

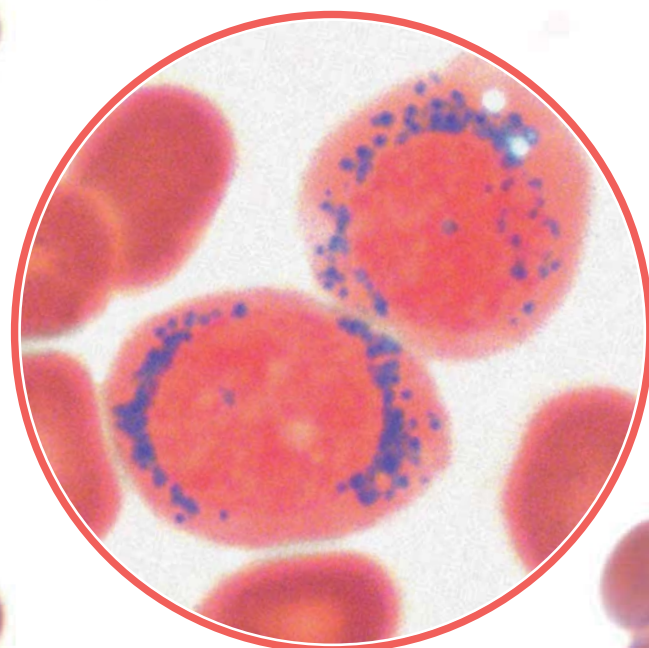
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

69.1. 2024

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



КОЛЬЦЕВЫЕ СИДЕРОБЛАСТЫ
В МАЗКЕ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНОГО
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ.

Стр. 84 Окраска по Перлсу, х 1000.

К статье Двирник В.Н. и соавт.

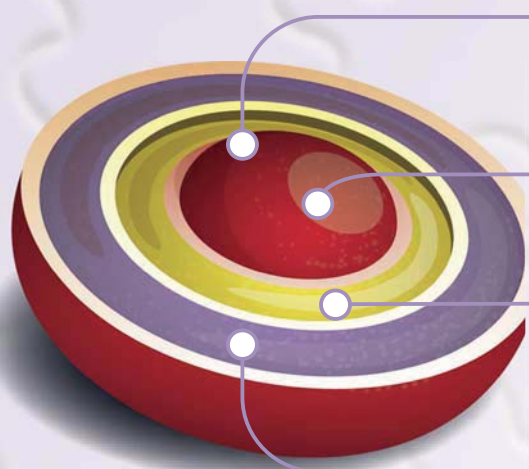
«Цитологическая и цитохимическая диагностика
sideroblastных анемий».

Гематология и трансфузиология.

2024; 69(1): 80–88

Ферро-Фольгамма Нео®

Быстрое железо^{*, 1}. Эффективная доза²⁻⁴.
Улучшенная переносимость³⁻⁵.



ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТ

«Золотой» стандарт в лечении дефицита железа и скорости восполнения депо⁶

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

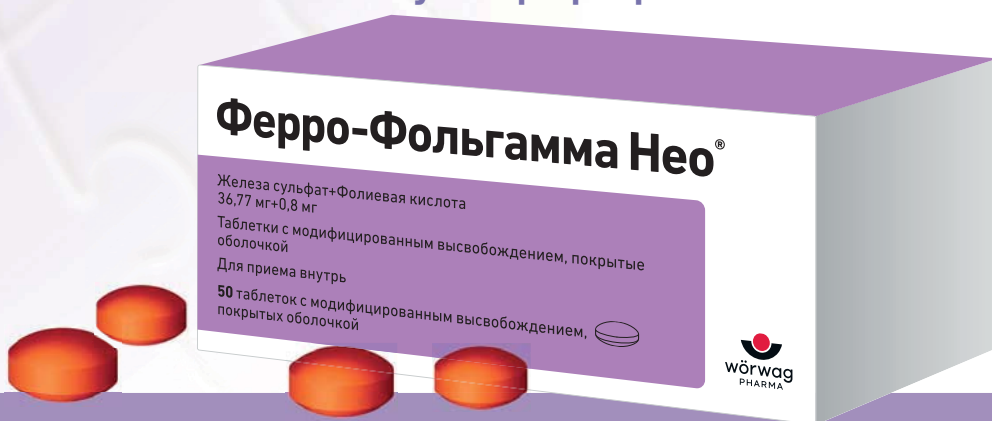
Антиоксидант**

КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫЙ СЛОЙ

Позволяет железу всасываться непосредственно в кишечнике⁷

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Стимулятор эритропоэза и гемопоэза⁸



- Отвечает современным требованиям к препаратам железа ведущих российских и мировых экспертов⁹⁻¹¹
- Быстрое железо: сульфат железа эффективно повышает гематологические показатели^{*, 1}
- Оптимальная переносимость³⁻⁵
- 1 таблетка в день⁷

Краткая характеристика лекарственного препарата

Ферро-Фольгамма Нео®, 36,77 мг+0,8 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой. **Действующие вещества:** железа сульфат + фолиевая кислота. **Показания к применению:** Профилактика сочетанного дефицита железа и фолиевой кислоты в период беременности у взрослых (применение препарата не рекомендовано для первичной профилактики дефектов нервной трубки (неполное закрытие позвоночного канала) у эмбриона), Дефицит железа и фолиевой кислоты у взрослых. **Режим дозирования и способ применения:** По 1 таблетке 1 раз в сутки. Длительность лечения следует определять индивидуально. Прием препарата следует продолжать после того, как нормализуется содержание гемоглобина, до тех пор, пока депо железа не будет восполнено (примерно 3 месяца). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; анемия, не вызванная дефицитом железа или фолиевой кислоты; повторные переливания крови, одновременное применение других железосодержащих лекарственных препаратов или веществ, одновременное применение димеркапрола, накопление железа в организме, нарушенный метаболизм железа, тяжелые заболевания печени и почек, оксалатный уролитиаз (см полную версию ОХЛП). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат следует применять с осторожностью при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта (риск эрозии). При нарушениях глотания возможно попадание препарата в дыхательные пути. Ввиду возможного риска изъязвления слизистой оболочки полости рта и изменения цвета зубов, таблетки не следует рассасывать, жевать или держать во рту, а необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Ферро-Фольгамма Нео® содержит лактозы моногидрат и сахарозу. (см полную версию ОХЛП). Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия см. общую характеристику лекарственного препарата. **Беременность:** При наличии клинических показаний препарат Ферро-Фольгамма Нео® можно применять при беременности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Нежелательные реакции:** очень часто: потемнение кала, не имеющее клинического значения, также часто возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как отсутствие аппетита, ощущение чрезмерного насыщения, раздражение желудочно-кишечного тракта, изжога, отрыжка, боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, запор); нечасто: нарушение сна, агитация, депрессия, кожные аллергические реакции, в том числе обратимая кожная сыпь, лихенификация, эритема, кожный зуд; редко: фоточувствительность с кожной сыпью; очень редко: анафилактический шок, бронхоспазм; частота неизвестна: анафилактические реакции, бронхонекроз, изъязвление полости рта, изъязвление пищевода. **Передозировка:** Высокие дозы препаратов железа токсичны и способны вызвать отравление. См. общую характеристику лекарственного препарата. В случае подозрения на передозировку солями железа следует немедленно обратиться за медицинской помощью! **Фармакотерапевтическая группа:** железа препараты в комбинации с фолиевой кислотой, Код АТХ: B03AD03. **Срок годности:** 3 года. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата! Информация доступна на сайте <https://www.worwagpharma.ru>

*Препараты, содержащие в составе двухвалентное железо, оказывают эффект быстрее, чем препараты трехвалентного железа.

** Аскорбиновая кислота предотвращает преобразование ионов Fe²⁺ в Fe³⁺. Вспомогательное вещество.

1. Стуков Н.И. и соавт.// Поликлиника. — 2014. — т. 2. — № 1. — С. 48-53. 2. Snook J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021; 0: 1-22. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210. 3. Ших Е.В. и соавт.//Терапия. 2023; 9(5): 156-164. 4. Вавилова Т.В. и соавт.// Профилактическая медицина, 2021, 02, в печати. 5. Rimón E et al. Low dose iron therapy. The American Journal of Medicine (2005) 118, 1142-1147. 6. Баранов И. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 2. С. 56-64. 7. ОХЛП Ферро-Фольгамма Нео®, РУ № ЛП-№(000586)-(П-РУ). 8. Кружлов Д. С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 4. С. 26-41. 9. Рекомендован старт терапии с препаратов Fe (II). Snook J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021; 0: 1-22. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210. 10. Auerbach M. Treatment of iron deficiency in adults. UpToDate, 2022. Доступ 29.10.2022. 11. Клинические рекомендации — Железодефицитная анемия — 2021–2022–2023 (09.09.2021) — Утв. Минздравом РФ.

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 НАЦИОНАЛЬНОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА 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 Чорненький С. И.

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм
Тираж 1000 экз.
Выход в свет: 16.03.2024

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)
2024. Т. 69. №1, 1–132

© 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения 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 ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF (RISC) — 1,481

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

FOUNDERS

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

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

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

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

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

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

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 16.03.2024

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)
2024. Vol. 69. No.1, 1–132

© 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

Dr. 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, Dr. 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 cell and immunotherapy, hematologist in 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

8–19

Миронова Д.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабаяева Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.
Инфекция COVID-19 у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

20–31

Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е., Ахмадиярова Я.С., Косташ О.В., Чанкина А.А., Стряковский Д.Л.
Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями

32–39

Лемонджав В.Н., Сидоркевич С.В., Касьянов А.Д.
Влияние увеличения количества повторных измерений на точность определения активности фактора VIII и концентрации фибриногена в плазме крови

40–51

Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Дубина И. А., Первакова М.Ю., Вильгельми А.А., Эмануэль В.Л.
Лабораторная характеристика гемоглобинопатий

Обзоры

52–65

Штыркова С.В., Данишян К.И.
Инфекции мягких тканей перианальной области у больных опухолевыми заболеваниями системы крови

66–78

Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Валиев Т.Т.
Синдром острого лизиса опухоли — актуальная мультидисциплинарная проблема детской онкогематологии

Как я устанавливаю диагноз и как я лечу

80–88

Двирнык В.Н., Кохно А.В., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.
Цитологическая и цитохимическая диагностика сидеробластных анемий

89–103

Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е., Багова М.О., Чабаяева Ю.А., Марголин О.В., Звонков Е.Е.
Как я лечу периферические Т-клеточные лимфомы

Original articles

Mironova D.A., Vasilyeva V.A., Drokov M.Yu., Chabaeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.
COVID-19 infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E., Akhmediyarova Ya.S., Kostash O.V., Chankina A.A., Stroyakovskiy D.L.
Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors

Lemondzhava V.N., Sidorkevich S.V., Kasyanov A.D.
Effect of increasing the number of repeated measurements on the accuracy of determining factor VIII activity and fibrinogen concentrations in blood plasma

Khachaturian A.G., Nazarov V.D., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Dubina I.A., Pervakova M.Y., Vilgelmi A.A., Emanuel V.L.
Laboratory features of hemoglobinopathies

Reviews

Shtyrkova S.V., Danishian K.I.
Infections of the soft tissues of the perianal region in patients with tumor diseases of the blood system

Matinyan N.V., Belousova Y. I., Valiev T.T.
Acute tumor lysis syndrome — an urgent multidisciplinary problem in pediatric hematology

How Do I Get a Diagnosis and How I treat

Dvirnyk V.N., Kohno A.V., Chulkova A.A., Naumova I.N., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N.
Cytological and cytochemical diagnosis of sideroblastic anemia

Gorenkova L.G., Mangasarova Ya.K., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Klebanova E.E., Bagova M.O., Chabaeva Yu.A., Margolin O.V., Zvonkov E.E.
How I treat peripheral T-cell lymphomas

Клинические наблюдения

104–111

Ассесорова Ю.Ю., Исламов М.С., Мустафина Л.К.,
Клевлеева А.Р.

**Острый мегакариоцитарный лейкоз с приобретенной
трисомией 21 и структурными хромосомными
перестройками у ребенка раннего возраста**

112–120

Магомедова А.У., Ковригина А.М., Мангасарова Я.К.,
Кравченко С.К., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.

**Трансформация лимфомы маргинальной зоны
в диффузную В-крупноклеточную лимфому**

121–131

Волкова А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Бelysheva Т.С.,
Варфоломеева С.Р.

**Применение брентуксимаба ведотина для лечения
ребенка, больного лимфоматоидным папулезом**

Case Reports

Assesorova Yu.Yu., Islamov M.S., Mustafina L.K.,
Klevleeva A.R.

**Acute megakaryocytic leukemia with acquired trisomy 21
and structural chromosomal rearrangements in a young
child**

Magomedova A.U., Kovrigina A.M., Mangasarova Y.K.,
Kravchenko S.K., Nikulina E.E., Obukhova T.N., Zvonkov E.E.

**Transformation of indolent lymphomas into diffuse large
B-cell lymphoma**

Volkova A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M., Belysheva T.S.,
Varfolomeeva S.R.

**The experience with Brentuximab vedotin in the treatment
of lymphomatoid papulosis in a pediatric patient**

ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Миронова Д.А.* , Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабая Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Пандемия COVID-19 изменила условия оказания медицинской помощи гематологическим больным, в том числе перенесшим трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель: анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 87 больных, перенесших COVID-19 после алло-ТГСК в период с марта 2020 по январь 2022 г. Трансплантации в большинстве случаев проводили больным острыми лейкозами (77 %) с использованием периферических гемопоэтических стволовых клеток (52 %) или костного мозга (48 %) после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности (75 %). Инфекцию COVID-19 считали подтвержденной при обнаружении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки.

Результаты. У 71 (81,6 %) больного COVID-19 установлен через год после выполнения алло-ТГСК, у 16 (18,4 %) больных — в течение первого года после алло-ТГСК. Медиана возраста на момент развития новой коронавирусной инфекции составила 42 года. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) на момент дебюта COVID-19 получали 39 (45 %) больных. Проведение ИСТ на момент диагностики COVID-19 отрицательно сказывалось на общей выживаемости ($p = 0,0001$). Всего 7 (9 %) больных перенесли заболевание бессимптомно, 39 (45 %) — в легкой форме, 23 (26 %) — в умеренной, 10 (11 %) — в тяжелой и 8 (9 %) — в критической форме. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ деплеция транспланта была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после алло-ТГСК ($p = 0,06$). Госпитализация в круглосуточный стационар потребовалась в 24 (27 %) случаях.

Заключение. Общая выживаемость была сопоставима в общей группе больных, перенесших алло-ТГСК, по сравнению со здоровыми лицами, заболевшими COVID-19, что обусловлено достаточной степенью реконституции иммунной системы, а также небольшим объемом исследуемой группы. Факторы, повышавшие риск неблагоприятного исхода, — ИСТ и мужской пол.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, алло-ТГСК, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», острая реакция «трансплантат против хозяина»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Миронова Д.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабая Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Инфекция COVID-19 у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):8–19. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19>

COVID-19 INFECTION IN PATIENTS UNDERGOING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Mironova D.A.*[†], Vasilyeva V.A., Drokov M.Yu., Chabaeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.

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

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has changed the conditions for providing medical care to hematological patients, including those who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Objective: to analyze the course of the new coronavirus infection COVID-19 in patients who have undergone allo-HSCT.

Materials and methods. The retrospective study included 87 patients who developed COVID-19 after allo-HSCT in the period from March 2020 to January 2022. In most cases, transplants were performed in patients with acute leukemia (77 %) using peripheral hematopoietic stem cells (52 %) or bone marrow (48 %) after conditioning in a reduced intensity mode (75 %). COVID-19 infection was considered confirmed when SARS-CoV-2 RNA was detected by PCR in a smear from the oropharyngeal/nasopharyngeal mucosa.

Results. In 71 (81.6 %) patients, COVID-19 was established a year after performing allo-HSCT, in 16 (18.4 %) patients — during the first year after allo-HSCT. The median age at the time of the development of a new coronavirus infection was 42 years. At the time of the COVID-19 debut, 39 (45 %) patients received immunosuppressive therapy (IST). Performing IST at the time of diagnosis of COVID-19 had a negative effect on overall survival ($p = 0.0001$). A total of 7 (9 %) patients suffered from the disease asymptotically, 39 (45 %) — in mild form, 23 (26 %) — in moderate, 10 (11 %) — in severe and 8 (9 %) — in critical form. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ graft depletion was associated with a milder course of COVID-19 infection in patients after allo-HSCT ($p = 0.06$). Hospitalization in a 24-hour hospital was required in 24 (27 %) cases.

Conclusion. Overall survival was comparable in the general group of patients with allo-HSCT compared with healthy individuals with COVID-19, due to a sufficient degree of immune system reconstruction, as well as a small volume of the study group. The factors that increased the risk of an adverse outcome were age and male gender.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, allo-HSCT, chronic graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Mironova D.A., Vasilyeva V.A., Drokov M.Yu., Chabaeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. COVID-19 infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):8–19 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19>

Введение

С начала 2020 г. заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной штаммом SARS-CoV-2, стремительно возрастала, и в марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 [1]. В популяции больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), течение и исход этого заболевания вызывали множество вопросов и опасений. Росла необходимость в коррекции протоколов, методов и сроков заготовки трансплантатов, показаний к изменению сроков алло-ТГСК при развитии COVID-19.

Данные об особенностях течения COVID-19 у больных после алло-ТГСК начали появляться в первой половине 2020 г. в виде описания клинических наблюдений. Первый описанный случай был диагностирован 14.02.2020 в Китае г. Ухань [2]. На момент развития COVID-19 больной находился на +7 месяце после алло-ТГСК, имел функционирующий трансплантат, получал иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (циклоsporин-А, микофенолата мофетил). При проведении лечения, ориентируясь на данные литературы [3–6], больному была отменена ИСТ с целью уменьшения риска развития оппортунистических инфекций.

Несмотря на проводимую массивную противомикробную терапию, искусственную вентиляцию легких, больной умер от прогрессии дыхательной недостаточности и нозокомиальных инфекций.

Одной из особенностей течения COVID-19 у этой категории больных являлось отсутствие характерных признаков поражения легких при компьютерной томографии органов грудной клетки [7]. К июню 2020 г. было опубликовано наблюдение за больным после алло-ТГСК, у которого COVID-19 протекала с инвазивным аспергиллезом легких [8]. В дальнейшем исследователями из Франции были выявлены факторы риска развития COVID-19-ассоциированного инвазивного аспергиллеза легких у больных с глубоким иммунодефицитом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): развитие дыхательной недостаточности с потребностью в искусственной вентиляции легких [9].

К июлю 2020 г. появились данные о снижении активности трансплантационных центров [10]. В то же время первые многоцентровые исследования показали, что COVID-19 у онкогематологических больных протекает в более тяжелой форме по сравнению с больными солидными опухолями ($p < 0,0043$). Летальность была наибольшей среди больных острыми лейкозами, составив 41 % (относительный риск 2,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,15–4,57; $p = 0,023$) [11].

Первый многофакторный анализ, проведенный среди 536 гематологических больных, включал 31 больного, перенесшего алло-ТГСК. Он показал, что достоверно значимо худшая общая выживаемость (ОВ) определялась при наличии следующих факторов: пожилой возраст, отсутствие ремиссии гематологического заболевания, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), индолентная неходжкинская лимфома, агрессивное течение неходжкинской лимфомы, плазмоклеточные неоплазии, критическое или тяжелое течение COVID-19 при поступлении в стационар. Среди больных, перенесших алло-ТГСК, 11 (35 %) умерли, из них 4 находились на сроках до +6 месяцев после алло-ТГСК. При сравнении когорты гематологических больных, заболевших COVID-19, с общей популяцией больных COVID-19 в Италии смертность в исследуемой группе оказалась почти в 4 раза выше, при этом ОВ была хуже по сравнению с теми, кто не болел COVID-19 [12].

Данные проведенных исследований способствовали реорганизации процессов оказания медицинской помощи, особенно для кандидатов на алло-ТГСК. По данным российского многоцентрового проспективного исследования «CHRONOS19», 30-дневная общая летальность гематологических больных составила 16 % [13]. В исследование было включено 666 больных из 15 гематологических центров: медиана возраста — 56 лет (18–90). Смерть от осложнений, ассоциирован-

ных с COVID-19, констатирована у 82 больных. Среди всей группы 217 (33 %) больных перенесли COVID-19 в тяжелой форме. Среди осложнений преобладала пневмония — 425 (93 %), протекавшая с дыхательной недостаточностью у 252 (55 %) больных, полиорганная недостаточность — 56 (12 %), цитокиновый шторм — 52 (11 %), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — 47 (10 %), сепсис — 44 (10 %). В переводе в ОРИТ нуждались 145 (23 %) больных. Факторами риска неблагоприятного исхода были возраст > 60 лет, миелотоксический агранулоцитоз, зависимость от трансфузий компонентов крови, наличие сахарного диабета, ОРДС ($p < 0,05$).

Трансплантационным центром НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой была проанализирована группа больных, перенесших алло-ТГСК и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14]. Среди них 39 больных после алло-ТГСК имели положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19. Медиана времени между трансплантацией и заболеванием новой коронавирусной инфекцией составила 68 дней (от –1 до +2093 дня). ОВ в течение 100 дней у больных после ауто- и алло-ТГСК составила 79,5 %, летальность — 20,5 % ($n = 8$). Летальный исход 4 больных отмечен в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня), из них у 3 (37,5 %) больных на момент дебюта COVID-19 была глубокая панцитопения. Причиной летального исхода в 4 (50 %) случаях был COVID-19; у 2 (25 %) больных развились вторичные инфекционные осложнения, у 1 (12,5 %) — рецидив основного заболевания, у 1 (12,5 %) — геморрагические осложнения. Схожие данные были получены в многоцентровом ретроспективном исследовании из Бразилии. Среди 61 больного, перенесшего алло-ТГСК и 21 ауто-ТГСК, ОВ на день 40 после установления диагноза COVID-19 составила 69 %, а летальность от COVID-19 — 15 %. ОВ была значимо меньше у больных с критической формой течения COVID-19 ($p < 0,001$), у взрослых больных по сравнению с детьми ($p < 0,034$), при этом достоверно значимых различий между больными после ауто-ТГСК и алло-ТГСК не выявлено [15].

Для улучшения результатов лечения онкогематологических больных Европейской рабочей группой были приняты рекомендации по мерам профилактики COVID-19 [16], что подразумевало изоляцию больных с позитивным результатом теста на SARS-CoV-2, соблюдение социальной дистанции, гигиенических мероприятий. Одной из ключевых рекомендаций был тщательный мониторинг вирусологического статуса у медицинской команды, кандидатов алло-ТГСК и всех посетителей центра перед визитом. В целях минимизации визитов в трансплантационные центры

была расширена сфера использования телемедицинских консультаций. Перед поступлением в стационар была рекомендована 14-дневная изоляция в домашних условиях. В случае выявления позитивного результата на SARS-CoV-2 рекомендовалась изоляция и перенос начала кондиционирования до момента выздоровления. В качестве источника трансплантата предпочтение необходимо было отдавать замороженным периферическим гемопоэтическим стволовым клеткам. Принималась во внимание профилактика профессионального выгорания в виде регулярных коллегиальных брифингов ввиду стрессовой обстановки и переработки в условиях пандемии.

Цель настоящего исследования — проанализировать течение COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 87 больных, перенесших алло-ТГСК, заболевших COVID-19 в период с марта 2020 по январь 2022 г. Всем больным проведена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2021 г. Женщин — 51 (58 %), мужчин — 36 (42 %). Медиана возраста на момент развития COVID-19 составила 42 года (от 20 до 72 лет). В структуре диагнозов, по поводу которых была выполнена алло-ТГСК, преобладали острые лейкозы — 67 (77 %), из них (46 (53 %) — ОМЛ, 21 (24 %) — острые лимфобластные лейкозы, а также были больные миелодиспластическим синдромом — 8 (9,2 %), хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) — 5 (5,7 %), неходжкинской лимфомой — 3 (3,4 %) и другими заболеваниями — 4 (4,6 %). Алло-ТГСК была выполнена от родственных HLA-идентичных доноров 33 (38 %) больным, от неродственных HLA-идентичных — 24 (28 %), от гаплоидентичных — 19 (22 %) и от неродственных частично совместимых доноров — 11 (12 %) больным. Пониженный режим интенсивности предтрансплантационного кондиционирования проведен в 65 (75 %) случаях, миелоаблативный режим — в 22 (25 %). У 45 (52 %) больных в качестве источника трансплантата использовали периферические гемопоэтические стволовые клетки, у 42 (48 %) — костный мозг. TCRab/CD19 деплеция трансплантата выполнена 12 (13,8 %) больным.

Диагноз COVID-19 считали подтвержденным при наличии РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки. Оценку степени тяжести течения COVID-19 проводили в соответствии с рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции Национального института здоровья: выделяли бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение заболевания [17]. Больных с позитивным ПЦР-тестом, но без характерных

для COVID-19 симптомов относили к группе бессимптомного течения. Легкое течение характеризовалось типичными симптомами новой коронавирусной инфекции, но без одышки и диспноэ. К умеренной степени тяжести относили случаи с патологией нижних дыхательных путей и насыщением крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\geq 94\%$. Больных с $\text{SpO}_2 < 94\%$ или $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) < 300$ или одышкой с частотой дыхания > 30 в минуту или с площадью поражения легких более 50 % относили к случаям тяжелого течения. Критическое течение характеризовалось дыхательной недостаточностью, септическим шоком, и/или полиорганной недостаточностью.

С целью выявления факторов неблагоприятного исхода проводили однофакторный анализ в зависимости от статуса на 60-й день от момента заболевания COVID-19. На следующем этапе с целью выявления ассоциации тяжести течения заболевания с клиническими факторами в дебюте заболевания провели сравнение группы больных с бессимптомным, легким и умеренным течением заболевания с группой больных с тяжелым и критическим течением новой коронавирусной инфекции.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблицы сопряженности. Для оценки значимости применяли критерий Фишера. Порогом статистической значимости для принятия гипотез считали $p < 0,05$. С целью оценки общей выживаемости использовали метод Каплана — Майера, для оценки различий — log-rank-тест.

Результаты

Новой коронавирусной инфекцией спустя год после алло-ТГСК заболел 71 (82 %) больной, в течение года после алло-ТГСК — 16 (18 %) больных. На момент развития COVID-19 у 25 (28,7 %) больных была хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), требовавшая проведения системной терапии, у 2 (2,3 %) — острая РТПХ II–IV степени. К моменту развития COVID-19 21 (24 %) больной имел в анамнезе разрешившуюся хроническую РТПХ. У 41 (47 %) больных не было таких осложнений после алло-ТГСК. Системную ИСТ получали 39 (45 %) человек: 25 (28,7 %) больных — в рамках профилактики РТПХ, 14 (16 %) больным проводили системную терапию РТПХ глюкокортикостероидными гормонами. Профилактику рецидива после алло-ТГСК с применением ингибиторов тирозинкиназ или других таргетных препаратов проводили 14 (16 %) больным.

Среди больных, перенесших алло-ТГСК, бессимптомное течение COVID-19 зарегистрировано у 7 (8 %)

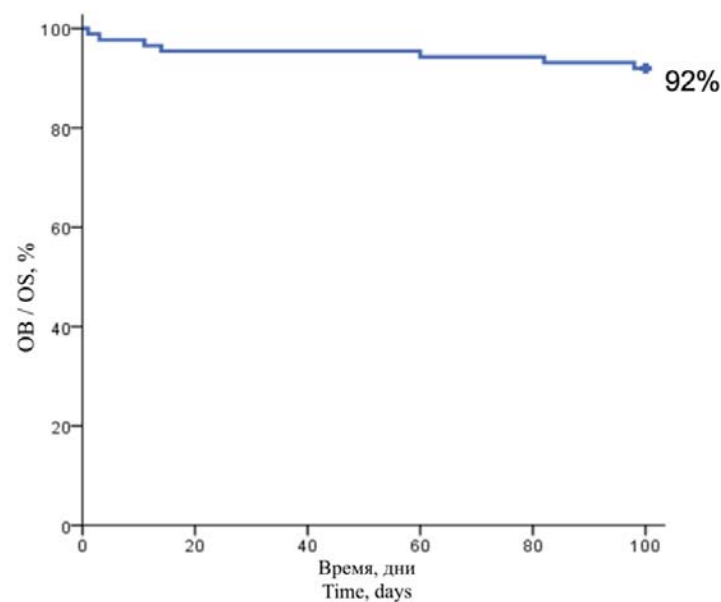


Рисунок 1. Общая выживаемость (ОВ) в течение 100 дней после заболевания COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК
Figure 1. 100 days overall survival (OS) within after COVID-19's onset in patients who underwent allo-HSCT

человек. В легкой форме заболевание протекало у 39 (44,8%) больных, заболевание средней степени тяжести отмечено у 23 (26,4%); тяжелое и критическое течение — у 18 (20,7%) больных, большинство больных с тяжелым и критическим течением COVID-19 заболело через 12 месяцев после алло-ТГСК, и только 1 больной с критической формой COVID-19 заболел на ранних сроках после алло-ТГСК. В госпитализации нуждались 27,6% больных.

ОВ в течение 100 дней после заболевания COVID-19 составила 92% (рис. 1). Всего за время наблюдения было 10 летальных исходов, среди них 5 больных умерли в ранние сроки после диагностики COVID-19 от вторичных инфекционных осложнений, а 5 больных умерли в более поздние сроки после перенесенного COVID-19 в связи с: развитием септического шока на фоне острой РТПХ с поражением кишечника ($n = 2$), резистентной к лечению двусторонней плевропневмонии ($n = 1$), анафилактического шока после укуса насекомого ($n = 1$), рефрактерного рецидива основного заболевания ($n = 1$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных в зависимости от исхода на 60-й день после развития COVID-19
Table 1. Comparative patient characterization according to outcome at day 60 after the development of COVID-19

Показатели Characteristics	Летальный исход на 60-й день после COVID-19 Lethal outcome on day 60 after COVID-19		p
	Да/Yes (n = 5) n (%)	Нет/No (n = 82) n (%)	
Пол/Gender			
Женский/Female	2 (40%)	49 (59,8%)	0,64
Мужской/Male	3 (60%)	33 (40,2%)	
Тип донора/Donor type			
Гаплоидентичный/Haploidentical	1 (20%)	18 (21,9%)	0,12
Родственный HLA-идентичный/Matched related	0	33 (40,2%)	
Неродственный частично совместимый/Mismatched unrelated	1 (20%)	10 (12,2%)	
Неродственный HLA-идентичный/Matched unrelated	3 (60%)	21 (25,6%)	
Кондиционирование/Conditioning			
Пониженной интенсивности/Reduced-intensity	4 (80%)	61 (74,4%)	1,0
Миелоаблативное/Myeloablative	1 (20%)	21 (25,6%)	
Источник трансплантата/Graft source			
Костный мозг/Bone marrow	1 (20%)	41 (50%)	0,36
Стволовые клетки крови/Peripheral blood stem cells	4 (80%)	41 (50%)	
TCR-αβ/CD19+ деплеция/TCR-αβ/CD19+ depletion	0	12 (14,6%)	1,0
Проведение ИСТ на момент COVID-19/IST at the COVID-19 onset			
ГКС/GCS	5 (100%)	28 (34,1%)	0,006
ЦСА/CSA	3 (60%)	12 (14,6%)	
ЦСА/CSA	2 (40%)	11 (13,4%)	
Другое*/Other	0	5 (6,1%)	
РТПХ на момент COVID-19/GvHD at the COVID-19 onset	2 (40%)	25 (30,5%)	0,64
Время от алло-ТГСК до заболевания/Time from allo-HSCT to COVID-19			
до 6 месяцев/< 6 month	1 (20%)	3 (3,7%)	0,12
6–12 месяцев/6–12 months	1 (20%)	11 (13,4%)	
более 12 месяцев/> 12 months	3 (60%)	68 (82,9%)	

Примечания: ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероидные гормоны, ЦСА — циклоспорин, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина». * Другие варианты ИСТ: руколитиниб, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез.
Notes: IST — immunosuppressive therapy, GCS — glucocorticosteroids, CSA — cyclosporine A, GvHD — graft versus host disease. * Other variants of IST: ruxolitinib, mycophenolate mofetil, extracorporeal photopheresis.

Таблица 2. Характеристика больных с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания
Table 2. COVID-19 patients' characteristics with depending on the severity

Показатель Parameter	Степень тяжести COVID-19 Severity of illness category		p
	Бессимптомная, легкая, умеренная Asymptomatic, mild, moderate (N = 69) n, %	Тяжелая, критическая Severe, critical (N = 18) n, %	
Пол/Gender			
Женский/Female	45 (65,2%)	6 (33,3%)	0,0177
Мужской/Male	24 (34,8%)	12 (66,7%)	
Тип донора/Donor type			
Гаплоидентичный/Haploidentical	17 (24,6%)	2 (11,1%)	0,36
Родственный HLA-идентичный/Matched related	27 (39,3%)	6 (33,3%)	
Неродственный частично совместимый Mismatched unrelated	7 (10,1%)	4 (22,2%)	
Неродственный HLA-идентичный/Matched unrelated	18 (26,1%)	6 (33,3%)	
Кондиционирование/Conditioning			
Пониженной интенсивности/Reduced-intensity	49 (71%)	16 (88,9%)	0,14
Миелоаблативное/Myeloablative	20 (30%)	2 (11,1%)	
Источник трансплантата/Graft source			
Костный мозг/Bone marrow	36 (52,2%)	6 (33,3%)	0,19
Стволовые клетки крови/Peripheral blood stem cells	33 (47,8%)	12 (66,4%)	
TCR-αβ/CD19+ деплеция/TCR-αβ/CD19+ depletion	12 (17,4%)	0	0,06
ИСТ на момент COVID-19/IST at the COVID-19 onset			
ГКС/GCS	8 (11,6%)	7 (38,9%)	0,002
ЦСА/CSA	8 (11,6%)	5 (27,8%)	
Другое*/Other*	4 (5,8%)	1 (5,6%)	
РТПХ на момент COVID-19/GvHD at the COVID-19 onset	19 (27,5%)	8 (44,4%)	0,25
Время от алло-ТГСК до заболевания Time from allo-HSCT to COVID-19			
до 6 месяцев/<6 month	1 (4,4%)	1 (5,7%)	1,00
6–12 месяцев/6–12 months	10 (14,4%)	2 (11,1%)	
более 12 месяцев/>12 months	56 (81,2%)	15 (83,3%)	

Примечания: ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероидные гормоны, ЦСА — циклоспорин, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина». * Другие варианты ИСТ: руколитиниб, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез.

Notes: IST — immunosuppressive therapy, GCS — glucocorticosteroids, CSA — cyclosporine A, GvHD — graft versus host disease. * Other variants of IST: ruxolitinib, mycophenolate mofetil, extracorporeal photopheresis.

По результатам однофакторного частотного анализа статуса на 60-й день от момента заболевания COVID-19 значимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания являлось применение ИСТ на момент диагностики COVID ($p = 0,0064$) (табл. 1). Все больные, умершие от COVID-19, получали ИСТ на момент диагностики COVID-19 в рамках профилактики ($n = 2$) или терапии РТПХ ($n = 3$). В группе выживших больных ИСТ получали 28 (34,1%) больных.

Проведен анализ ассоциации тяжести течения заболевания COVID-19 с клиническими факторами в дебюте заболевания, сравнили группу больных с бессимптомным, легким и умеренным течением заболевания с группой больных, у которых коронавирусная инфекция протекала в тяжелой и критической форме (табл. 2). У 12 (17,4%) больных из первой группы

алло-ТГСК была выполнена с использованием TCR-αβ/CD19+ деплеции трансплантата ($p = 0,06$), из которых было 5 (5,7%) мужчин. Мужской пол и применение ИСТ на момент диагностики COVID-19 были ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,01$).

ОВ среди больных, которые получали ИСТ для профилактики или лечения РТПХ, представлена на рисунке 2. ОВ в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции ухудшалась при тяжелом и критическом течении COVID-19 (рис. 3). При наличии РТПХ наблюдалась тенденция к ухудшению ОВ (рис. 4). ОВ среди больных с острой или хронической РТПХ на момент дебюта COVID-19 по сравнению с больными без РТПХ составила 75,4 и 92,1%, соответственно ($p = 0,061$).

