС в индивидуальных дозах [71–74], элтромбопаг, аватромбопаг или ромиплостим с ГКС. При первоначально сочетанной терапии стимулятором гемопоэза или гемостатическим средством с ГКС при достижении количества тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ сначала производят отмену ГКС, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага, аватромбопага или ромиплостима [9, 24].

Комментарии. Рефрактерная форма ИТП характеризуется тяжелым течением и постоянной потребностью в специфической терапии, регистрируется у 25 % больных хронической формой ИТП. При рефрактерной ИТП чаще применяют комбинированную терапию — сочетание 2-х и более препаратов. К наиболее часто используемым схемам относятся: ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (в среднем 500 мг внутривенно) 1 раз в неделю 4 еженедельных введения. Применяется в иных дозах: 1000 мг 1 раз в 2 нед. или 100 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель [9, 11, 15, 25, 64, 65] в комбинации с ГКС: дексаметазон $28 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза $40 \text{ мг}/\text{сут}$) — три 4-дневных курса в 1–4, 15–18 и 29–32 дни [71–74]. Возможно применение ромиплостима в сочетании с преднизолоном в дозе $2,5\text{--}5 \text{ мг}/\text{сут}$ [9]. При первоначально сочетанной терапии стимулятором гемопоэза или гемостатическим средством с ГКС при достижении количества тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ сначала производят отмену ГКС, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага, аватромбопага или ромиплостима [9, 25]. Алгоритм действия представлен на рисунке 4.

Обезболивание

Рекомендуется при возникновении острого или хронического болевого синдрома после уточнения его этиологии проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания, в том числе по показаниям — с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов, с учетом возможных противопоказаний [75].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Не рекомендуется применять лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных

препаратов в связи с риском кровотечений вследствие усугубления тромбоцитопении, их дезагрегационного и антикоагулянтного действия, а также изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта [76].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Рекомендуется больным ИТП в рамках диспансерного наблюдения динамическое наблюдение у гематолога для профилактики рецидивов [11].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. График диспансерного наблюдения устанавливается индивидуально каждым гематологом для каждого больного в зависимости от тяжести течения болезни. При достижении ремиссии рекомендуется контроль 1–2 раза в год с последующим урежением частоты визитов. Необходимо соблюдать предписания гематолога по лечению, не заниматься самолечением, избегать провоцирующих заболевание факторов, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, пройти курс обучения самостоятельным способам лечения геморрагического синдрома. Желательно изменить виды и условия труда на не вредные и облегченные. К вредной относится работа, связанная с тяжелым физическим трудом и значительным нервно-психическим напряжением, воздействием токсических агентов, вибрации, пребыванием на высоте, обслуживанием движущихся механизмов, вождением транспортных средств, диспетчерские профессии и т.п.

Организация оказания медицинской помощи

Большинство больных ИТП (за исключением тяжелых форм заболевания) могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

Показания для плановой госпитализации:

- консервативная терапия ГКС в высоких дозах;
- хирургическое лечение ИТП (спленэктомия);
- осложнения от проводимой терапии;
- наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- несоблюдение больным лечебного режима в амбулаторных условиях.

Показания для экстренной госпитализации:

- геморрагический синдром III–IV степени;
- глубокая тромбоцитопения не более $20,0 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе.

Показания к выписке больного из стационара:

- улучшение состояния больного — купирование геморрагического синдрома;
- окончание курса терапии при условии улучшения состояния больного.