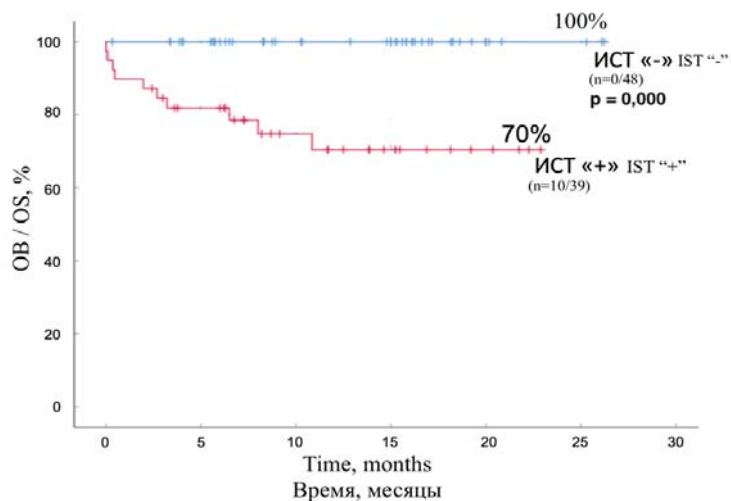


Рисунок 2. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от ИСТ: ИСТ «+» проводилась ИСТ; ИСТ «-» не проводилась ИСТ ($p = 0,0001$)

Figure 2. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 depending on IST: IST «+» received; IST «-» was not received ($p = 0.0001$)

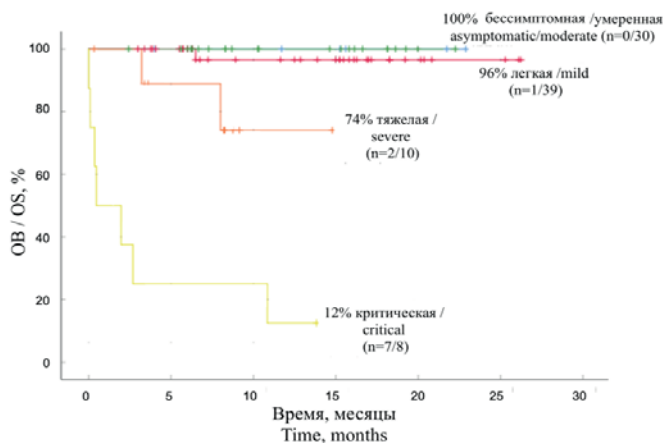


Рисунок 3. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Figure 3. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 diagnosis depending on the severity of the coronavirus infection

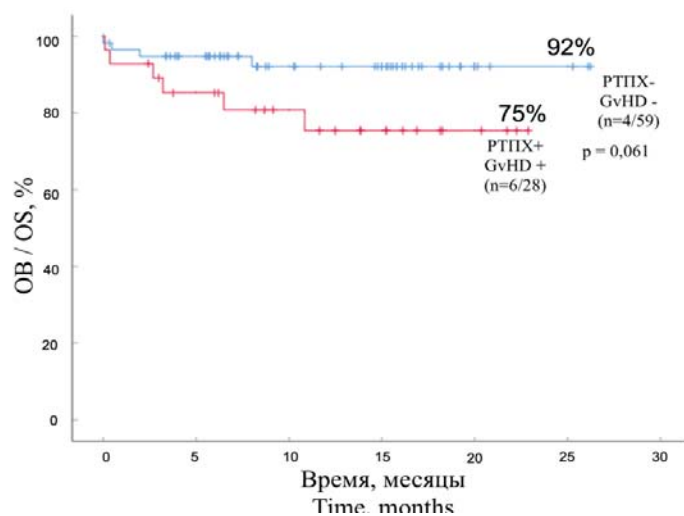


Рисунок 4. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от наличия РТПХ ($p = 0,061$)

Figure 4. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 diagnosis depending on the presence of GvHD ($p = 0.061$)

Проведен опрос о вакцинации больных, наблюдавшихся в условиях дневного стационара. Из всех опрошенных вакцинировали 16 больных: 13 человек вакцинировали от коронавирусной инфекции после перенесенной инфекции, 3 вакцинировали после алло-ТГСК и до развития COVID-19. У больных, вакцинированных до развития новой коронавирусной инфекции, был зарегистрирован COVID-19 легкой ($n = 2$) и средней ($n = 1$) степени тяжести. Для вакцинации использовали вакцины «Sputnik V» ($n = 9$), «Sputnik light» ($n = 4$), «Janssen COVID-19 vaccine» ($n = 1$), «КовиВак» ($n = 2$). Все больные перенесли вакцинацию удовлетворительно. 68 опрошенных не вакцинировались.

Обсуждение

В первой половине 2020 г. разные исследовательские группы опубликовали данные о крайне тяжелом течении COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК. В мае 2020 г. исследователями из Китая были представлены рекомендации по профилактике COVID-19 у больных на этапе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [18]. Основными превентивными мерами стали использование свежих периферических гемопоэтических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, развитие телемедицинских технологий, уменьшение частоты плановых посещений для наблюдения после алло-ТГСК в стационаре. Рабочей группой по трансплантации костного мозга в Бразилии при планировании алло-ТГСК был рекомендован тщательный контроль и мониторинг вирусологического статуса у кандидатов перед трансплантацией, а в случае выявления позитивного статуса — перенос начала кондиционирования до момента выздоровления [15]. В отличие от коллег из Китая, в этих рекомендациях более целесообразным подходом к трансплантации рассматривали криоконсервирование донорских гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, в протоколы проведения алло-ТГСК в условиях пандемии COVID-19 были внесены изменения в соответствии с новыми рекомендациями. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России также изменился алгоритм обследования и поиск донора перед алло-ТГСК. Выбирая между гаплоидентичным и неродственным донором, отдавали предпочтение родственному донору с целью соблюдения всех мер по самоизоляции и выполнения трансплантации в срок, а также в некоторых случаях вместо костного мозга заготавливали стволовые клетки крови. Реципиентам и их донорам рекомендовали перед госпитализацией соблюдать охранительный режим в течение 14 дней, вакцинировать членов семьи и реципиентов при отсутствии противопоказаний, исследовать на наличие РНК SARS-CoV-2. В случае положительного результата сроки госпитализации для проведения алло-ТГСК переносили до выздоровления больного и получения отрицательных результатов

на наличие РНК SARS-CoV-2. В случае бессимптомного или легкого течения COVID-19 и при низком риске рецидива основного заболевания интервал между первым ПЦР-негативным тестом после перенесенной новой коронавирусной инфекции и госпитализацией составлял 14 дней (с обязательным контрольным ПЦР-негативным тестом за день до госпитализации), а больным из группы высокого риска, в связи с ограничением запаса времени, достаточно было выполнить 2 теста с интервалом в 24 ч (при двух последовательных отрицательных результатах больного госпитализировали). Для больных, перенесших COVID-19 в средней, тяжелой и критической форме, предпочтительно было отложить сроки госпитализации на 3 месяца в связи с рисками неблагоприятного исхода на фоне проведения высокодозной химиотерапии, а также длительной персистенции вируса у некоторых из них. Были определены сроки госпитализации доноров при выявлении новой коронавирусной инфекции. В случае легкого течения возможная донация откладывалась на 28 дней, а в случае тяжелого — на 180 дней.

По данным литературы [19], летальность в общей популяции больных COVID-19 составляла 9–10%. Согласно результатам P. Ljungman и соавт. [20], которые анализировали летальность у больных, перенесших COVID-19 в течение первых 100 дней после алло-ТГСК, она оказалась существенно выше и составила 35,8%, в 74,4% случаев COVID-19 была необходима госпитализация. В настоящем исследовании ОВ в течение 100 дней после заболевания COVID-19 составила 92%, более половины больных перенесли заболевание в бессимптомной легкой форме, а госпитализация потребовалась только в 27% случаев.

В настоящем исследовании ИСТ оказалась достоверным фактором риска более тяжелого течения COVID-19 ($p < 0,002$) и неблагоприятного исхода ($p < 0,006$). Коронавирусная инфекция чаще протекала тяжелее у мужчин ($p = 0,01$). Это может быть обусловлено тем, что процедура деплеции TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ была выполнена в меньшем количестве среди мужчин. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ деплеция трансплантата была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после алло-ТГСК ($p = 0,06$). Это может происходить ввиду ограниченного репертуара Т-клеточных субпопуляций, отвечающих за реализацию иммунного ответа после проведенной деплеции, и отсутствия проводимой ИСТ [21, 22].

В связи с высоким риском развития вирусных инфекций с неблагоприятным исходом больным в посттрансплантационном периоде необходимо рассмотреть возможность вакцинации при отсутствии противопоказаний. В соответствии с международными рекомендациями [23], больные после алло-ТГСК должны рассматриваться как никогда ранее не вакцинированные, поэтому после алло-ТГСК рекомендуется ре-

вакцинация. Для иммунокомпрометированных больных живые аттенуированные вакцины или вакцины, содержащие вирусные векторы, способные к репликации, противопоказаны. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети [24], Американского [25] и Европейского общества трансплантации и клеточной терапии [26] целесообразно подождать от 3 до 6 мес. после алло-ТГСК для вакцинации от COVID-19. Вакцинация в раннем посттрансплантационном периоде (<3 месяцев) рекомендована лишь в случае отсутствия контроля над передачей инфекции в популяции в целом; в остальных случаях следует рассмотреть вакцинацию спустя 6 мес. после алло-ТГСК [26]. Исключением и поводом для переноса вакцинации являются следующие факторы: терапия моноклональными антителами к анти-CD20 (ритуксимаб и обинотузумаб), анти-CD19 (блинатумомаб) и анти-CD22 (инотузумаб), курсы с антитимоцитарным глобулином или алемтузумабом, а также терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором в течение последних 6 месяцев, тяжелая, неконтролируемая РТПХ III–IV степени, а также возраст младше 5 лет.

Первой зарегистрированной вакциной в России стала вакцина от НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В III фазе исследования вакцины «Sputnik V» эффективность среди 21 977 взрослых испытуемых составила 91,6% [27]. В России зарегистрированы следующие вакцины: «Гам-КОВИД-Вак», «Гам-КОВИД-Вак-Лео», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «КовиВак»; в мире одобрено применение следующих вакцин: «Pfizer/BioNTech», «Moderna», «Oxford-AstraZeneca», «Janssen COVID-19 Vaccine» [28].

Популяция реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток отличается от общей популяции онкогематологических больных, так как следствием алло-ТГСК является замена иммунной и кроветворной системы реципиента на донорскую. В многоцентровое проспективное исследование испанской группы были включены 311 больных после алло-ТГСК [29]. Все больные получили полную вакцинацию любой доступной вакциной, 93% находились на сроке более 1 года после алло-ТГСК. Ответ в виде образования антител был зарегистрирован у 78% больных. С помощью многофакторного анализа показано, что лимфопения ($p = 0,003$), активная РТПХ ($p = 0,04$), вакцинация в первый год после алло-ТГСК ($p = 0,04$) были достоверно ассоциированы с низким антительным ответом на вакцинацию. Описаны единичные случаи, когда после вакцинации больных с РТПХ отмечалось ухудшение течения или рецидив РТПХ [30–32].

В рекомендациях рабочей группы по трансплантации костного мозга в Европе [16] предпочтение отдается вакцинам на основе мРНК. Сочетание с другими вакцинами не рекомендовано, допускается одновре-

менная вакцинация от гриппа стандартной инактивированной прививкой. Рекомендуются интервал между вакцинацией от COVID-19 и другими вакцинами: 7 дней до или 7 дней после вакцинации. Даже больным, получившим обе дозы вакцин от COVID-19, было рекомендовано носить маски и соблюдать социальную дистанцию. Таким образом, вакцинация не являлась заменой санитарно-гигиенических мер по профилактике инфекционных заболеваний. Вакцинация рекомендована членам семьи больного.

Заболевшим инфекцией SARS-CoV-2 после алло-ТГСК не противопоказана терапия моноклональными антителами или плазмой, выздоровевших от COVID-19. Доноры ГСК, получившие вакцину на основе мРНК, не ограничиваются в сроках мобилизации и сбора ГСК, в то время как при использовании других видов вакцин целесообразно начало стимуляции и сбора не ранее чем через 3–7 дней после вакцинации. В настоящем исследовании было заре-

гистрировано 3 больных, вакцинированных до развития новой коронавирусной инфекции. В двух случаях COVID-19 протекал в легкой форме. Небольшая выборка не позволяет делать выводы о влиянии вакцинации на тяжесть COVID-19, развившемся после вакцинации.

Таким образом, ОВ была сопоставима в общей группе больных после алло-ТГСК по сравнению со здоровыми лицами, перенесшими COVID-19. Это может быть обусловлено достаточной степенью реконструкции иммунной системы, а также небольшим объемом исследуемой группы. Факторами, повышавшими риск неблагоприятного исхода, оказались проведение ИСТ и мужской пол. Опрошенные больные перенесли вакцинацию удовлетворительно. Больным после алло-ТГСК следует избегать факторов, приводящих к инфицированию SARS-CoV-2, а также при отсутствии противопоказаний рассмотреть возможность ранней вакцинации спустя 6 месяцев после алло-ТГСК.

Литература

1. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Huang J., Lin H., Wu Y., et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020; 20(7): 1879–81. DOI: 10.1111/AJT.15896.
3. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000; 47(2–3): 119–25. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
4. McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *Am J Med Sci*. 2002; 323(4): 194–6. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00005.
5. Knight S.R., Morris P.J. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 2008; 85(12): 1675–85. DOI: 10.1097/TP.0B013E3181744199.
6. Spratt J.S., Hoag M.G. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg*. 1966; 164(5): 775–84. DOI: 10.1097/00000658-196611000-00001.
7. Onaka T., Iwai F., Kato-Ogura A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection after allogeneic stem cell transplantation. *Clin case reports*. 2020; 8(9): 1791–2. DOI: 10.1002/CCR3.2984.
8. Oltolini C., Guidetti A., Ripa M., et al. Coronavirus Disease 2019 in Recipient of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Life-threatening Features Within the Early Post-engraftment Phase. *HemaSphere*. 2020; 4(4): 4. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000448.
9. Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(5): 790.e1–e5. DOI: 10.1016/J.CMI.2020.12.005.
10. Doná D., Torres Canizales J., Benetti E., et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clin Transplant*. 2020; 34(10). e14063 DOI: 10.1111/CTR.14063.
11. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T., et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.

References

1. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Huang J., Lin H., Wu Y., et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020; 20(7): 1879–81. DOI: 10.1111/AJT.15896.
3. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000; 47(2–3): 119–25. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
4. McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *Am J Med Sci*. 2002; 323(4): 194–6. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00005.
5. Knight S.R., Morris P.J. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 2008; 85(12): 1675–85. DOI: 10.1097/TP.0B013E3181744199.
6. Spratt J.S., Hoag M.G. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg*. 1966; 164(5): 775–84. DOI: 10.1097/00000658-196611000-00001.
7. Onaka T., Iwai F., Kato-Ogura A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection after allogeneic stem cell transplantation. *Clin case reports*. 2020; 8(9): 1791–2. DOI: 10.1002/CCR3.2984.
8. Oltolini C., Guidetti A., Ripa M., et al. Coronavirus Disease 2019 in Recipient of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Life-threatening Features Within the Early Post-engraftment Phase. *HemaSphere*. 2020; 4(4): 4. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000448.
9. Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(5): 790.e1–e5. DOI: 10.1016/J.CMI.2020.12.005.
10. Doná D., Torres Canizales J., Benetti E., et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clin Transplant*. 2020; 34(10). e14063 DOI: 10.1111/CTR.14063.
11. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T., et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.

12. Passamonti F., Salvini M., Grossi P.A., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Artic Lancet Haematol.* 2020; 7: 737–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
13. Gavrilina O.A., Zakurdaeva K.A., Vasileva A.N., et al. Final Results of CHRONOS19 Observational Study in Patients with Hematologic Disease and COVID-19 in Russia. *Blood.* 2021; 138(Supplement 1): 4994. DOI: 10.1182/BLOOD-2021-152735.
14. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A., et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience. *Cell Ther Transplant.* 2021; 10(3-4): 30-37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-30-37.
15. Daudt L.E., Corso M.C.M., Kerbaux M.N., et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant* 2022; 57(3): 453–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01561-x.
16. Ljungman P., Mikulska M., de la Camara R., et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(11): 2071. DOI: 10.1038/S41409-020-0919-0.
17. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [31.03.2022].
18. Xu Z., Huang X. COVID-19 & Allogeneic Transplant: Activity and Preventive Measures for Best Outcomes in China. *Adv cell gene Ther.* 2020; 3(4): e94. DOI: 10.1002/ACG2.94.
19. Ayoub H.H., Mumtaz G.R., Seedat S., et al. Estimates of global SARS-CoV-2 infection exposure, infection morbidity, and infection mortality rates in 2020. *Glob Epidemiol.* 2021; 3: 100068. DOI: 10.1016/j.gloepi.2021.100068.
20. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021; 35(10): 2885–94. DOI: 10.1038/S41375-021-01302-5.
21. Schmidt-Hieber M., Schwarck S., Stroux A., et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010; 91(5): 877–85. DOI: 10.1007/S12185-010-0597-6.
22. Попова Н. Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2020.
23. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
24. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>. 02.03.2022.
25. Khawaja F., Chemaly R.F., Dadwal S., et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T cell recipients. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
26. COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID %20vaccines %20version %208.3 %20-%202022-01-03.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%208.3%20-%202022-01-03.pdf)
27. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V., Shcheblyakov D. V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
12. Passamonti F., Salvini M., Grossi P.A., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Artic Lancet Haematol.* 2020; 7: 737–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
13. Gavrilina O.A., Zakurdaeva K.A., Vasileva A.N., et al. Final Results of CHRONOS19 Observational Study in Patients with Hematologic Disease and COVID-19 in Russia. *Blood.* 2021; 138(Supplement 1): 4994. DOI: 10.1182/BLOOD-2021-152735.
14. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A., et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience. *Cell Ther Transplant.* 2021; 10(3-4): 30-37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-30-37.
15. Daudt L.E., Corso M.C.M., Kerbaux M.N., et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant* 2022; 57(3): 453–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01561-x.
16. Ljungman P., Mikulska M., de la Camara R., et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(11): 2071. DOI: 10.1038/S41409-020-0919-0.
17. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [31.03.2022].
18. Xu Z., Huang X. COVID-19 & Allogeneic Transplant: Activity and Preventive Measures for Best Outcomes in China. *Adv cell gene Ther.* 2020; 3(4): e94. DOI: 10.1002/ACG2.94.
19. Ayoub H.H., Mumtaz G.R., Seedat S., et al. Estimates of global SARS-CoV-2 infection exposure, infection morbidity, and infection mortality rates in 2020. *Glob Epidemiol.* 2021; 3: 100068. DOI: 10.1016/j.gloepi.2021.100068.
20. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021; 35(10): 2885–94. DOI: 10.1038/S41375-021-01302-5.
21. Schmidt-Hieber M., Schwarck S., Stroux A., et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010; 91(5): 877–85. DOI: 10.1007/S12185-010-0597-6.
22. Popova N. Reconstitution of memory T-cell subpopulations in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. PhD Thesis. Moscow, 2020. (In Russian).
23. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
24. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>. 02.03.2022.
25. Khawaja F., Chemaly R.F., Dadwal S., et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T cell recipients. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>.
26. COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID %20vaccines %20version %208.3 %20-%202022-01-03.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%208.3%20-%202022-01-03.pdf)
27. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V., Shcheblyakov D. V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

28. Гаврилина О.А., Васильева А.Н. Вакцинация от COVID-19 гематологических больных: обзор клинических рекомендаций. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3): 458–70. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470.
29. Piñana J.L., López-Corral L., Martino R., et al. SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. Am J Hematol. 2022; 97(1): 30–42. DOI: 10.1002/AJH.26385.
30. Ali H., Ngo D., Aribi A., et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Transplant Cell Ther. 2021; 27(11): 938.e1–e6. DOI: 10.1016/J.JTCT.2021.07.008.
31. Bergman P., Blennow O., Hansson L., et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021; 74:103705. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2021.103705.
32. Shah G.L., DeWolf S., Lee Y.J., et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. J Clin Invest. 2020; 130(12): 6656. DOI: 10.1172/JCI141777.

Информация об авторах

Миронова Дарья Александровна*, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mrnvdaria@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>

Васильева Вера Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

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

28. Gavrilina O.A., Vasileva A.N. Vaccination against COVID-19 for hematologic patients: A review of clinical guidelines. Gematologiya I Transfusiologiya. 2021; 66(3): 458–70. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470.
29. Piñana J.L., López-Corral L., Martino R., et al. SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. Am J Hematol. 2022; 97(1): 30–42. DOI: 10.1002/AJH.26385.
30. Ali H., Ngo D., Aribi A., et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Transplant Cell Ther. 2021; 27(11): 938.e1–e6. DOI: 10.1016/J.JTCT.2021.07.008.
31. Bergman P., Blennow O., Hansson L., et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021; 74:103705. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2021.103705.
32. Shah G.L., DeWolf S., Lee Y.J., et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. J Clin Invest. 2020; 130(12): 6656. DOI: 10.1172/JCI141777.

Information about the authors

Daria A. Mironova*, hematologist of Department of Hemoblastosis Chemotherapy and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mrnvdaria@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), head of the Day Hospital of Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, hematologist, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Mikhail Yu. Drokov, Cand. Sci. (Med.), head of hemoblastosis chemotherapy, hematopoietic depression and bone marrow transplantation research sector, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

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

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 22.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), head of Department of Hemoblastosis Chemotherapy and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

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

*** Corresponding author**

Received 22 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Дудина И.А.^{1,*}, Кольцова Е.М.^{1,2,3}, Нигматуллина И.Е.¹, Ахмадиярова Я.С.¹, Косташ О.В.¹, Чанкина А.А.¹, Строяковский Д.Л.¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», 143515, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 117198, Москва, Россия

³ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», 109029, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — тяжелое и частое осложнение у больных злокачественными новообразованиями. Современные шкалы обладают низкой чувствительностью и специфичностью для диагностики ВТЭО у данной категории больных, что делает актуальным поиск эффективных методов диагностики и предупреждения ВТЭО.

Цель: оценить эффективность теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. В промежуточный анализ включены 269 больных солидными злокачественными новообразованиями. Медиана наблюдения — 4,3 месяца. Анализ крови на тромбодинамику проводили на анализаторе тромбодинамики (ООО «Гемакор», Россия).

Результаты. Состояние системы гемостаза характеризовалось наличием выраженной гиперкоагуляции у 90 % больных: параметр V (скорость роста сгустка) > 29 мкм/мин у 90 % больных. После начала противоопухолевого лечения наблюдалось уменьшение выраженности гиперкоагуляции: медианное значение V на 1 курсе химиотерапии составило 59,9 мкм/мин, медианное значение V через 3 мес. после начала химиотерапии — 56,2 мкм/мин ($p < 0,05$). При медиане наблюдения 4,3 мес. гиперкоагуляция привела к возникновению ВТЭО у 14 % больных. Баллы, рассчитанные по шкале Khorana, не являлись достоверными предикторами ВТЭО. ROC-анализ данных тромбодинамики показал, что значение параметра V, превышающее 40,7 мкм/мин, являлось достоверным предиктором тромботического события с чувствительностью 60 % и специфичностью 78 %. Относительный риск тромбоза, рассчитанный с применением данного порогового значения, был в 2,7 раза выше, чем у больных со значением параметра V ниже 40,7 мкм/мин (95 % доверительный интервал 1,6–4,7; $p < 0,001$).

Заключение. Тромбодинамика — перспективный метод предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями. Метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью по сравнению со шкалой Khorana. Использование тромбодинамики позволило выделить группу больных с высоким риском ВТЭО и нуждавшихся в назначении профилактической антикоагулянтной терапии, но имевших невысокий балл по шкале Khorana.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, рак, тромбодинамика, шкала Khorana

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке гранта, предоставленного из бюджета Правительства г. Москвы 2412-11/22.

Для цитирования: Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е., Ахмадиярова Я.С., Косташ О.В., Чанкина А.А., Строяковский Д.Л. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):20–31. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31>

USING A THROMBODYNAMICS TEST FOR DIAGNOSTICS OF HYPERCOAGULATION AND PREDICTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

Dudina I.A.^{1,*}, Koltsova E.M.^{1,2,3}, Nigmatullina I.E.¹, Akhmediyarova Ya.S.¹, Kostash O.V.¹, Chankina A.A.¹, Stroyakovskiy D.L.¹

¹ Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, 143515, Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

³ Institution of Science Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, 109029, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Venous thromboembolism complications (VTE) are prevalent severe complications observed in patients with malignant tumors. The low sensitivity and specificity of modern scores in diagnosing VTE in these patients underscores the need to search for more effective methods of VTE diagnosis and prediction.

Aim: to assess the efficiency of the thrombodynamics test in diagnosing hypercoagulation and prevention of VTE in patients with malignant tumors.

Materials and methods. The interim analysis included 269 patients with solid malignant tumors. The observation median value was 4.3 months. Blood tests for thrombodynamics were conducted using a thrombodynamics analyzer (HemaCore, Russia).

Results. The state of hemostatic system of this group of patients was characterized by the presence of pronounced hypercoagulation in 90 % of patients: parameter V (blood clot growth rate) $> 29 \mu\text{m}/\text{min}$ in 90 % of patients. Once the antineoplastic therapy was initiated, hypercoagulation tended to decrease: median value V at the first chemotherapy course was $59.9 \mu\text{m}/\text{min}$, while median value V 3 months into chemotherapy was $56.2 \mu\text{m}/\text{min}$ ($p < 0.05$). With an observation median value of 4.3 months, hypercoagulation resulted in VTE complications in 14 % of patients. The Khorana score points were not reliable VTE predictors. ROC analysis of the thrombodynamics data showed that the parameter value of V higher than $40.7 \mu\text{m}/\text{min}$ was an accurate predictor of a thromboembolic event with sensitivity of 60 % and specificity of 78 %. A relative risk of thrombosis calculated using this cut-off value was 2.7 (95 % confidence interval 1.6–4.7; $p < 0.001$).

Conclusion. Thrombodynamics is a promising method for predicting VTE complications in patients with malignant tumors. This method has exhibited higher sensitivity and nearly comparable specificity when contrasted with the Khorana score. Using this test in clinical practice facilitates the identification of a group of patients who have a high risk of VTE complications and are in need of a preventive anticoagulant therapy while their Khorana score points are not elevated.

Keywords: thromboembolism complications, cancer, thrombodynamics, Khorana score

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

Financial disclosure: the work was carried out with the financial support of a grant provided from the budget of the Moscow City Government 2412-11/22.

For citation: Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E., Akhmediyarova Ya.S., Kostash O.V., Chankina A.A., Stroyakovskiy D.L. Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024;69(1):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31>

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — тяжелое и частое осложнение у больных злокачественными новообразованиями. Наиболее частыми тромбоэмболическими событиями у данной группы больных являются тромбоз глубоких вен

(ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Их частота варьирует от 6 до 10% и значительно увеличивается при некоторых типах опухолей [1]. Например, при раке поджелудочной железы частота ВТЭО выше, чем при других злокачественных новообразованиях,

и может достигать 36% [2, 3]. Среди больных злокачественными новообразованиями ВТЭО — вторая по значимости причина смертности [4].

Стратификация риска ВТЭО позволяет выделить группу больных, относящихся к высокому риску развития ВТЭО, которым показано назначение антикоагулянтной терапии с целью профилактики. Наиболее известной и часто используемой является шкала Khorana [5], которая с 2008 г. стала стандартом стратификации риска ВТЭО у больных, получающих химиотерапию. Шкала Khorana представлена в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [6, 7]. По данным A.J. Munoz Martin и соавт. [8], чувствительность шкалы Khorana составляет 22%, специфичность — 82%. В метаанализе F.I. Mulder и соавт. [9] оценили эффективность шкалы Khorana для прогноза развития ВТЭО в течение первых 6 мес. с момента установки диагноза онкологического заболевания. Частота ВТЭО составила 5,0% (95% доверительный интервал (ДИ): 3,9–6,5) для группы больных с низким риском по шкале Khorana (0 баллов), 6,6% (95% ДИ: 5,6–7,7) — для группы среднего риска по шкале Khorana (1 или 2 балла), 11,0% (95% ДИ: 8,8–13,8) — для группы высокого риска по шкале Khorana (3 балла или выше). Только 23,4% (95% ДИ: 18,4–29,4) больных с ВТЭО были отнесены в группе высокого риска и нуждались в тромбопрофилактике [9]. По этой причине большинство онкологических больных с ВТЭО окажутся за пределами группы высокого риска по шкале Khorana. Шкала Khorana предназначена преимущественно для стратификации по группам риска ВТЭО амбулаторных больных, что ограничивает ее применение для больных, получающих противоопухолевое лечение в условиях стационара.

В настоящее время изучаются и другие методы стратификации риска ВТЭО. Долгое время в качестве факторов стратификации рассматривались различные клинические характеристики (возраст, локализация опухоли, индекс массы тела, ECOG-статус, хирургическое вмешательство, режим лекарственной терапии, сроки госпитализации, сопутствующая патология и др.) и отдельные лабораторные параметры (количество лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина, D-димера и др.) [1]. Однако гемостаз у онкологических больных нельзя в полной мере оценить по данным показателям, т.к. учесть их все и оценить вклад каждого фактора риска в развитие ВТЭО невозможно. Состояние гиперкоагуляции — это повышенная склонность крови к тромбообразованию, которое повышает риск ВТЭО [10–12]. Поэтому ранняя лабораторная диагностика состояния гиперкоагуляции может быть перспективным подходом в стратификации больных по рискам ВТЭО. Как же можно диагностировать данное состояние?

Все лабораторные методы оценки системы гемостаза можно разделить на 2 группы: «локальные» тесты,

результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции свертывания, и глобальные тесты (тромбоэластография, тест генерации тромбина и тромбодинамика). Локальные тесты обладают высокой чувствительностью при диагностике нарушений факторов/путей/отдельных этапов свертывания, но не отражают работу системы гемостаза в целом. Глобальные тесты оценивают комплексный потенциал свертывающей системы к образованию сгустка. Отличие тромбодинамики от других глобальных тестов в том, что в пробирке свертывание активируется на поверхности, несущей тканевый фактор, и идет вглубь объема плазмы уже без прямого контакта с ним благодаря свойствам самого плазменного каскада свертывания [13]. Таким образом, при исследовании тромбодинамики образование тромба в кювете максимально приближено к образованию тромба в сосуде [14]. Этот метод прост в технологии исследования, в интерпретации результатов, доступен и имеет невысокую стоимость. Показано, что тромбодинамика позволяет регистрировать все виды проявлений гиперкоагуляции плазмы: ускорение роста основного сгустка, образование спонтанных тромбов и их различных сочетаний, что позволяет эффективно выявлять онкологических больных, у которых высок риск ВТЭО, а также использовать его для контроля эффективности/безопасности терапии различными антикоагулянтами [15–17].

Цель оценить эффективность теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

Данное проспективное наблюдательное исследование проводилось в 2021 г. на базе отделения химиотерапии ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ». В исследование включены 269 больных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями включения в исследование являлись:

- гистологически подтвержденный рак легкого, желудочно-кишечного тракта, пищевода, поджелудочной железы, молочной железы, яичников, матки, шейки матки, злокачественные новообразования мочеполовой системы, саркомы IV стадии или прогрессирующие после радикального первичного лечения;
- планируемое проведение I линии противоопухолевой лекарственной терапии (допускалось ранее проведение адъювантной или неoadъювантной противоопухолевой терапии по поводу местно-распространенного заболевания);
- ожидаемая продолжительность химиотерапии и ожидаемая продолжительность жизни — не менее 6 месяцев;
- общее состояние больного по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2 балла [18];

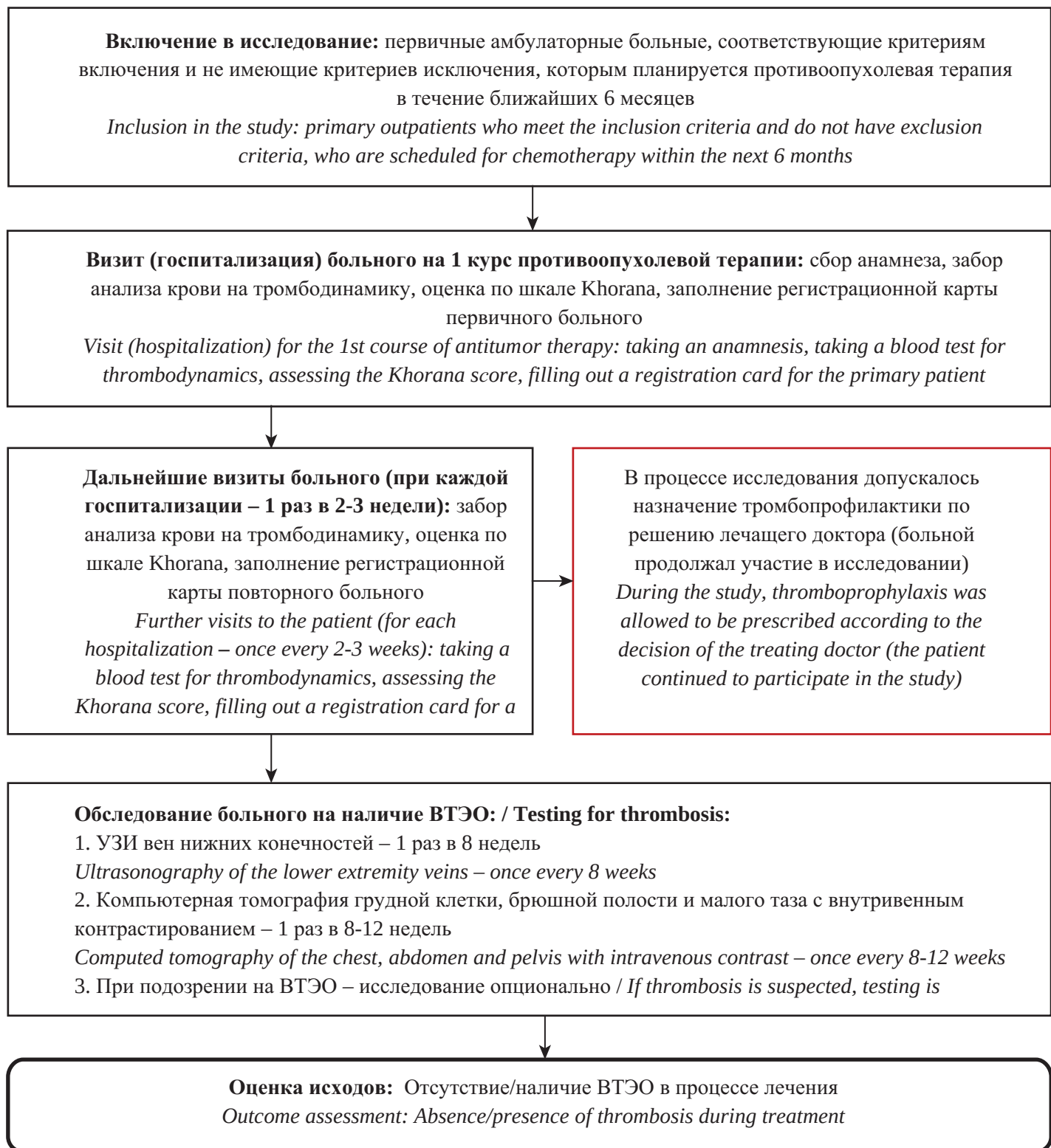


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

- инструментально подтвержденное отсутствие ВТЭО на момент включения в исследование: минимум за 1 мес. до включения в исследование выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей;

- больной не должен был получать терапию любыми антикоагулянтами (допускался прием антиагрегантов);
- балл по шкале Khorana 0, 1 или 2 [5];
- полученное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

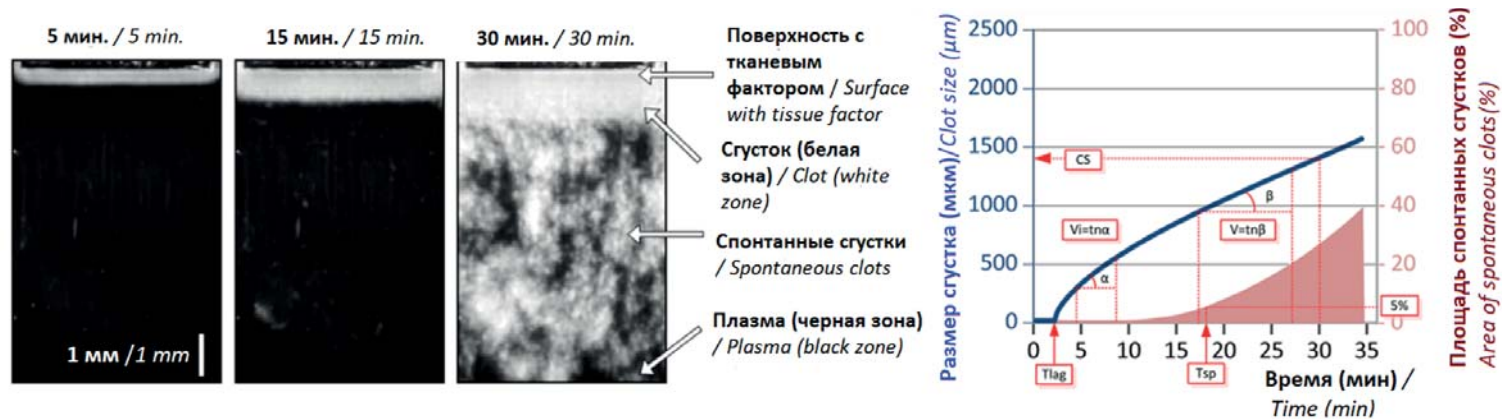


Рисунок 2. Принцип работы теста тромбодинамики: А — фотографии растущего сгустка. Поверхность с тканевым фактором изображена сверху; Б — график зависимости размера сгустка от времени и принцип расчета параметров

Figure 2. The operating principle of the thrombodynamic test: A — photographs of a growing clot. The fabric factor surface is shown at the top; B — graph of the dependence of the clot size on time and the principle of calculating the parameters

- наличие сопутствующей патологии, требующей назначения антикоагулянтов;
- отсутствие адекватного венозного доступа для забора анализа крови на тромбодинамику;
- беременность или период лактации;
- наличие ВТЭО;
- возраст младше 18 лет.

Первый анализ тромбодинамики назначали до начала противоопухолевой терапии, прочие анализы выполняли во время проведения противоопухолевой терапии (совместно с плановыми анализами крови перед назначением очередного курса противоопухолевой терапии).

В целях сбора необходимой информации участниками исследования разработаны: индивидуальная регистрационная карта первичного больного, индивидуальная регистрационная карта клинической информации при повторном посещении, индивидуальная регистрационная карта по результатам инструментального исследования, индивидуальная регистрационная карта выхода из исследования. Регистрационные карты, помимо анамнеза заболевания и истории лечения, также включали информацию по факторам риска развития ВТЭО. Заполнение карты, оценку факторов риска проводили при каждом визите больного, т.к. во время проведения противоопухолевого лечения и течения заболевания лабораторные и клинические параметры изменялись. Если при изменении лабораторных и клинических параметров в процессе участия в исследовании лечащий врач относил больного к группе высокого риска ВТЭО (балл по шкале Khorana [9] 3 и выше или другие факторы по усмотрению лечащего врача), то профилактическую терапию антикоагулянтами назначали, но больной продолжал участие в исследовании.

Анализ крови методом тромбодинамики проводили на анализаторе тромбодинамики (ООО «Гемакор», Россия). Свертывание проходило в тонкой прозрачной кювете без перемешивания. В качестве активато-

ра использовали рекомбинантный тканевый фактор, иммобилизованный на поверхности пластины. На основании фотографий светорассеяния от растущего фибринового сгустка строили график зависимости размера сгустка от времени и определяли параметры теста (рис. 2): Tlag (мин), лаг-тайм — время от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка, параметр характеризует начальную фазу формирования сгустка, Vi (мкм/мин), начальная скорость роста сгустка — характеризует фазу инициации свертывания, V (мкм/мин), скорость роста сгустка — характеризует распространение свертывания, параметр D — плотность сгустка (усл. ед), Tsp (мин) — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы — в норме отсутствуют. Значения представлены в % анализов тромбодинамики, в которых наблюдалось спонтанное сгусткообразование от общего количества анализов тромбодинамики. Принцип работы теста тромбодинамика представлен на рисунке 2 [17].