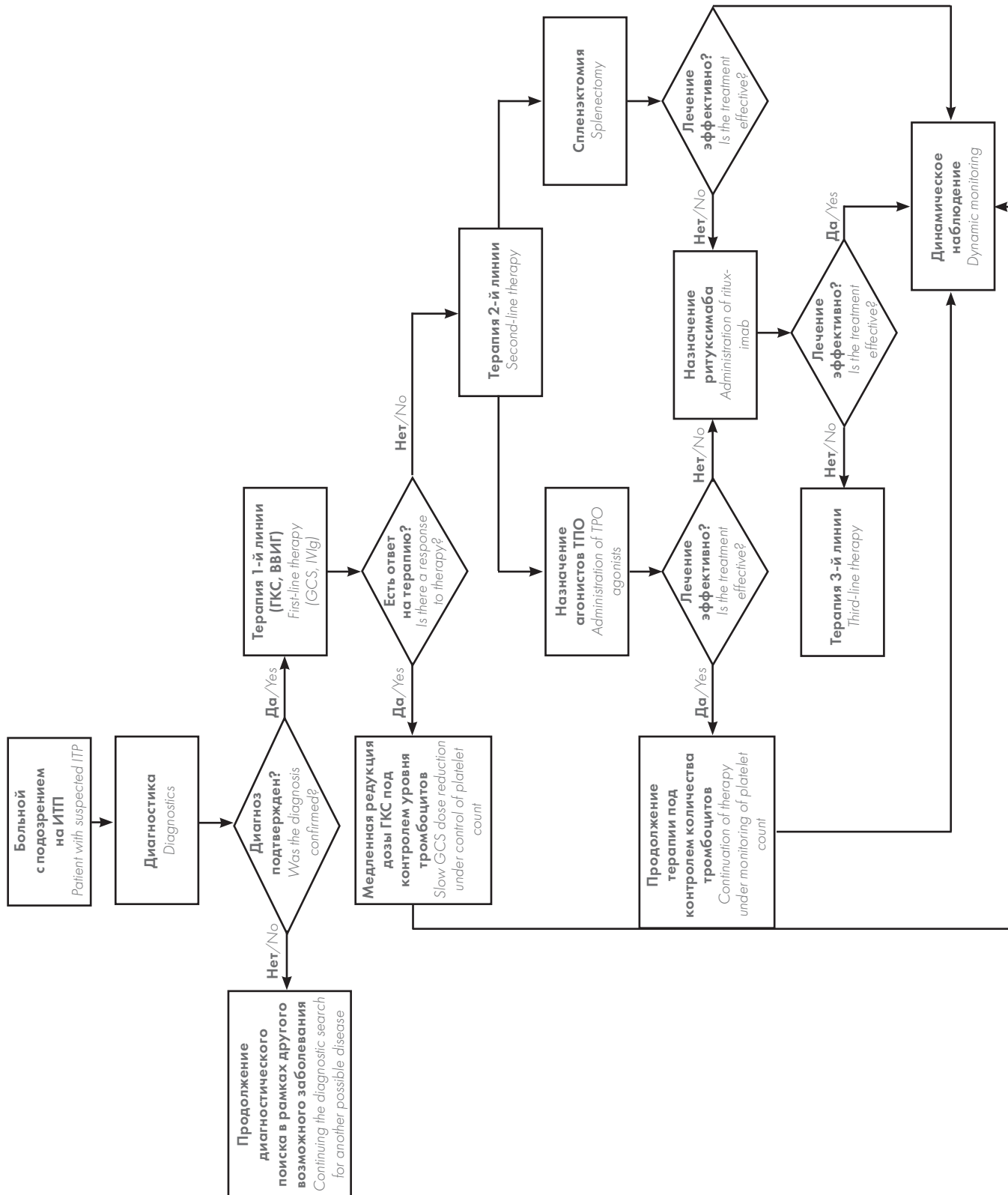


Рисунок 4. Алгоритм лечения ИТП
Figure 4. Algorithm for treating ITP

Иные диагностические исследования

Для оценки функционального состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии всем больным необходимо проводить биохимический общетерапевтический анализ крови: общий белок, альбумины, глобулины, мочевиная кислота, холестерин, мочевиная, креатинин, билирубин общий, прямой и непрямой, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамил-трансфераза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), сывороточное железо, глюкоза, тиреотропный гормон (ТТГ).

При отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении и всем беременным с тромбоцитопенией необходимо определение генетических маркеров тромбофилии с целью исключения наследственной тромбофилии и тромбоцитопении потребления вследствие повышенного тромбообразования. Это включает: определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, выявление мутации G1691A фактора свертывания крови V — Лейденская мутация, выявление мутации гена *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), выявление мутации G10976A фактора свертывания крови VII, выявление мутации рецептора интегрин альфа-2 (ITGA2), выявление мутации G(-455)A фибриногена (FBG), выявление мутации T1565C (Leu59Pro) тромбоцитарного фактора фибриногена (ITGB3-b), определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы метионин синтетазы (MTRR) и метионин синтетазы (MTR).

По клиническим показаниям, для диагностики сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на течение ИТП, на развитие осложнений как от основного заболевания, так и от проводимой терапии, рекомендуется проведение дополнительного обследования.

У больных с отягощенным язвенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и перед назначением ГКС терапии рекомендуется эзофагогастродуоденоскопия.

Всем больным с тромбоцитопениями показано выполнение УЗИ щитовидной железы, определение уровней ТТГ в крови, а при наличии патологии — консультация эндокринологом.

Женщинами с мено- и метроррагиями, женщинам старше 60 лет или с отягощенным гинекологическим анамнезом необходима консультация акушера-гинеколога и онколога для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией.

Мужчинам старше 60 лет или с отягощенным урологическим анамнезом показана консультация уролога для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией.

При наличии у больных клинических показаний или отягощенного анамнеза по другим заболеваниям необходимо проведение обследования для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией (см. соответствующие клинические рекомендации).

Беременность

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура может дебютировать во время беременности, рецидивировать или ухудшаться у женщин с ИТП в анамнезе [9, 11, 15, 24, 77–79]. Беременность женщинам с ИТП не противопоказана, но желательна в состоянии ремиссии и клинко-гематологической компенсации ИТП, а также при легкой форме заболевания, не требующей лечения [7, 9, 35–37]. Беременность не рекомендуется при резистентных и рефрактерных формах ИТП с геморрагическим синдромом тяжелой степени [9, 11, 15, 24, 77–79]. При ИТП нельзя прерывать беременность без наличия акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома. Планирование беременности — одно из важнейших условий ее благополучного течения [7, 9].

Дифференциальный диагноз ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве. Тромбоцитопения у беременных наблюдается при широком спектре заболеваний и состояний гематологической и негематологической природы: гестационная тромбоцитопения (вариант нормы), ИТП, тип II болезни Виллебранда, тромботические микроангиопатии, тяжелые формы преэклампсии и HELLP-синдрома вследствие микрососудистых тромбозов как проявлений тромботической микроангиопатии [80–82].

С целью профилактики материнской смертности, своевременности и адекватности терапии жизнеугрожающих состояний дифференциальную диагностику тромбоцитопений следует проводить всем беременным со снижением количества тромбоцитов более 25 % от исходного [80–82].

Ведение беременности у женщин с ИТП. Все беременные женщины с ИТП должны находиться под совместным динамическим наблюдением у акушера-гинеколога и гематолога. В процессе наблюдения на первый план выходит акушерский статус, затем состояние беременной (геморрагический синдром, количество тромбоцитов, коморбидность). Частота динамического наблюдения должна составлять 1 раз в 1–2 нед. [7, 9].

Беременным с тяжелой, резистентной формой ИТП необходимо проведение лечения в качестве подготовки к беременности, а также планирование ее наступления на период ремиссии или клинко-гематологической компенсации [7, 9, 24, 77, 78].

Лечение беременных с ИТП. Целью терапии беременных с ИТП является повышение количества тромбоцитов до минимальных значений, обеспечивающих безопас-

Таблица 8. Ведение беременности и родов у женщин с ИТП
Table 8. Management of pregnancy and childbirth in women with ITP

I триместр / First trimester				
Геморрагического синдрома нет, тромбоциты $>30,0 \times 10^9 / \text{л}$ No hemorrhagic syndrome, platelet count $>30.0 \times 10^9 / \text{L}$	Геморрагический синдром или тромбоциты $<30,0 \times 10^9 / \text{л}$ There is a hemorrhagic syndrome or platelet count $<30.0 \times 10^9 / \text{L}$			
	ВВИГ 0,4 г/кг от 2–5 введений до максимальной дозы 2 мг/кг; ГКС 0,5 мг/кг или малые дозы 10–30 мг IVIg 0.4 g/kg from 2–5 injections up to a maximum dose of 2 mg/kg; GCS 0.5 mg/kg or small doses of 10–30 mg			
Динамическое наблюдение Dynamic monitoring				
II триместр / Second trimester				
Геморрагического синдрома нет, тромбоциты $>30,0 \times 10^9 / \text{л}$ No hemorrhagic syndrome platelet count $>30.0 \times 10^9 / \text{L}$	Геморрагический синдром или тромбоциты $<30,0 \times 10^9 / \text{л}$ There is a hemorrhagic syndrome or platelet count $<30.0 \times 10^9 / \text{L}$		Кровотечение / Bleeding	
	ВВИГ(0,4 г/кг от 2–5 введений до максимальной дозы 2 мг/кг); ГКС (0,5 мг/кг или малые дозы 10–30 мг) IVIg (0.4 g/kg from 2–5 injections up to a maximum dose of 2 mg/kg); GCS (0.5 mg/kg or small doses 10–30 mg)		ВВИГ (2 г/кг суммарная доза) ГКС парентерально, ВВИГ + ГКС Спленэктомия (лапароскопическая) IVIg (total dose of 2 g/kg) GCS parenterally, IVIG + GCS Splenectomy (laparoscopic)	
Динамическое наблюдение Dynamic monitoring				
III триместр / Third trimester				
Геморрагического синдрома нет, тромбоциты $>30,0 \times 10^9 / \text{л}$ No hemorrhagic syndrome, platelet count $>30.0 \times 10^9 / \text{L}$	Геморрагический синдром или тромбоциты $<30,0 \times 10^9 / \text{л}$ There is a hemorrhagic syndrome or platelet count $<30.0 \times 10^9 / \text{L}$		Перед родоразрешением Before childbirth	Кровотечение / Bleeding
	ВВИГ 0,4 г/кг 2–5 введений; ГКС 0,5 мг/кг или малые дозы 10–30 мг IVIg 0.4 g/kg 2–5 injections; GCS 0.5 mg/kg or small doses of 10–30 mg		ВВИГ (2 г/кг); ГКС высокие дозы метилпреднизолона; ВВИГ + ГКС + аТПОр / IVIg (2 г/kg); GCS high doses of methylprednisolone; IVIg + GCS + TPO-RA	
Динамическое наблюдение Dynamic monitoring				
Роды / Childbirth				
Геморрагический синдром или тромбоциты $<50,0 \times 10^9 / \text{л}$ перед родоразрешением There is a hemorrhagic syndrome or platelet count $<50.0 \times 10^9 / \text{L}$ before childbirth				
ВВИГ, ГКС парентерально, ВВИГ + ГКС, СЗП не менее 1 л / IVIg, GCS parenterally, IVIg + GCS, FFP not less than 1 L				

Примечание. аТПОр — агонист тромбоэпителиновых рецепторов, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГКС — глюкокортикостероиды, СЗП — свежемороженая плазма.
Note. TPO-RA — Thrombopoietin receptor agonist, IVIg — Intravenous Immunoglobulin, GCS — glucocorticosteroid, FFP — fresh frozen plasma.