Статистический анализ. Для статистического анализа использовали U-критерий Манна — Уитни (несвязанные выборки), ранговый критерий Вилкоксона (связанные выборки). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «Origin Pro 2018» (OriginLab Corp., Нортгемптон, Массачусетс, США) и «MedCalc» (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для оценки чувствительности результатов теста тромбодинамика к клиническим исходам использовали ROC-анализ. В качестве клинического исхода были выбраны тромботические события. Для расчета площади под кривой (AUC) и порогового значения использовали стандартную биномиальную точную статистику. После получения чувствительности и специфичности, а также порогового значения для параметров тромбодинамики или шкалы Khorana [9] рассчитывали относительный риск тромбоза.

Результаты

В исследование включены 269 больных, 13 из них исключены до момента первого забора крови в связи с несоответствием критериям включения или соответствием критериям исключения при дообследовании. Таким образом, в промежуточный анализ были включены 256 больных. Первичная клиническая информация на момент анализа была доступна для 242 больных (табл. 1).

Медиана количества точек исследования (заборов крови для теста тромбодинамики на одного боль-

ного) — 6 (минимально — 1 точка, максимально — 38 точек), медиана наблюдения за больными составила 4,3 мес. На рисунке 3 представлены основные параметры тромбодинамики 242 больных, включенных в анализ. Параметр Tlag, характеризующий стартовую фазу роста сгустка, находился в пределах референсных значений у большинства больных (рис. 3 А), в то время как значения скоростных параметров Vi и V были сдвинуты в сторону гиперкоагуляции у 80–90 % больных (рис. 3 Б, В). Выраженность

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование (n = 242)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n = 242)

Характеристики Characteristics	Количество больных Number of patients	%
Локализация опухоли/Tumor localization		
Рак легкого/Lung cancer	25	10,3
Рак ЖКТ/Gastrointestinal cancer	146	60,3
Рак поджелудочной железы/Pancreas cancer	25	10,4
Рак мочеполовой системы/Genitourinary cancer	1	0,4
Рак женской половой системы/Cancer of the female reproductive system	30	12,4
Рак молочной железы/Breast cancer	6	2,5
Саркомы/Sarcomas	9	3,7
Объем болезни/Volume of disease		
Метастазы менее чем в 3 сайтах/Metastasis in less than 3 sites	125	51,7
Метастазы, более чем в 3 сайтах/Metastasis, more than 3 sites	117	48,3
Сроки выявления метастатической болезни/Timing of metastatic disease detection		
Первично метастатическое заболевание/Primary metastatic disease	195	80,6
Прогрессия/Progression	47	19,4
Балл по шкале Khorana/Khorana score		
0 баллов/0 points	68	28,1
1–2 балла/1–2 points	174	71,9
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе*/History of thromboembolic complications		
Ишемический инсульт или инфаркт/Ischemic stroke or heart attack	18	7,5
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей/Deep vein thrombosis of the lower extremities	4	1,6
ТЭЛА/Pulmonary embolism	1	0,4
Другие тромбозы/Other thrombosis	3	1,2
Тромбозы отсутствовали/No thrombosis	216	89,3
Риск кровотечений/Risk of bleeding		
Есть, связанный с основным заболеванием/Present, associated with cancer	39	16,1
Есть, не связанный с основным заболеванием/Present, not associated with cancer	4	1,7
Отсутствует/Absent	199	82,2
Баллы по шкале ECOG/ECOG scores		
0	49	20,2
1	137	56,7
2	56	23,1
Химиотерапия 1 линии с бевацизумабом/First line chemotherapy with bevacizumab		
Да/Yes	76	31,4
Нет/No	166	68,6
Другие характеристики/Other characteristics		
Индекс массы тела более 35/Body mass index over 35	10	4,1
Медиана возраста/Median age	61 год (25–85)	-

Примечание: * полностью разрешились на момент включения в исследование, больной на момент включения не принимал антикоагулянты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note: * completely resolved at the time of inclusion in the study; the patient did not receive anticoagulants at the time of inclusion.

гиперкоагуляции, оцененная по параметрам V_i и V , статистически значимо уменьшалась в тестах, выполненных через 3 мес. от начала химиотерапии, по сравнению с аналогичными параметрами до начала химиотерапии (медианное значение V до начала терапии 59,9 мкм/мин, медианное значение V через 3 мес. после начала терапии 56,2 мкм/мин, $p < 0,05$). Образованием спонтанных сгустков сопровождалось 36–61 % случаев наблюдаемой гиперкоагуляции (рис. 3 Д). Причем

наибольший процент спонтанных сгустков наблюдался до начала противоопухолевой терапии. Значимых различий в параметре D (плотность сгустка) не выявлено (рис. 3 Г).

Тромботические осложнения были зарегистрированы у 35 (14,5 %) из 242 больных. Из них 16 случаев ТГВ нижних конечностей, 12 случаев ТЭЛА (2 — в сочетании с диагностированным ТГВ), 7 случаев тромбозов других вен (подключичной и подмышечной вен,

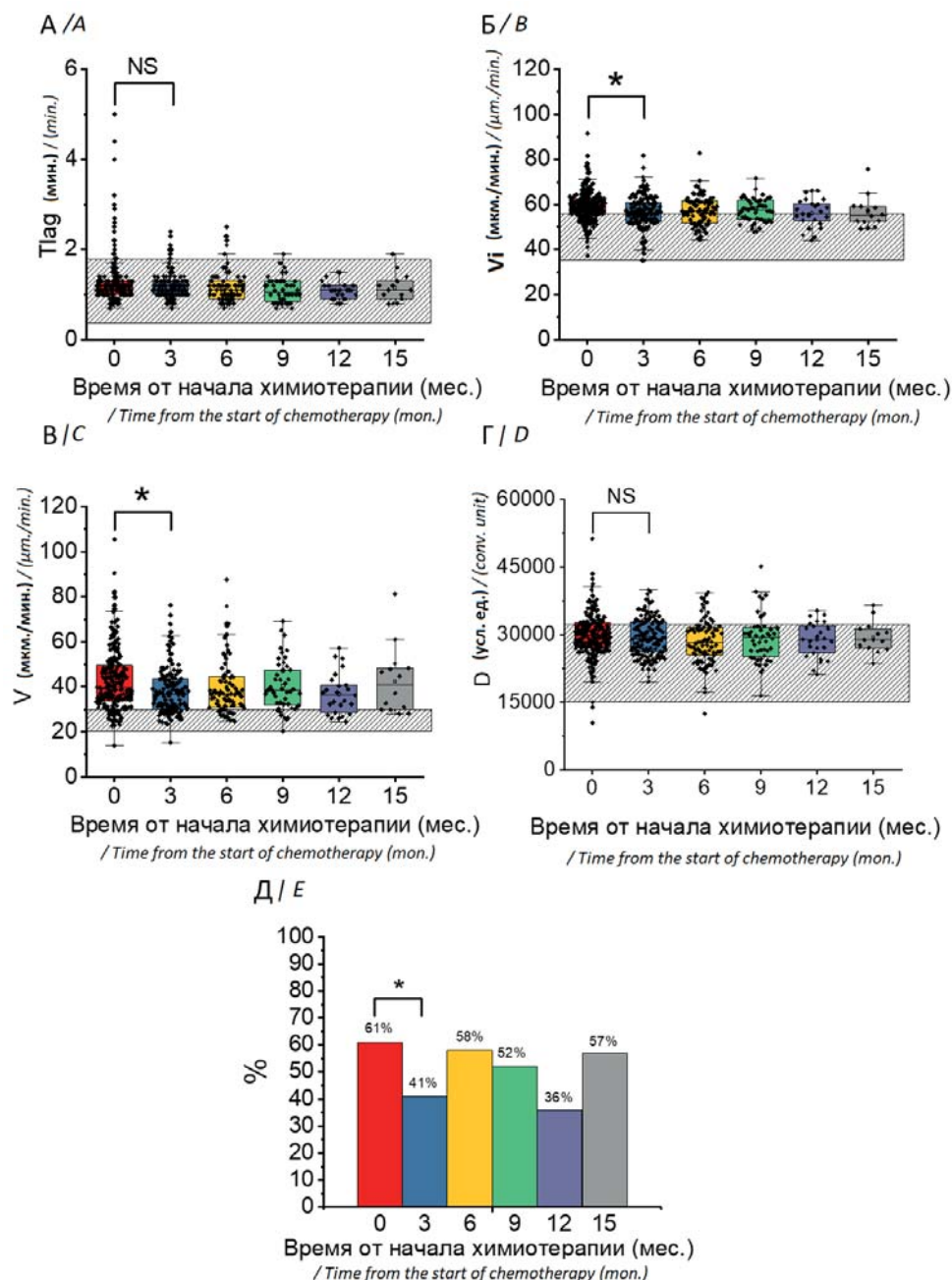


Рисунок 3. Параметры тромбодинамики больных, включенных в анализ: А — Tlag, мин; Б — V_i , мкм/мин; В — V , мкм/мин; Г — D , усл. ед.; Д — доля образцов со спонтанными сгустками, %. На временной шкале нулевое значение отражает результаты теста до начала противоопухолевой терапии. Серая область — диапазон нормальных значений. По оси абсцисс пронумерованы точки исследования (заборы крови). Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й процентиля $\pm 1,5$ межквартильный диапазон (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 процентиля (нижняя и верхняя границы прямоугольной области). * $p < 0,05$. NS — not significant (статистически не значимо).

Figure 3. Thrombodynamic parameters of patients included in the analysis: A — Tlag, min; B — V_i , μm./min; C — V , μm./min; D — D , conventional unit; E — the proportion of samples with spontaneous clots, %. On the time scale, a value of zero reflects the test results before the start of anticancer therapy. The gray area is the range of normal values. Research points (blood sampling) are numbered along the abscissa axis. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries ± 1.5 interquartile range (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area)

воротной вены, тромбированная аневризма брюшного отдела аорты и др.). Примечательно, что 21 (60%) из 35 больных имели 0–1 балл по шкале Khorana, 13 (37,1%) — 2 балла по шкале Khorana и только 1 (2,9%) больной имел 3 балла по шкале Khorana. 31 (88,6%) из 35 больных имели выраженную гиперкоагуляцию непосредственно перед регистрацией тромбоза, согласно параметру V теста тромбодинамики (рис. 4). У 21 (60%) больного наблюдались спонтанные сгустки, свидетельствовавшие о выраженности гиперкоагуляции.

Распределение больных в группе с ВТЭО по типу злокачественного новообразования соответствовало такому распределению в общей когорте (табл. 2), поэтому установить, что какое-либо из злокачественных новообразований являлось более тромбогенным, чем прочие, не представлялось возможным. Терапию анти-телами к фактору роста эндотелия сосудов (препарат бевацизумаб) в дополнение к химиотерапии получали 13 (37,1%) из 35 больных. Число больных, получавших терапию бевацизумабом в группе без случившегося тромбоза, составляло 61 (30%) из 206 больных.

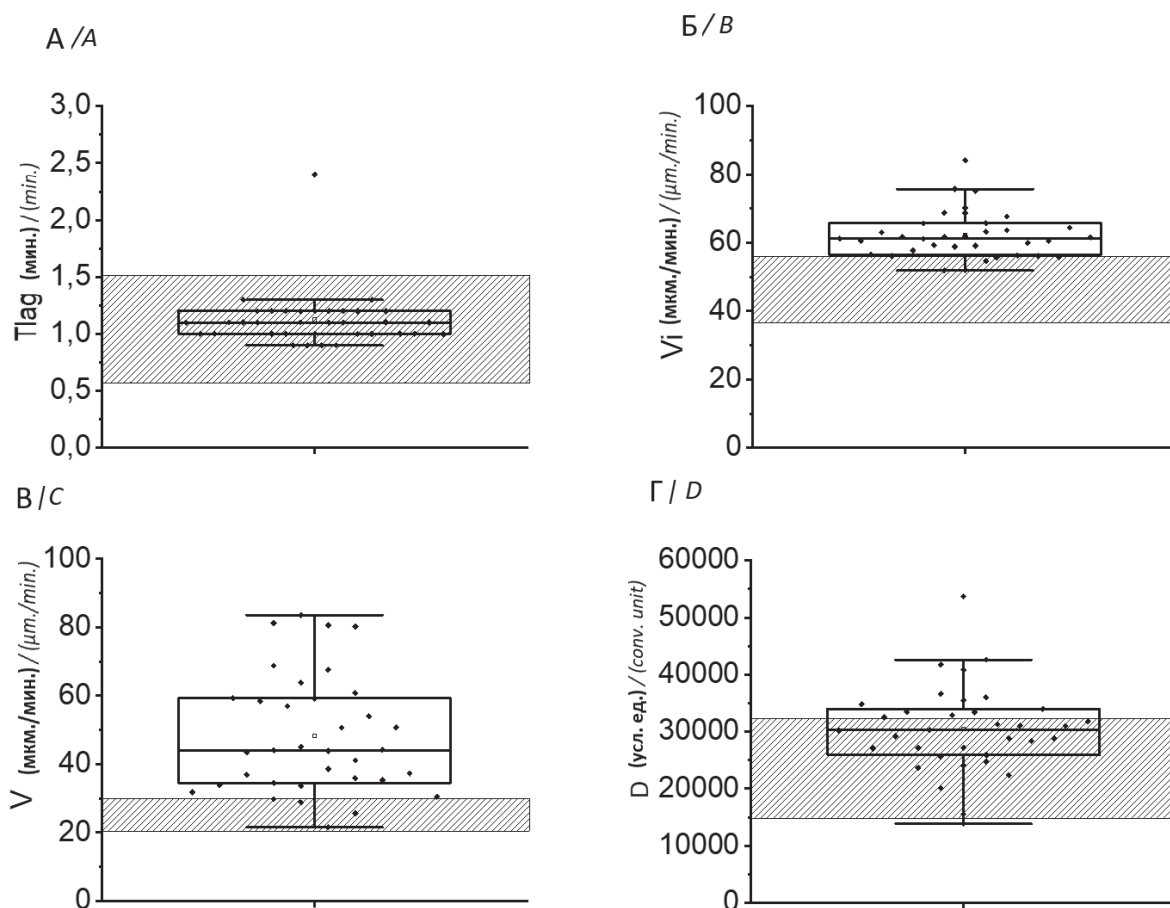


Рисунок 4. Параметры тромбодинамики больных, у которых были зарегистрированы ВТЭО. Приведены параметры во временных точках непосредственно перед регистрацией тромботического события: А — Tlag, мин; Б — Vi, мкм/мин; В — V, мкм/мин; Г — D, усл. ед. Серая область — диапазон нормальных значений. Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й процентиль $\pm$ (1,5*межквартильный диапазон) (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 процентиля (нижняя и верхняя границы прямоугольной области)

Figure 4. Thrombodynamic parameters of patients in whom venous thromboembolic complications were registered. The parameters are shown at time points immediately before registration of the thrombotic event: A — Tlag, min; B — Vi, $\mu\text{m}/\text{min}$; C — V, $\mu\text{m}/\text{min}$; D — D, conventional unit. The gray area is the range of normal values. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries $\pm$ (1.5*interquartile range) (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area)

Таблица 2. Распределение больных по локализации первичной опухоли в группе с зарегистрированным ВТЭО

Table 2. Distribution of the patients by location of the primary tumor in the group with registered venous thromboembolic complications

Локализация опухоли/Tumor localization	n (%)
Рак легкого/Lung cancer	2 (6)
Рак желудочно-кишечного тракта/Gastrointestinal cancer	20 (57)
Рак поджелудочной железы/Pancreatic cancer	5 (14)
Рак мочеполовой системы/Genitourinary cancer	0 (0)
Рак женской половой системы/Cancer of the female reproductive system	5 (14)
Рак молочной железы/Breast cancer	1 (3)
Саркомы/Sarcomas	1 (3)

Разница не являлась значимой (по критерию Фишера $p > 0,05$).

Скорость роста сгустка V была оценена в группах с ВТЭО и без ВТЭО. В группе с ВТЭО параметр V , измеренный в точке перед инструментальным исследованием (КТ/УЗИ), был достоверно выше по сравнению с группой без ВТЭО (рис. 5 А), что свидетельствовало о гиперкоагуляции. ROC-анализ параметра V показал, что параметр является чувствительным к тромботическим событиям (AUC 0,70; $p < 0,001$) (рис. 5 Б). Был выполнен аналогичный анализ баллов по шкале Khorana (рис. 5 В) для данной группы больных. Анализ показал, что баллы по шкале Khorana перед регистрацией тромботического события не несут предиктивной силы в отношении тромботических событий.

ROC-анализ данных тромбодинамики показал, что значение параметра V выше 40,7 мкм/мин является достоверным предиктором тромботического события и позволяет классифицировать группы с чувствительностью 60 % и специфичностью 78 %. Относительный риск тромбоза, рассчитанный с применением данного порогового значения, составляет 2,7 (95 % ДИ 1,6–4,7; $p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что состояние системы гемостаза у 90 % больных солидными злокачественными новообразованиями по данным тромбодинамики характеризуется наличием выраженной гиперкоагуляции. Выраженность гипер-

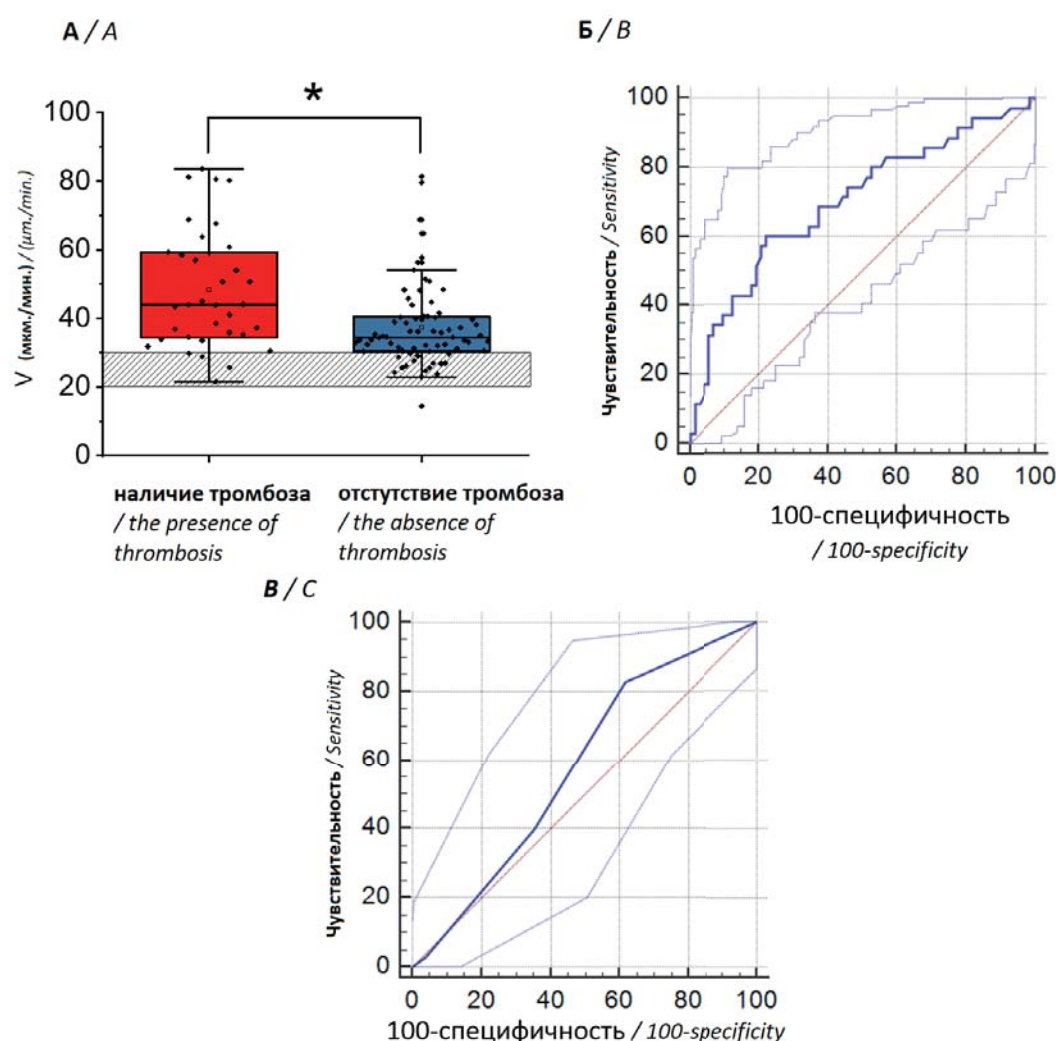


Рисунок 5. Параметр скорости роста сгустка в тромбодинамике и баллы по шкале Khorana, измеренные/оцененные в группах с/без зарегистрированного тромботического события по результатам инструментальных исследований: А — V , мкм/мин, в группах с/без зарегистрированного тромботического события. Серая область — диапазон нормальных значений. По оси абсцисс пронумерованы точки исследования (заборы крови). Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й перцентиль $\pm 1,5$ * межквартильный диапазон) (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 перцентили (нижняя и верхняя границы прямоугольной области). * $p < 0,05$; Б — ROC-анализ параметра V в тромбодинамике; В — ROC-анализ баллов по шкале Khorana

Figure 5. Thrombodynamic clot growth rate and Khorana scores measured/evaluated in groups with/without a documented thrombotic event based on instrumental studies: А — V , μm/min in groups with/without a registered thrombotic event. The gray area is the range of normal values. Research points (blood sampling) are numbered along the abscissa axis. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries $\pm 1,5$ * interquartile range) (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area). * $p < 0,05$; Б — ROC analysis of parameter V in thrombodynamics; В — ROC analysis of scores on the Khorana score

коагуляции была максимальна перед началом противоопухолевого лечения и уменьшалась после начала противоопухолевого лекарственного лечения. Уменьшение опухолевой нагрузки и, как следствие, продукции различных протромботических факторов — основные причины уменьшения выраженности гиперкоагуляции. Данное заключение противоречит распространенному мнению о том, что химиотерапия является фактором риска ВТЭО [19].

При медиане наблюдения в 4,3 месяца гиперкоагуляция привела к возникновению ВТЭО у 14% больных. Причем 88% больных с ВТЭО имели выраженную гиперкоагуляцию в точках перед регистрацией тромбоза по данным инструментальных исследований. При этом 97% больных имели низкий или средний риск ВТЭО по шкале Khorana [5]. Баллы, рассчитанные по шкале Khorana [9], не являлись достоверными предикторами ВТЭО в обследованной когорте больных. Большое количество ВТЭО в исследуемой когорте больных связано как с углубленным инструментальным исследованием, так и с включением в исследование больных, которым требовалось лечение в условиях круглосуточного отделения химиотерапии, а не в рамках дневного стационара.

Параметр тромбодинамики V (скорость роста сгустка) для онкологических больных явился достоверным

параметром чувствительности к тромботическим событиям, что подтверждается как сравнением групп с ВТЭО и без ВТЭО, так и ROC-анализом (AUC 0,70; $p < 0,001$). В данном исследовании было установлено, что значение V более 40,7 мкм/мин (при референсных значениях менее 30 мкм/мин) является достоверным предиктором тромботического события. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов тромбодинамики: риск ВТЭО у онкологических больных статистически значимо выше при V, равной или превышающей 40,7 мкм/мин. При значениях параметра V от 30 до 40,7 мкм/мин, которые выходят за пределы нормы и которые характерны для большинства онкологических больных, данных за увеличения риска ВТЭО не получено.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что тромбодинамика — перспективный метод прогнозирования ВТЭО у онкологических больных. Метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью при сравнении со шкалой Khorana (60 и 78% против 22 и 82% соответственно) [8, 9]. Использование тромбодинамики позволяет выделить группу больных, у которых высок риск ВТЭО, несмотря на то что они имеют низкие баллы по шкале Khorana [9], и которые нуждаются в назначении профилактической антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
2. Epstein A.S., O'Reilly E.M. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(7): 835–46. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0087.
3. Moore R.A., Adel N., Riedel E., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
4. Sheth R.A., Niekamp A., Quencer K.B., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
5. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
6. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 2. Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» М., 2023. С. 174–6.
7. Farge D., Frere C., Connors J., et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
8. Munoz Martin A.J., Ortega I., Font C., et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118: 1056–61. DOI: 10.1038/s41416-018-0027-8.

References

1. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
2. Epstein A.S., O'Reilly E.M. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(7): 835–46. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0087.
3. Moore R.A., Adel N., Riedel E., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
4. Sheth R.A., Niekamp A., Quencer K.B., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
5. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
6. Malignant tumors: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 2. Prevention and treatment of complications of malignant tumors and antitumor drug therapy. All-Russian public organization Russian Society of Clinical Oncology. Moscow, 2023. P. 174–6. (In Russian).
7. Farge D., Frere C., Connors J., et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
8. Munoz Martin A.J., Ortega I., Font C., et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118: 1056–61. DOI: 10.1038/s41416-018-0027-8.

9. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W., et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114.
10. Sun Y., Kroll M.H. *Hypercoagulable States/ Cardiology Secrets* (Fifth Edition). Elsevier. 2018; 534–9. DOI:10.1016/B978-0-323-47870-0.00062-3.
11. Senst B., Tadi P., Basit H., et al. Hypercoagulability. 2023 Aug 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
12. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015; 3: 73–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
13. Koltsova E.M., Sorokina M.A., Pisaryuk A.S., et al. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261429. DOI: 10.1371/journal.pone.0261429.
14. Ataulakhov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., et al. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 696–716. DOI: 10.1055/s-0036-1592303.
15. Баданина А.Н., Кольцова Е.О., Шибенко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
16. Vasilenko I., Vlasova E., Metelin V., et al. Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications. *Thrombosis Research*. 2016; S184. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30155-4.
17. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Под ред. Шулуто А.М. М., 2015. 72 с.
18. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
19. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021; 137: 1959. DOI: 10.1182/blood.2020007338.

Информация об авторах

Дудина Ирина Александровна*, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: miss.rowe@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Кольцова Екатерина Михайловна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»; ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

9. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W., et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114.
10. Sun Y., Kroll M.H. *Hypercoagulable States/ Cardiology Secrets* (Fifth Edition). Elsevier. 2018; 534–9. DOI: 10.1016/B978-0-323-47870-0.00062-3.
11. Senst B., Tadi P., Basit H., et al. Hypercoagulability. 2023 Aug 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
12. Lipets E.N., Ataulakhov F.I., Panteleev M.A. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. *Oncogematology*. 2015; 3: 73–91. (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
13. Koltsova E.M., Sorokina M.A., Pisaryuk A.S., et al. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261429. DOI: 10.1371/journal.pone.0261429.
14. Ataulakhov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., et al. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 696–716. DOI: 10.1055/s-0036-1592303.
15. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2018; 17(4): 114–26. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
16. Vasilenko I., Vlasova E., Metelin V., et al. Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications. *Thrombosis Research*. 2016; 184 p. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30155-4.
17. Use of thrombodynamics test for analysis of haemostasis. Ed. Shulutko A.M. *Uchebno-metodicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2015. 72 p. (In Russian).
18. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
19. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021; 137: 1959. DOI: 10.1182/blood.2020007338.

Information about the authors

Irina A. Dudina*, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62
e-mail: miss.rowe@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Ekaterina M. Koltsova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology; Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Нигматуллина Ирина Егоровна, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: ipet0696@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8148-2627>

Ахмадиярова Яна Сергеевна, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: eisyana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8841-1594>

Косташ Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: kostash2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7379-2631>

Чанкина Анна Александровна, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: chanita71@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9922-171X>

Строяковский Даниил Львович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: d.stroiakovski@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 29.09.2023
Принята к печати: 20.12.2023

Irina E. Nigmatullina, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: ipet0696@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8148-2627>

Yana S. Akhmediyarova, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: eisyana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8841-1594>

Olga V. Kostash, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: kostash2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7379-2631>

Anna A. Chankina, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: chanita71@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9922-171X>

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: d.stroiakovski@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

*** Corresponding author**
Received 29 Sep 2023
Accepted 20 Dec 2023

ВЛИЯНИЕ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ПОВТОРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ НА ТОЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФАКТОРА VIII И КОНЦЕНТРАЦИИ ФИБРИНОГЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Лемонджав В.Н.^{1*}, Сидоркевич С.В.², Касьянов А.Д.²

¹ ООО «Научно-производственная организация «БИОМЕДТЕХ», 124482, Москва, Россия

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», 191024, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Высокоточное определение гемостатических показателей плазмы и продуктов плазмы крови значимо для производственной трансфузиологии и контроля эффективности их клинического применения. Повторные измерения увеличивают статистическую мощность, тем самым снижая вероятность совершения ошибки второго рода, которая описывается как ложноотрицательный результат и возникает, когда тест не может обнаружить действительно существующий эффект.

Цель — оценить влияние увеличения количества повторных измерений на точность определения активности фактора VIII и концентрации фибриногена в донорской плазме.

Материалы и методы. Используемая в исследовании человеческая донорская плазма была получена путем центрифугирования цельной крови. Критерием включения биоматериала в исследование было наличие неповторяющейся комбинации характеристик донора: пол, возраст, группа крови и резус-принадлежность по наличию антигена D. Донорами цельной крови для данной работы были мужчины и женщины в возрасте от 38 до 53 лет с группами крови: O (I), A (II) и B (III). Было выполнено по 27 повторяющихся измерений активности фактора VIII одностадийным клоттинговым методом и концентрации фибриногена клоттинговым методом по Клауссу на автоматическом коагулометре «ACL TOP 300» с реагентами «HemosIL».

Результаты. Для активности фактора VIII разница значений, зарегистрированных в повторяющихся измерениях, достигала 20 МЕ/100 мл, а для концентрации фибриногена максимальная разница составляла 0,29 г/л. Представлен расчет изменения доверительного интервала с увеличением числа повторных измерений. Если его уменьшение со второго по четвертое повторные измерения в среднем составило 83,5 % для измерений активности фактора VIII и 61,7 % для концентрации фибриногена, то с пятого по седьмой — 16,9 и 21,5 % соответственно.

Выводы. Несмотря на предпринимаемые преаналитические меры по уменьшению случайной погрешности, показатели плазмы крови одной и той же донации могут принимать значения в широком диапазоне. Увеличение количества повторных измерений с 1 до 3 в случае измерения активности фактора VIII и концентрации фибриногена является эффективным средством повышения точности определения показателей. Однако при повторных последующих измерениях будет происходить уменьшение прироста статистической мощности.

Ключевые слова: фактор VIII, фибриноген, плазма крови, повторное измерение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-29-00385, <https://rscf.ru/project/23-29-00385/>.

Для цитирования: Лемонджав В.Н., Сидоркевич С.В., Касьянов А.Д. Влияние увеличения количества повторных измерений на точность определения активности фактора VIII и концентрации фибриногена в плазме крови. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):32–39. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-32-39>

EFFECT OF INCREASING THE NUMBER OF REPEATED MEASUREMENTS ON THE ACCURACY OF DETERMINING FACTOR VIII ACTIVITY AND FIBRINOGEN CONCENTRATIONS IN BLOOD PLASMA

Lemondzhava V.N.^{1*}, Sidorkevich S.V.², Kasyanov A.D.²

¹ LLC "SPO «BIOMEDTECH", 124482, Moscow, Russian Federation

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Highly accurate determination of hemostatic indices of plasma and blood plasma products is important for industrial transfusiology and monitoring the efficacy of their clinical application. Repeated measurements increase statistical power, thereby reducing the likelihood of committing a second-order error, which is described as a false negative result and occurs when a test fails to detect a truly existing effect.

Aim: to evaluate the effect of increasing the number of repeated measurements on the accuracy of factor VIII activity and fibrinogen concentrations in donor plasma.

Materials and methods. Human donor plasma used in the study was obtained by centrifugation of whole blood. The criterion for inclusion of biomaterial in the study was the presence of a non-repeatable combination of donor characteristics: sex, age, blood group and Rhesus affiliation by the presence of D antigen. Whole blood donors for this work were male and female aged between 38 and 53 years with groups: O(I), A(II) and B(III). 27 repeated measurements of factor VIII activity by the one-stage clotting method and fibrinogen concentrations by the Clauss clotting method were performed on automatic coagulometer ACL TOP 300 with HemosIL reagents.

Results. For factor VIII activity, the difference in values recorded in repeated measurements reached 20 IU/100 ml, and for fibrinogen concentrations the maximum difference was 0.29 g/L. The calculation of the change in the size of the confidence interval with increasing number of repeated measurements is presented. While the decrease in size from the second to the fourth repeated measurement averaged 83.5 % for the measurement of factor VIII activity and 61.7 % for fibrinogen concentrations, from the fifth to the seventh it was 16.9 % and 21.5 %, respectively.

Conclusions. Despite the pre-analytical measures taken to reduce random error, blood plasma parameters of the same donation can take values in a wide range. Increasing the number of repeat measurements from one to three in the case of measuring factor VIII activity and fibrinogen concentrations is an effective means of improving the accuracy of these indices. However, with subsequent repeated measurements there will be a decrease in statistical power growth.

Key words: factor VIII, fibrinogen, blood plasma, repeated measurement

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

Financial disclosure: the research was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-29-00385, <https://rscf.ru/en/project/23-29-00385/>.

For citation: Lemondzhava V.N., Sidorkevich S.V., Kasyanov A.D. Effect of increasing the number of repeated measurements on the accuracy of determining factor VIII activity and fibrinogen concentrations in blood plasma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):32–39 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-32-39>

Введение

Высокоточное определение гемостатических показателей плазмы и продуктов плазмы крови значимо как для производственной трансфузиологии [1–3], так и для контроля эффективности клинического применения этих продуктов [4]. Существуют актуальные статистические проблемы анализа таких данных и ме-

тодологические проблемы получения сопоставимых результатов независимых исследований [5, 6]. В попытке их решения рассматривались подходы к подготовке образцов плазмы крови для экспериментальных исследований по изучению термоллабильности фактора VIII [6]. Для сравнения влияния различных

величин воздействий на сохранность этого гемостатического показателя заготовленные единицы человеческой донорской плазмы крови разделяли на образцы. В предшествующих исследованиях предполагалось, что пары [7, 8] или тройки [9] образцов, сформированные из плазмы одного донора, имеют равные значения показателей свертывания, пока обеспечиваются одинаковые условия эксперимента, а разница в итоговых значениях вызвана тем или иным управляемым воздействием. В работе А. Tholpady и соавт. [10] подготовленные группы образцов плазмы крови замораживали и хранили в одинаковых условиях, но оттаивание проводили при 37 °С для первой группы и при 45 °С — для второй. В ряде независимых исследований, в которых воспроизводили разные средства аналогичных теплофизических условий эксперимента, результаты измерений не согласовывались. Если в работе А. Tholpady и соавт. [10] повышение температуры оттаивания плазмы и связанное с этим уменьшение времени достижения целевой температуры образцов приводило к повышению сохранности активности фактора VIII в среднем на 4 МЕ/100 мл, то в работе L. Dhantole и соавт. [11], наоборот, это привело к уменьшению на 3 МЕ/100 мл активности фактора VIII, а в работе [9] влияние смены величин воздействий на изменение активности гемостатического показателя не выявлено. Очевидно, что в приведенном примере для дальнейшего исследования термоллабильности фактора VIII необходим анализ источников погрешности измерений и оценка их величины.

В поисках новых научных знаний о достоинствах и недостатках методов измерений проводятся исследования, направленные на сравнение методов определения активности факторов свертывания крови. Между результатами измерений активности фактора VIII с помощью хромогенного и клоттингового методов могут быть расхождения [12, 13], но для приведенных выше примеров проверки гипотезы они не являются причиной качественных различий, поскольку в работах сравнивали изменения показателей образцов, полученных из биоматериала, заготовленного в результате одной и той же донации. Также не являются причиной качественных различий используемые реагенты [14]. В данном случае независимо от метода определения активности фактора свертывания крови наиболее значимым представляется рассмотрение проблемы уменьшения случайной погрешности измерений.

Для рассматриваемого исследования термоллабильности фактора VIII применимы известные способы минимизации ложного отклонения результатов измерений [15] и правила обнаружения систематических ошибок [16]. Однако в комплексе мер по достижению высокой точности зачастую недооценивают значимость погрешности при подготовке эксперименталь-

ных образцов. Например, объем парных образцов плазмы крови в предшествующих работах составлял от 200 до 220 мл [8] и даже до 240 мл [9] и до 250 [10] мл. Это — существенные различия. Было показано [17] влияние объема образца, в том числе для вышеприведенных значений, на продолжительность достижения целевой температуры. В случаях применения термических воздействий свыше 37 °С ошибки в расчете их продолжительности могут привести к локальному перегреву образца плазмы крови [18]. В этом случае в образце увеличится пространственная неравномерность активности антигемофильного глобулина. Маркером наступления такого события могут быть изменения нативной конформации других составляющих плазмы крови, которые отслеживают путем сравнения исходного и итогового значений, например концентрации фибриногена [19]. Для измерения показателей требуется аналитический образец объемом не более 5 мл. Поэтому его забор из экспериментального образца для определения итоговых значений необходимо осуществлять в той области контейнера с плазмой крови, которая на преаналитическом этапе достигала максимальной температуры. Методика определения таких зон в зависимости от формы и наполненности контейнера с плазмой крови приведена в работе [18]. Уменьшением объема экспериментального образца можно уменьшить разницу между максимальными и минимальными значениями его температуры на преаналитическом этапе и повысить точность измерений. Кроме того, как отмечалось ранее [20, 21], перемешивание биоматериала может повлиять на результат измерения.