ность вынашивания и родоразрешения. Показаниями к назначению терапии являются геморрагический синдром различной степени выраженности при количестве тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома [9, 11, 15, 77].

Беременным с ИТП в состоянии ремиссии или клинической компенсации (отсутствие геморрагического синдрома и тромбоциты выше $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$) показано только динамическое наблюдение с ангиопротекторной и фитотерапией [7, 9, 11, 15, 24].

Препараты, используемые для терапии беременных с ИТП, аналогичны тем, что и у женщин без беременности: ГКС, ВВИГ, их сочетание, спленэктомия (редко в I и II триместры по витальным показаниям). Назначение ГКС до срока беременности 16 нед. неже-

лательно, и основным лечебным препаратом является ВВИГ. Стимулятор гемопоэза (эльтромбопаг) или гемостатическое средства (ромиплостим, аватромбопаг), ритуксимаб и другие противоопухолевые средства и иммунодепрессанты не рекомендуются из-за риска тератогенности [7, 9, 11, 15, 24].

Комментарии: Согласно современным международным рекомендациям агонисты тромбопоэтиновых рецепторов можно рассматривать как вариант терапии на поздних сроках беременности, когда другие варианты терапии неэффективны [9, 83, 84]. Ритуксимаб применяется до и во время беременности, однако лечение данным препаратом связано с риском перинатальной и неонатальной иммуносупрессий и инфекций [85]. Алгоритм ведения беременности и родов при ИТП представлен таблице 8.

Литература

1. Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43(4 Pt2): e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010.
3. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Эпидемиологические характеристики первичной иммунной тромбоцитопении у взрослого населения в Российской Федерации. *Клиническая онкогематология*. 2017;4(10): 558–9.
4. Provan D., Stasi R., Newland A.S., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
5. Neunert C., Lim W., Crowther M., et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
6. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010; 3: 36–45.
7. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. М.: Нью Мун; 2014.
8. 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.
9. Provan D., Arnold D., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019; 3(22): 3780–808. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812.
10. Kurokawa T., Ohkohchi N. Ohkohchi. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(18): 3228–39. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
11. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopenique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé — Mai 2017, 73 p.
12. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M., et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J. Clin. Immunol*. 2013; 33(4): 716–24.

References

1. Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43(4 Pt2): e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010.
3. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kalinina M.V., et al. Epidemiological characteristics of primary immune thrombocytopenia in adult population of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 4(10): 558–9 (In Russian).
4. Provan D., Stasi R., Newland A.S., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
5. Neunert C., Lim W., Crowther M., et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
6. Maschan A.A., Romyantsev A.G., Kovaleva L.G., et al. Guidelines of Russian expert council on diagnostic and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 36–45 (In Russian).
7. Kovaleva L.G., Pustovaya E.I., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlho's disease. Moscow: New Moon, 2014 (In Russian).
8. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenias. *Onkogematologiya*. 2017; 12(1): 78–87 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
9. Provan D., Arnold D., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019; 3(22): 3780–808. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812.
10. Kurokawa T., Ohkohchi N. Ohkohchi. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(18): 3228–39. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
11. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopenique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé — Mai 2017, 73 p.
12. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M., et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J. Clin. Immunol*. 2013; 33(4): 716–24.

13. Michel M., Cooper N., Jean C., et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004; 103(3): 890–6. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0900.
14. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565.
15. Matzdorff A., Eberl W., Kiefel V., et al. Immunthrombozytopenie (ITP). *Onkologia leitlinien*. 2018, 46 p.
16. Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W., et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3): 296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.
17. Kovaleva L., Apte S., Damodar S., et al. Safety and efficacy of a 10 % intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*. 2016; 8(12): 1371–81.
18. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2012: 191–7. DOI: 10.1182/ash education-2012.1.191.
19. von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J*. 1988; 296(6617): 249–50.
20. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5): 960–9. DOI: 10.1182/blood-2011-12-309153.
21. Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11): 847–55.
22. Robak T., Salama A., Kovaleva L., et al. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009; 14(4): 227–36.
23. Robak T., Mainau C., Pyringer B., et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10 % formulation (octagam® 10 %) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2010; 15(5): 351–9.
24. Cines D.B., McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med*. 2005; 56: 425–42. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104644.
25. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
26. Carr A.C., Maggini S. Review Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9: 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
27. Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г. Витамин С: классические представления и новые факты о механизмах биологического действия. *Вятский медицинский вестник*. 2007; 4: 158–61.
28. Козырин И.П., Липкан Г.Н., Мвахно А.П. Жгучая, но полезная. Крапива двудомная — лекарственное и пищевое растение (обзор литературы). *Гігієна населених місць*. 2013; 62: 246–50.
29. Данишян К.И., Соболева О.А., Галстян Г.М. и др. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных. *Терапевтический архив*. 2016; 7: 109–13. DOI: 10.17116/terarkh2016887109-113.
30. Карагулян С.Р., Данишян К.И., Шутов С.А., Силаев М.А. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(1): 101–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1101-107.
13. Michel M., Cooper N., Jean C., et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004; 103(3): 890–6. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0900.
14. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565.
15. Matzdorff A., Eberl W., Kiefel V., et al. Immunthrombozytopenie (ITP). *Onkologia leitlinien*, 2018. 46 p.
16. Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W., et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3): 296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.
17. Kovaleva L., Apte S., Damodar S., et al. Safety and efficacy of a 10 % intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*. 2016; 8(12): 1371–81.
18. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2012: 191–7. DOI: 10.1182/ash education-2012.1.191.
19. von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J*. 1988; 296(6617): 249–50.
20. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5): 960–9. DOI: 10.1182/blood-2011-12-309153.
21. Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11): 847–55.
22. Robak T., Salama A., Kovaleva L., et al. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009; 14(4): 227–36.
23. Robak T., Mainau C., Pyringer B., et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10 % formulation (octagam® 10 %) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2010; 15(5): 351–9.
24. Cines D.B., McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med*. 2005; 56: 425–42. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104644.
25. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
26. Carr A.C., Maggini S. Review Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9: 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
27. Timirchanov G.A., Abdullina G.M., Kulagina I.G. Vitamin C: classical ideas and new facts about the mechanisms of biological action. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2007; 4: 158–61 (In Russian).
28. Kozayrin I.P., Lipkan G.N., Mvachno A.P. Hot, but useful. Stinging nettle — medicinal and food plant (literature review). *Gigiena naselenich mists*. 2013; 62: 246–50 (In Russian).
29. Danishian K.I., Soboleva O.A., Galstyan G.M., et al. Laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura in pregnant women. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(7): 109–13 (In Russian.). DOI: 10.17116/terarkh2016887109-113.
30. Karagyulyan S.R., Danishyan K.I., Shutov S.A., Silaev M.A. Technical Problems of Splenectomy in Hematological Diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10(1): 101–7 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1101-107.

31. Vianelli N., Palandri F., Polverelli N., et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013; 98(6): 875–80.
32. Vianelli N., Galli M., de Vivo A., et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005; 90(1): 72–7.
33. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S., et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016; 135(3): 162–71.
34. Tada K., Ohta M., Saga K., et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia. *Surg Today*. 2018; 48(2): 180–5.
35. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013; 161(3): 411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260.
36. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016; 172(2): 262–73.
37. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M., et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016; 101(12): e476–8.
38. Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F., et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; 102(8): 1342–51.
39. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(3): 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
40. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y., et al. Repeated short-term use of eltrombopagin patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169.
41. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
42. Al-Samkari H., Kuter D.J. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2673–7.
43. Gonzalez-Lopez T.J., Fernandez-Fuertes F., Hernandez-Rivas J.A., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017; 106(4): 508–16.
44. Tomiyama Y., Miyakawa Y., Okamoto S., et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806.
45. Gonzalez-Lopez T.J., Alvarez-Roman M.T., Pascual C., et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016; 97(3): 297–302.
46. Gonzales-Porras J.R., Mingot-Castellano M.E., Andrade M.M., et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 169: 111–6. DOI: 10.1111/bjh.13266.
47. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98(6): 881–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.074633.
48. Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K.M., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015; 101(3): 255–63.
49. Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S., et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–9.
31. Vianelli N., Palandri F., Polverelli N., et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013; 98(6): 875–80.
32. Vianelli N., Galli M., de Vivo A., et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005; 90(1): 72–7.
33. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S., et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016; 135(3): 162–71.
34. Tada K., Ohta M., Saga K., et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia. *Surg Today*. 2018; 48(2): 180–5.
35. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013; 161(3): 411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260.
36. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016; 172(2): 262–73.
37. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M., et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016; 101(12): e476–8.
38. Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F., et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; 102(8): 1342–51.
39. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(3): 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
40. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y., et al. Repeated short-term use of eltrombopagin patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169.
41. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
42. Al-Samkari H., Kuter D.J. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2673–7.
43. Gonzalez-Lopez T.J., Fernandez-Fuertes F., Hernandez-Rivas J.A., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017; 106(4): 508–16.
44. Tomiyama Y., Miyakawa Y., Okamoto S., et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806.
45. Gonzalez-Lopez T.J., Alvarez-Roman M.T., Pascual C., et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016; 97(3): 297–302.
46. Gonzales-Porras J.R., Mingot-Castellano M.E., Andrade M.M., et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 169: 111–6. DOI: 10.1111/bjh.13266.
47. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98(6): 881–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.074633.
48. Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K.M., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015; 101(3): 255–63.
49. Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S., et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–9.