Другим важным аспектом подготовки экспериментальных образцов является определение точности измерения исходных показателей донорской плазмы крови. Было принято считать, что у здоровых людей значения активности фактора VIII находятся в пределах 0,50–1,50 МЕ/мл [22], но в проведенном исследовании референсный диапазон был шире и составил 0,82–2,18 МЕ/мл [23]. Известно, что погрешность измерения активности фактора VIII зависит от его величины [24, 25], и при этом установлено, что в течение первых 6 ч после забора плазмы у донора активность фактора VIII уменьшается быстрее, чем в последующий период [26]. Аналогично работе [27], в которой усреднение двойных и тройных измерений концентрации гемоглобина в образце крови значительно повысило точность измерений, можно предположить, что повторные измерения активности фактора VIII и концентрации фибриногена позволят существенно уменьшить случайную погрешность.

Целью исследования являлась оценка влияния увеличения количества повторных измерений на точность определения активности фактора VIII и концентрации фибриногена в донорской плазме крови.

Материалы и методы

Донорскую плазму получали путем центрифугирования цельной крови. Критерием включения биоматериала в исследование было наличие неповторяющейся комбинации характеристик донора: пол, возраст, группа крови и резус-принадлежность по наличию антигена D. Донорами цельной крови для данной работы были мужчины и женщины в возрасте от 38 до 53 лет с группами крови O (I), A (II) и B (III). Исходя из известного влияния на активность FVIII центробежного ускорения и времени центрифугирования [28], были применены единые технологические операции, в результате которых выполнено разделение каждой заготовленной единицы цельной крови на компоненты при центрифугировании со скоростью 4000 об/мин в течение 15 мин. на оборудовании «Sorvall RC-3BP Plus» (Thermo Fisher, США). Объем заготавливаемых биоматериалов контролировали при помощи «Немо Миксер» (Nemopharm, Франция).

Разделение полученной плазмы на аналитические образцы осуществляли автоматизировано [29] путем выдавливания из полимерного мешка перемешанного биоматериала в полимерную трубку, разделенную затем автоматической высокочастотной сваркой [30] на контейнеры объемом 2,3 мл. Контейнеры не подвергали принудительным термическим воздействиям за исключением влияния контролируемой температуры лабораторных помещений, равной 23 °С. Время от момента донации цельной крови до момента определения значений гемостатических показателей не превышало 85 мин.

Было выполнено по 27 повторяющихся измерений активности фактора VIII и концентрации фибриногена на автоматическом коагулометре «ACL TOP 300» (IL Werfen, США). В работе использовали одностадийный клоттинговый метод как наиболее распространенный метод определения активности факторов свертывания крови [13, 23, 31], а клоттинговый метод по Клауссу — для определения концентрации фибриногена. Для измерений были использованы реагенты «HemosIL» (Werfen S.A., Испания): Factor VIII deficient plasma part number 0020012800 и Q.F.A. Thrombin (Bovine) part number 0020301800 (2ml)/0020301700 (5ml). Количество повторяющихся измерений в работе выбрано исходя из минимального количества измерений, требующихся для обнаружения систематических ошибок [16].

Статистический анализ. Статистические расчеты, построение диаграмм размаха и графиков выполнили в программе для статистической обработки и визуализации данных «Jamovi v.2.3.28». Выявление аномальных значений осуществляли по принципу принадлежности результата повторного измерения к полуторному межквартильному интервалу.

Результаты

Измеренные значения активности фактора VIII и концентрации фибриногена в аналитических образцах представлены на рисунке 1 в виде диаграмм размаха для демонстрации вариативности результатов повторного определения гемостатических показателей плазмы крови. Полученные данные были объединены в четыре группы с обезличенными названиями:

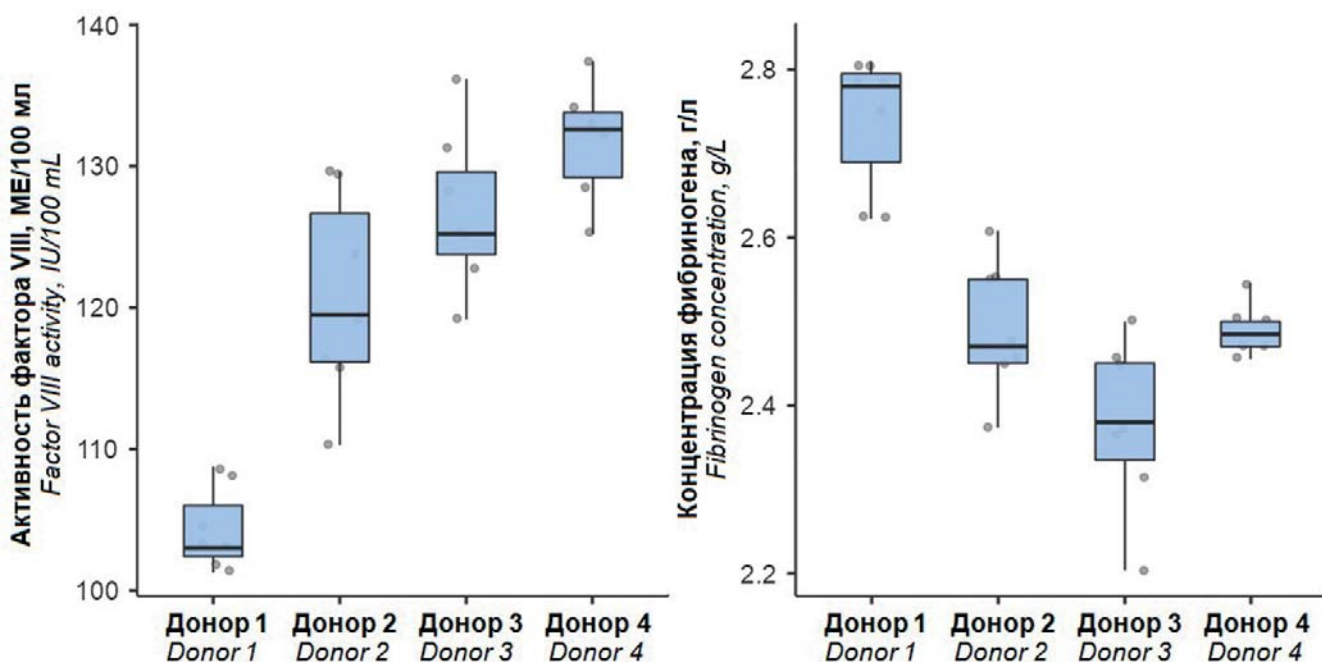


Рисунок 1. Диаграммы размаха повторно измеренных значений активности фактора VIII и концентрации фибриногена в четырех группах аналитических образцов плазмы крови

Figure 1. Box plots of repeatedly measured values of factor VIII activity and fibrinogen concentrations in four groups of blood plasma analytical samples

Таблица 1. Статистические результаты измерения активности фактора VIII и концентраций фибриногена в четырех группах аналитических образцов плазмы крови
Table 1. Statistical results of measuring factor VIII activity and fibrinogen concentrations in four groups of blood plasma analytical samples

Показатель, единицы измерения Indicator, units	Группа образцов Sample group	Среднее Mean	Медиана Median	Стандартное отклонение Standard deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Активность фактора VIII, МЕ/100 мл Factor VIII activity, IU/100 mL	Донор 1 Donor 1	104	103	2,9	102	109
	Донор 2 Donor 2	121	120	7,3	110	130
	Донор 3 Donor 3	127	125	5,5	120	136
	Донор 4 Donor 4	132	133	4,4	125	137
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen concentration, g/L	Донор 1 Donor 1	2,74	2,78	0,079	2,63	2,81
	Донор 2 Donor 2	2,49	2,47	0,076	2,38	2,60
	Донор 3 Donor 3	2,38	2,38	0,099	2,21	2,50
	Донор 4 Donor 4	2,49	2,49	0,035	2,45	2,55

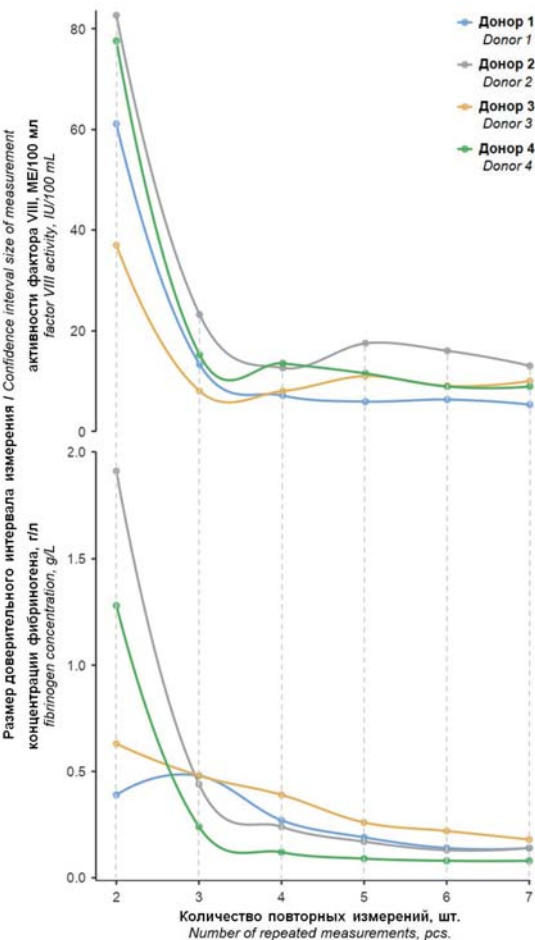


Рисунок 2. Графики изменения размера доверительного интервала в зависимости от количества повторных измерений активности фактора VIII и концентраций фибриногена в четырех группах аналитических образцов плазмы крови
Figure 2. Plots of the change in confidence interval size as a function of the number of repeated measurements of factor VIII activity and fibrinogen concentrations in four groups of blood plasma analytical samples

Донор 1, Донор 2, Донор 3 и Донор 4. Каждая группа представляла собой совокупность измерений показателей в образцах плазмы крови, заготовленной в результате одной из четырех уникальных донаций. Статистические данные, полученные на основе повторных измерений, представлены в таблице 1.

Были определены размеры доверительных интервалов измерения активности фактора VIII и концентрации фибриногена во всех группах аналитических образцов плазмы крови на каждом этапе работы. На рисунке 2 представлено хронологическое изменение размера доверительного интервала по мере увеличения количества измерений. Для расчета были выбраны коэффициенты Стьюдента, соответствующие доверительной вероятности, равной 0,95 и предположению о том, что выборочные средние соответствуют *t*-распределению с *N* – 1 степенями свободы, где *N* – это число повторных измерений.

В каждой из четырех групп результаты измерений не имели тенденцию к одному и тому же направлению, то есть постепенному повышению или постепенному понижению значений.

По мере накопления результатов измерений промежуточный анализ совокупности данных приводил к обнаружению единичных аномальных значений показателей. При измерении активности фактора VIII это произошло в 3 из 4 выборок после пятого измерения, а при измерении концентраций фибриногена в одной выборке после четвертого измерения и в двух после пяти измерений. Однако после 7 повторных измерений в каждой группе не было зарегистрировано значений, оказавшихся за пределами полуторного межквартильного интервала.

Обсуждение

Установлено, что, несмотря на предпринимаемые преаналитические меры по уменьшению случайной погрешности, результаты измерений активности фактора VIII и концентрации фибриногена в плазме крови, полученной при одной и той же донации, варьировали в широком диапазоне. Для активности фактора VIII, определяемой одностадийным клоттинговым методом, разница значений, зарегистрированных в 7 повторяющихся измерениях, достигала 20 МЕ/100 мл, а для концентраций фибриногена, измеренных также 7 раз клоттинговым методом по Клауссу, максимальная разница составила 0,29 г/л. Это предопределяло значимость выбора оптимального числа повторных измерений в исследованиях с групповыми сравнениями [7–11], а также это важно учитывать при контроле производства компонентов крови [32–34]. Повторные измерения увеличивают статистическую мощность [35], тем самым уменьшая вероятность совершения ошибки

второго рода, которая описывается как ложноотрицательный результат и возникает, когда тест не может обнаружить действительно существующий эффект [36].

Продемонстрированный расчет изменения размера доверительного интервала с увеличением количества повторных измерений согласуется в целом с выводами в работе [35]. Увеличение количества повторных измерений с одного до трех при измерениях активности фактора VIII и концентраций фибриногена является эффективным средством повышения точности определения показателей и может использоваться для сокращения выборки образцов в измерительной задаче. Также следует вывод о последующем снижении прироста статистической мощности. Если уменьшение доверительного интервала измерений активности фактора VIII и концентрации фибриногена со второго по четвертое измерения в среднем составило 83,5 и 61,7 %, соответственно, то с пятого по седьмой — уже 16,9 и 21,5 %.

Литература

1. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 87–114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.
2. Хурдин В.В., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. Получение очищенного концентрата фибриногена. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(1): 73–8. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-73-78.
3. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(1): 16–20. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Пшениснв К.В., Александрович Ю.С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 70–86. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86.
5. Roubinian N., Kleinman S., Murphy E.L., et al. Methodological considerations for linked blood donor-component-recipient analyses in transfusion medicine research. ISBT Sci Ser. 2020; 15(1): 185–93. DOI: 10.1111/vox.12518.
6. Лемонджав В.Н., Чечеткин А.В., Гудков А.Г. и др. Термоллабильность фактора VIII в донорской свежемороженой плазме крови. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4): 593–609. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609.
7. Bostrom F., Ekemar L., Olsson D., et al. Rapid thawing of fresh-frozen plasma with radio wave-based thawing technology and effects on coagulation factors during prolonged storage at 4°C. Vox Sang. 2009; 97(1): 34–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01175.x.
8. Kuta P., Melling N., Zimmermann R., et al. Clotting factor activity in fresh frozen plasma after thawing with a new radio wave thawing device. Transfusion. 2019; 59(5): 1857–61. DOI: 10.1111/trf.15246.
9. Von Heymann C., Pruss A., Sander M., et al. Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: A controlled laboratory investigation. Anesth Analg. 2006; 103(4): 969–74. DOI: 10.1213/01.ANE.0000240416.56803.5B.
10. Tholpady A., Monson J., Radovancevic R., et al. Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (FIV, FVII, and FVIII) in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? Transfusion. 2012; 53(3): 645–50. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03786.x.

References

1. Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., et al. Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions. Gematologiya I transfusiologiya. 2020; 65(1): 87–114. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.
2. Khurdin V.V., Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V. Production of purified fibrinogen concentrate. Gematologiya I transfusiologiya. 2019; 64(1): 73–8. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-73-78.
3. Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Shestakov E.A. Cryoprecipitate production in Russia: past, present and future. Gematologiya I transfusiologiya. 2019; 64(1): 16–20. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Massive blood loss in pediatric practice. Gematologiya I transfusiologiya. 2020; 65(1): 70–86. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86.
5. Roubinian N., Kleinman S., Murphy E.L., et al. Methodological considerations for linked blood donor-component-recipient analyses in transfusion medicine research. ISBT Sci Ser. 2020; 15(1): 185–93. DOI: 10.1111/vox.12518.
6. Lemondzhava V.N., Chechetkin A.V., Gudkov A.G., et al. Thermolability of factor VIII in donor fresh frozen blood plasma. Gematologiya I transfusiologiya. 2021; 66(4): 593–609. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609.
7. Bostrom F., Ekemar L., Olsson D., et al. Rapid thawing of fresh-frozen plasma with radio wave-based thawing technology and effects on coagulation factors during prolonged storage at 4°C. Vox Sang. 2009; 97(1): 34–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01175.x.
8. Kuta P., Melling N., Zimmermann R., et al. Clotting factor activity in fresh frozen plasma after thawing with a new radio wave thawing device. Transfusion. 2019; 59(5): 1857–61. DOI: 10.1111/trf.15246.
9. Von Heymann C., Pruss A., Sander M., et al. Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: A controlled laboratory investigation. Anesth Analg. 2006; 103(4): 969–74. DOI: 10.1213/01.ANE.0000240416.56803.5B.
10. Tholpady A., Monson J., Radovancevic R., et al. Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (FIV, FVII, and FVIII) in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? Transfusion. 2012; 53(3): 645–50. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03786.x.

11. Dhantole L., Dubey A., Sonker A. A study on factors influencing the hemostatic potential of fresh frozen plasma. *Asian J Transfus Sci.* 2019; 13(1): 23–9. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_139_17.
12. Zwagemaker A., Kloosterman F., Gouw S., et al. Little discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII (FVIII)/IX assays in a large international cohort of persons with nonsevere hemophilia A and B. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(4): 850–61. DOI: 10.1016/j.jth.2022.11.040.
13. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(2): 248–61. DOI: 10.1111/jth.13215.
14. Van Moort I., Meijer P., Priem-Visser D., et al. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme. *Haemophilia.* 2019; 25(1): 162–9. DOI: 10.1111/hae.13643.
15. McFarlane A., Aslan B., Raby A., et al. Internal Quality Control Practices in Coagulation Laboratories: recommendations based on a patterns-of-practice survey. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37(6): 729–38. DOI: 10.1111/ijlh.12397.
16. Padmore R., Petersen K., Campbell C., et al. Practical application of mathematical calculations and statistical methods for the routine haematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2022; 44(1): 11–20. DOI: 10.1111/ijlh.13934.
17. Лемонджав В.Н. Влияние на скорость технологического процесса размораживания плазмы крови принудительных гидродинамических и механических воздействий на биообъект. *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2018; 11: 48–55. DOI: 10.18127/j15604136-201811-08.
18. Lemondzhava V.N., Lemondzhava T.Yu., Gudkov A.G., et al. Technological optimization of the process of preparation of fresh frozen blood plasma to transfusion in devices for its thermal processing. *AIP Conf Proc.* 2023; 1(2605): 020013-1–020013-5. DOI: 10.1063/5.0110400.
19. Isaacs M., Scheuermaier K., Levy B., et al. In vitro effects of thawing fresh-frozen plasma at various temperatures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10(2): 143–8. DOI: 10.1177/107602960401000204.
20. Marquez C. P., Petersen J. R., Okorodudu A. O. Critically low sodium levels due to concentration gradients formed in patient samples after undergoing a freeze-thaw cycle. *Clin Chim Acta.* 2018; 484: 218–22. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.020.
21. Lima-Oliveira G., Adcock D.M., Salvagno G.L., et al. Mixing of thawed coagulation samples prior to testing: Is any technique better than another? *Clin Biochem.* 2016; 49(18): 1399–401. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.009.
22. Fijnvandraat K., Cnossen M.H., Leebeek F.W., Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ.* 2012; 344: e2707. DOI: 10.1136/bmj.e2707.
23. Lowe A.E., Jones R., Kitchen S., et al. Multicenter performance evaluation and reference range determination of a new one-stage factor VIII assay. *J Clin Lab Anal.* 2022; 36: e24294. DOI: 10.1002/jcla.24294.
24. Akkaya E., Hatiboglu S., Koc B., et al. Evaluation of Chromogenic Factor VIII Assay Compared with One-Stage Clotting Assay. *Clin Lab.* 2020; 66(10): 191145. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.191145.
25. Chandler W.L., Ferrell C., Lee J., et al. Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120(1): 34–9. DOI: 10.1309/C8T8-YNB4-G3W4-5PRF.
26. Farrugia A. Factor VIII manufactured from plasma—the ups and downs, and the up again: a personal journey—part 2: aspects of factor VIII manufacture from plasma. *Ann Blood.* 2018; 3: 20. DOI: 10.21037/aob.2018.02.05.
27. Wolf M.B. Hemoglobin-Dilution Method: Effect of Measurement Errors on Vascular Volume Estimation. *Comput Math Methods Med.* 2017; 2017: 3420590. DOI: 10.1155/2017/3420590.
28. Lippi G., Rossi R., Ippolito L., et al. Influence of residual platelet count on routine coagulation, factor VIII, and factor IX testing in postfreeze-thaw samples. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(7): 834–9. DOI: 10.1055/s-0033-1356572.
11. Dhantole L., Dubey A., Sonker A. A study on factors influencing the hemostatic potential of fresh frozen plasma. *Asian J Transfus Sci.* 2019; 13(1): 23–9. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_139_17.
12. Zwagemaker A., Kloosterman F., Gouw S., et al. Little discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII (FVIII)/IX assays in a large international cohort of persons with nonsevere hemophilia A and B. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(4): 850–61. DOI: 10.1016/j.jth.2022.11.040.
13. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(2): 248–61. DOI: 10.1111/jth.13215.
14. Van Moort I., Meijer P., Priem-Visser D., et al. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme. *Haemophilia.* 2019; 25(1): 162–9. DOI: 10.1111/hae.13643.
15. McFarlane A., Aslan B., Raby A., et al. Internal Quality Control Practices in Coagulation Laboratories: recommendations based on a patterns-of-practice survey. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37(6): 729–38. DOI: 10.1111/ijlh.12397.
16. Padmore R., Petersen K., Campbell C., et al. Practical application of mathematical calculations and statistical methods for the routine haematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2022; 44(1): 11–20. DOI: 10.1111/ijlh.13934.
17. Lemondzhava V.N. Effect of forced hydrodynamic and mechanical impacts on speed of technological process of defrosting of blood plasma. *Biomedinskaya Radioelektronika.* 2018; 11: 48–55. (In Russian). DOI: 10.18127/j15604136-201811-08.
18. Lemondzhava V.N., Lemondzhava T.Yu., Gudkov A.G., et al. Technological optimization of the process of preparation of fresh frozen blood plasma to transfusion in devices for its thermal processing. *AIP Conf Proc.* 2023; 1(2605): 020013-1–020013-5. DOI: 10.1063/5.0110400.
19. Isaacs M., Scheuermaier K., Levy B., et al. In vitro effects of thawing fresh-frozen plasma at various temperatures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10(2): 143–8. DOI: 10.1177/107602960401000204.
20. Marquez C. P., Petersen J. R., Okorodudu A. O. Critically low sodium levels due to concentration gradients formed in patient samples after undergoing a freeze-thaw cycle. *Clin Chim Acta.* 2018; 484: 218–22. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.020.
21. Lima-Oliveira G., Adcock D.M., Salvagno G.L., et al. Mixing of thawed coagulation samples prior to testing: Is any technique better than another? *Clin Biochem.* 2016; 49(18): 1399–401. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.009.
22. Fijnvandraat K., Cnossen M.H., Leebeek F.W., Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ.* 2012; 344: e2707. DOI: 10.1136/bmj.e2707.
23. Lowe A.E., Jones R., Kitchen S., et al. Multicenter performance evaluation and reference range determination of a new one-stage factor VIII assay. *J Clin Lab Anal.* 2022; 36: e24294. DOI: 10.1002/jcla.24294.
24. Akkaya E., Hatiboglu S., Koc B., et al. Evaluation of Chromogenic Factor VIII Assay Compared with One-Stage Clotting Assay. *Clin Lab.* 2020; 66(10): 191145. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.191145.
25. Chandler W.L., Ferrell C., Lee J., et al. Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120(1): 34–9. DOI: 10.1309/C8T8-YNB4-G3W4-5PRF.
26. Farrugia A. Factor VIII manufactured from plasma—the ups and downs, and the up again: a personal journey—part 2: aspects of factor VIII manufacture from plasma. *Ann Blood.* 2018; 3: 20. DOI: 10.21037/aob.2018.02.05.
27. Wolf M.B. Hemoglobin-Dilution Method: Effect of Measurement Errors on Vascular Volume Estimation. *Comput Math Methods Med.* 2017; 2017: 3420590. DOI: 10.1155/2017/3420590.
28. Lippi G., Rossi R., Ippolito L., et al. Influence of residual platelet count on routine coagulation, factor VIII, and factor IX testing in postfreeze-thaw samples. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(7): 834–9. DOI: 10.1055/s-0033-1356572.

29. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. A Functional Line of Plasma Extractors. *Biomed Eng.* 2021; 54(1): 350–3. DOI: 10.1007/s10527-021-10037-7.
30. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. Devices for Sealing Polymer Containers with Blood and Its Components. *Biomed Eng.* 2021; 54(1): 376–9. DOI: 10.1007/s10527-021-10043-9.
31. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Яковлева Е.В., Щекина А.Е. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(3): 297–316. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316.
32. Vetrova N.A., Lemondzhava V.N., Filyaev A.A., et al. Prediction of Safety Indicators for Donor Blood and Its Components in a Statistically Managed Technological Process Based on Bayesian Inversion. *Biomed Eng.* 2022; 56(2): 114–8. DOI: 10.1007/s10527-022-10179-2.
33. Pereira P, Seghatchian J, Caldeira B, Xavier S, de Sousa G. Statistical control of the production of blood components by control charts of attribute to improve quality characteristics and to comply with current specifications. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(2): 285–90. DOI: 10.1016/j.transci.2018.04.009.
34. Varlamov O.O., Chuvikov D.A., Lemondzhava V.N., et al. A Software Package Supporting Decision Making on the Safety of Thermolabile Blood Components. *Biomed Eng.* 2022; 55(1): 355–9. DOI: 10.1007/s10527-022-10135-0.
35. Vickers A.J. How many repeated measures in repeated measures designs? Statistical issues for comparative trials. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3: 22. DOI: 10.1186/1471-2288-3-22.
36. Sullivan L.M., Weinberg J., Keaney J.F. Common Statistical Pitfalls in Basic Science Research. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(10): e004142. DOI: 10.1161/JAHA.116.004142.

Информация об авторах

Лемонджав Вахтанг Нодарович*, старший научный сотрудник общества с ограниченной ответственностью «Научно-производственная организация «БИОМЕДТЕХ»,
e-mail: lemonjava.vahtang@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6796-4037>

Сидоркевич Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»,
e-mail: sidorkevichs@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Касьянов Андрей Дмитриевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории гемотрансфузионных технологий ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»,
e-mail: kaslab52@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-664X>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

29. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. A Functional Line of Plasma Extractors. *Biomed Eng.* 2021; 54(1): 350–3. DOI: 10.1007/s10527-021-10037-7.
30. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. Devices for Sealing Polymer Containers with Blood and Its Components. *Biomed Eng.* 2021; 54(1): 376–9. DOI: 10.1007/s10527-021-10043-9.
31. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Yakovleva E.V., Shchekina A.E. Rotation thromboelastometry for the diagnosis of factor deficiency and management of the hemostatic therapy in patients with inherited coagulation disorders. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2019; 64(3): 297–316. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316.
32. Vetrova N.A., Lemondzhava V.N., Filyaev A.A., et al. Prediction of Safety Indicators for Donor Blood and Its Components in a Statistically Managed Technological Process Based on Bayesian Inversion. *Biomed Eng.* 2022; 56(2): 114–8. DOI: 10.1007/s10527-022-10179-2.
33. Pereira P, Seghatchian J, Caldeira B, Xavier S, de Sousa G. Statistical control of the production of blood components by control charts of attribute to improve quality characteristics and to comply with current specifications. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(2): 285–90. DOI: 10.1016/j.transci.2018.04.009.
34. Varlamov O.O., Chuvikov D.A., Lemondzhava V.N., et al. A Software Package Supporting Decision Making on the Safety of Thermolabile Blood Components. *Biomed Eng.* 2022; 55(1): 355–9. DOI: 10.1007/s10527-022-10135-0.
35. Vickers A.J. How many repeated measures in repeated measures designs? Statistical issues for comparative trials. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3: 22. DOI: 10.1186/1471-2288-3-22.
36. Sullivan L.M., Weinberg J., Keaney J.F. Common Statistical Pitfalls in Basic Science Research. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(10): e004142. DOI: 10.1161/JAHA.116.004142.

Information about the authors

Vakhtang N. Lemondzhava*, Senior Researcher, Limited Liability Company «Scientific and Production Organization “BIOMEDTECH”,
e-mail: lemonjava.vahtang@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6796-4037>

Sergey V. Sidorkevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: sidorkevichs@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Andrey D. Kasyanov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: kaslab52@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-664X>

* Corresponding author

Received 06 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023

ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ

Хачатурян А.Г.^{1,*}, Назаров В.Д.², Лапин С.В.², Сидоренко Д.В.², Дубина И. А.², Первакова М.Ю.², Вильгельми А.А.³, Эмануэль В.Л.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-методический центр молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Научно-производственная фирма «Хеликс», 194044, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Гемоглобинопатии — группа заболеваний, обусловленная абберациями в гене *HBB*, кодирующем бета-цепь глобина. Спектр возможных аббераций разнообразен и имеет региональную специфичность.

Цель: определение лабораторных и молекулярно-генетических характеристик бета-талассемии и качественных гемоглобинопатий.

Методы. В исследование включены 268 больных с подозрением на наследственную причину анемии. У всех больных проводили капиллярный электрофорез гемоглобина на приборе «Minicar», по результатам которого была отобрана группа с повышенными значениями HbA2 и/или HbF и/или наличием патологических вариантов гемоглобина. В отобранной группе было проведено прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру гена *HBB*.

Результаты. По результатам капиллярного электрофореза у 33 из 268 больных были обнаружены повышенные значения фракций гемоглобина и/или патологические варианты гемоглобина. Среди патологических вариантов обнаруживались HbS, Hb Shepherds Bush и неизвестный патологический вариант гемоглобина. По результатам гено-типирования у 24 из 33 больных были выявлены абберации в гене *HBB*, из них у 21 больного подтверждено наличие бета-талассемии, остальные выявленные абберации были характерны для различных гемоглобинопатий. Наиболее часто встречавшейся мутацией, характерной для бета-талассемии, была *HBB:c.25_26delAA*, которая выявлена в 33,3 % случаев. Определено патогенное влияние абберации с ранее неизвестной клинической значимостью — *HBB:c.93-36CT*.

Заключение. Капиллярный электрофорез гемоглобина является скрининговым методом диагностики бета-талассемии, однако верификацию диагноза осуществляют путем молекулярно-генетических исследований. Выявленный спектр аббераций, характерных для бета-талассемии, разнообразен, в нем присутствуют крайне редкие варианты гемоглобинопатий, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бета-талассемия, гемоглобинопатия, ген *HBB*, абберации, капиллярный электрофорез гемоглобина, секвенирование по Сэнгеру

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Дубина И. А., Первакова М.Ю., Вильгельми А.А., Эмануэль В.Л. Лабораторная характеристика гемоглобинопатий. Гематология и трансфузиология. 2024;69(1):40–51. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-40-51>

LABORATORY FEATURES OF HEMOGLOBINOPATHIES

Khachaturian A.G.^{1,*}, Nazarov V.D.², Lapin S.V.², Sidorenko D.V.², Dubina I.A.², Pervakova M.Y.², Vilgelmi A.A.³, Emanuel V.L.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, 197341, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Saint-Petersburg Laboratory Complex LLC "SPC Helix", 194044, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Hemoglobinopathies are a group of diseases caused by aberrations in the *HBB* gene encoding the beta chain of globin. The range of possible aberrations is diverse and has regional specificity.

Aim: to determine the laboratory and molecular genetic characteristics of beta-thalassemia and qualitative hemoglobinopathies.

Methods. In total, 268 patients suspected for having some types of the hereditary anemia were included in the study. All patients underwent capillary electrophoresis of hemoglobin using the Minicap Sebia device and the group either with elevated HbA2/HbF fractions or with the presence of pathological Hb variants was selected. The direct automatic Sanger sequencing of the *HBB* gene was performed in the selected group.

Results. The analyzed group had 33 electrophoresis positive patients out of 268. Some pathological variants of hemoglobin including HbS, Hb Shepherds Bush and an unknown pathological Hb variant were detected. According to the results of genotyping, aberrations in the *HBB* gene were detected in 24 of 33 patients, of which 21 patients confirmed the presence of beta-thalassemia, the rest of the detected aberrations were characteristic of various hemoglobinopathies. The most common mutation characteristic of beta-thalassemia was *HB:c.25_26delAA*, which was detected in 33.3% of cases. The pathogenic effect of an aberration with previously unknown clinical significance has been determined — *HBB:c.93-36CT*.

Conclusion. Capillary electrophoresis of hemoglobin can be used for beta-thalassemia screening. However, the diagnosis confirmation is carried out by molecular genetic studies. The detected aberrations spectrum for beta-thalassemia and hemoglobinopathies is extremely diverse and it includes some extremely rare hemoglobinopathy types requiring further investigations.

Keywords: beta-thalassemia, hemoglobinopathy, *HBB* gene, aberrations, capillary electrophoresis, Sanger sequencing

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Khachaturian A.G., Nazarov V.D., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Dubina I.A., Pervakova M.Y., Vilgelmi A.A., Emanuel V.L. Laboratory features of hemoglobinopathies. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024;69(1):40–51 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-40-51>

Введение

Гемоглобинопатии, как качественные, так и количественные (бета-талассемия), представляют собой группу наиболее распространенных наследственных заболеваний, развитие которых связано с патогенными изменениями в гене *HBB*, кодирующем бета-цепь гемоглобина. Классически при бета-талассемии наблюдается снижение синтеза бета-цепи, в то время

как качественные гемоглобинопатии характеризуются изменениями структуры бета-глобина. Ген *HBB* включает в себя три экзона, суммарно кодирующие 146 аминокислот, и два интрона, а также крупные регуляторные участки со стороны 5'-конца, содержащие помимо кэп-сайта и промотора нетранслируемый регион 5'UTR из консервативных последовательностей и ана-

логичный 3'UTR со стороны 3'-конца [1]. Аберрации могут располагаться в любом участке гена, приводя к патологическим изменениям бета-цепи.

Описано [2] приблизительно 950 патогенных аберраций в *HBB* гене. Их классифицируют на две основные группы: делеционные и недеletionные [3]. Последняя является наиболее многочисленной и включает в себя нуклеотидные замены и небольшие индели [3]. По механизму действия в развитии бета-талассемии их подразделяют по этапам нарушения экспрессии: транскрипции (аберрации в цис-регуляторных элементах и в 5'UTR), процессинга РНК — нарушение сплайсинга и полиаденилирования, и трансляции (аберрации в кодоне инициации, нонсенс-мутации и индели, приводящие к сдвигу рамки считывания) [1, 3]. Для качественных гемоглобинопатий в большей степени характерны миссенс-мутации [1, 3].

Многие мутации имеют региональную специфичность [4], и, предположительно, в связи с высоким этническим разнообразием и активными процессами миграции в Российской Федерации (РФ) присутствуют уникальные молекулярно-генетические формы гемоглобинопатий. Однако спектр аберраций в гене *HBB* и наличие уникальных форм требуют дальнейшего изучения ввиду небольшого количества таких исследований. Генетическое разнообразие данной группы состояний, а также феномен гаплонедостаточности [5] обуславливают широкий спектр клинических и лабораторных форм как бета-талассемии, так и качественных гемоглобинопатий, что значительно усложняет диагностический процесс.

Классически для бета-талассемии характерна гипохромная микроцитарная анемия с нормальной или повышенной концентрацией ферритина сыворотки и признаками гемолиза, а для гемоглобинопатий — нормохромная нормоцитарная гемолитическая анемия [3]. Дифференциальная диагностика гипохромной микроцитарной анемии при бета-талассемии от таковой при железодефицитной анемии строится на определении ферритина и использовании расчетных эритроцитарных индексов: Mentzner, Ehsani, RDW, Srivastava, Sirdah, Shine and Lal, E&F и некоторых других. Однако указанные показатели не строго специфичны и не позволяют подтвердить диагноз.

Более специфичным исследованием является анализ фракционного состава гемоглобина, проводящийся с использованием различных типов электрофореза или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Эти методы, измеряя соотношение нормальных фракций и детектируя аномальные формы гемоглобина, обладают как преимуществами, так и недостатками. Их общим недостатком является невозможность прецизионной диагностики данной группы заболеваний в неэндемичных регионах, таких как РФ. Кроме того, редкие аберрации в 3-м экзоне, приводящие к по-

явлению нестабильных форм гемоглобина, которые могут не определяться при электрофорезе и ВЭЖХ [3], создают возможность для пропуска заболевания и выдачи нормального результата исследования. В связи с этим анализ фракционного состава гемоглобина является предварительным методом диагностики бета-талассемии, подтверждение и уточнение диагноза происходит путем молекулярно-генетического исследования гена *HBB*. На этом этапе выявляется конкретная аберрация, приведшая к патологическому состоянию, и определяется ее статус (гетерозиготная, гомозиготная, компаундная-гетерозиготная), что, в свою очередь, влияет на прогноз для потомства.

Многоступенчатость процесса, сложность диагностики легких форм заболеваний, а также тот факт, что Россия не является эндемичным регионом по данной группе состояний, затрудняет их выявление. В связи с этим генетический и фенотипический спектры гемоглобинопатий, а также их распространенность в РФ подлежат дальнейшему изучению, что определяет актуальность исследования.

Целью исследования явилось определение лабораторных и молекулярно-генетических характеристик бета-талассемии и качественных гемоглобинопатий.

Материалы и методы

Для оценки молекулярно-генетических и лабораторных характеристик бета-талассемии и качественных гемоглобинопатий в исследование были включены 268 больных (средний возраст — 42 года, минимальный возраст — старше 1 года, соотношение мужчин и женщин 1:1,5, набор больных проводили в течение года) с подозрением на наследственную форму анемии, направленные на электрофорез гемоглобина в лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России. Критериями включения являлись значимое уменьшение среднего объема эритроцита (mean cell volume — MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH) и/или микроцитарная гипохромная анемия или нормоцитарная нормохромная анемия. Критериями исключения были дефицит железа, который определяли по уменьшению сывороточной концентрации ферритина, и беременность. Электрофорез гемоглобина проводили с использованием капиллярного электрофореза (КЭФ) «Minicap» (Sebia, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Патологическим результатом КЭФ гемоглобинов считали содержание HbA2 >3,5 % и/или HbF >1 % и/или наличие патологических вариантов гемоглобина.

Всем больным с патологическими значениями КЭФ было проведено молекулярно-генетическое тестирование последовательности гена *HBB* с использованием прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

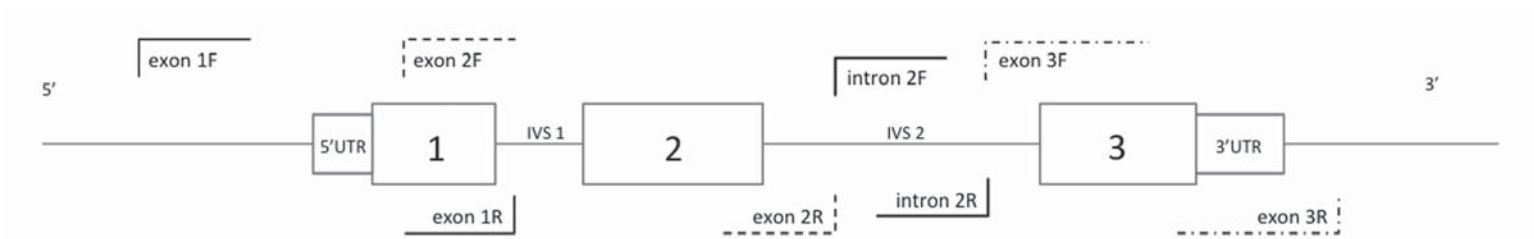


Рисунок 1. Схема расположения праймеров для секвенирования по Сэнгеру. UTR — untranslated region (нетранслируемый регион).

Figure 1. The primers for Sanger sequencing scheme. UTR — untranslated region.

Для детектирования всех возможных патогенных вариантов гена *HBB* были синтезированы 4 праймера, захватывающие промотор гена *HBB*, кодирующую последовательность 1–3-го экзонов, 1-й и 2-й интроны, а также поли(A)-регион. Расположение праймеров показано на рисунке 1.

Для исключения возможного сочетания с носительством альфа-талассемии все больные были обследованы на количество копий генов *HBA1*, *HBA2* методом мультиплексной лигазной цепной реакции (набор «SALSA MLPA Probemix P140 HBA», MRC Holland, Нидерланды). Исследование проводили в соответствии с инструкцией производителя. Патогенность выявленных aberrаций оценивалась с помощью баз ClinVar [6] и HbVar [7].

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных была произведена с использованием программы «GraphPad Prism 8» (GraphPad Software Inc., США). Все выборки проверены на нормальность распределения. Были определены медиана для концентрации HbF и среднее значение со стандартным отклонением для концентрации HbA2.

Результаты

Патологические результаты КЭФ гемоглобина были обнаружены у 33 из 268 больных, что составило 12,3 %. Среди них повышение HbA2 наблюдали у 20 (60,6 %) человек, HbF — у 23 (69,6 %) человек, причем у 11 больных было зарегистрировано сочетанное повышение обеих фракций. Повышение концентраций HbA2 регистрировали в диапазоне 3,6–6,4 % при среднем значении $4,85 \pm 0,69$ %, в то время как диапазон концентраций HbF составил 1,3–88,2 % при медиане 6,1 %.

Патологические варианты гемоглобина были обнаружены у 4 (12 %) больных: HbS (2 больных), Hb Shepherd's Bush (1 больной), неизвестный вариант гемоглобина (1 больной). Данные патологические формы гемоглобина сочетались с повышением HbF. Распределение патологических результатов КЭФ показано на рисунке 2.

По результатам прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру гена *HBB* aberrации были обнаружены у 24 больных. 21 из 24 aberrаций являлись характерными для бета-талассемии. Результаты

секвенирования указаны на рисунке 3. Наиболее часто (у 8 (33,3 %) больных) обнаружили мутацию c.25_26delAA — делецию двух нуклеотидов в первом экзоне, приводящую к сдвигу рамки считывания. У 1 из 8 больных был обнаружен гомозиготный вариант c.25_26delAA. Следующими по распространенности были aberrации, зафиксированные дважды: c.93-21G>A в первом интроне, p.Gln40Ter во втором экзоне и p.Glu6Val в первом экзоне — они встречались с частотой 8,3 %. Последняя указанная aberrация — замена глутаминовой кислоты на валин в 6 положении — является мутацией, определяющей развитие серповидноклеточной анемии. У одного из больных обнаружен гомозиготный вариант p.Glu6Val. Остальные выявленные aberrации встречались однократно, что составило частоту 4,16 % для каждой мутации. У 9 (27,2 %) больных результаты секвенирования оказались отрицательными. Распространенность обнаруженных aberrаций представлена на рисунке 3.

Aberrации были обнаружены практически во всех участках гена. В первом экзоне располагались два варианта: c.25_26delAA и p.Glu6Val. Во втором экзоне обнаружены четыре варианта: p.Gln40Ter, c.135delC, p.Val61Glu и p.Gly75Asp. В первом интроне — 4 вида aberrаций: c.93-21G>A, c.93-36CT, c.92+1G>T и c.92G>C,



Рисунок 2. Распределение патологических результатов КЭФ

Figure 2. Distribution of pathological results of capillary electrophoresis

во втором — 2 вида: с.316-197C>Т и с.315+1G>Т. Помимо экзонных и интронных вариантов были также обнаружены aberrации в промоторных регионах: с.-80Т>А и с.-151С>Т. Распределение aberrаций по расположению в гене показано на рисунке 4.

Анализ общих гематологических показателей в разных группах продемонстрирован на рисунке 5. У 2 больных серповидноклеточной анемией обнаружили анемию со значимым уменьшением количества эритроцитов до $3,22 \times 10^{12}/л$ и $3,21 \times 10^{12}/л$ и концентрации гемоглобина до 109–110 г/л при значениях MCV и MCH, близких к верхней границе нормы — 96,6 и 96,2 фл и 34,2 и 32,9 пг соответственно.

Гематологические показатели больных с верифицированной бета-талассемией характеризовались следующим: уменьшение концентрации гемоглобина в пределах 102–112 г/л и значимые снижения MCV (57,4–68,2 фл) и MCH (17,8–21,5 пг) при количестве эритроцитов выше референсных значений ($5,22–$

$5,73 \times 10^{12}/л$). У больного в возрасте 4-х лет с патологическим нестабильным вариантом гемоглобина Hb Shepherds Bush обнаружили количество эритроцитов в пределах референсных значений для данного возраста и концентрацию гемоглобина, MCV и MCH, соответствующие нижней границе референсных значений ($4,54 \times 10^{12}/л$, 115 г/л, 79,5 фл и 25,3 пг соответственно).

Aberrация с.93-36СТ с неизвестной клинической значимостью представляет собой индель 8 нуклеотидов в первом интроне. На рисунке 6 представлен результат секвенирования по Сэнгеру участка гена, на котором располагается aberrация. Значения КЭФ гемоглобина данного больного следующие: HbA — 86,2 %, HbA2 — 1,9 %, HbF — 3,1 % и наличие патологического гемоглобина в концентрации 5,7 %. Результат КЭФ гемоглобина приведен на рисунке 7.

По результатам мультиплексной лигазной цепной реакции на количество копий генов HBA1, HBA2 сочетание и ко-носительство альфа-талассемии в иссле-

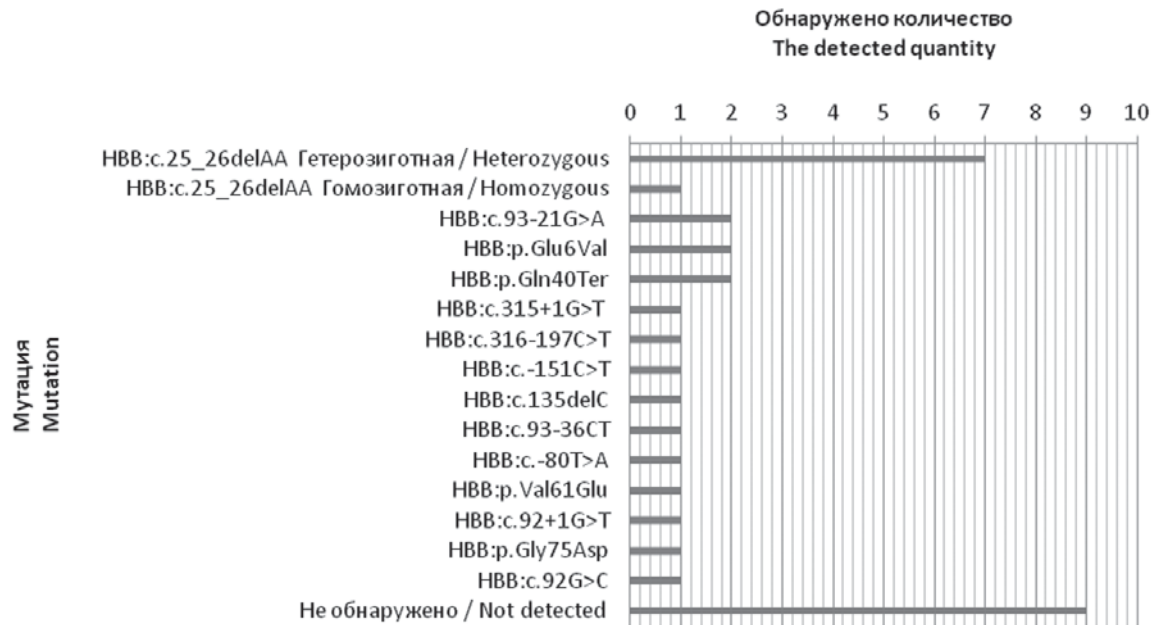


Рисунок 3. Распределение результатов секвенирования
Figure 3. Distribution of Sanger sequencing results

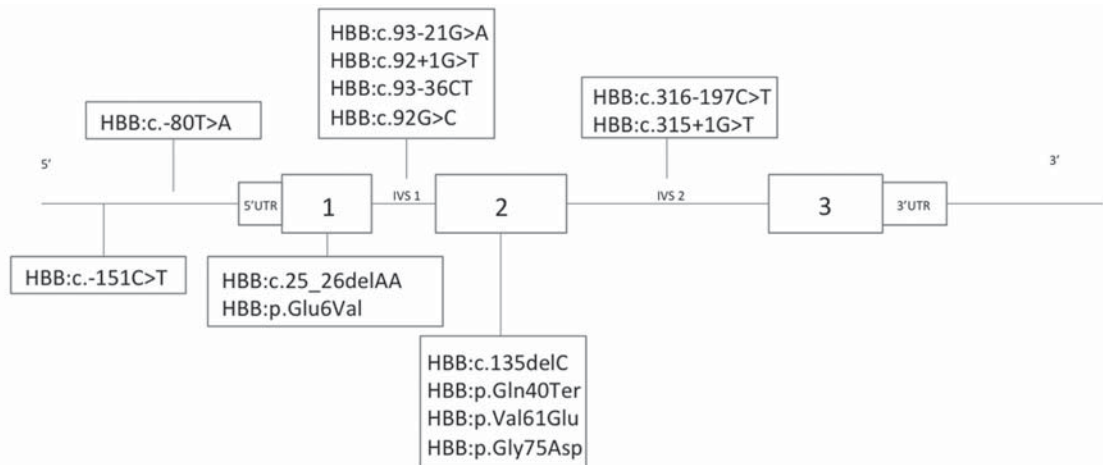


Рисунок 4. Распределение aberrаций внутри гена
Figure 4. Aberrations distribution inside the gene

дуемой выборке было исключено: количество копий НВА генов у всех больных соответствовало норме.

Обсуждение

Такие наследственные заболевания, как бета-талассемия и *HBB*-ассоциированные гемоглинопатии, являются одними из наиболее распространенных наследственных заболеваний. В связи с часто стертой симптоматикой и неспецифическими лабораторными изменениями диагностика данного состояния представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий использование большого количества специфических лабораторных методов. Несмотря на то что РФ не является эндемичным регионом по данным заболеваниям, миграционные процессы увеличили вклад данных состояний в структуру заболеваний, приводящих к развитию анемии. Истинная распространенность и молекулярно-генетические особенности бета-талассемии и *HBB*-ассоциированных гемоглинопатий остаются неизвестными.

В большинстве исследований [8–11] оценку фракций гемоглобина проводили одним из двух методов: КЭФ гемоглобина или ВЭЖХ. Многие лаборатории отдают предпочтение ВЭЖХ в связи с большей распространенностью метода и скоростью проведения исследования, но в силу того, что КЭФ более доступен в России и это позволяет разделить некоторые типы гемоглобина, например A2 и E [3], в настоящей работе был выбран метод КЭФ гемоглобина на приборе «Minisap» для разделения типов гемоглобина и оценки их относительного содержания.

По результатам исследования фракционного состава гемоглобина больных разделили на несколько групп: с повышенным содержанием HbA2 (60,6 %), с повышением содержания HbF (69,6 %), а также группа сочетанным повышением содержания HbA2 и HbF (33,3 %). Таким образом, группа с повышенным содержанием HbF количественно преобладала над группой с повышенным содержанием HbA2.

Полученные в настоящей работе данные значительно отличаются от данных Ю.И. Жиленковой [12], согласно которым повышение фракции HbA2 регистрировали у 95 %, в то время как HbF — у 46,9 % при использовании КЭФ. Такое несоответствие может быть обусловлено изначальными различиями в дизайне исследования и группах сравнения: в настоящем исследовании проанализировали результаты

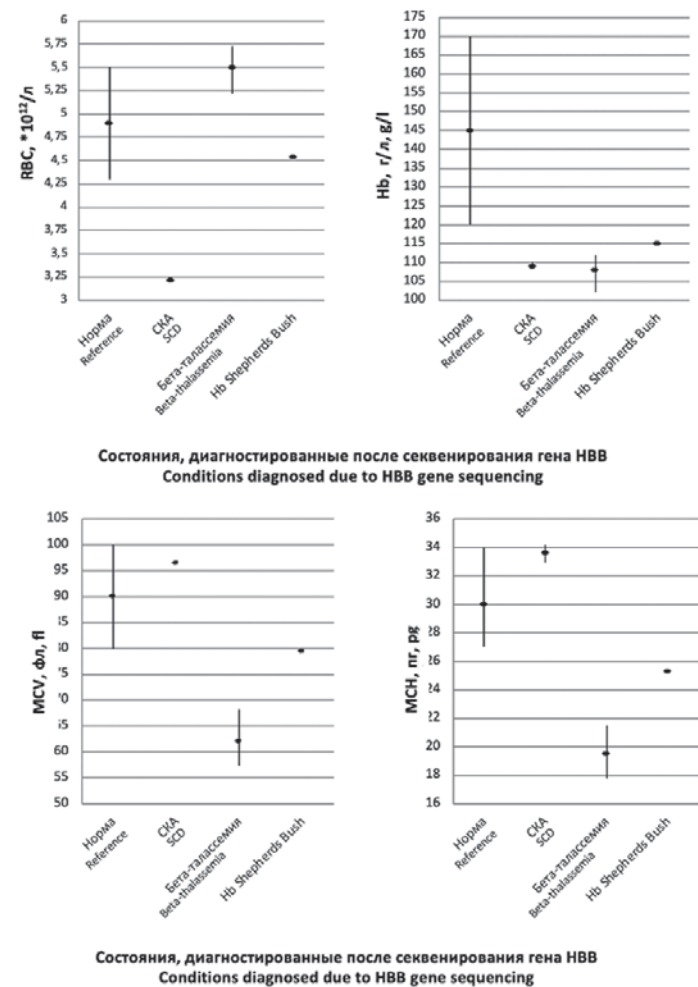


Рисунок 5. Значения общих гематологических показателей. СКА — серповидноклеточная анемия

Figure 5. Values of general blood counts parameters. SCD — sickle cell disease

КЭФ гемоглобина у больных без диагноза, в то время как в работе Ю.И. Жиленковой [12] предоставлены данные по количеству человек с повышением этих типов гемоглобина среди больных легкой формой бета-талассемии. Таким образом, больные со значимым повышением содержания HbF, что характерно для более тяжелых форм бета-талассемии, не были включены в количественный анализ.

Полученные в настоящей работе данные по количественному различию групп с повышением содержания HbA2 и HbF трудносопоставимы с результатами большинства исследований по нескольким причинам. Во-первых, в большинстве исследований, проводимых в эндемичных регионах, показатель фетального гемоглобина не оценивали — в рамках скрининга бета-та-

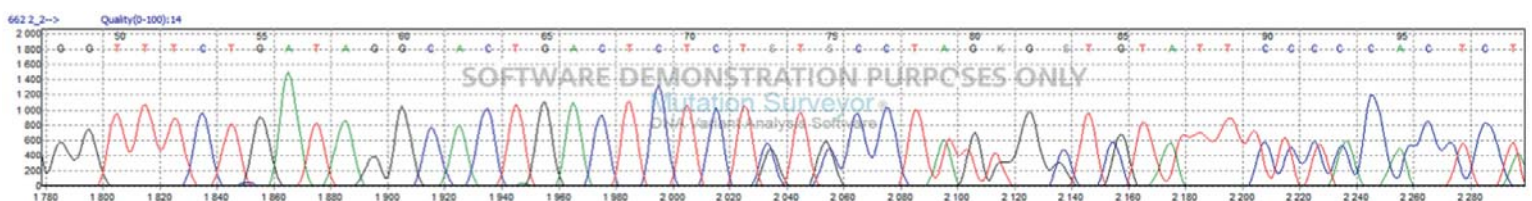


Рисунок 6. Результат секвенирования участка гена с aberrацией c.93-36CT

Figure 6. The result of Sanger sequencing with detected aberration c.93-36CT

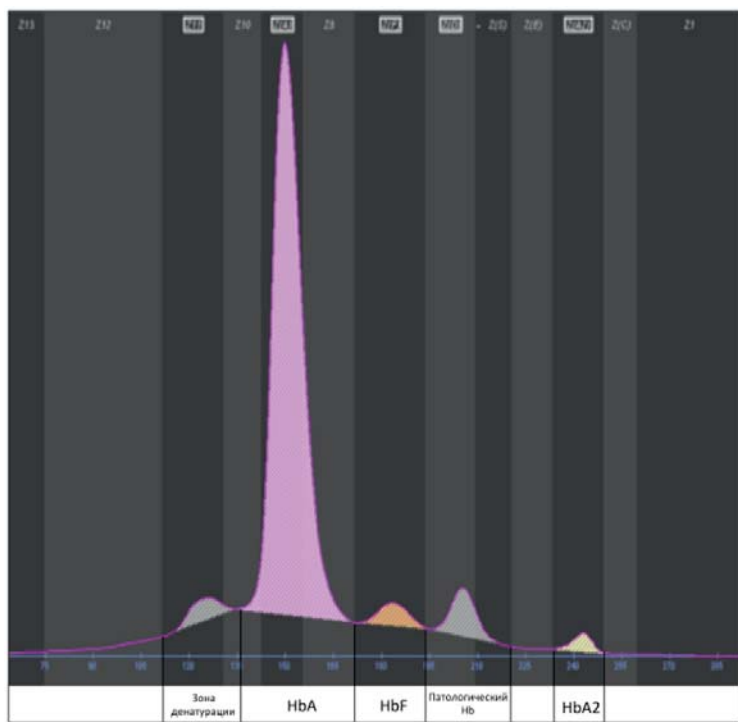


Рисунок 7. Результат КЭФ гемоглобина, при котором был обнаружен неизвестный вариант Hb

Figure 7. The result of capillary electrophoresis of hemoglobin with detected unknown Hb variant

лассемии многие исследователи, например V. Gupta и соавт. [13] и G. Aydogan и соавт. [14], проводили анализ исключительно HbA2 фракции, что затрудняет оценку истинного соотношения групп с повышением содержания HbF и HbA2.

Согласно полученным данным, у 8 больных наблюдали изолированное повышение содержания HbF, среди которых у 3 больных при исследовании гена *HBB* были выявлены aberrации, характерные для бета-талассемии. По возможности следует отдавать предпочтение методам, позволяющим полноценно оценить состав гемоглобина. Такое мнение поддерживается и Q. Zhuang и соавт. [15].

Различные методы исследования состава гемоглобина предполагают использование разных пороговых значений для HbA2 (от 3,2 до 4 %) и HbF (от 1 до 2 %) ввиду различной чувствительности методов, что делает некорректным сопоставление результатов, полученных в разных исследованиях. Тем не менее, несмотря на различные методы исследования, среднее значение фракции HbA2, полученное в настоящей работе — $4,8 \pm 0,69$ %, сопоставимо с данными, описанными G. Aydogan и соавт. [14] и I.Y. Abdel-Messih и соавт. [8]: $5,81 \pm 0,75$ и $5,4 \pm 0,7$ % соответственно.

В результате проведения прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру описаны aberrации, характерные в подавляющем большинстве для бета-талассемии. Чаще всего (33,3 %) обнаруживали aberrацию c.25_26delAA — делецию двух нуклеотидов в первом экзоне, приводящую к сдвигу рамки считывания и пре-

ждевременному прекращению трансляции на 21-м кодоне. Полученные в настоящей работе данные сопоставимы с данными, полученными Ю.И. Жиленковой [12], согласно которым c.25_26delAA выявляли в 36 % случаев бета-талассемии, и Н.В. Миловановой и соавт. [16], согласно которым обсуждаемая aberrация была выявлена у 27 % у больных тяжелой и промежуточной формами бета-талассемии. Данная aberrация занимает второе место по распространенности среди больных β -талассемией (20,7 %) в Иране [17].

Следующими по распространенности (по 8,3 %) в настоящем исследовании были aberrации, характерные для бета-талассемии: c.93-21G>A в первом интроне и p.Gln40Ter во втором экзоне и для СКА: p.Glu6Val в первом экзоне. Aberrация c.93-21G>A, приводящая к появлению альтернативного сайта сплайсинга в интроне, по данным P. Kousiappa и соавт. [18], являлась наиболее распространенной среди больных гемоглобинопатиями на Кипре, составляя 79,01 % от всех вариантов, полученных в 20-летнем ретроспективном исследовании. Указанная aberrация также занимает второе место по распространенности (12 %) в исследовании Н.В. Миловановой и соавт. [16] среди больных с клинически значимыми формами бета-талассемии [9]. Помимо этого, данный вариант также распространен в Иране, составляя, по данным F.H. Nezhad и соавт. [19] и M. Jalilian и соавт. [17], 14 % среди aberrаций, обнаруженных у больных бета-талассемией. На Кипре четвертой по распространенности aberrацией среди больных с наследственными заболеваниями гемоглобина является вариант p.Gln40Ter, составляя 1,18 % [18], что сопоставимо с полученными в настоящем исследовании результатами и данными других авторов [3], по которым данная aberrация занимает второе место среди всех мутаций, характерных для бета-талассемии в странах Средиземноморья. В исследованиях мутационного состава бета-талассемий в Иране [17, 19], Китае [20] и Южной Азии [21] данная aberrация не упоминается, что подтверждает ее средиземноморскую принадлежность.

Aberrация p.Glu6Val была выявлена у 2 больных, у которых при КЭФ гемоглобина обнаруживался HbS. Интересным является то, что у 1 из 3 больных была обнаружена данная aberrация в гомозиготной форме при концентрации HbS 63,9 % и HbF 34,5 %, в то время как значения HbS и HbF при гетерозиготной форме составляли 47,7 и 49,2 % соответственно. Анализ гематологических данных практически не выявил различий между клиническими анализами крови больного с гетеро- и гомозиготной формами: в обоих случаях обнаруживалась легкая нормоцитарная (MCV 92,4–96,6 фл) гиперхромная (MCH 32,9–34,2 пг) анемия (Hb 109–110 г/л). Стоит отметить, что была недоступна информация об анамнезе и возможном лечении серповидноклеточной анемии у данных больных, в связи

с чем невозможно в полной мере оценивать различия в электрофоретической и лабораторной картинах.

Остальные мутации были выявлены однократно, что составило 4,16 % для каждой aberrации. Среди них наиболее часто описывают вариант с.315+1G>T во втором интроне, который занимает первое место в Иране среди aberrаций, характерных для бета-талассемии [17, 19]. Однако большинством авторов была обнаружена aberrация с.315+1G>A, то есть замена нуклеотида на Т вместо А в том же положении. Тем не менее это не влияет на форму бета-талассемии, так как оба варианта равноценно приводят к нарушению сплайсинга РНК в связи с заменой нуклеотида в составе нуклеотидных пар сайта сплайсинга [22]. Однократно обнаруженная в настоящем исследовании aberrация с.316-197C>T во втором интроне является наиболее распространенной (41,95 %) мутацией среди больных бета-талассемией в Китае [13]. Она, так же как и с.93-21G>A, приводит к нарушению сплайсинга РНК через образование альтернативного сайта сплайсинга в интроне.

В настоящем исследовании также были обнаружены два транскрипционных варианта, представляющих собой aberrации в зоне промоторных регуляторных элементов. с.-151C>T является нуклеотидной заменой в зоне САССС бокса, но данный вариант считается «тихим» [3] и характеризуется только носительством (бета++ форма), поскольку минимально влияет на продукцию бета-глобина. Тем не менее, по полученным в настоящем исследовании данным, у больного с этой aberrацией обнаруживали патологические результаты КЭФ со значениями HbA2 — 6,4 %, HbF — 5,4 %. Другим транскрипционным вариантом является с.80T>A в промоторе: влияние данной замены на развитие бета-талассемии обусловлено снижением аффинности транскрипционных факторов к зоне промотора, что приводит к снижению синтеза продукта гена.

Помимо описанных выше aberrаций, в настоящем исследовании были выявлены также два варианта, приводящие к появлению нестабильных гемоглобинов Hb Monroe и Hb Cagliari — с.92G>C в первом интроне и р.Val61Glu во втором экзоне. Обе aberrации приводят к аминокислотным заменам и появлению гипернестабильных гемоглобинов, причем с.92G>C является одновременно мутацией, нарушающей строение ди-нуклеотида, ответственного за сплайсинг.

Различие выявленного спектра aberrаций по сравнению с выявленными aberrациями в других российских исследованиях [16] может быть обусловлено, во-первых, тем, что авторы исследовали спектр aberrаций в гене *HBB* у больных с большой и промежуточными формами бета-талассемии, в то время как в исследуемую в настоящей работе выборку были включены больные с легкими формами бета-талассемии/носительством в том числе; во-вторых, большим генетическим разнообразием бета-талассемии на территории РФ.

Оценивая распределение выявленных мутаций внутри гена (рис. 5), следует отметить, что aberrации расположились неравномерно, обнаруживаясь практически во всех участках гена, за исключением 3-го экзона. Такое распределение подчеркивает необходимость исследования всех участков гена — не только экзонов, но и интронов.

Отсутствие aberrаций в третьем экзоне может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, большинство aberrаций в третьем экзоне приводят к появлению нестабильных вариантов гемоглобина. Приблизительно четверть известных нестабильных гемоглобинов не определяется на электрофорезе, что затрудняет отбор таких больных для дальнейшего генетического исследования. Во-вторых, nonsense-мутации в третьем экзоне приводят к преждевременному прекращению трансляции и появлению гипернестабильных гемоглобинов, являющихся причиной развития тяжелого доминантно наследуемого фенотипа [5]. Редкость данных aberrаций и высокая летальность при данной форме заболевания обуславливают отсутствие таких больных в исследованной выборке.

Обнаруженные серповидноклеточная анемия и бета-талассемия имеют различия в гематологических показателях: в то время как бета-талассемия определяется лабораторно как микроцитарная (<80 фл), гипохромная (<27 пг) анемия с любым значением количества эритроцитов, Серповидноклеточная анемия характеризуется нормо/макроцитарной анемией. Результаты анализа гематологических показателей больных соответствуют гематологической характеристике описанных состояний в литературе [3]. Разница в показателях количества эритроцитов, MCV, MCH между серповидноклеточной анемией и бета-талассемией показана на рисунке 6. Значения количества эритроцитов для больных из группы с бета-талассемией не выходили за нижнюю референсную границу, находясь ближе к верхней границе, в то время как при серповидноклеточной анемии обнаруживалось значимое уменьшение количества эритроцитов. Это может быть объяснено патофизиологическими механизмами развития анемии при данных состояниях: развитие анемии при бета-талассемии обуславливается, в первую очередь, неэффективным эритропоэзом, а при серповидноклеточной анемии — гемолизом.

При КЭФ гемоглобина в настоящем исследовании был обнаружен патологический вариант гемоглобина. Генотипирование гена *HBB* у 4-летнего больного с данным вариантом гемоглобина выявило aberrацию р.Gly75Asp. Данная нуклеотидная замена во втором экзоне приводит к замене глицина на аспарагиновую кислоту в 75 положении и образованию нестабильного варианта Hb Shepherds Bush. Указанный гемоглобин является крайне редким вариантом. Всего в литературе описано 7 случаев его выявления в 1970—1980-х гг. [23–26]. Hb Shepherds Bush имеет повышенную

аффинность к кислороду, обусловленную тем, что аминокислотная замена происходит в гемовом кармане [24, 25]. Высокая аффинность у гетерозигот приводит к компенсаторной стимуляции эритропоэза. Таким образом, у гетерозигот или нет анемии вообще, или она ограничивается легкой степенью тяжести [24, 25]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают эту особенность лабораторной картины при гемоглобинупатии Hb Shepherds Bush: значения количества эритроцитов — $4,54 \times 10^{12}/л$, концентрация гемоглобина — 115 г/л, MCV — 79,5 фл, MCH — 25,3 пг. Общие гематологические показатели находились в пределах возрастных референсных диапазонов, при том что последние три показателя — ближе к нижним референсным границам. Анемия при наличии Hb Shepherds Bush обуславливается гемолизом и гемолитическими кризами, в связи с чем для данных больных характерен ретикулоцитоз.

Помимо Hb Shepherds Bush, в настоящем исследовании был обнаружен еще один патологический вариант гемоглобина в концентрации 5,7 % при КЭФ (рис. 7). При секвенировании по Сэнгеру гена *HBB* у данного больного была обнаружена абберрация с.93-36СТ — индель 8 нуклеотидов в первом интроне. Эта абберрация определяется как вариант с неизвестной клинической значимостью по базам NCBI [27] и ClinVar [6] и отсутствует в базе HbVar [7]. Помимо этого, с.93-36СТ является редкой аллелью с аллельной частотой 0,000004 по данным базы GnomAD_exom19 [28] и была зарегистрирована четырежды в различных исследованиях. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, обнаруженный вариант является патогенным и приводит

к появлению патологического варианта гемоглобина. Несмотря на то что абберрация располагается в интроне и не приводит к аминокислотной замене, она может обуславливать образование патологического гемоглобина через нарушение сплайсинга. Патогенность данной мутации, особенности строения выявленного гемоглобина и клиническая значимость указанных находок требуют дальнейшего исследования.

Таким образом, данные электрофоретических и молекулярно-генетических исследований бета-талассемии значительно варьируют от больного к больному. При проведении исследования были описаны различные варианты результатов КЭФ гемоглобина с наличием изолированного повышения HbA2 и HbF, а также варианты с сочетанным увеличением обеих фракций. Полученные результаты свидетельствуют, что скрининг на бета-талассемию необходимо проводить путем электрофореза или ВЭЖХ с оценкой как HbA2, так и обязательно HbF. Вместе с тем методы анализа фракционного состава гемоглобина являются скрининговыми на бета-талассемию и подтверждение диагноза должно осуществляться молекулярно-генетическими исследованиями. Спектр выявленных аббераций в гене *HBB*, ответственных за развитие бета-талассемии, широк — присутствуют варианты, распространенные повсеместно, что свидетельствует о существовании различных путей попадания в РФ данного заболевания. Отсутствие явно выраженных распространенных вариантов («горячих точек») при наследственных нарушениях гемоглобина, ассоциированных с геном *HBB*, подтверждает важность полного исследования гена *HBB*.

Литература

1. Lee J.S., Cho S.I., Park S.S., Seong M.W. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. *Blood Res.* 2021;56(S1):S39–43. DOI: 10.5045/br.2021.2020332.
2. <https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>; 2024.
3. Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., editors. *Disorders of Hemoglobin. Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
4. Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of beta-thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020; 105(6): 692–703. DOI: 10.1111/ejh.13512.
5. Thein S.L. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(5): a011700. DOI: 10.1101/cshperspect.a011700.
6. <http://clinvar.com/>; 2024.
7. Hardison R.C., Chui D.H., Giardine B., et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum. Mutat.* 2002; 19(3): 225–33. DOI: 10.1002/humu.10044.
8. Abdel-Messih I.Y., Youssef S.R., Mokhtar G.M., et al. Clinical to Molecular Screening Paradigm for beta-Thalassemia Carriers. *Hemoglobin.* 2015; 39(4): 240–6. DOI: 10.3109/03630269.2015.1048808.
9. Suman F.R., Teja R., Magdalene J., et al. Screening for beta Thalassemia Carrier State Among Women Attending Antenatal Clinic in a Tertiary Care Centre and Framing a Model Program for the Prevention of a Beta Thalassemia. *Cureus.* 2022; 14(2): e22209. DOI: 10.7759/cureus.22209.

References

1. Lee J.S., Cho S.I., Park S.S., Seong M.W. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. *Blood Res.* 2021;56(S1):S39–43. DOI: 10.5045/br.2021.2020332.
2. <https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>; 2024.
3. Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., editors. *Disorders of Hemoglobin. Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
4. Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of beta-thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020; 105(6): 692–703. DOI: 10.1111/ejh.13512.
5. Thein S.L. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(5): a011700. DOI: 10.1101/cshperspect.a011700.
6. <http://clinvar.com/>; 2024.
7. Hardison R.C., Chui D.H., Giardine B., et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum. Mutat.* 2002; 19(3): 225–33. DOI: 10.1002/humu.10044.
8. Abdel-Messih I.Y., Youssef S.R., Mokhtar G.M., et al. Clinical to Molecular Screening Paradigm for beta-Thalassemia Carriers. *Hemoglobin.* 2015; 39(4): 240–6. DOI: 10.3109/03630269.2015.1048808.
9. Suman F.R., Teja R., Magdalene J., et al. Screening for beta Thalassemia Carrier State Among Women Attending Antenatal Clinic in a Tertiary Care Centre and Framing a Model Program for the Prevention of a Beta Thalassemia. *Cureus.* 2022; 14(2): e22209. DOI: 10.7759/cureus.22209.

10. Nosheen A., Inamullah., Ahmad H., et al. Premarital genetic screening for beta thalassemia carrier status of indexed families using HbA2 electrophoresis. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65(10): 1047–9.
11. Lippi G., Carta M.R., Salvagno G.L., et al. Separation of haemoglobin HbE and HbA by the fully automated, high-pressure liquid chromatography Tosoh HLC-723 G7 analyzer. *Int J Lab Hematol.* 2008; 30(5): 432–6. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2007.00988.x.
12. Жиленкова Ю.И. Особенности лабораторной диагностики различных форм гемоглобинопатий: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 2017. 24 с.
13. Gupta V., Sharma P., Jora R., et al. Screening for Thalassemia Carrier Status in Pregnancy and Pre-Natal Diagnosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(9): 808–9.
14. Aydogan G., Keskin S., Akici F., et al. Causes of Hypochromic Microcytic Anemia in Children and Evaluation of Laboratory Parameters in the Differentiation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(4): 221–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001382.
15. Zhuang Q., Wang G., Wang Y., et al. The value of combined detection of HbA2 and HbF for the screening of thalassemia among individuals of childbearing ages. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2022; 39(1): 16–20.
16. Милованова Н.В., Гусарова Е.А., Нагорнов И.О. и др. Молекулярно-генетический анализ гена HBB в группе российских пациентов. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019; 6(1): 216.
17. Jalilian M., Azizi Jalilian F., Ahmadi L., et al. The Frequency of HBB Mutations Among β -Thalassemia Patients in Hamadan Province, Iran. *Hemoglobin.* 2017; 41(1): 61–4. DOI: 10.1080/03630269.2017.1302468.
18. Kountouris P., Kousiappa I., Papasavva T., et al. The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study. *Sci Rep.* 2016; 6: 26371. DOI: 10.1038/srep26371.
19. Nezhad F.H., Nezhad K.H., Choghakabodi P.M., Keikhaei B. Prevalence and Genetic Analysis of α - and β -Thalassemia and Sickle Cell Anemia in Southwest Iran. *J Epidemiol Glob Health.* 2018; 8(3–4): 189–95. DOI: 10.2991/j.jegh.2018.04.103.
20. Huang H., Xu L., Chen M., et al. Molecular characterization of thalassemia and hemoglobinopathy in Southeastern China. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3493. DOI: 10.1038/s41598-019-40089-5.
21. Yang Z., Cui Q., Zhou W., et al. Comparison of gene mutation spectrum of thalassemia in different regions of China and Southeast Asia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(6): 680. DOI: 10.1002/mgg3.680.
22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs33945777#frequency_tab; 2022.
23. White J.M., Brain M.C., Lorkin P.A., et al. Mild «unstable haemoglobin haemolytic anaemia» caused by haemoglobin Shepherds Bush(B74(E18) gly--asp). *Nature.* 1970; 225(5236): 939–41. DOI: 10.1038/225939a0.
24. Sansone G., Sciaratta G.V., Genova R., et al. Haemoglobin Shepherds Bush (β 74 [E18] Gly→Asp) in an Italian Family. *Acta Haematol.* 1977; 57(2): 102–8. DOI: 10.1159/000207866.
25. May A., Huehns, E.R. The Control of Oxygen Affinity of Red Cells with Hb-Shepherds Bush. *Br J Haematol.* 1977; 22(5): 599–607. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1972.tb05706.x.
26. Schilirò G., Musumeci S., Russo A., et al. HB Shepherds Bush (alpha 2 beta 2 74 (E18) Gly replaced by Asp) in two Italian carriers. *Hemoglobin.* 1981; 5(5): 493–6.
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3043>; 2024.
28. <http://gnomad-sg.org/>; 2024.
10. Nosheen A., Inamullah., Ahmad H., et al. Premarital genetic screening for beta thalassemia carrier status of indexed families using HbA2 electrophoresis. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65(10): 1047–9.
11. Lippi G., Carta M.R., Salvagno G.L., et al. Separation of haemoglobin HbE and HbA by the fully automated, high-pressure liquid chromatography Tosoh HLC-723 G7 analyzer. *Int J Lab Hematol.* 2008; 30(5): 432–6. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2007.00988.x.
12. Zhilenkova I.I. Laboratory diagnostic features of different types of hemoglobinopathies: PhD Thesis. Saint-Petersburg, 2017. 24 p. (In Russian).
13. Gupta V., Sharma P., Jora R., et al. Screening for Thalassemia Carrier Status in Pregnancy and Pre-Natal Diagnosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(9): 808–9.
14. Aydogan G., Keskin S., Akici F., et al. Causes of Hypochromic Microcytic Anemia in Children and Evaluation of Laboratory Parameters in the Differentiation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(4): 221–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001382.
15. Zhuang Q., Wang G., Wang Y., et al. The value of combined detection of HbA2 and HbF for the screening of thalassemia among individuals of childbearing ages. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2022; 39(1): 16–20.
16. Milovanova N.V., Gusarova N.V., Nagornov I.O., et al. The molecular genetic HBB gene analysis in a group of Russian patients. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii.* 2019; 6(1): 216. (In Russian).
17. Jalilian M., Azizi Jalilian F., Ahmadi L., et al. The Frequency of HBB Mutations Among β -Thalassemia Patients in Hamadan Province, Iran. *Hemoglobin.* 2017; 41(1): 61–4. DOI: 10.1080/03630269.2017.1302468.
18. Kountouris P., Kousiappa I., Papasavva T., et al. The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study. *Sci Rep.* 2016; 6: 26371. DOI: 10.1038/srep26371.
19. Nezhad F.H., Nezhad K.H., Choghakabodi P.M., Keikhaei B. Prevalence and Genetic Analysis of α - and β -Thalassemia and Sickle Cell Anemia in Southwest Iran. *J Epidemiol Glob Health.* 2018; 8(3–4): 189–95. DOI: 10.2991/j.jegh.2018.04.103.
20. Huang H., Xu L., Chen M., et al. Molecular characterization of thalassemia and hemoglobinopathy in Southeastern China. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3493. DOI: 10.1038/s41598-019-40089-5.
21. Yang Z., Cui Q., Zhou W., et al. Comparison of gene mutation spectrum of thalassemia in different regions of China and Southeast Asia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(6): 680. DOI: 10.1002/mgg3.680.
22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs33945777#frequency_tab; 2022.
23. White J.M., Brain M.C., Lorkin P.A., et al. Mild «unstable haemoglobin haemolytic anaemia» caused by haemoglobin Shepherds Bush(B74(E18) gly--asp). *Nature.* 1970; 225(5236): 939–41. DOI: 10.1038/225939a0.
24. Sansone G., Sciaratta G.V., Genova R., et al. Haemoglobin Shepherds Bush (β 74 [E18] Gly→Asp) in an Italian Family. *Acta Haematol.* 1977; 57(2): 102–8. DOI: 10.1159/000207866.
25. May A., Huehns, E.R. The Control of Oxygen Affinity of Red Cells with Hb-Shepherds Bush. *Br J Haematol.* 1977; 22(5): 599–607. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1972.tb05706.x.
26. Schilirò G., Musumeci S., Russo A., et al. HB Shepherds Bush (alpha 2 beta 2 74 (E18) Gly replaced by Asp) in two Italian carriers. *Hemoglobin.* 1981; 5(5): 493–6.
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3043>; 2024.
28. <http://gnomad-sg.org/>; 2024.