50. Chater C., Terriou L., Duhamel A., et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg.* 2016; 264(5): 772–7.
51. Vecchio R., Marchese S., Intagliata E., et al. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2013; 23(3): 192–8.
52. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 121(23): 4782–90.
53. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F., et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine.* 2016; 95(48): e5098.
54. Choi Y.U., Dominguez E.P., Sherman V., Sweeney J.F. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *JSLs.* 2008; 12(3): 314–7.
55. Cervinek L., Cerna O., Caniga M., et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012; 96(5): 594–9. DOI: 10.1007/s12185-012-1206-7.
56. Zhou H., Xu M., Qin P., et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPOvs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015; 125(10): 1541–7. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
57. Khellaf M., Charles-Nelson A., Fain O., et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–36. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582346.
58. Arnold D.M., Heddle N.M., Carruthers J., et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomised patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 1356–62.
59. Ghanima W., Khelif A., Waage A., et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1653–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.
60. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W., et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–e81.
61. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119(25): 5989–95.
62. Marangon M., Vianelli N., Palandri F., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 371–7.
63. Pasa S., Altintas A., Cil T., et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(3): 329–33.
64. Mahevas M., Ebbo M., Audia S., et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013; 88(10): 858–61.
65. Zaja F., Vianelli N., Volpetti S., et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; 85(4): 329–34.
66. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J., et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183: 479–90.
67. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T., et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022; 197(3): 359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081.
68. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022; 33(2): 257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.
50. Chater C., Terriou L., Duhamel A., et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg.* 2016; 264(5): 772–7.
51. Vecchio R., Marchese S., Intagliata E., et al. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2013; 23(3): 192–8.
52. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 121(23): 4782–90.
53. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F., et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine.* 2016; 95(48): e5098.
54. Choi Y.U., Dominguez E.P., Sherman V., Sweeney J.F. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *JSLs.* 2008; 12(3): 314–7.
55. Cervinek L., Cerna O., Caniga M., et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012; 96(5): 594–9. DOI: 10.1007/s12185-012-1206-7.
56. Zhou H., Xu M., Qin P., et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPOvs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015; 125(10): 1541–7. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
57. Khellaf M., Charles-Nelson A., Fain O., et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–36. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582346.
58. Arnold D.M., Heddle N.M., Carruthers J., et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomised patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 1356–62.
59. Ghanima W., Khelif A., Waage A., et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1653–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.
60. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W., et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–81.
61. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119(25): 5989–95.
62. Marangon M., Vianelli N., Palandri F., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 371–7.
63. Pasa S., Altintas A., Cil T., et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(3): 329–33.
64. Mahevas M., Ebbo M., Audia S., et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013; 88(10): 858–61.
65. Zaja F., Vianelli N., Volpetti S., et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; 85(4): 329–34.
66. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J., et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183: 479–90.
67. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T., et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022; 197(3): 359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081.
68. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022; 33(2): 257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.

69. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе / заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. Медицинский совет. 2022; (15): 70–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82.
70. Arnold D.M., Nazi I., Santos A., et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(1): 29–31.
71. Gomez-Almaguer D., Tarin-Arzaga L., Moreno-Jaime B., et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013; 90(6): 494–500.
72. Gudbrandsdottir S., Birgens H.S., Frederiksen H., et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(11): 1976–81.
73. Chapin J., Lee C.S., Zhang H., et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 907–11.
74. Bussel J.B., Lee C.S., Seery C., et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014; 99(7): 1264–71.
75. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016: 94.
76. Piel-Julian M.L., Mahesvas M., Germain J., et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227.
77. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38–47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
78. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 112–25.
79. Sukenik-Halevy R., Ellis M.H., Feigin M.D. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Sur*. 2008; 63(3): 182–8. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318164013c.
80. George J.N., Nester C., McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hem Education Program*. 2015: 644–8.
81. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016, 54: 199–202.
82. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии HELLP синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. Акушерство и гинекология. 2016; 12: 5–14. DOI: 10.18565/aig.2016.12.5-14.
83. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 suppl 1): 481–3.
84. Ferreira I.J.M.C.F., Sousa F., Vasco E.M., et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag — a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(8): 405–8.
85. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5): 1499–506.
69. Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., et al. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines. *Medit-skiy sovet*. 2022; (15): 70–82 (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82.
70. Arnold D.M., Nazi I., Santos A., et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(1): 29–31.
71. Gomez-Almaguer D., Tarin-Arzaga L., Moreno-Jaime B., et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013; 90(6): 494–500.
72. Gudbrandsdottir S., Birgens H.S., Frederiksen H., et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(11): 1976–81.
73. Chapin J., Lee C.S., Zhang H., et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 907–11.
74. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014; 99(7): 1264–71.
75. Abuzarova G.R., Nevzorova D.V., Kumirova E.V., et al. Pain relief for adults and children during medical care. Guidelines. Pirogov Russian National Research Medical University. 2016: 94 (In Russian).
76. Piel-Julian M.L., Mahesvas M., Germain J., et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227.
77. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38–47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
78. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Mazurov A.V., Markova M.L. Thrombocytopenias. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksia*. 2014; 2: 112–25 (In Russian).
79. Sukenik-Halevy R., Ellis M.H., Feigin M.D. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Sur*. 2008; 63(3): 182–8. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318164013c.
80. George J.N., Nester C., McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hem Education Program*. 2015: 644–8.
81. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016, 54: 199–202.
82. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Fedorova T.A. Severe preeclampsia HELLP syndrome imitators: various types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016; 12: 5–14 (In Russian). DOI: 10.18565/aig.2016.12.5-14.
83. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 suppl 1): 481–3.
84. Ferreira I.J.M.C.F., Sousa F., Vasco E.M., et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag — a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(8): 405–8.
85. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5): 1499–506.