Информация об авторах

Хачатурян Алина Грениковна*, клинический ординатор по гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова»,
e-mail: khachaturianalina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3666-1508>

Назаров Владимир Дмитриевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nazarov19932@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Лاپин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svlapin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Сидоренко Дарья Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 45epic@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

Дубина Ирина Александровна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Befunny2008@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-7066>

Первакова Маргарита Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: margaritalerner@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

Information about the authors

Alina G. Khachaturian*, hematology resident Almazov National Medical Research Centre,
e-mail: khachaturianalina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3666-1508>

Vladimir D. Nazarov, Cand. Sci. (Med.), laboratory diagnostics doctor, Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: nazarov19932@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Sergey V. Lapin, Cand. Sci. (Med.), Head of Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: svlapin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Darya V. Sidorenko, laboratory diagnostics doctor, Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: 45epic@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

Irina A. Dubina, laboratory diagnostics doctor, Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: Befunny2008@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-7066>

Margharita Yu. Pervakova, laboratory diagnostics doctor, Autoimmune Disease Laboratory, Centre of Molecular medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: margaritalerner@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

Вильгельми Антон Андреевич, исполняющий обязанности руководителя лабораторного комплекса Санкт-Петербурга ООО «Научно-производственная фирма «Хеликс»,
e-mail: Vilgelmi.a@helix.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-694X>

Эмануэль Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики, главный специалист-эксперт по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу; академик Российской метрологической академии; директор Научно-методического центра молекулярной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vladimirem1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 09.12.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Anton A. Vilgelmi, acting Head of Saint-Petersburg Laboratory Complex LLC "SPC Helix",
e-mail: Vilgelmi.a@helix.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-694X>

Vladimir L. Emanuel, Dr. Sci. (Med.), Vice-President of Russian Medical Laboratory Association, Northwestern District Rosdravnadzor major expert-specialist of clinical laboratory diagnostics, Russian Metrological Academy academician, Head of Centre of Molecular Medicine Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: vladimirem1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

*** Corresponding author**

Received 09 Dec 2023

Accepted 20 Dec 2023

ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Штыркова С.В.* , Данишян К.И.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Клинические проявления и подходы к лечению инфекций мягких тканей перианальной области у больных опухолевыми заболеваниями системы крови существенно отличаются от классических криптогенных аноректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных.

Цель: изучить клинические характеристики и результаты лечения различных форм перианальных инфекций у больных опухолевыми заболеваниями системы крови.

Основные сведения. В обзоре представлены варианты клинических форм инфекционных процессов в перианальной области у больных гемобластозами, методы лечения, соответствующие определенной клинической форме инфекции, и факторы, влияющие на прогноз.

Ключевые слова: острый парапроктит, перианальная инфекция, абсцесс, лейкоз, нейтропения, опухолевые заболевания системы крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Штыркова С.В., Данишян К.И. Инфекции мягких тканей перианальной области у больных опухолевыми заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):52–65. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-52-65>

INFECTIONS OF THE SOFT TISSUES OF THE PERIANAL REGION IN PATIENTS WITH TUMOR DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM

Shtyrkova S.V.*; Danishian K.I.

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

ABSTRACT

Introduction. The clinical manifestations and approaches to the treatment of infections of the soft tissues of the perianal region developing in oncohematological patients differ significantly from classical cryptogenic anorectal abscesses in immunocompetent patients.

Aim. To study the clinical characteristics and results of treatment of various forms of perianal infections (PI) in patients with tumor diseases of the blood system

Main findings. This review presents variants of clinical forms of the infectious processes in the perianal region in patients with hematological malignancies, treatment methods corresponding to a certain clinical form of infection, and factors affecting prognosis.

Keywords: perianal abscess, perianal infection, abscess, leukemia, neutropenia, hematological malignancies

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shtyrkova S.V., Danishian K.I. Infections of the soft tissues of the perianal region in patients with tumor diseases of the blood system. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):52–65 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-52-65>

Введение

Клинические проявления и течение инфекций мягких тканей перианальной области, развивающихся у больных опухолевыми заболеваниями системы крови, существенно отличаются от классических криптогенных аноректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных [1–4]. Тяжелые нарушения клеточного и гуморального иммунитета являются причиной увеличения частоты развития инфекции мягких тканей перианальной области, появления атипичных клинических форм воспаления, склонности инфекционного процесса к быстрому прогрессированию и высокой вероятности развития сепсиса.

Клиническими проявлениями инфекционного процесса могут быть как параректальные абсцессы и свищи, так и воспалительные инфильтраты, некрозы кожи анального канала и перианальной области и др. [5–8]. Кроме того, такие заболевания, как анальные трещины, язвы, проктиты, дерматиты, которые не представляют опасности для иммунокомпетентных больных, могут служить источником инфекции и причиной сепсиса у больных опухолевыми заболеваниями системы крови [6, 8]. Термин «парапроктит» или «аноректальный

абсцесс» в классическом значении не всегда отражает характер клинических проявлений инфекционного процесса у больных гемобластомами. Для описания инфекции мягких тканей перианальной области у таких больных в литературе используют термин «перианальная инфекция» (ПИ), который включает в себя как аноректальные абсцессы и свищи, так и другие формы инфекционного процесса [5–14].

Поиски успешного подхода к лечению ПИ у онкогематологических больных потребовали пересмотра традиционной хирургической тактики [6, 13–17]. Если лечение острого парапроктита у иммунокомпетентных больных осуществляется только путем хирургического вмешательства [1, 4], то наличие ПИ у онкогематологических больных является показанием к срочному началу антибактериальной терапии [18–23]. Результаты ряда исследований подтверждают возможность успешного лечения ПИ у части таких больных только с помощью антибиотиков широкого спектра [5, 10, 15]. Выраженная иммуносупрессия и цитопенический синдром возникают не только у онкогематологических пациентов. Широкое применение

цитостатиков в современных схемах терапии самых различных заболеваний и рост продолжительности жизни больных привели к тому, что категория иммунокомпрометированных больных значительно расширилась. Лечение таких больных в настоящее время становится актуальной задачей для врачей различного профиля и требует знания специфических особенностей инфекционных процессов, протекающих в условиях иммуносупрессии.

Целью настоящей работы было изучить клинические характеристики и результаты лечения различных форм ПИ у больных опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

Для проведения анализа был выполнен поиск опубликованных исследований, описывающих периаанальные инфекционные поражения у онкогематологических больных, в том числе в состоянии нейтропении. Поиск публикаций проводили в июне 2023 г. в электронных базах PubMed/Medline, eLibrary среди англоязычной и русскоязычной литературы с использованием следующих ключевых слов: «perianal infection, perianal sepsis/abscesses, anorectal sepsis/abscess, neutropenia, hematological malignancy, cancer» без ограничения по давности.

В анализ включали работы, в которых представлены данные о клинических формах ПИ у онкогематологических больных старше 18 лет. В результатах исследований изучали частоту ПИ в исследуемой группе больных; частоту выявления отдельных клинических форм

ПИ, методы и результаты лечения, данные о патогенах ПИ, частоту рецидивов ПИ, летальность. Тяжелой степенью нейтропении (агранулоцитозом) в результатах исследований считали снижение абсолютного количества гранулоцитов (нейтрофилов) менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Из анализа исключены исследования, не содержавшие собственного клинического материала.

Из 28 найденных исследований отобрано 18 работ, отвечавших критериям включения (рис. 1). Все исследования представляли ретроспективный анализ (табл. 1). Различный дизайн и гетерогенность критериев включения больных, различия в подходах к лечению в опубликованных исследованиях не позволили выполнить метаанализ и статистическую обработку в данном обзоре. Данные, доступные для количественной оценки, представлены в таблицах 1–6.

Клинические характеристики и результаты лечения ПИ у онкогематологических больных сопоставлены с аналогичными данными, касающимися аноректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных. С этой целью представлены отечественные и зарубежные клинические рекомендации, касающиеся лечения аноректальных абсцессов. Также представлены исследования в области инфекционных осложнений и антибактериальной терапии в онкогематологии.

Результаты

Частота развития ПИ у больных гемобластозами составляла от 5,8 до 7,3 %, в период нейтропении частота развития этого осложнения достигала 10,8 % [5, 6, 12, 14–17] (табл. 2).

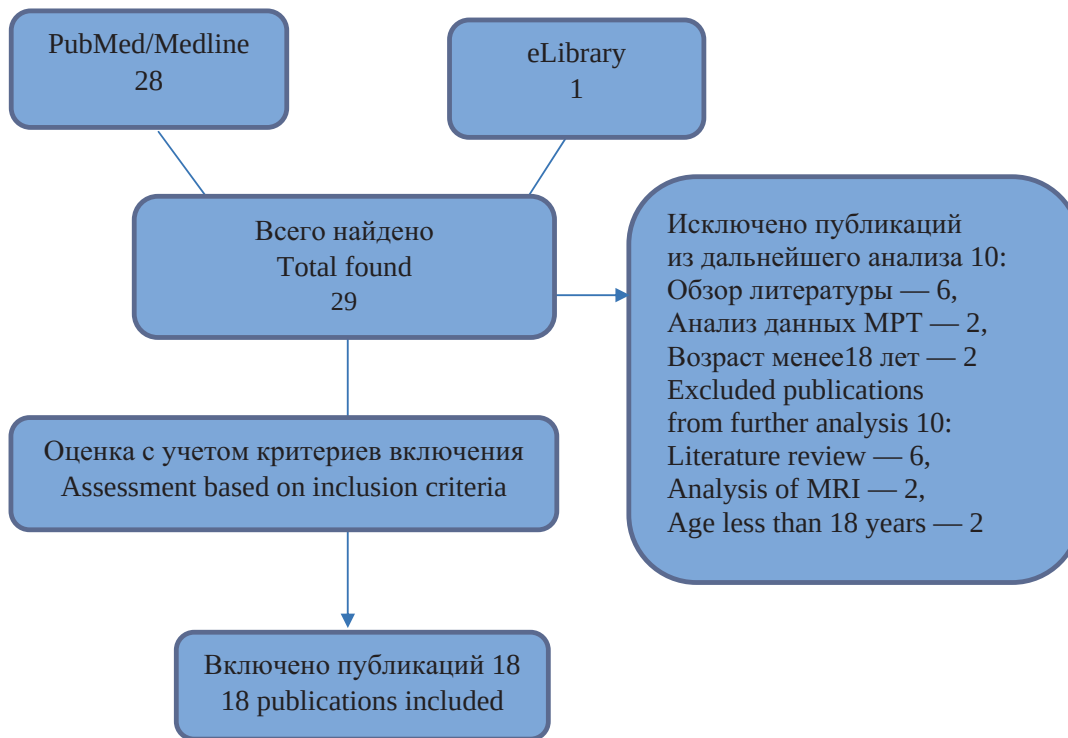


Рисунок 1. Результаты поиска исследований, включенных в анализ, указано количество исследований

Figure 1. Search results for studies included in the analysis, number of studies indicated

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ ($n = 18$)
Table 1. Characteristics of the studies included in the analysis ($n = 18$)

№	Автор, год публикации Author, date of publication	Критерии включения Inclusion criteria	Число больных с ПИ The patient number with PI
1 2	Badgwell B. D., 2009 [29] Lehrnbecher T., 2002 [10]	Больные онкологическими, в том числе онкогематологическими, заболеваниями Patients with oncological, including oncohematological diseases	100 64
3 4 5 6 7	Vanhueverzwyn R., 1980 [8] Glenn J., 1988 [9] Loureiro R. V., 2018 [31] Simsek A., 2022 [27] Orhan B., 2022 [17]	Больные онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases	31 44 23 4 42
8 9 10 11	Solmaz S., 2016 [12] Perazzoli C., 2019 [46] Ashkar C., 2020 [24] Morcos B., 2013 [15]	Больные онкогематологическими заболеваниями и нейтропенией Patients with oncohematological diseases and neutropenia	6 69 19 101
12 13	Büyükaşık Y., 1998 [14] North J. H., 1996 [41]	Больные острыми и хроническими лейкозами Patients with acute and chronic leukemia	19 83
14 15 16 17	Chen C. Y., 2013 [5] Chang H., 2017 [16] Harsh G., 1994 [6] Carlson G. W., 1988 [13]	Больные острыми лейкозами Patients with acute leukemia	74 23 81 20
18	Cohen J. S., 1996 [7]	Больные, перенесшие ТКМ по поводу онкогематологического заболевания Patients who have undergone BMT due to oncohematological disease	24

Примечание: ТКМ — трансплантация костного мозга.

Note: BMT — bone marrow transplantation.

Таблица 2. Частота выявления ПИ в различных группах больных
Table 2. Frequency of PI detection in different patient groups

Автор, год публикации Author, date of publication	Популяция Population	Частота выявления ПИ Frequency of PI detection (%)
Vanhueverzwyn R., 1980 [8] Orhan B., 2022 [17]	Больные онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases	6 8,7
Chen C. Y., 2013 [5] Büyükaşık Y., 1998 [14] Harsh G., 1994 [6]	Больные острыми лейкозами Patients with acute leukemia	6,7 6,7 5,8
Chang H., 2017 [16]	Больные острыми миелоидными лейкозами Patients with acute myeloid leukemia	7,9
Morcos B., 2013 [15]	Больные онкогематологическими заболеваниями и нейтропенией Patients with oncohematological diseases and neutropenia	10,8

Наиболее постоянным признаком ПИ являлась боль в аноректальной области, которая была у 86–100% больных. У больных с тяжелой нейтропенией боль в аноректальной области могла быть единственным проявлением ПИ [6, 11, 17]. Данные о частоте выявления лихорадки существенно варьировали. В исследовании С. Ashkar и соавт. [24] и B. D. Badgwell и соавт. [26] гипертермия более 38 °С отмечена лишь у половины больных с ПИ. Частота встречаемости клинических форм ПИ была непостоянной и зависела от выборки больных (табл. 3). Частота формирования инфильтратов в реферируемых исследованиях варьировала от 18,5 до 73,9%, параректальных абсцес-

сов — от 13 до 89% [6]. Данные о частоте регистрации инфекции кровотока при ПИ, напротив, близки по значениям. Позитивные гемокультуры выявляли в 20–33% случаев ПИ [5, 12, 14, 15, 26].

В 70% случаев возбудителями ПИ являлись ассоциации микроорганизмов [5]. Наиболее распространенными микроорганизмами, выделенными из очагов инфекции в перианальной области при ПИ, являлись представители семейства энтеробактерий и энтерококки [5, 6, 10, 16]. Спектр микроорганизмов, выделенных при диагностике ПИ, представлен в таблице 4. В исследовании Y. Chen и соавт. [5] выявляли *E. coli* в 25% случаев; *Enterococcus spp.* — в 22%; *Klebsiella*

Таблица 3. Частота встречаемости клинических признаков перинатальной инфекции
Table 3. Frequency of detection of clinical signs of perinatal infection

Автор Author	Год публикации Date of publication	Число больных с ПИ Number of patients with PI	Клинические признаки ПИ/Clinical signs of PI (%)						
			t > 38 °C	Pain	Abscess	Infiltration	Fistula	Гангрена Fournier's gangrene	Инфекция кровотока Bloodstream infection
Ashkar С. [24]	2020	19	47,3	89,5	42,1	36,7	15,8	нд nd	нд nd
Badgwell B. D. [29]	2009	100	51	нд nd	76	24	нд nd	нд nd	26
Büyükaşık Y. [14]	1998	20	100	100	60,0	40	нд nd	нд nd	20
Chen C. Y. [5]	2013	74	нд nd	нд nd	89	нд nd	41	1,4	24,3
Chang H. [16]	2017	23	нд nd	нд nd	29,4	73,9	нд nd	4,3	нд nd
Cohen J. S. [7]	1996	24	нд nd	100	37,5	50	нд nd	нд nd	нд nd
Harsh G. [6]	1994	81	80	86	13,5	42	нд nd	нд nd	нд nd
Lehrnbecher T. [10]	2002	82	69,5	нд nd	нд nd	нд nd	нд nd	нд nd	13,4
Loureiro R. V. [31]	2018	27	нд nd	96,3	33,3	18,5	48,1	нд nd	32,9
Morcos B. [15]	2013	26	нд nd	нд nd	46,2	34,6	15,4	3,8	25,7
Solmaz S. [12]	2016	6	нд nd	нд nd	50	нд nd	16,7	16,7	33,3

Примечание: нд — нет данных.
Note: nd — no data available.

Таблица 4. Возбудители ПИ
Table 4. Pathogens isolated in PI

Автор, год публикации Author, date of publication	Возбудители ПИ Pathogens isolated in PI
Chen C. Y., 2013 [5]	<i>E. coli</i> (25%) <i>Enterococcus</i> species (22%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (13%), <i>Bacteroides</i> species (11%)
Chang H., 2017 [16]	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Cohen J. S., 1996 [7]	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i> .
Harsh G., 1994 [6]	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Lehrnbecher T., 2002 [10]	<i>Escherichia coli</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Bacillus fragilis</i>
Loureiro R. V., 2018 [31]	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Escherichia coli</i>
Orhan B., 2022 [17]	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Solmaz S., 2016 [12]	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Vanhueverzwyn R., 1980 [8]	<i>E. coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i>

Таблица 5. Варианты лечения ПИ и летальность
Table 5. Treatment options for PI and mortality

Автор, год публикации Author, date of publication	Число больных в исследовании Number of patients with PI	Больные, пролеченные консервативно Patients treated conservatively n (%)	Летальность, связанная с ПИ PI-related mortality (%)
Ashkar C., 2020 [24]	19	8 (42,1)	5,3
Badgwell B. D., 2009 [29]	100	42 (42)	1
Büyükaşık Y., 1998 [14]	20	10 (50)	20
Chen C. Y., 2013 [5]	74	49 (66,2)	5
Chang H., 2017 [16]	23	18 (78,3)	0
Cohen J. S., 1996 [7]	24	15 (62,5)	0
Carlson G. W., 1988 [13]	20	11 (55)	25*
Harsh G., 1994 [6]	81	52 (64,2)	18**
Glenn J., 1988 [9]	44	18 (40,9)	16
Lehrnbecher T., 2002 [10]	82	39 (47,6)	0
Morcos B., 2013 [15]	26	11 (42,3)	3,8
North J. H., 1996 [41]	25	15 (60)	-
Vanhueverzwyn R., 1980 [8]	31	13 (41,9)	50

Примечание: * в группе оперированных больных летальность 44 %, в группе пролеченных консервативно — 9 %, ** в группе оперированных больных летальность — 20 %, в группе пролеченных консервативно — 18 %.

Note: * in the group of patients treated surgically the mortality rate was 44 %, in the group treated conservatively — 9 %, ** in the group of operated patients — mortality rate 20 %, in the group treated conservatively — 18 %.

Таблица 6. Частота рецидивов ПИ
Table 6. Recurrence rate of PI

Автор, год публикации Author, date of publication	Группа больных Group of patients	Частота рецидивов ПИ Recurrence rate of PI (%)
Badgwell B. D., 2009 [29]	Онкологические, в т. ч. онкогематологические, заболевания <i>Oncological, including oncohematological diseases</i>	17
Chen C. Y., 2013 [5]	Острые лейкозы <i>Acute leukemia</i>	31
Chang H., 2017 [16]	Острые миелоидные лейкозы <i>Acute myeloid leukemia</i>	26,1
Solmaz S., 2016 [12]	Онкогематологические заболевания, нейтропения <i>Oncohematological diseases and neutropenia</i>	73,7

pneumoniae — в 13%. Возбудителями ПИ также были *Bacteroides* [5], *Acinetobacter baumannii* [16], *Bacillus fragilis* [10]. *Pseudomonas aeruginosa* в ранних исследованиях [6, 8] являлась одним из частых возбудителей ПИ. В настоящее время отмечена тенденция к уменьшению доли ПИ, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* [10].

Соотношение больных, леченных консервативно и оперированных, представлено в таблице 5. Во всех исследованиях более 40% больных были лечены консервативно по поводу ПИ. Доля больных, леченных консервативно, была больше среди больных острыми лейкозами 66,2–78,3% [5, 16].

Исследования, выполненные в 1980–1990 гг., свидетельствуют о высокой летальности среди больных гемобластозами и ПИ. В работе R. Vanhueverzwyn и соавт. [8] этот показатель составил 50%, а в исследованиях G.W. Carlson и соавт. [13] и J. Glenn и соавт. [9] — 25 и 16% соответственно. В двух ретроспективных исследованиях проведено сравнение результатов консервативного и хирургического лечения онкогематологических больных с ПИ в состоянии тяжелой нейтропении. G.W. Carlson и соавт. [13] отметили большую частоту бактериемии и летальности у оперированных больных (44,4%) по сравнению с лечеными консервативно (соответственно, 44,4 и 9,0%). В исследовании G. Harsh и соавт., выполненном через несколько лет, не выявлено значимых различий в летальности среди оперированных и неоперированных больных (соответственно, 20 и 18%) и преимуществ хирургической тактики [6]. В последние годы использование антибиотиков привело к значительному уменьшению летальности, обусловленной ПИ, которая составила менее 5% [5, 10, 15, 16, 24, 26].

Частота рецидивов ПИ у больных опухолевыми заболеваниями системы крови составила 20–31% (табл. 6). Наибольшая частота рецидивов ПИ, достигавшая 73,7%, была установлена S. Solmaz и соавт. [12], в работу которых были включены больные с нейтропенией. По данным Y. Chen и соавт. [5], максимальная частота рецидивов ПИ (31%) отмечена у больных острыми миелоидными лейкозами.

Обсуждение

Частота развития ПИ зависит от таких факторов, как нейтропения, проводимая химиотерапия и наличие заболеваний анального канала [5, 8, 12, 16]. Среди выявленных случаев ПИ 20% приходится на дебют гемобластоза и могут быть манифестацией гематологического заболевания [5, 8].

Нейтропения является наиболее значимым фактором риска развития инфекционных осложнений. Частота инфекций начинает возрастать при снижении количества гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и значительно увеличивается при уменьшении количества гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [18]. Увеличение

продолжительности нейтропении ассоциируется с увеличением частоты инфекций [19]. Частота анальных заболеваний различного характера среди онкогематологических больных с тяжелой нейтропенией достигает 43% [12], а частота ПИ — 11% [8, 15]. Большая часть как впервые возникших случаев ПИ, так и рецидивов ПИ отмечена среди больных, получавших миелотоксическую химиотерапию [5, 10]. В исследовании H. Chang и соавт. [16] показано, что в 80% случаев развитие ПИ у больных ОМЛ происходило в период проведения химиотерапии. Частота ПИ при каждом курсе химиотерапии острых миелоидных лейкозов составляла 3,33%, частота выявления ПИ при трансплантации аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток — 2,5% [7].

Фактором риска развития ПИ в период нейтропении является наличие заболеваний анального канала [5, 10, 12]. По данным S. Solmaz и соавт. [12], частота развития ПИ среди больных с предшествовавшими анальными заболеваниями составила 73,7% против 33,3% у больных без анальных заболеваний ($p = 0,003$). Среди других факторов риска развития ПИ авторы отметили мужской пол и возраст моложе 40 лет [5, 11, 16].

Существует несколько патогенетических механизмов инфицирования параректальной клетчатки у онкогематологических больных.

Криптоглангулярный механизм формирования анального абсцесса (острого парапроктита) — это воспаление околопрямокишечной клетчатки, обусловленное распространением инфекционного процесса из анальных крипт и анальных желез в одно из параректальных клетчаточных пространств: подкожное, ишиоректальное или пельвиоректальное [1–3]. Криптоглангулярным механизмом обусловлено 90% случаев развития острого парапроктита у иммунокомпетентных больных [1, 2]. У больных в состоянии нейтропении появляются дополнительные механизмы инфицирования, важнейшим из которых является проникновение микроорганизмов через нарушенные тканевые барьеры. Отсутствие нейтрофилов и нарушение защиты от инвазии микроорганизмов определяют возможность распространения бактериальной и грибковой флоры в ткани и кровотоки как со слизистой кишечника, так и через повреждения кожи анального канала и перианальной области [11, 20]. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой [5, 21, 22]. Инфекции мягких тканей в период нейтропении могут иметь также гематогенный механизм, обусловленный развитием васкулита и последующим некрозом тканей [23].

Признаки ПИ у больных гемобластозами отличаются от клинической картины аноректального абсцесса у иммунокомпетентных больных. У больных с тяжелой нейтропенией местные признаки инфекции могут быть крайне скудными или отсутствовать. Кроме того, у больных онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, часто развитие тяжелых инфекций при иммуносупрессии не сопровождается лихорадкой. В исследовании Ю. В. Румянцевой и соавт. [17] доля инфекций без существенного повышения температуры тела составила 28,4 %, что в ряде случаев объяснялось назначением глюкокортикостероидных гормонов.

В литературе отсутствует классификация поражения параректальной клетчатки у больных гемобластозами. В большинстве публикаций выделяются абсцессы, инфильтративное воспаление, некрозы и язвы. Наиболее частой формой поражения параректальной клетчатки у больных гемобластозами является воспалительный инфильтрат (перианальный целлюлит). Формирование инфильтратов характерно для больных в состоянии нейтропении [10, 11, 14]. Инфильтрат является первичным элементом воспаления, который может регрессировать в результате лечения или трансформироваться в абсцесс или некроз [8]. Формирование абсцесса характерно для пациентов с нормальным количеством нейтрофилов [22]. Однако нейтропения не исключает возможного наличия абсцессов в параректальной клетчатке. В ряде работ [7, 24] описано формирование абсцессов при абсолютном количестве лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Параректальные свищи могут быть как самостоятельной хронической формой ПИ, так и причиной рецидивирующих абсцессов.

Редкой и тяжелой формой ПИ является гангрена Фурнье — некротизирующий фасциит наружных половых органов, который иногда является первым признаком опухолевого заболевания крови [25–27].

Наряду с описанными выше формами ПИ у больных в состоянии нейтропении могут встречаться гангренозная эктима, эритематозные и макулопапулезные сыпи, вызванные грамотрицательными бактериями [23].

Диагноз ПИ устанавливают на основании клинических признаков воспаления: боль в перианальной области, эритема, образование абсцесса или свища [11]. При обследовании больных в состоянии нейтропении инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) могут привести к диссеминации инфекции в ткани и кровоток [28, 29]. В различных публикациях авторы отдают предпочтение таким методам визуализации, как трансанальное ультразвуковое исследование (УЗИ) [4] и магнитно-резонансная томография (МРТ) [11, 28, 29], которые позволяют различить абсцесс и отек, параректальную флегмону, выявить наличие множественных очагов в различных клетчаточных пространствах, опреде-

лить наличие газа в параректальных тканях [30, 24]. Для оценки параректальных абсцессов и свищей чувствительность МРТ и трансанального УЗИ одинакова и составила 87 и 90 % соответственно, а их специфичность — 69 и 43 % соответственно [4]. А. Plumb и соавт. [29] представили особенности МРТ изображения ПИ у больных с нейтропенией: аномально высокая интенсивность сигнала на изображениях STIR; значительно больший перианальный отек и более редкое формирование свищей (39,5 % против 92,1 % в контрольной группе, в которую были включены больные без нейтропении; $p < 0,001$).

Наряду с поиском очага инфекции важнейшей задачей диагностики ПИ является выделение возбудителей. С целью мониторинга возможных возбудителей инфекционных осложнений при наличии воспаления или повреждения слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки выполняют микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки [20]. Возбудителями ПИ в 70 % случаев являются ассоциации микроорганизмов [5, 7, 10, 17]. Среди возбудителей ПИ преобладают грамотрицательные бактерии: 53 % изолятов гнойной культуры [5, 6, 16]. Преобладание энтеробактерий в качестве возбудителей отличает ПИ от других видов инфекций кожи и мягких тканей, для которых наиболее распространенными возбудителями являются стрептококки или стафилококки [5].

Тяжесть ПИ, развившейся у больных в состоянии нейтропении, обусловлена высокой вероятностью сепсиса. Позитивные гемокультуры выявляют в 20–33 % случаев ПИ [12, 31]. ПИ является одной из причин развития септического шока у больных с нейтропенией [12, 32]. Согласно результатам Российского многоцентрового исследования, основными возбудителями сепсиса у больных опухолями системы крови, находившихся на стационарном лечении в гематологических отделениях, были *Escherichia coli* (17,8 %), коагулаза-негативные стафилококки (17,4 %), *Enterococcus spp.* (10,3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,2 %) [20]. Похожие данные представлены и в исследованиях гемокультуры у больных с ПИ. В исследовании из Португалии [31] представлены 23 наблюдения развития сепсиса при ПИ. Преобладающими микроорганизмами явились: *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. В исследовании, выполненном в Турции, гемокультуры были представлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [12].

Для больных в состоянии нейтропении характерны инфекции, вызываемые антибиотикостойкими микроорганизмами. Частота их возрастает при увеличении длительности нейтропении и длительности госпитализации [17, 23]. Инфекции, вызванные антибиотикостойкими бактериями, такими как *Enterobacterales* с продукцией β -лактамаз расши-

ренного спектра (БЛРС), карбапенем-резистентные *Enterobacteriales* и *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-резистентные *Pseudomonas aeruginosa*, являются причиной неэффективности антибактериальной терапии и основной причиной смерти больных с длительной и глубокой нейтропенией [23]. В исследовании, выполненном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, частота колонизации слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС наблюдалась у 27 % больных, а при проведении химиотерапии этот показатель достигал 80 % [33]. Частота развития инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам *Enterobacteriales*, при заболеваниях системы крови варьировала от 5 до 18 % [34]. В гемокультурах продукция БЛРС определялась у 40 % штаммов *Escherichia coli* и у 60 % штаммов *Klebsiella pneumoniae*, частота выделения полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* — 25 % [35].

Наиболее существенные различия между аноректальными абсцессами у иммунокомпетентных больных и ПИ у больных в состоянии нейтропении касаются выбора метода лечения. Согласно клиническим рекомендациям [36], лечение острого парапроктита у иммунокомпетентных больных — только хирургическое, заключается во вскрытии, санации и дренировании гнойного очага. Операция должна быть выполнена в ближайшие часы после верификации диагноза [1, 4, 36, 37]. Проведение антибактериальной терапии после дренирования неосложненного аноректального абсцесса у иммунокомпетентных больных не улучшает заживление, не уменьшает вероятность рецидивов и обычно не рекомендуется [4].

Однако особенности инфекционных процессов в условиях нейтропении, которые проявляются отсутствием способности тканей к отграничению воспаления, высокой вероятностью диссеминации инфекции и развития сепсиса, явились причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения ПИ у онкогематологических больных. Септический шок как следствие диссеминации инфекции во время хирургических манипуляций может стать фатальным осложнением оперативного лечения перианального абсцесса у больных лейкемией [38]. Такие послеоперационные осложнения, как сепсис и отсутствие репарации послеоперационной раны, отмечены у 20 % оперированных больных острыми лейкозами [5]. Основным методом лечения инфекционных осложнений у больных в состоянии нейтропении является антибактериальная терапия [39]. Результаты ряда исследований подтверждают возможность успешного лечения ПИ у таких больных с помощью антибиотиков широкого спектра [5, 9, 15, 16, 31, 40, 41]. Учитывая преобладание грамотрицательной микрофлоры среди возбудителей ПИ, при выборе эмпирической антибактериальной терапии ПИ следует придерживаться клинических

рекомендаций терапии инфекционных осложнений в период нейтропении [16]. Антибактериальная терапия должна быть начата немедленно, при первых признаках инфекции, до идентификации возбудителей инфекции [10, 20, 23]. Лечение ПИ проводят одним антибиотиком или сочетанием антибиотиков, введение антимикробных препаратов производят только внутривенно [20, 42]. Важной информацией для выбора антибактериальной терапии может быть анализ ранее верифицированных у больного возбудителей и их чувствительности к антибиотикам [20].

Классический эскалационный подход к назначению антибактериальной терапии предполагает назначение на начальном этапе инфекции антибиотика, активного в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, пиперациллин/тазобактам) [16, 20, 23, 42]. Помимо эскалационного подхода в международных рекомендациях экспертов ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [19], выпущенных в 2013 г., была предложена стратегия деэскалации антибактериальной терапии. Деэскалационный подход учитывает распространенность резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений и рекомендован в период нейтропении у больных гемобластозами в центрах с высокой долей инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, или у больных, колонизированных такими микроорганизмами. При деэскалационном подходе в качестве препаратов для первого этапа терапии рекомендовано применять карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание β -лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем можно провести деэскалацию антимикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. [43]. При колонизации слизистой оболочки кишечника продуцентами карбапенемаз предпочтение следует отдавать сочетанию противомикробных средств, назначаемых согласно результатам чувствительности микроорганизма и с учетом детекции типа карбапенемаз [34].

Фактором, влияющим на эффективность и длительность антибактериальной терапии ПИ, является продолжительность периода гранулоцитопении [9, 10, 19, 42]. С увеличением продолжительности нейтропении снижается эффективность β -лактамов антибиотиков в режиме монотерапии, возрастает необходимость в добавлении других противомикробных препаратов, замены антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы [10, 43]. В современных исследованиях частота излечения ПИ при применении антибактериальной терапии существенно выше — 83–88 % [22, 24].

Следует отметить отсутствие единой концепции хирургического лечения ПИ. Показания к операции в разных исследованиях существенно различаются.

В большинстве работ показаниями для срочной операции у больных ПИ и гемобластозами является наличие абсцессов, очагов деструкции тканей, перфорации прямой кишки [5, 6, 9, 15, 22, 26, 40]. Однако ряд авторов рекомендует выполнять хирургическое дренирование инфильтративных форм воспаления при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, расширении площади целлюлита, усилении боли [10, 31]. В некоторых исследованиях проведен многофакторный анализ, который позволил определить показатели, влиявшие на частоту выбора оперативного или консервативного лечения. Выраженность нейтропении определяет клинические формы воспаления и, таким образом, частоту оперативного лечения. При многофакторном анализе среди взрослых больных острыми лейкозами в условиях нейтропении оперативное вмешательство выполняли реже, чем у больных без нейтропении (29 % против 67 % соответственно; $p = 0,054$) [5]. При многофакторном анализе, включавшем 100 онкологических больных с ПИ, факторами, ассоциированными с хирургическим лечением, явились абсцесс и эритема, выявленные при осмотре. Тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ассоциировалась с консервативным лечением [26].

Противоречивы сроки выполнения вмешательства. В ряде исследований [7, 31] показано преимущество раннего выполнения дренирования. Однако в других работах высказана противоположная точка зрения, согласно которой успешное хирургическое лечение возможно только после восстановления количества нейтрофилов [12]. Самым частым оперативным вмешательством являлось дренирование полостей и иссечение некротизированных тканей в параректальной клетчатке [15, 26, 40]. При обширных параректальных поражениях ряд авторов предлагает наложение колостомы [21, 22, 27].

Особый подход к лечению требуется при гангрене Фурнье [25–27]. Гангрена Фурнье характеризуется обширным некрозом тканей промежности и высокой летальностью. Наибольшее количество клинических наблюдений (4 случая) развития гангрены Фурнье у онкогематологических больных представлено в исследовании А. А. Simsek и соавт. [27]. Авторы отметили, что развитию гангрены Фурнье предшествовали боли в перианальной области. Гангрена Фурнье развивалась во всех случаях через $8,75 \pm 6,94$ дня (диапазон 3–17 дней) после начала боли в перианальной области. Основные принципы успешного ведения больных с гангреной Фурнье включали раннее распознавание заболевания, радикальное хирургическое лечение и раннее назначение антибиотиков, активных в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных, кишечных палочек, псевдомонад, бактерий и клостридий [27].

В послеоперационном периоде большинству больных необходимо проведение антибактериальной тера-

пии до тех пор, пока не исчезнут признаки инфекции [10, 11]. Сроки заживления ран в послеоперационном периоде зависят от клинической ситуации [4, 7]. В отсутствие нейтропении показатели излечения после операции более высокие [4]. В исследовании J. S. Cohen и соавт. [7] были изучены сроки репарации ран у реципиентов аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Сроки репарации ран после операции зависели от клинической ситуации, среднее значение составило 37,6 дня, в ряде случаев — 114 дней.

Отличительной особенностью аноректальных абсцессов является рецидивирующее течение. Частота рецидивов у иммунокомпетентных больных составляет 3–5 % [1]. У больных опухолями системы крови этот показатель достигает 20–31 % [5, 12, 16], наибольшая частота рецидивов ПИ (31 %) отмечена при острых миелоидных лейкозах. Инфекционные осложнения в перианальной области чаще рецидивируют в период нейтропении после химиотерапии [5]. Другой причиной рецидивов являются персистирующие источники инфицирования в аноректальной области. Больные с предшествующим перианальным абсцессом имеют в 10 раз больший риск развития последующего абсцесса после дальнейшей химиотерапии [16]. Существенное значение в предотвращении ПИ и ее рецидивов имеет гигиена, лечение заболеваний анального канала и санация кожи перианальной области. Показано уменьшение частоты ПИ с 17,2 до 5,25 % при использовании раствора перманганата калия для обработки промежности у больных с нейтропенией [44]. В исследовании Р. А. Pini и соавт. [21] показана эффективность наложения колостомы для профилактики рецидивов.

Отмечено, что хирургическое лечение параректальных свищей, выполненное перед началом химиотерапии или в межкурсовых промежутках, позволяет избежать повторных эпизодов ПИ [5, 22]. Возможными методами хирургического лечения свищей являются иссечение и наложение лигатуры [4, 9].

Общая летальность в рассматриваемой группе больных велика и обусловлена различными причинами: активностью основного заболевания, другими инфекционными осложнениями и пр. Летальность, обусловленная ПИ, определяется как смерть в течение 30 дней после установления диагноза ПИ, в то время как инфекция все еще была активной, и не было обнаружено никакой другой возможной причины смерти [5]. В ранних исследованиях (1980–1990 гг.) летальность, связанная с ПИ среди больных гемобластозами, достигала 16–50 % [6, 14]. В последние годы использование широкого спектра антибиотиков привело к значительному снижению смертности, связанной с ПИ. В настоящее время этот показатель составляет менее 5 % [5, 12, 15, 16, 26, 31], а в ряде исследований — 0 % [10, 16].

При сравнении общей летальности в группах онкогематологических больных с ПИ и без ПИ было установлено, что при наличии ПИ этот показатель существенно выше (41,2% против 22,2%, $p = 0,059$), а при отсутствии ремиссии гемобластоza летальность при ПИ достигала 60,9% [12]. Объяснением этому может быть негативное влияние инфекционного осложнения, особенно с такой высокой частотой рецидивов, как ПИ, на возможность проведения химиотерапии и результат противоопухолевого лечения в целом.

Прогноз течения ПИ зависит от ряда факторов. Инфильтративные формы воспаления при своевременно начатой и адекватной антибактериальной терапии имеют благоприятное течение. В исследованиях 1980–1990 годов эффективность антибактериальной терапии ПИ составляла 50–70% [6, 9]. В современных исследованиях частота излечения ПИ при применении антибактериальной терапии существенно выше, достигая 83–88% [22, 24].

Необходимость выполнения оперативного лечения как фактор прогноза излечения оценивается неоднозначно. В ряде исследований отмечены увеличение длительности антибактериальной терапии, большая частота бактериемии и летальность у онкогематологических больных, которым была выполнена операция по поводу ПИ [6, 13, 22]. Прогностически неблагоприятной формой ПИ является некротизирующий фасциит (гангрена Фурнье). Атрибутивная летальность при гангрене Фурнье достигает 30% [25–27].

Среди прочих факторов, негативно влияющих на прогноз, выделяют: выраженность и продолжительность гранулоцитопении; характер основного заболевания и проведение интенсивной высокодозной химиотерапии [8, 9, 18, 21]. В исследовании С. У. Chen и соавт. [5] септический шок был независимым предиктором смертности в течение 30 дней. С. Perazzoli и соавт. [45, 46] предложили индекс степени тяжести

для больных с колоректальными заболеваниями, нейтропенией и лихорадкой. Авторы выделили 5 основных предикторов госпитальной смертности: характер гематологического заболевания, степень тяжести нейтропении, длительность нейтропении, этап лечения и характер колопроктологического заболевания. Наиболее неблагоприятными факторами явились: наличие острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, агрессивной лимфомы, нейтропения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, длительность нейтропении более 14 дней, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, септический характер анарктальных осложнений [45, 46].

Таким образом, характерной чертой инфекционных процессов у онкогематологических больных является сочетание разнообразия местных проявлений с высокой частотой сепсиса и рецидивов. Современное лечение ПИ включает в себя терапевтический и хирургический подходы в зависимости от формы поражения. Наилучшие результаты лечения достигнуты при инфильтративных формах воспаления благодаря антибактериальной терапии препаратами, активными против грамотрицательных бактерий, анаэробов и энтерококков. Хирургическое лечение необходимо проводить при наличии абсцессов, очагов деструкции тканей, перфорации прямой кишки, оно сопровождается большим риском развития септических осложнений. Неблагоприятными факторами прогноза являются некротизирующий фасциит, септический шок, длительность гранулоцитопении более 14 дней. Благодаря применению антибиотиков широкого спектра атрибутивная летальность от ПИ существенно снизилась и составляет менее 5%. Однако заболеваемость и частота рецидивов ПИ остаются неизменными на протяжении многих лет, сохраняя свое негативное влияние на возможность проведения химиотерапии и общую летальность онкогематологических больных.

Литература

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра, 2012. 596 с.
2. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(6): 425–32. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
3. Gosselink M.P., van Onkelen R.S., Schouten W.R. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1041–3. DOI: 10.1111/codi.13161.
4. Vogel J.D., Johnson E.K., Morris A.M. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016; 59(12): 1117–33.
5. Chen C.Y., Cheng A., Huang S.Y., et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60624. DOI: 10.1371/journal.pone.0060624.
6. Harsh G., Jose G. Guillem, Stuart H.Q., et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 1095–9.

References

1. Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. *Coloproctology Handbook*. Moscow: Litterra, 2012. 596 p. (In Russian).
2. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(6): 425–32. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
3. Gosselink M.P., van Onkelen R.S., Schouten W.R. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1041–3. DOI: 10.1111/codi.13161.
4. Vogel J.D., Johnson E.K., Morris A.M. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016; 59(12): 1117–33.
5. Chen C.Y., Cheng A., Huang S.Y., et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60624. DOI: 10.1371/journal.pone.0060624.
6. Harsh G., Jose G. Guillem, Stuart H.Q., et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 1095–9.

7. Cohen J.S., Paz I.B., O'Donnell M.R., Ellenhorn J.D. Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(9): 981–5.
8. Vanhueverzwyn R., Delannoy A., Michaux J.L., et al. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum*. 1980; 23: 310–2.
9. Glenn J., Cotton D., Wesley R., Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis*. 1988; 10(1): 42–52.
10. Lehnbecher T., Marshall D., Gao C., et al. A Second Look at Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection*. 2002; 30(5): 272–6.
11. Sullivan P.S., Moreno C. A Multidisciplinary Approach to Perianal and Intra-Abdominal Infections in the Neutropenic Cancer Patient. *Oncology*. 2015; 29(8): 581–90.
12. Solmaz S., Korur A., Gereklioglu Ç., Asma S., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1): e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
13. Carlson G.W., Ferguson C.M., Amerson J. Perianal Infections in Acute Leukemia. *Am Surg*. 1988; 54(12): 693–5.
14. Büyükaşık Y., Özcebe Oİ, Saymalp N., et al. Perianat infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 81–5.
15. Morcos B., Amarin R., Abu Sba A., et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013; 39(4): 404–7. DOI: 10.1016/j.ejso.
16. Chang H., Kuo M.-C., Tang T.-C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 2017; 138(1): 10–3. DOI: 10.1159/000475589.
17. Orhan B., Özkalemkas F., Özkocaman V. The Role of White Blood Cell Count in Perianal Pathologies: A Retrospective Analysis of Hematologic Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022; 14(1): e2022051. DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
18. Румянцева Ю.В., Тимофеева В.Н., Мансурова Е.Г. и др. Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2010; 9(1): 22–31.
19. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. *Онкогематология*. 2018; 13(3): 55–62.
20. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54.
21. Pini Prato A., Castagnola E., Micalizzi C., et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(10): e23–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.034.
22. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р. и др. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колoproktologiya*. 2020; 19(4): 10–31. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31.
23. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. СПб.: КЛЕ-Т, 2006.
24. Ashkar C., Britto M., Carne P., et al. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery. *ANZ J Surg*. 2020; 90(9): 1642–6. DOI: 10.1111/ans.15744.
25. D'Arena G., Pietrantuono G., Buccino E., et al. Fournier's Gangrene Complicating Hematologic Malignancies: Literature Review and Treatment Suggestions. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1): e2013067. DOI: 10.4084/MJHID.2013.067.
7. Cohen J.S., Paz I.B., O'Donnell M.R., Ellenhorn J.D. Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(9): 981–5.
8. Vanhueverzwyn R., Delannoy A., Michaux J.L., et al. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum*. 1980; 23: 310–2.
9. Glenn J., Cotton D., Wesley R., Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis*. 1988; 10(1): 42–52.
10. Lehnbecher T., Marshall D., Gao C., et al. A Second Look at Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection*. 2002; 30(5): 272–6.
11. Sullivan P.S., Moreno C. A Multidisciplinary Approach to Perianal and Intra-Abdominal Infections in the Neutropenic Cancer Patient. *Oncology*. 2015; 29(8): 581–90.
12. Solmaz S., Korur A., Gereklioglu Ç., Asma S., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1): e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
13. Carlson G.W., Ferguson C.M., Amerson J. Perianal Infections in Acute Leukemia. *Am Surg*. 1988; 54(12): 693–5.
14. Büyükaşık Y., Özcebe Oİ, Saymalp N., et al. Perianat infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 81–5.
15. Morcos B., Amarin R., Abu Sba A., et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013; 39(4): 404–7. DOI: 10.1016/j.ejso.
16. Chang H., Kuo M.-C., Tang T.-C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 2017; 138(1): 10–3. DOI: 10.1159/000475589.
17. Orhan B., Özkalemkas F., Özkocaman V. The Role of White Blood Cell Count in Perianal Pathologies: A Retrospective Analysis of Hematologic Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022; 14(1): e2022051. DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
18. Romyantseva Yu.V., Timofeyeva V.N., Mansurova E.G., et al. Risk factors for severe infectious complications development in patients with oncohematological diseases. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2010; 9(1): 22–31. (In Russian).
19. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. *Onkogematologiya*. 2018; 13(3): 55–62. (In Russian).
20. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Savchenko VG, ed. Program treatment of blood system diseases. Moscow: Praktika, 2012. P. 829–53. (In Russian).
21. Pini Prato A., Castagnola E., Micalizzi C., et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(10): e23–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.034.
22. Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Karagyulyan S.R., et al. Perianal infectious complications in patients with granulocytopenia and haematological malignancies. *Koloproktologiya*. 2020; 19(4): 10–31. (In Russian). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31.
23. Tetz V.V. Microorganisms and antibiotics. Infections of skin, soft tissues, bones and joints. St. Petersburg: KLE-T, 2006. P. 87–91. (In Russian).
24. Ashkar C., Britto M., Carne P., et al. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery. *ANZ J Surg*. 2020; 90(9): 1642–6. DOI: 10.1111/ans.15744.
25. D'Arena G., Pietrantuono G., Buccino E., et al. Fournier's Gangrene Complicating Hematologic Malignancies: Literature Review and Treatment Suggestions. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1): e2013067. DOI: 10.4084/MJHID.2013.067.

26. Badgwell B.D., Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., et al. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(10): 2752–8. DOI: 10.1245/s10434-009-0626-y.
27. Simsek A. Perianal infections in patients with hematologic malignancy: the risk of Fournier's gangrene leading to mortality and irreversible organ damage. *Wounds*. 2022; 34(1): 31–5. DOI: 10.25270/wnds/091421.02.
28. Haliloglu N., Gulpinar B., Ozkavukcu E., Erden A. Typical MR imaging findings of perianal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Radiol*. 2017; 93: 284–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.05.046.
29. Plumb A.A., Halligan S., Bhatnagar G., Taylor S.A. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients. *Radiology*. 2015; 276(1): 147–55. DOI: 10.1148/radiol.15141662.
30. Ortega A.E., Cologne K.G., Shin J. Treatment-Based Three-Dimensional Classification and Management of Anorectal Infections *World J Surg*. 2017; 41: 574–89. DOI: 10.1007/s00268-016-3767-8.
31. Loureiro R.V., Borges V.P., Tomé A.L., et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(7): 722–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001133.
32. Галстян Г.М., Будянский В.М., Городецкий В.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластозами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; 1: 18–24.
33. Коробова А.Г., Клясова Г.А., Охмат В.А. и др. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 116–23. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-116-123.
34. Тандилова К.С., Клясова Г.А. Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови. *Онкогематология*. 2019; 14(3): 77–89.
35. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(1): 11–8.
36. Острый парапроктит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185_2#doc_a1
37. Bedrettin O., Fahir Ö., Vildan Ö., et al. The Role of White Blood Cell Count in Perianal Pathologies: A Retrospective Analysis of Hematologic Malignancies *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022; 14(1): e2022051, DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
38. Slater D.N. Perianal abscess: Have I excluded leukaemia? *Br Med J*. 1984; 289(6459): 1682.
39. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 427–31. DOI: 10.1093/cid/cir073.
40. North J.H., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A. The management of infectious and noninfectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg*. 1996; 183(4): 322–8.
41. Anabtawi I., Abdel-Rahman F., Al Masri M. Surgical complications related to hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(7): 576–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.01.017.
42. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2018; 11(1): 100–9.
26. Badgwell B.D., Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., et al. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(10): 2752–8. DOI: 10.1245/s10434-009-0626-y.
27. Simsek A. Perianal infections in patients with hematologic malignancy: the risk of Fournier's gangrene leading to mortality and irreversible organ damage. *Wounds*. 2022; 34(1): 31–5. DOI: 10.25270/wnds/091421.02.
28. Haliloglu N., Gulpinar B., Ozkavukcu E., Erden A. Typical MR imaging findings of perianal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Radiol*. 2017; 93: 284–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.05.046.
29. Plumb A.A., Halligan S., Bhatnagar G., Taylor S.A. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients. *Radiology*. 2015; 276(1): 147–55. DOI: 10.1148/radiol.15141662.
30. Ortega A.E., Cologne K.G., Shin J. Treatment-Based Three-Dimensional Classification and Management of Anorectal Infections *World J Surg*. 2017; 41: 574–89. DOI: 10.1007/s00268-016-3767-8.
31. Loureiro R.V., Borges V.P., Tomé A.L., et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(7): 722–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001133.
32. Galstyan G.M., Budyansky V.M., Gorodetsky V.M. Course and prognosis of septic shock in patients with hematological malignancies and aplastic anemia able agranulocytosis. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 1996; 1: 18–24. (In Russian).
33. Korobova A.G., Klyasova G.A., Okhmat V.A., et all. Intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients with acute myeloid leukaemia and lymphoma. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2017; 62(3): 116–23. (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-116-123.
34. Tandilova K.S., Klyasova G.A. Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders. *Onkogematologiya*. 2019; 14(3): 77–89. (In Russian).
35. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2007; 52(1): 11–8. (In Russian).
36. Acute paraproctitis. Clinical Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (In Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185_2#doc_a1
37. Bedrettin O., Fahir Ö., Vildan Ö., et al. The Role of White Blood Cell Count in Perianal Pathologies: A Retrospective Analysis of Hematologic Malignancies *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022; 14(1): e2022051, DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
38. Slater D.N. Perianal abscess: Have I excluded leukaemia? *Br Med J*. 1984; 289(6459): 1682.
39. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 427–31. DOI: 10.1093/cid/cir073.
40. North J.H., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A. The management of infectious and noninfectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg*. 1996; 183(4): 322–8.
41. Anabtawi I., Abdel-Rahman F., Al Masri M. Surgical complications related to hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(7): 576–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.01.017.
42. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. The use of antibiotics in febrile neutropenia in patients with acute leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2018; 11(1): 100–9. (In Russian).

43. Коробова А. Г., Клясова Г. А. Энтеробактерии с продукцией β -лактамаз расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластозами. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(1): 174–83. DOI: 10.25837/HAT.2018.78..2..008.
44. Jiang Q., Zhang D., Majaw J., et al. Minimization of the perianal infection rate of hematological malignancies with agranulocytosis by quality control circle activity and patient-hospital-student win-win concept. J Int Med Res. 2018; 46(6): 2338–45. DOI: 10.1177/0300060517726863.
45. Perazzoli C., Feitosa M.R., De Figueiredo-Pontes L.L., et al. Management of acute colorectal diseases in febrile neutropenic patients. J Coloproctol. 2014; 34: 189–92.
46. Perazzoli C., Parra R.S., Feitosa M.R., et al. A novel severity score index for febrile neutropenic patients with colorectal diseases. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 4175960. DOI: 10.1155/2019/4175960.

Информация об авторах

Штыркова Светлана Витальевна*, кандидат медицинских наук, колопроктолог хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sv-styrkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: danishyan.k@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6732-8286>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

43. Korobova A.G., Klyasova G.A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: sources of infection and the value of intestinal colonization in patients with hematological malignancies. Gematologiya i transfuziologiya. 2018; 62(3): 174–83. (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2018.78..2..008
44. Jiang Q., Zhang D., Majaw J., et al. Minimization of the perianal infection rate of hematological malignancies with agranulocytosis by quality control circle activity and patient-hospital-student win-win concept. J Int Med Res. 2018; 46(6): 2338–45. DOI: 10.1177/0300060517726863.
45. Perazzoli C., Feitosa M.R., De Figueiredo-Pontes L.L., et al. Management of acute colorectal diseases in febrile neutropenic patients. J Coloproctol. 2014; 34: 189–92.
46. Perazzoli C., Parra R.S., Feitosa M.R., et al. A novel severity score index for febrile neutropenic patients with colorectal diseases. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 4175960. DOI: 10.1155/2019/4175960.

Information about the authors

Svetlana V. Shtyrkova*, Cand. Sci. (Med.) Coloproctologist, Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology
e-mail: sv-styrkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: danishyan.k@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

*** Corresponding author**

Received 01 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023

СИНДРОМ ОСТРОГО ЛИЗИСА ОПУХОЛИ – АКТУАЛЬНАЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Матинян Н.В.^{1,2,*}, Белоусова Е.И.¹, Валиев Т.Т.¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Россия

² ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) является жизнеугрожающим осложнением терапии у детей с высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами (III–IV стадии) и острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом свыше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Цель — обзор литературы, посвященной диагностике, профилактике и лечению СОЛО у детей с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Основные сведения. Проведен поиск данных в медицинских информационных системах PubMed, ResearchGate и Elibrary с использованием ключевых слов «синдром лизиса опухоли», «синдром острого лизиса опухоли», «злокачественные лимфопролиферативные заболевания у детей» и «злокачественные новообразования у детей», ограничения поиска — клинические исследования, оригинальные статьи и литературные обзоры по изучаемому вопросу для лиц от рождения до 18 лет. Критериям поиска удовлетворяли 24 клинических исследования и 38 обзоров. СОЛО характеризовался острыми электролитными и метаболическими нарушениями, при отсутствии терапии приводил к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Для успешного лечения необходимо раннее выявление факторов риска развития СОЛО. Профилактика и лечение СОЛО включает проведение циторедуктивной предфазы, инфузионной терапии, назначение аллопуринола и/или расбуриказы, при неэффективности консервативной терапии проводят гемодиализацию.

Ключевые слова: синдром острого лизиса опухоли, лейкозы, лимфомы, злокачественные новообразования, интенсивная терапия, гемодиализация, дети

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Валиев Т.Т. Синдром острого лизиса опухоли — актуальная мультидисциплинарная проблема детской онкогематологии. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):66–78. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-66-78>

ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME – AN URGENT MULTIDISCIPLINARY PROBLEM IN PEDIATRIC HEMATOLOGY

Matinyan N.V.^{1,2,*}, Belousova Y. I.¹, Valiev T.T.¹

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, 115522, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acute tumor lysis syndrome (ATLS) is a life-threatening complication of treatment in children with highly aggressive lymphomas (III–IV stages) and acute leukemias accompanied by hyperleukocytosis (above $100 \times 10^9/L$).

Aim. To conduct a literature review on the diagnosis, prevention and treatment of acute tumor lysis syndrome in pediatric diseases of the blood system.

Main findings. Data was searched in PubMed, ResearchGate and Elibrary using the keywords tumor lysis syndrome, acute tumor lysis syndrome, malignant lymphoproliferative diseases in children and malignant neoplasms in children, limited to clinical trials, original articles and reviews on individuals from birth to 18 years of age. The search criteria were met by 24 clinical trials and 38 literature reviews. ATLS was characterized by acute electrolyte and metabolic disorders, and in the absence of therapy led to multiple organ failure and death. The prevention and treatment of ATLS includes cytoreductive prephase, infusion therapy, and/or allopurinol or rasburicase. If conservative therapy proves ineffective, hemodiafiltration is performed.

Keywords: acute tumor lysis syndrome, leukemia, lymphoma, hyperleukocytosis, intensive care, hemodiafiltration, children

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

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Matinyan N.V., Belousova Y. I., Valiev T.T. Acute tumor lysis syndrome — an urgent multidisciplinary problem in pediatric hematology. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):66–78 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-66-78>

Введение

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) представляет собой неотложное состояние в онкогематологии, характеризующееся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и метаболическим ацидозом. СОЛО вызван быстрым распадом злокачественных клеток с массивным выбросом в кровь внутриклеточного содержимого: калия, фосфатов, нуклеиновых кислот, цитокинов [1], что может сопровождаться системной воспалительной реакцией, запускаемой цитокинами, высвобождаемыми из опухолевых клеток. СОЛО индуцируется цитотоксической терапией и появляется в первые 48–72 ч после ее начала, а первые лабораторные признаки обычно наблюдаются уже через 6–24 ч после ее начала. Однако СОЛО может возникнуть и спонтанно при быстро пролиферирующих гематологических новообразованиях высокой степени злокачественности: лим-

фома Беркитта, анапластическая крупноклеточная или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, а также острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с гиперлейкоцитозом свыше $100 \times 10^9/L$. При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) риск СОЛО существенно возрастает при лейкоцитозе более $50 \times 10^9/L$ [2]. Среди множества предикторов летальности обращает на себя внимание сочетание СОЛО и острого почечного повреждения (ОПП) [3]. СОЛО представляет собой серьезную проблему, связанную с высокой смертностью у детей с лейкозами и лимфомами. Важно распознавать факторы риска и инициировать превентивное лечение [4].

Цель — обзор литературы, посвященной диагностике, профилактике и лечению синдрома острого лизиса опухоли у детей с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

Для оценки современного состояния проблемы, касающейся диагностики и лечения СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями, проведен поиск в медицинских системах PubMed, ResearchGate и Elibrary с 1983 г. по 2023 г. с использованием ключевых слов «синдром лизиса опухоли», «синдром острого лизиса опухоли», «злокачественные лимфопролиферативные заболевания у детей» и «злокачественные новообразования у детей» с ограничением по категории: рандомизированные клинические исследования и обзоры среди детей от рождения до 18 лет. Всего было выявлено 312 исследований, однако критериям поиска соответствовали 24 клинических исследования и 38 обзоров, которые вошли в основу, но анализ не ограничивался ими.

Определение СОЛО

Лабораторные критерии СОЛО были предложены в 1993 г. K. R. Hande и G. C. Garrow [5], чтобы упорядочить критерии установки диагноза. Данные критерии включали повышение значений лабораторных показателей в крови кальция, мочевой кислоты, калия или фосфора на 25 % от нормального по сравнению с исходными значениями в течение 4 дней после начала противоопухолевой терапии. Критерии были дополнены в 2004 г., когда M. S. Cairo и M. Bishop [6] предложили включить больных с опухолями и метаболическими нарушениями, возникшими до начала противоопухолевого лекарственного лечения (спонтанный СОЛО): лабораторные критерии диагностики предполагали наличие двух и более изолированных метаболических нарушений в сыворотке крови при поступлении. В 2011 г. S. C. Howard и соавт. [7] предложили, чтобы два или более аномальных лабораторных значения присутствовали одновременно, поскольку отклонения, развившиеся в более позднее время, могут быть не связаны с СОЛО. Рекомендовали включить в клинические критерии СОЛО и симптоматическую гипокальциемию. Сывороточная концентрация кальция может быть важным индикатором связывания фосфата кальция и его преципитации в тканях. Повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови является суррогатным биомаркером быстрого обновления опухолевых клеток, который хотя и важен для оценки риска СОЛО, как и младенческий возраст, и лейкоцитоз, однако не относится к диагностическим критериям [8]. M. S. Cairo и M. Bishop [6] также предложили систему оценки тяжести клинического СОЛО. Всего существует 5 степеней (от 0 до 5), которые варьируют от отсутствия проявлений до летального исхода. Критерии диагностики клинического СОЛО требуют наличия лабораторных признаков СОЛО плюс одного или нескольких клинических осложнений, которыми могут быть почечная недостаточность, сердечные аритмии, судороги или внезапная смерть.

Эпидемиология и патогенез

СОЛО встречается в 20–40 % случаев опухолевых заболеваний системы крови [4]. В других исследованиях при детском ОЛЛ зарегистрированная частота СОЛО варьирует от 10 до 39 % [9, 10]. Столь широкий диапазон частоты СОЛО можно объяснить отсутствием стандартных критериев диагностики СОЛО, различиями в протоколах профилактики и когортах больных, разницей в возрасте и стадии заболевания, отсроченной диагностикой и началом химиотерапии, а также отсутствием в ряде стран эффективной профилактической терапии (например, расбуриказы) [10, 11]. СОЛО может возникнуть спонтанно или в первые часы и дни противоопухолевого лекарственного лечения у больных острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОЛЛ и более $50 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ, высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами (III–IV стадии заболевания), которые характеризуются высокой чувствительностью к лечению [12]. Спонтанный опухолевый лизис возможен во время проведения лапароскопической биопсии опухоли при лимфоме Беркитта, когда вследствие выполнения манипуляции происходит повышение давления в брюшной полости [2, 13]. В клинической практике СОЛО встречается на этапе начала цитостатического лечения, когда в результате высокой чувствительности клеток опухоли к химиопрепаратам происходит массивный распад опухолевых клеток.

В биохимическом анализе крови при СОЛО у 4,4–53,6 % детей с лейкозами и лимфомами отмечаются выраженные метаболические расстройства: повышение сывороточных концентраций калия, фосфора, гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, молочной кислоты [14]. Лизис опухолевых клеток приводит к высвобождению большого количества калия, основного внутриклеточного иона, в кровоток (рис. 1) [15]. Гиперкалиемия является наиболее быстро развивающимся и приводящим к фатальным последствиям проявлением СОЛО. Часто возникает в течение 6 ч после начала химиотерапии [16]. Начальные проявления гиперкалиемии включают нервно-мышечные эффекты, такие как мышечная слабость и парестезии, нарушения в работе сердца, регистрируемые на электрокардиограмме (остроконечные зубцы Т, удлинение интервала PR и QRS), с развитием аритмии, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или остановки сердца [17].

Большинство случаев СОЛО протекает с преобладанием гиперфосфатемии (80 %) и гиперурикемии (53 %) [18]. Это обусловлено тем, что опухолевые клетки могут содержать в 4 раза больше внутриклеточного фосфата по сравнению с нормальными зрелыми лимфоидными клетками [5]. Быстрое повышение содержания фосфатов в крови приводит к нарушению выделительной функции почек и гиперфосфате-

мии. Симптомы гиперфосфатемии включают тошноту, рвоту, диарею и судороги. Связывание фосфатов с катионами кальция, а также снижение содержания кальцитриола приводит к гипокальциемии. Тяжелая гипокальциемия проявляется развитием гипотензии, аритмии и мышечных судорог [19]. При отсутствии высокоэффективных гипоурикемических препаратов преципитация фосфата кальция становится основной причиной острого повреждения почек при СОЛО [20]. Лизированные опухолевые клетки выделяют пуриновые нуклеиновые кислоты, которые метаболизируются в ксантин. Затем ксантин метаболизируется в мочевую кислоту ксантиноксидазой печени, что приводит

к гиперурикемии. Гиперурикемия является значимым фактором риска развития СОЛО [21].

Мочевая кислота, как и ксантин, плохо растворяется в воде, что приводит к осаждению кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах, вызывая их обструкцию и уратную нефропатию [22]. Снижение канальцевого кровотока и гемоконцентрация также способствуют кристаллизации мочевой кислоты. ОПП возникает в том числе и при высвобождении цитокинов, которые вызывают синдром системной воспалительной реакции, и в итоге — полиорганную недостаточность, опухолевой инфильтрации почек, нефротоксичности лекарственных препаратов, сепсисе и ранее существовавшей

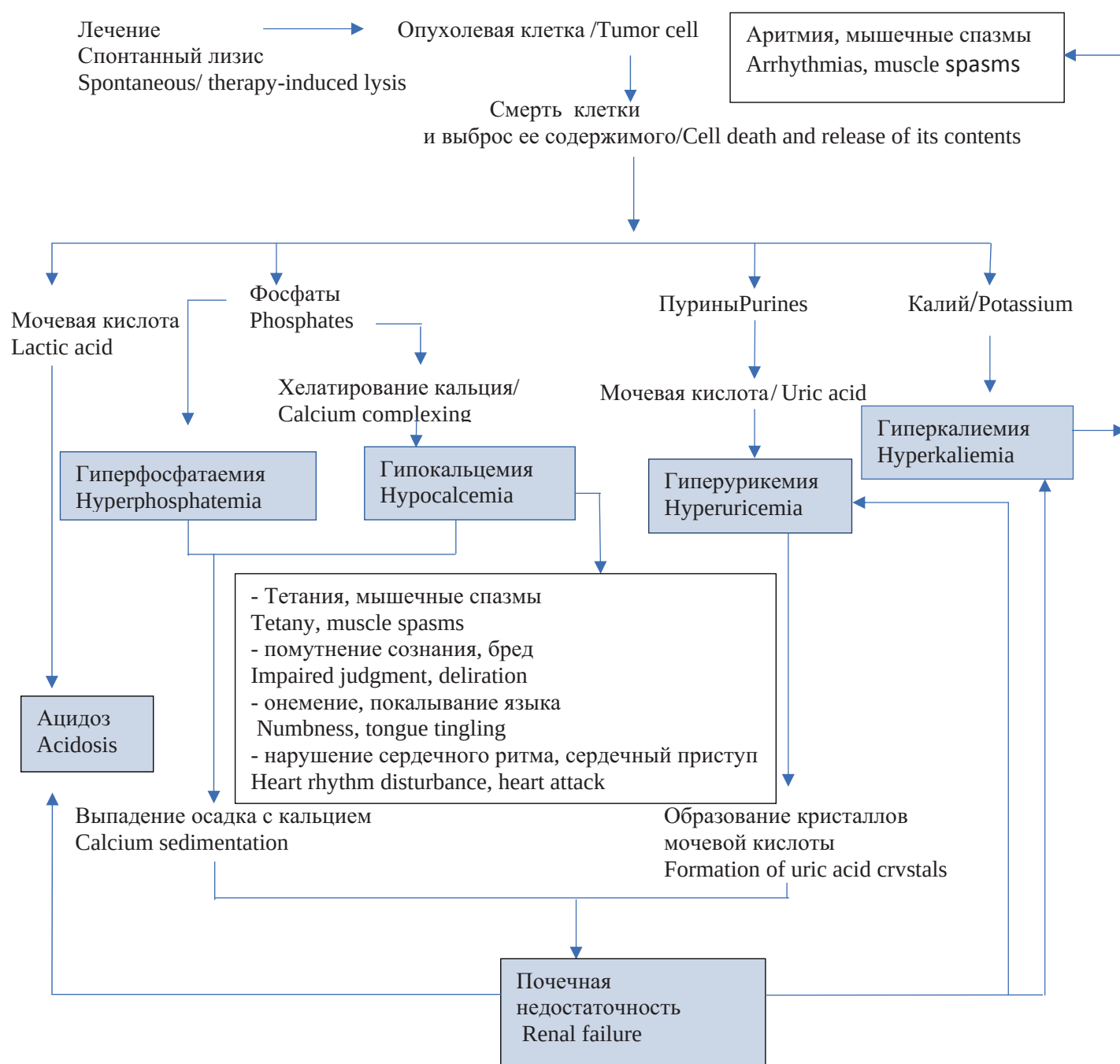


Рисунок 1. Патогенетические и клинические проявления СОЛО

Figure 1. Pathogenetic mechanisms of ATLS and its clinical manifestations

почечной дисфункции. Часто ОПП сопровождается анемией и тромбоцитопенией [23].

Клинические проявления СОЛО

Клинические проявления СОЛО зависят от выраженности гиперкалиемии, гиперфосфатемии, концентрации продуктов распада опухоли, скорости опухолевого распада и степени выраженности органной дисфункции. У больных с высоким риском СОЛО возможно развитие кратковременных тонических судорог, сонливости, тошноты, рвоты, мышечной слабости и парестезии, нарушения ритма сердца, в том числе и «субклинические» аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушения сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS с возможным развитием фатальной аритмии [24, 25]; снижение темпов диуреза [26]. У 64% больных СОЛО сопровождается ОПП [27]. Гиперфосфатемия менее распространена при спонтанном, чем индуцированном СОЛО [21]. В обоих случаях первично поражаются почечные каналцы.

Риск развития ОПП повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные вещества), а также при метаболическом ацидозе гидратации, которые не были скорректированы до начала противоопухолевого лекарственного лечения; Дыхательная недостаточность при СОЛО развивается из-за уменьшения объема функциональной легочной ткани при объемных образованиях переднего средостения либо при развитии ОРДС [28]. Критерии, специфические для определения ОРДС у детей, представлены в рекомендациях P-ARDS [29]. Основные патологические события при СОЛО и способы их коррекции приведены в таблице 1.

Профилактика и лечение

Профилактика риска развития СОЛО должна начинаться со стратификации, когда каждый больной лейкозом или неходжкинской лимфомой должен быть оценен с точки зрения пролиферативного потенциала опухоли, степени нарастания опухолевой массы, состояния органов и систем и степени их дисфункции. Категория промежуточного риска СОЛО включает: 1) неходжкинские лимфомы на ранних стадиях, с небольшой опухолевой массой или с низким потенциалом пролиферации ($LDG < 2$ верхних пределов нормы) и 2) острые лейкозы с низким/нормальным количеством лейкоцитов [31]. Категория высокого риска СОЛО включает больных лимфомой Беркитта, другими высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами, В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, редко — ОМЛ с выраженным лейкоцитозом

($> 50 \times 10^9/\text{л}$). При острых лейкозах наиболее важным фактором риска развития СОЛО является гиперлейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ или $< 100 \times 10^9/\text{л}$, но с высокой активностью (более 2 норм) ЛДГ в сыворотке [32].

Лечение СОЛО включает гидратацию, которая помогает улучшить ренальную экскрецию. Для этого применяют растворы натрия хлорида 0,9% (без калия, фосфатов и кальция) [33]. Длительность гидратации не должна быть менее 7 дней, необходимо начинать ее за 24–48 ч до химиотерапии и продолжать в течение 24–48 ч после завершения противоопухолевого лекарственного лечения [8]. Общий объем инфузии составляет $3000 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{сут}$, у детей с массой тела до 10 кг — $200 \text{ мл}/\text{кг}/\text{сут}$ (для достижения диуретического ритма $3 \text{ мл}/\text{кг}/\text{час}$ или $100 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{час}$).

Если адекватный диурез не достигается, можно использовать диуретики (фуросемид из расчета $1 \text{ мг}/\text{кг}$ внутривенно каждые 6 ч), кроме случаев обструктивной уropатии или гиповолемии. Это позволяет повысить внутрисосудистый объем и клубочковую фильтрацию. Контроль диуреза проводится каждые 2–4 ч, при этом основной темп диуреза должен быть $\geq 100 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{ч}$. При задержке жидкости более $400 \text{ мл}/\text{м}^2$ за 4 ч назначают фуросемид [34]. Концепция о том, что агрессивная внутривенная гидратация может уменьшить тяжесть ОПП или ускорить восстановление функции почек, не подтверждена. Однако увеличение объема инфузий несет в себе риск перегрузки жидкостью с сопутствующими клиническими последствиями [35].

Помимо гиперкалиемии, грозные последствия для жизни больного несет гиперурикемия (концентрация мочевой кислоты в крови более $476 \text{ мкмоль}/\text{л}$). Кристаллы мочевой кислоты вызывают ОПП [36]. Щелочная реакция мочи, возникающая при СОЛО, способствует осаждению в почечных канальцах нерастворимых солей кальция, что еще больше усугубляет ОПП. В связи с этим защелачивание в настоящее время не рекомендуется (исключение составляют случаи декомпенсированного ацидоза) [37]. Ощелачивание противопоказано больным, получающим расбуриказу [38].