Информация об авторах

Меликян Анаит Левоновна*, доктор медицинских наук, руководитель научно-клинического отделения 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>.

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

Цветева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

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

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

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: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Information about the authors

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

Elena I. Pustovaya, Can. Sci. (Med.), hematologist, Department for the Standardization of treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: elenapustov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

Nina V. Tsvetaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

Elena K. Egorova, Can. Sci. (Med.), hematologist, Department for the Standardization of treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: egorova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6038-9474>

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

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

*** Corresponding author**

Received 10 Nov 2023

Accepted 20 Dec 2023

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

Целью исследования, опубликованного в статье «Сравнительное исследование качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров вирусных инфекций», являлось изучение риска невыявления маркеров вирусных инфекций в образцах донорской крови при выполнении полноценного молекулярно-биологического исследования. Было показано, что образцы донорской крови, содержащие минимальные концентрации вирусов, могут определяться как негативные, и, следовательно, компоненты крови, заготовленные от таких доноров, могут быть допущены до клинического использования. Остаточный риск посттрансфузионного инфицирования — актуальный вопрос, исследуемый во всем мире. Однако полностью исключить этот риск до сих пор не представляется возможным.

Оценка качества работы различных тест-систем и их сравнение между собой не являлись целью настоящей работы, при этом важно указать, что при исследовании образцов, содержащих аналит в концентрации выше аналитической чувствительности тест-систем, заявленной производителями, в 100 % случаев были получены корректные результаты. Сведения об аналитической чувствительности набора реагентов получены авторами от участников исследования. Таким образом, использованные в исследовании тест-системы показали результаты, полностью соответствующие указанным в технической и эксплуатационной документации на них характеристикам чувствительности и специфичности.

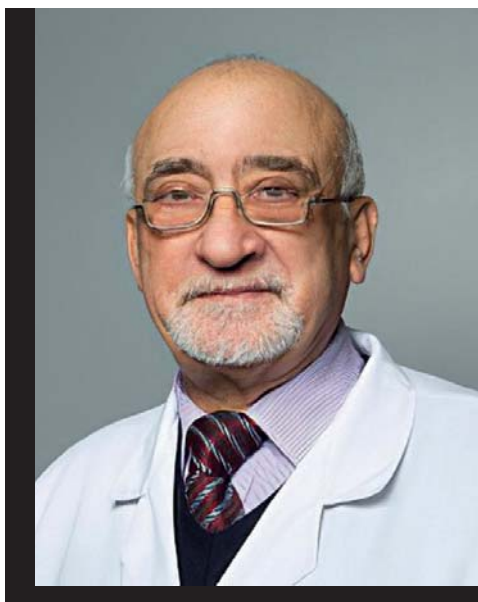
Продемонстрированные в статье объективные ограничения молекулярно-биологических методов исследования определяют актуальность вопроса о подходах к повышению их эффективности. В то же время в статье не проводилось сопоставление используемых в исследовании концентраций возбудителей и их инфицирующих доз. Поэтому вопрос о степени опасности инфицирования больного после переливания ему компонентов донорской крови, содержащей минимальные количества вируса, при использовании различных тест-систем остается открытым.

В статье допущено определенное количество ошибок, повлиявших на восприятие публикации. В частности:

- На стр. 207 неправильно указана информация об аналитической чувствительности набора реагентов «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-1/2-FL». В действительности чувствительность согласно инструкции производителя составляет для ВИЧ-1 20 копий/мл, а для ВИЧ-2 — 60 копий/мл.
- На стр. 214 (рис. 4) неправильно указан процент положительных результатов при использовании тест-системы «АмплиСенс». Правильный результат составляет 61,4 %.
- На стр. 214 (рис. 4) неправильно указан процент положительных результатов при использовании тест-систем Roche Cobas 201 v.2.0. Правильный результат составляет 77,3 %.
- На стр. 212 во фразе «Суммарно участниками, использовавшими приборы и реагенты «Cobas», было получено достоверно большее количество корректных результатов...» допущена ошибка, должно быть «реагенты Cobas 201 v.2.0».

Следует подчеркнуть, что все обозначенные в статье тест-системы полностью соответствуют отечественным и международным требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, используемым в службе донорства.

Положительные результаты, полученные в ходе исследования образцов, содержащих возбудители в минимальных концентрациях, указывают на возможность обнаружения тест-системами инфицированных доноров с низкой вирусемией. Эти данные определяют дальнейший вектор развития отрасли лабораторной диагностики в области совершенствования качества скрининга донорской крови, а указанная тема будет являться предметом последующих исследований авторов.



Памяти
АЛЕКСАНДРА
ВАСИЛЬЕВИЧА
ПИВНИКА
02.02.1942 – 08.11.2023

Александр Васильевич Пивник родился 02.02.1942 в г. Бикин Хабаровского края в семье врача-педиатра. В 1959 г. окончил школу и поступил в Хабаровский медицинский институт, где учился 2 курса, а затем перевелся в 1-й МОЛМИ. После окончания 1-го МОЛМИ в 1965 г. Александр Васильевич начал работать в Раменской ЦРБ участковым терапевтом и ординатором терапевтического отделения. Будучи человеком увлеченным, Александр Васильевич из Раменского приезжал на общество гематологов, слушал всех известных гематологов СССР, в том числе выдающихся гематологов Ю. И. Лорие, Л. И. Идельсона, А. В. Демидову, А. И. Воробьева. В 1968 г. Александр Васильевич поступил во 2-й МОЛГМИ в ординатуру по внутренним болезням, которая находилась на базе 2-й Градской больницы, где обучался в 1968–1970 гг. В эти годы Александр Васильевич познакомился с кафедрой гематологии ЦИУ, слушал лекции и разборы таких ведущих гематологов, как И. А. Кассирский, А. И. Воробьев, Г. А. Алексеева, М. Г. Абрамов, Л. И. Идельсон, Л. Д. Гриншпун, В. В. Пашков, Н. Е. Андреева, тогда же начал посещать гематологическое отделение больницы им. С. П. Боткина, где увидел смертельно больных людей, помощь которым оставалась симптоматической. Как утверждал Александр Васильевич, это был вызов, который он преодолевал всю свою жизнь.

В 1970 г. он начал работать районным гематологом в Раменской ЦРБ, не утрачивая при этом связи с кафедрой гематологии, профессор которой Л. И. Идельсон побудил его к научной работе и написанию кандидатской диссертации. В 1979 г. А. В. Пивник защитил ее. В 1990 г. академик А. И. Воробьев пригласил Александра Васильевича ассистентом на кафедру гематологии ЦИУ, а затем предложил ему возглавить отделение гематологии и интенсивной терапии Гематологического научного центра. Там в 1997 г. под руководством А. И. Воробьева Александр Васильевич защитил докторскую диссертацию. Обе диссертации А. В. Пивника посвящены редкой патологии красной крови — красноклеточной аплазии костного мозга. За годы работы в Гематологическом научном центре с 1990 по 2001 г., А. В. Пивник подготовил 60 врачей, которые получили первичную специализацию по гематологии, 12 из них стали заведующими отделениями, многие защитили кандидатские и докторские диссертации. 32 ученика Александра Васильевича защитили кандидатские диссертации, 7 — докторские. А. В. Пивник является автором 317 печатных работ, трех изобретений, разделов в руководствах по гематологии, дерматологии, двух монографий.

В 2002 г. А. В. Пивник покинул Гематологический научный центр и начал работать в НИИ детской гематологии, затем в НМХЦ им. Н. И. Пирогова, а также в клиниках «Диагност», «Семейный доктор», «Генотехнология». В последующие годы Александр Васильевич углубился в проблему лечения ВИЧ-инфицированных больных

с гематологической патологией в городской клинической больнице № 60 и инфекционной клинической больнице № 2.

Удивительно, скольким людям Александр Васильевич дал путевку в жизнь и как много молодых людей, познакомившись с ним однажды, остались в гематологии навсегда. В коллективе, который он создал, оказалось очень много талантливых людей. Он умел создать в отделении удивительный семейный климат, атмосферу веселого трудолюбия, порой рискованного экспериментирования. Он был мирообразующим. Его мир — мир, в котором медицинская сестра влюбляется в умирающего от острого лейкоза больного и приходит искать утешения у Александра Васильевича; мир, в котором он, умудренный горьким опытом врач, вместе со своим учеником все равно ждал чуда у каждого пациента с рефрактерным течением заболевания; мир, в котором студенты, ординаторы и сотрудники кафедры приходили на его обход как на спектакль. У него было потрясающее чувство юмора, которое он никогда не терял, даже в самых отчаянных ситуациях. Он умел рассказать так образно, что его жизненный опыт становился опытом его учеников. Он постоянно учился сам и мотивировал к обучению коллег. Огромная библиотека самой передовой медицинской литературы, большая роскошь по тем временам, скрупулезно собираемые папки с подборками статей занимали два полных стеллажа и всегда были доступны его ученикам.

Его любили пациенты. Он писал письма больным, отвечал на их письма, записывал на кассеты и рассылал истории о лимфогранулематозе, мог поехать на дом к пациенту убеждать лечиться. Кто теперь так делает?

Он был для нас больше, чем научный руководитель, он был учителем жизни, советчиком и другом. Наша связь с ним неразрывна, он навсегда остается в сердцах своих учеников.



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