Аллопуринол является обязательным препаратом для профилактики и лечения СОЛО. Механизм действия аллопуринола заключается в подавлении фермента ксантиноксидазы, что препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол назначают по возможности за 1–2 дня до начала цитостатической терапии и продолжают после проведения химиотерапии до исчезновения признаков массивного лизиса [32]. Аллопуринол выводится почками, что обуславливает необходимость снижения дозы при почечной дисфункции и значительно ограничивает число больных, у которых лечение может принести пользу. Побочные эффекты обычно легкие и включают зудя-

Таблица 1. Лечебная тактика при основных проявлениях СОЛО**Table 1.** Therapeutic tactics for the main manifestations of ATLS

Патологические состояния Pathological condition	Рекомендации по лечению Treatment recommendations
Лизис опухолевых клеток Tumor cells lysis	Инфузионная терапия (без добавления калия, фосфора или кальция) в объеме 3 л/м²/сут или 200 мл/кг/сут, если масса тела ребенка <10 кг Infusion therapy (without potassium, phosphorus and calcium) in volume of 3 l/m ² /day or 200 ml/kg/day, if kid's body weight <10 kg
	Обеспечение темпа диуреза более 100 мл/м²/ч (или > 3 мл/кг/ч, если масса тела ребенка <10 кг) с удельным весом мочи < 1,010 г/мл Support of diuresis level more than 100 ml/m ² /day (or > 3 ml/kg/hour, if kid's body weight <10 kg) with urine specific gravity < 1,010 g/ml
	Введение фуросемида в дозе 0,5–1 мг/кг в/в (противопоказан при гиповолемии или обструктивной уропатии) Furosemide 0,5–1 mg/kg i.v. (contraindicated in case of hypovolemia or obstructive uropathy)
Электролитные нарушения Electrolyte disorders	Лабораторный контроль концентраций мочевой кислоты, фосфора, калия, мочевины, креатинина и ЛДГ каждые 4–6 ч Laboratory control of uric acid, phosphorus, potassium, urine, creatinine and LDH each 4–6h
Гиперурикемия более 476 мкмоль/л или 8 мг/дл или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем* Hyperuricemia more 476 μmol/L or 8 mg/dl, or increase up to 25 % and more from the initial level	Аллопуринол в дозе 50–100 мг/м² каждые 8 ч; не более 300 мг/м²/сут (максимальная доза 800 мг/сут) Allopurinol in 50–100 mg/m ² each 8 h; no more than 300 mg/m ² /day (maximum dose 800 mg/day)
	Уратоксидаза (расбуриказа) в дозе 0,2 мг/кг 1–2 раза/сут внутривенно Urate oxidase (rasburicase) 0,2 mg/kg 1–2 times a day intravenously
Гиперкалиемия более 6,0 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным значением Hyperkalemia more 6,0 mmol/L or increase up to 25 % and more from the initial level	При отсутствии симптомов: сульфат полистирола натрия (1 г/кг с сорбитолом 50 %) If the symptoms are absent: natrium polystyrol sulfonate (1 g/kg with sorbitol 50 %)
	При наличии симптомов: инсулин в дозе 0,1 ЕД/кг внутривенно и 25 % раствор декстрозы 2 мл/кг или натрия бикарбонат от 1 до 2 ЕД/кг внутривенно If the symptoms are present: insulin 0,1 U/kg intravenously and 25 % solution of dextrose 2 ml/kg or natrium bicarbonate from 1 to 2 U/kg intravenously
	Аритмии: кальция глюконат в дозе 100–200 мг/кг внутривенно медленно (в отдельный просвет центрального венозного катетера, не смешивать с бикарбонатом натрия) Arrhythmias: calcium gluconate 100–200 mg/kg intravenously slowly (in separate central venous line, not mix with natrium bicarbonate)
Гиперфосфатемия более 2,1 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным значением Hyperphosphatemia more 2,1 mmol/l or increase up to 25 % and more from the initial level	Гидроксид алюминия в дозе 50–150 мг/кг/сут внутрь Aluminium hydroxide 50–150 mg/kg/day per os
	Гемодиализ/гемодиализация при некорректируемых выраженных электролитных расстройствах Hemodialysis/hemodiafiltration in cases of uncorrected significant electrolyte disorders
Гипокальциемия менее 1,75 ммоль/л или уменьшение на 25 % и более по сравнению с исходным значением Hypocalcemia less 1,75 mmol/L or decrease up to 25 % and more from the initial level	Глюконат кальция в дозе 50–100 мг/кг внутривенно Calcium gluconate 50–100 mg/kg intravenously
Заместительная почечная терапия (гемодиализ/гемодиализация) Renal replacement therapy (hemodialysis/hemodiafiltration)	Показания: — нарушение функции почек; — перегрузка организма объемом жидкости; — стойкие некорректируемые электролитные нарушения; — уремия Indications: — impaired renal function — fluid volume overload — uremia

Примечание: * В настоящее время под гиперурикемией понимается повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация (>6,0 мг/дл или >360 мкмоль/л). Данный показатель един для лиц обоего пола. В большинстве работ в качестве критерия гиперурикемии использовали значения >420 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин [30].

Note: * Currently, hyperuricemia is serum blood increased uric acid level when in physiologic condition it becomes a crystallization (>6,0 mg/dl or >360 μmol/L). This uric acid level is the same in both sexes. In the most studies as criteria of hyperuricemia is a level >420 μmol/L for man and >360 μmol/L for woman [30].

щую сыпь, диарею, лейкопению и тромбоцитопению, встречающиеся у 3–5 % больных; однако были описаны более тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, острый интерстициальный нефрит и ксантиновая нефропатия [39].

При сывороточной концентрации мочевой кислоты в крови более 476 мкмоль/л показано введение расбуриказы. Расбуриказа представляет собой рекомбинантную уратоксидазу, продуцируемую генетически модифицированными *Saccharomyces cerevisiae*. Она снижает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, превращая ее в неактивный метаболит аллантоин, в 10 раз более растворимый в воде и выделяющийся с мочой [40]. В отличие от аллопуринола ее действие является немедленным, с быстрым снижением концентрации кислоты в сыворотке крови. В отличие от аллопуринола, нет необходимости в коррекции дозы расбуриказы у больных с нарушением функции почек [1]. Препарат следует вводить за 4–24 ч до начала химиотерапии больным с высоким риском развития ОПП или с уже существующим СОЛО. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг + NaCl 0,9 % — 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин. В случаях сохранения повышенной концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы с последующим контролем концентрации мочевой кислоты через 4 ч [3]. При введении расбуриказы описаны редкие (с частотой менее 1 %) осложнения: анафилактические реакции, гемолитическая анемия и метгемоглобинемия у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [41–43]. У любого больного с клиническими симптомами гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и воздержаться от последующего применения [44].

Еще одним жизнеугрожающим состоянием, развивающимся при СОЛО, является гиперкалиемия. С целью купирования гиперкалиемии рекомендовано проведение инфузионной терапии, поддержание высокого темпа диуреза, гидратации и коррекции ацидоза. Если концентрация калия в крови превышает 6,0 ммоль/л, то вводят инсулин в дозе 0,1 ед/кг внутривенно вместе с раствором глюкозы 10–25 % в дозе 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мэкв/кг внутривенно. При развитии аритмии необходимо внутривенное введение 10 % кальция глюконата из расчета 100–200 мг/кг [45].

Гиперфосфатемия диагностируется при концентрации фосфора в крови выше 2,1 ммоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл. Помимо активной гидратации показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч в течение двух дней или гидрокарбонат кальция во время еды в дозах 50 мг/кг/день (2 г/день). В случаях остро развившейся гиперфосфатемии проводят гемодиализ или вено-венозную гемодиализацию (ВВГДФ). С заместительной целью при гипомагниемии вводят магния сульфат из расче-

та 0,2–0,8 ммоль/кг/сут [46]. Биохимические маркеры СОЛО включают калий, фосфаты, кальций, мочевую кислоту, креатинин, ЛДГ и подлежат контролю каждые 4–6 ч на протяжении как минимум 2 дней от начала противоопухолевого лекарственного лечения. При отсутствии эффекта от медикаментозной коррекции клинико-лабораторных симптомов СОЛО проводят заместительную почечную терапию (ЗПТ). Показания к проведению ЗПТ приведены в таблице 2, а стадии ОПП — в таблице 3.

Для больных с тяжелым СОЛО непрерывная ВВГДФ является наиболее предпочтительным методом [48]. Непрерывная ЗПТ (непрерывная ВВГДФ у детей и непрерывный низкопоточный гемодиализ у детей) может ускорить восстановление почек по сравнению с интермиттирующим гемодиализом. На сегодняшний день методом выбора ЗПТ у больных с нестабильной гемодинамикой являются продолжительные или продленные методы ЗПТ [49]. Прерывистый гемодиализ проводится только у больных с тяжелой гиперкалиемией и тяжелой гиперурикемией, поскольку обеспечивает лучший контроль объема жидкости. Нет различий между непрерывной ЗПТ и прерывистым гемодиализом по влиянию на смертность и развитие гипотензии [50]. При отсроченном начале ЗПТ (до появления абсолютных показаний или спустя 12 ч после развития 3-й стадии ОПП) ее эффект был существенно хуже [51]. В то время как при раннем начале ЗПТ (в течение 8 ч после установки диагноза 2-й стадии ОПП по KDIGO) отмечалось снижение смертности в течение первых 90 дней, а также продолжительности ЗПТ и длительности пребывания больного в стационаре [52]. При этом ОПП вследствие уратной нефропатии является обратимой. Перитонеальный диализ не рекомендуется для лечения СОЛО [45].

Острая дыхательная недостаточность (ОДН), обусловленная СОЛО, но не инфекцией, и ассоциирующаяся с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (как вероятное следствие гиперпродукции цитокинов), встречается редко [53]. Клиническими признаками ОДН являются одышка, цианоз, увеличение частоты сердечных сокращений, вовлечение в акт дыхания вспомогательной мускулатуры (втяжение межреберий, над- и подключичных ямок), умеренное снижение артериального давления, изменение частоты и глубины дыхательных движений (при PaO_2 менее 60 мм рт. ст. и/или $PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.), что требует проведения неинвазивной вентиляции легких или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в зависимости от степени и выраженности дыхательной недостаточности. При неэффективности ИВЛ и высокочастотной вентиляции легких следует рассмотреть возможность проведения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая помогает поддерживать газообмен [54]. ЭКМО может

Таблица 2. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии (рекомендации KDIGO) [47]**Table 2.** KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [47]

Показатель Parameter	Характеристика Characteristic	Показание к заместительной почечной терапии Indication for renal replacement therapy
Метаболические нарушения Metabolic disorder	Мочевина > 27 ммоль/л Urea > 27 mmol/L	Относительное Relative
	Мочевина > 35,7 ммоль/л Urea > 35,7 mmol/L	Абсолютное Invariable
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л Hyperkalemia > 6 mmol/L	Относительное Relative
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л и ЭКГ нарушения Hyperkalemia > 6 mmol/L and ECG disorders	Абсолютное Invariable
	Дизнатриемия Disnatremia	Относительное Relative
	Гипермагниемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов Hypermagnemia > 4 mmol/L with anuria and absence of deep tendon reflexes	Абсолютное Invariable
Ацидоз Acidosis	pH > 7,15	Относительное Relative
	pH < 7,5	Абсолютное Invariable
	Лактатацидоз на фоне приема метформина Lactic acidosis in association with metformin	Абсолютное Invariable
Олигурия/анурия Oliguria/anuria	KDIGO 2 стадия/stage	Относительное Relative
	KDIGO 3 стадия/stage	Относительное Relative
Гиперволемиа Hypervolemia	Ответ на терапию диуретиками есть Diuretic treatment response is recorded	Относительное Relative
	Ответа на терапию диуретиками нет Diuretic treatment response is absent	Абсолютное Invariable

Таблица 3. Стадии острого почечного повреждения по KDIGO**Table 3.** KDIGO stages for acute renal injury [47]

Стадия Stage	Концентрация креатинина в сыворотке Creatinine concentration in blood serum	Объем мочи Urinary volume
1	В 1,5–1,9 раза выше исходной или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) In 1.5–1.9 times more than initial level or increase on >0.3 mg/dL ($>26,5$ μ mol/L)	<0,5 мл/кг/час за 6–12 часов <0.5 mL/kg/hour for 6–12 hours
2	В 2,0–2,9 раза выше исходной In 2.0–2.9 times more than initial	<0,5 мл/кг/час за > 12 часов <0.5 mL/kg/hour for > 12 hours
3	В 3,0 раза выше исходного In 3.0 times more than initial level ИЛИ/OR повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) increase up to >4.0 mg/dL (>353.6 μ mol/L) ИЛИ/OR Начало заместительной почечной терапии Start of renal replacement therapy ИЛИ/OR У больных < 8 лет снижение СКФ до <35 мл/мин/1,73 м² In patients < 8 years of age, GFR decrease up to <35 mL/min/1.73 m ²	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа <0.3 mL/kg/hour for ≥ 24 hours ИЛИ/OR анурия в течение ≥ 12 часов anuria for ≥ 12 hours

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Notes: GFR — glomerular filtration rate.

использоваться у больных с СОЛО до их стабилизации. Тяжелое состояние и особенности терапевтического ведения больных с СОЛО повышают риск осложнений ЭКМО, в частности кровотечений и инфекций [55]. По данным Организации экстракорпорального жизнеобеспечения, международной некоммерческой организации, которая ведет всемирный реестр ЭКМО, абсолютных противопоказаний к назначению химиотерапии во время ЭКМО нет [56].

При СОЛО помимо повышения концентрации ионов калия, фосфора, мочевой кислоты, происходит увеличение содержания лактата в сыворотке крови. Лактацидоз развивается в результате того, что опухолевые клетки переключают свой метаболизм глюкозы с окислительного кислород-зависимого пути на гликолитический тип, также известный как «эффект Варбурга» [57, 58].

Следовательно, понимание и дополнительное изучение биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических механизмов развития СОЛО, кинетики опухолевой клетки позволяют своевременно прогнозировать и эффективно справляться с данным жизнеугрожающим состоянием, развивающимся у больных опухолевыми заболеваниями системы крови. Определение ключевых метаболических дисфункций диктует показания к назначению современного арсенала лекарственных препаратов и экстракорпоральных методов.

Литература

1. Matuszkiewicz-Rowinska J., Malyszko J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(5): 645–60. DOI: 10.1159/000509934.
2. Gangireddy M., Shrimanker I., Nookala V.K., Peroutka K.A. Spontaneous tumor lysis syndrome in diffuse largeB-cell lymphoma: early diagnosis and management. *Cureus.* 2019; 11(5): e4679.
3. Abdel-Nabey M., Chaba A., Serre J., et al. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 15. DOI: 10.1186/s13613-022-00990-1.
4. Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Bornhauser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 597–605.
5. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993; 94: 133–9. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90174-N.
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 311. DOI: 10.1111/j.13652141.2004.05094.x.
7. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364:1844–54. DOI: 10.1056/NEJMr0904569.
8. Xue Y., Chen J., Gao S., et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11(1): 9656. DOI: 10.1038/s41598-021-88912-2.
9. Baqari S.A., Haque A., Ashraf M.S., et al. Clinical profile and short-term outcome of pediatric hyperleukocytic acute leukemia from a developing country. *J Coll Physician Surg Pak.* 2017; 27(7): 450–4.

Таким образом, СОЛО представляет собой жизнеугрожающее состояние в онкогематологии, развивающееся у больных острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом выше $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОЛЛ и выше $50 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ, и высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами с большой опухолевой массой. Консервативная профилактика и лечение СОЛО включают инфузионную терапию, аллопуринол и расбуриказу. Важно начинать противоопухолевое лекарственное лечение с циторедуктивной префазы, предотвращающей экстремально быстрое разрушение опухолевых клеток. Подобная тактика оказывается эффективной у 93,4% больных. В 8,8% случаев СОЛО приобретает стремительный характер с невозможностью консервативно корректировать нарастающие электролитные и метаболические нарушения, в результате чего нарастают признаки ОПП и требуется проведение ЗПТ. Проведение интенсивной терапии и цитостатического лекарственного лечения на фоне опухоли-ассоциированного иммунодефицита и органных дисфункций сопровождается присоединением инфекционных осложнений, что повышает вероятность летального исхода. Превентивная госпитализация больных с высоким риском СОЛО в отделение реанимации и интенсивной терапии позволяет эффективнее корректировать водно-электролитные нарушения, осуществлять тщательный мониторинг витальных функций в тесном сотрудничестве гематологов, реаниматологов, онкологов.

References

1. Matuszkiewicz-Rowinska J., Malyszko J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(5): 645–60. DOI: 10.1159/000509934.
2. Gangireddy M., Shrimanker I., Nookala V.K., Peroutka K.A. Spontaneous tumor lysis syndrome in diffuse largeB-cell lymphoma: early diagnosis and management. *Cureus.* 2019; 11(5): e4679.
3. Abdel-Nabey M., Chaba A., Serre J., et al. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 15. DOI: 10.1186/s13613-022-00990-1.
4. Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Bornhauser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 597–605.
5. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993; 94: 133–9. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90174-N.
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 311. DOI: 10.1111/j.13652141.2004.05094.x.
7. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364:1844–54. DOI: 10.1056/NEJMr0904569.
8. Xue Y., Chen J., Gao S., et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11(1): 9656. DOI: 10.1038/s41598-021-88912-2.
9. Baqari S.A., Haque A., Ashraf M.S., et al. Clinical profile and short-term outcome of pediatric hyperleukocytic acute leukemia from a developing country. *J Coll Physician Surg Pak.* 2017; 27(7): 450–4.

10. Khan M.I., Naseem L., Manzoor R., Yasmeen N. Mortality Analysis in Children during Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JIMDC*. 2017; 6(2): 69–72.
11. Bahoush G.R., Yazdi E., Ansari S.H., et al. Identification of children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. *J Blood Disorder Transfus*. 2015; 6: 318. DOI: 10.4172/2155-9864.1000318.
12. Saeed F., Vadsaria K., Siddiqui D.F., et al. Tumour Lysis Syndrome in children with hematological cancers: Experience at a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68: 1625–30.
13. Dhar M., Prakash S., Pandey V., Pai V.K. Intraoperative tumor lysis syndrome in a child with Wilms' tumor. *Anesth Essays Res*. 2016; 10(1): 145–7. DOI: 10.4103/0259-1162.171446.
14. Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M., Leung A.K. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020; 9: 2019-8-2.
15. Howard S.C. Tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 May 12; 364(19): 1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
16. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. In: Ronco C, Rodeghiero, Eds. *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Basel: KARGER; 2004. P. 61–8.
17. Durfee E.M., Tumor Lysis Syndrome. *Crit Care Nurse*. 2022; 42(3): 19–25.
18. Tasmeen R., Islam A., Alam S.T., Begum M. Tumor Lysis Syndrome and Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J*. 2017; 26(4): 906–12.
19. Arachchige D.T., McClure J. Electrolyte disorders in the critically ill Anaesth Intensive Care Med. 2020; 21(3): 147–53.
20. Meraz-Munoz A., Langote A., Jhaveri K., et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Diagnostics. 2021; 11(4): 611. DOI: 10.3390/diagnostics11040611.
21. Gopakumar K.G., Seetharam S., Km J.K., et al. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27401. DOI: 10.1002/pbc.27401.
22. Najjari A., Shahbazmohammadi H., Omidinia E., Movafagh A.M. The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Feb 1; 22(2): 627–32. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.2.627.
23. Kitchlu A., McArthur E., Amir E. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-based Cohort Study. *JNCIJ. Natl. Cancer Inst*. 2019; 111: 727–36. DOI: 10.1093/jnci/djy167.
24. McCullough P.A., Beaver T.M., Bennett-Guerrero E., et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: New insights into prevention and clinical management. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15(1): 11–23.
25. Burns, R.A., Topoz I., Reynolds S.L. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management. *Pediatr. Emerg. Care*. 2014; 30(8): 571–6.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl*. 2012; 2: 1–138.
27. Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire et Onco-Hematologique. *Br. J. Haematol*. 2013; 162(4): 489–97.
28. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439–48.
29. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2015; 16: 428–39. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350.
10. Khan M.I., Naseem L., Manzoor R., Yasmeen N. Mortality Analysis in Children during Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JIMDC*. 2017; 6(2): 69–72.
11. Bahoush G.R., Yazdi E., Ansari S.H., et al. Identification of children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. *J Blood Disorder Transfus*. 2015; 6: 318. DOI: 10.4172/2155-9864.1000318.
12. Saeed F., Vadsaria K., Siddiqui D.F., et al. Tumour Lysis Syndrome in children with hematological cancers: Experience at a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68: 1625–30.
13. Dhar M., Prakash S., Pandey V., Pai V.K. Intraoperative tumor lysis syndrome in a child with Wilms' tumor. *Anesth Essays Res*. 2016; 10(1): 145–7. DOI: 10.4103/0259-1162.171446.
14. Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M., Leung A.K. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020; 9: 2019-8-2.
15. Howard S.C. Tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 May 12; 364(19): 1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
16. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. In: Ronco C, Rodeghiero, Eds. *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Basel: KARGER; 2004. P. 61–8.
17. Durfee E.M., Tumor Lysis Syndrome. *Crit Care Nurse*. 2022; 42(3): 19–25.
18. Tasmeen R., Islam A., Alam S.T., Begum M. Tumor Lysis Syndrome and Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J*. 2017; 26(4): 906–12.
19. Arachchige D.T., McClure J. Electrolyte disorders in the critically ill Anaesth Intensive Care Med. 2020; 21(3): 147–53.
20. Meraz-Munoz A., Langote A., Jhaveri K., et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Diagnostics. 2021; 11(4): 611. DOI: 10.3390/diagnostics11040611.
21. Gopakumar K.G., Seetharam S., Km J.K., et al. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27401. DOI: 10.1002/pbc.27401.
22. Najjari A., Shahbazmohammadi H., Omidinia E., Movafagh A.M. The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Feb 1; 22(2): 627–32. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.2.627.
23. Kitchlu A., McArthur E., Amir E. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-based Cohort Study. *JNCIJ. Natl. Cancer Inst*. 2019; 111: 727–36. DOI: 10.1093/jnci/djy167.
24. McCullough P.A., Beaver T.M., Bennett-Guerrero E., et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: New insights into prevention and clinical management. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15(1): 11–23.
25. Burns, R.A., Topoz I., Reynolds S.L. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management. *Pediatr. Emerg. Care*. 2014; 30(8): 571–6.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl*. 2012; 2: 1–138.
27. Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire et Onco-Hematologique. *Br. J. Haematol*. 2013; 162(4): 489–97.
28. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439–48.
29. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2015; 16: 428–39. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350.

30. Мазуров В.И., Мартынов А.И., Жернакова Ю.В. Гиперурикемия: экспертный взгляд на проблему. Инновационная фармакотерапия. 2022; 6(10): 36–40.
31. Tambaro F.P., Wierda W.G. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2):e168–76.
32. McBride A., Trifilio S., Baxter N., et al. Managing tumor lysis syndrome in the era of novel cancer therapies. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8(7): 705–20.
33. Canet E., Zafrani L., Lambert J., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e55870.
34. Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2): S59–63.
35. Flood K., Rozmus J., Skippen P., et al. Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(12): e29255. DOI: 10.1002/pbc.29255.
36. Ahsan Ejaz A., Pourafshar N., Mohandas R., et al. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS ONE.* 2015; 10 (3): e0119497. DOI: 10.1371/journal.pone.0119497.
37. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015; 169: 661–71.
38. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2767–78.
39. Cheuk D.K., Chiang A.K., Chan G.C., Ha S.Y. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8; 3(3): CD006945. DOI: 10.1002/14651858.CD006945.
40. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM trial. *Klin Padiatr.* 1998; 210: 279–84.
41. Ibrahim U., Saqib A., Mohammad F., et al. Rasburicase-induced methemoglobinemia: The eyes do not see what the mind does not know. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(4): 309–13.
42. Allen K.C., Champlain A.H., Cotliar J.A., et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015; 38(2): 183–7.
43. Cairo M.S., Thompson S., Tangirala K., Eaddy M.T. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(3): 173–8.
44. Relling M.V., McDonagh E.M., Chang T., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(2): 169–74.
45. Новичкова Г.А., Птушкин В.В., Румянцев А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2014; 1: 37–50.
46. Lupușoru G., Ailincăi I., Frățilă G., et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022; 10(5): 1012. DOI: 10.3390/biomedicines10051012.
47. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
48. Tan H.K., Bellomo R., M'Pis D.A., Ronco C. Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2001; 24(4): 186–91.
30. Mazurov V.I., Martinov A.I., Gernakova Yu.V. Hyperuricemia: expert view on the problem. *Innovationnaya pfarmakoterapiya.* 2022; 6(10): 36–40. (In Russian).
31. Tambaro F.P., Wierda W.G. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2): e168–76.
32. McBride A., Trifilio S., Baxter N., et al. Managing tumor lysis syndrome in the era of novel cancer therapies. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8(7):705–20.
33. Canet E., Zafrani L., Lambert J., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e55870.
34. Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2): S59–63.
35. Flood K., Rozmus J., Skippen P., et al. Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(12): e29255. DOI: 10.1002/pbc.29255.
36. Ahsan Ejaz A., Pourafshar N., Mohandas R., et al. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0119497. DOI: 10.1371/journal.pone.0119497.
37. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015; 169: 661–71.
38. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2767–78.
39. Cheuk D.K., Chiang A.K., Chan G.C., Ha S.Y. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8; 3(3): CD006945. DOI: 10.1002/14651858.CD006945.
40. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM trial. *Klin Padiatr.* 1998; 210: 279–84.
41. Ibrahim U., Saqib A., Mohammad F., et al. Rasburicase-induced methemoglobinemia: The eyes do not see what the mind does not know. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(4): 309–313.
42. Allen K.C., Champlain A.H., Cotliar J.A., et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015; 38(2): 183–7.
43. Cairo M.S., Thompson S., Tangirala K., Eaddy M.T. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(3): 173–8.
44. Relling M.V., McDonagh E.M., Chang T., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(2): 169–74.
45. Novichkova G.A., Ptushkin V.V., Rumyantsev A.G. Clinical guidelines for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children and adolescents. *Rossiyskiy Gurnal Detskoy gematologii i onkologii.* 2014; 1: 37–50. (In Russian).
46. Lupușoru G., Ailincăi I., Frățilă G., et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022; 10(5): 1012. DOI: 10.3390/biomedicines10051012.
47. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
48. Tan H.K., Bellomo R., M'Pis D.A., Ronco C. Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2001; 24(4): 186–91.

49. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 5: 63–9. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.
50. Ye Z., Wang Y., Ge L., et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2021; 3(5): e0399. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000399.
51. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L., et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10281): 1293–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
52. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
53. Macaluso A., Genova S., Maringhini S., et al. Acute respiratory distress syndrome associated with tumor lysis syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Rep.* 2015; 7(1): 5760. DOI: 10.4081/pr.2015.5760.
54. Pavlushkov E., Berman M., Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 70. DOI: 10.21037/atm.2016.11.47.
55. Lee SW, Kim YS, Hong G.J. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for acute respiratory failure during chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Thorac Dis.* 2017; 9: 133–7. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.23
56. ELSO guidelines. Extracorporeal life support organization. <https://www.else.org/resources/guidelines.aspx> 2020
57. Wang C., Lv Z., Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. *J Int Med Res.* 2022; 50(1): 3000605211067749. DOI: 10.1177/03000605211067749.
58. Ziegler C., Volkov L., Marnai R., et al. Lactic acidosis and hypoglycemia as markers of disease progression of multiple myeloma: A case report. *EJHaem.* 202; 2(3): 539–44. DOI: 10.1002/jha2.176.

Информация об авторах

Матинян Нуне Вануниевна*, доктор медицинских наук, заведующая отделом анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: n.matinyan@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Белоусова Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: moyra_526@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

49. Rey S.I., Berdnikov G.A., Vasina N.V. Acute kidney injury in 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy. *Anesthesiology I Reanimatologiya.* 2020; 5: 63–9. (In Russian). DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.
50. Ye Z., Wang Y., Ge L., et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2021; 3(5): e0399. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000399.
51. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L., et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10281): 1293–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
52. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
53. Macaluso A., Genova S., Maringhini S., et al. Acute respiratory distress syndrome associated with tumor lysis syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Rep.* 2015; 7(1): 5760. DOI: 10.4081/pr.2015.5760.
54. Pavlushkov E., Berman M., Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 70. DOI: 10.21037/atm.2016.11.47.
55. Lee SW, Kim YS, Hong G.J. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for acute respiratory failure during chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Thorac Dis.* 2017; 9: 133–7. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.23
56. ELSO guidelines. Extracorporeal life support organization. <https://www.else.org/resources/guidelines.aspx> 2020
57. Wang C., Lv Z., Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. *J Int Med Res.* 2022; 50(1): 3000605211067749. DOI: 10.1177/03000605211067749.
58. Ziegler C., Volkov L., Marnai R., et al. Lactic acidosis and hypoglycemia as markers of disease progression of multiple myeloma: A case report. *EJHaem.* 202; 2(3): 539–44. DOI: 10.1002/jha2.176.

Information about the authors

Nune V. Matinyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of anesthesiology and reanimation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Pediatric anesthesiology and intensive care of Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: n.matinyan@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Ekaterina I. Belousova, Cand. Sci. (Med.), intensivist of the Department of anesthesiology and reanimation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, e-mail: moyra_526@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

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>

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,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 09.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

*** Corresponding author**

Received 09 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024

Волюметрические инфузионные насосы **Agilia VP и Agilia VP MC**



Новое поколение инфузионных насосов

Непрерывное введение инфузионных растворов и растворов лекарственных препаратов в венозную систему



ИНТУИТИВНОСТЬ

- Позволяет быстро и удобно настроить параметры инфузии на любом насосе линейки Agilia Connect
- Экономия времени и снижение риска возможной ошибки



НАДЕЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

- Усиленная конструкция насоса обеспечивает защиту от внешних воздействий на инфузионную магистраль
- Обеспечивает безопасность проводимой инфузионной терапии на высоком уровне



УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ

- Расширена возможность применения насосов линейки Agilia Connect у детей
- Универсальное высокоэффективное применение линейки в любых условиях

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИДЕРОБЛАСТНЫХ АНЕМИЙ

Двирный В.Н.* , Кохно А.В., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Нарушение утилизации железа эритрокариоцитами с отложением гранул гемосидерина в виде кольца является патогномоничным признаком сидеробластных анемий. Неотъемлемой частью диагностики этого вида анемий является цитоморфологический анализ аспирата костного мозга с проведением цитохимической реакции на кольцевые сидеробласты.

Цель — представить методы цитологической и цитохимической диагностики сидеробластных анемий.

Основные сведения. Патогномоничный признак сидеробластных анемий — наличие кольцевых сидеробластов в костном мозге. Кольцевыми сидеробластами считают эритрокариоциты с гранулами внутримитохондриального железа, располагающимися вокруг ядра. Выявить кольцевые сидеробласты возможно только при цитохимической диагностике, которая проводится лишь в половине лабораторий, осуществляющих диагностику заболеваний гематологического профиля в Российской Федерации. Представлен алгоритм лабораторной диагностики сидеробластных анемий в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Ключевые слова: сидеробластные анемии, миелодиспластические синдромы, кольцевые сидеробласты, миелодиспластические синдромы / миелопролиферативные новообразования, тромбоцитоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Двирный В.Н., Кохно А.В., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н. Цитологическая и цитохимическая диагностика сидеробластных анемий. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):80–88. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88>

CYTOLOGICAL AND CYTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF SIDEROBLASTIC ANEMIA

Dvirnyk V.N.*; Kohno A.V., Chulkova A.A., Naumova I.N., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N.

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

ABSTRACT

Introduction. Disruption of iron utilization by erythrocytes with deposition of hemosiderin granules in the form of a ring is a pathognomonic sign of sideroblastic anemia. An integral part of the diagnosis of this type of anemia is the cytomorphological analysis of bone marrow aspirate with a cytochemical reaction to ring sideroblasts.

Aim — to present current methods of cytological and cytochemical diagnosis of sideroblastic anemia.

Main findings. A pathognomonic sign of sideroblastic anemia is the presence of ring sideroblasts in the bone marrow. Ring sideroblasts are considered to be erythrocytes with granules of intramitochondrial iron located around the nucleus. It is only possible to diagnose ring sideroblasts using special cytochemical diagnostics, but this is carried out only in half of the laboratories that diagnose hematological diseases in the Russian Federation. The algorithm of laboratory diagnostics of sideroblastic anemia in the National Medical Research Center for Hematology is presented.

Keywords: sideroblastic anemia, myelodysplastic syndromes, myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms, ring sideroblasts, thrombocytosis

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Dvirnyk V.N., Kohno A.V., Chulkova A.A., Naumova I.N., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N. Cytological and cytochemical diagnosis of sideroblastic anemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):80–88 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88>

Введение

В рамках выездных мероприятий, осуществляемых ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 г., проведена оценка возможностей лабораторной службы в «якорных» (прикрепленных) медицинских организациях (МО) Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология» в 88 субъектах Российской Федерации (исключая город федерального значения Москву). Были проанализированы виды и количество проводимых в лабораториях цитохимических реакций при исследовании костного мозга больных с подозрением на острый лейкоз и миелодиспластический синдром (МДС). Цитохимические реакции на кольцевые сидеробласты выполняли только в 38 (45,2 %) медицинских организациях, при этом в 9 из них, согласно отчетам лабораторий, указали на отсутствие или проведение ежегодно единичных исследований на наличие кольцевых сидеробластов. Причиной такого малого количества проведенных цитохимических реакций являлось отсутствие запросов от гематологов. В связи

с этим представляется актуальным представить опыт лабораторной диагностики сидеробластных анемий в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель настоящей статьи: представить методы цитологической и цитохимической диагностики сидеробластных анемий.

Характеристика сидеробластных анемий

Сидеробластные анемии — это гетерогенная группа заболеваний, отличительной особенностью которых является нарушение утилизации железа эритрокариотами и его накопление в митохондриях с образованием кольцевых сидеробластов. Кольцевые сидеробласты представляют собой эритрокариоты с перинуклеарно расположенными гранулами негемоглобинового железа. Выделяют врожденные и приобретенные сидеробластные анемии [1, 2].

Врожденные сидеробластные анемии развиваются в результате возникновения мутаций в генах,

участвующих в синтезе гемоглобина, и обычно диагностируются в детском возрасте. В зависимости от типа генетической мутации выделяют X-сцепленную (с мутацией гена *ALAS2*, с мутацией гена *ABCB7* (анемия с атаксией)), аутосомно-рецессивную (с мутацией гена *SLC25A38*, с мутацией гена *WFS* (синдром Вольфрама), с мутацией гена *GLRX5*, с мутацией гена *SLC19A2* (тиамин-зависимая мегалобластная анемия — синдром Роджерса)), спорадическую сидеробластную анемию, митохондриальную цитопатию (синдром Пирсона). Врожденные сидеробластные анемию, как правило, являются микроцитарными гипохромными [1, 3, 4].

Приобретенные сидеробластные анемию подразделяют на клональные и неклональные. Неклональные (вторичные) сидеробластные анемию возникают в результате избыточного транспорта железа к эритрокариоцитам (гемолиз, частые трансфузии донорских эритроцитов) либо при нарушении биосинтеза гемоглобина, вызванном токсическими воздействиями (отравление свинцом, алкоголизм), лекарственными препаратами (изониазид, пиразинамид, линезолид, азотиоприн, левомицетин, хлорамфеникол), алиментарными факторами (дефицит пиридоксина, меди, избыток цинка). Сидеробластной анемией могут также сопровождаться аутоиммунные и онкологические заболевания. Неклональная сидеробластная анемия носит обратимый характер [1, 2, 4–8].

Появление кольцевых сидеробластов как одного из признаков клонального кроветворения описано при МДС, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразованиях (МДС/МПН), миелолипролиферативных новообразованиях (МПН), острых миелоидных лейкозах, апластической анемии. Увеличение количества кольцевых сидеробластов имеет диагностическое значение при верификации МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) и МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т). Чаще они возникают у лиц пожилого возраста, могут быть диагностированы как *de novo*, так и в результате предшествующей лучевой и/или химиотерапии [2, 4, 9, 10].

Дифференциальную диагностику различных форм сидеробластных анемий проводят с учетом клинической картины, возраста больного, лабораторных данных, включающих в себя клинический анализ крови с ретикулоцитарным профилем, показатели обмена железа, цитологическое и цитохимическое исследования пунктата костного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования [2].

Впервые в 1867 г. немецкий патолог Max Perls применил метод выявления солей окиси железа в гистологических срезах при нарушениях пигментного обмена. Позднее, в 40-х годах XX века, Н. Grüneberg [11] с помощью реакции Перлса продемонстрировал наличие гранул железа в эритроцитах и эритрокариоцитах периферической крови мышей, затем в крови

взрослых людей. В 1953 г. A.S. Douglas и J.V. Dacie [12] обнаружили сидеробласты в костном мозге человека. В настоящее время эту реакцию активно применяют для идентификации соединений трехвалентного железа в клетках (цитохимия) и срезах органов и тканей (гистохимия) [2, 13].

Диагностика сидеробластной анемии базируется на цитохимическом выявлении в костном мозге кольцевых сидеробластов с помощью реакции Перлса. Настоящая статья посвящена цитологической и цитохимической диагностике сидеробластных анемий, прежде всего МДС с кольцевыми сидеробластами и МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом, для которых наличие кольцевых сидеробластов в костном мозге является определяющим патогномоничным признаком.

МДС с кольцевыми сидеробластами

Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [14], МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) представляет собой вариант МДС, для которого характерна цитопения, дисплазия и наличие ≥ 15 % кольцевых сидеробластов (≥ 5 % при выявлении мутации в гене *SF3B1*). При этом доля бластных клеток не превышает 5 % в костном мозге и 1 % в периферической крови, и они не содержат палочек Ауэра. Для верификации диагноза необходимо исключить МДС с изолированной *del(5q)*, а также вторичные причины морфологических изменений в костном мозге и образования кольцевых сидеробластов.

В зависимости от количества ростков кроветворения с признаками дисплазии классификация ВОЗ [14] выделяет 2 варианта МДС-КС: с линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД) и с мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД). МДС-КС-ЛД составляет 3–10 % всех случаев МДС, характеризуется анемией, обычно макроцитарной, или бицитопенией и дисплазией только в эритроидном ростке. МДС-КС-МД составляет около 13 % всех случаев МДС, для нее характерна двухростковая цитопения или панцитопения и дисплазия в двух или трех ростках кроветворения. Наличие линейной или мультилинейной дисплазии не оказывает влияния на общую выживаемость и частоту прогрессии заболевания [14–16].

Наличие мутации в гене *SF3B1* ассоциируется с образованием кольцевых сидеробластов с положительной прогностической значимостью 97,7 %, а аллельная нагрузка мутантного гена ассоциируется с их количеством [17]. Частота выявления мутации в гене *SF3B1* при МДС-КС-ЛД составляет 70–90 %, в то время как при МДС-КС-МД — 30–70 % [15, 17].

Большая часть случаев МДС-КС относится к группе низкого риска с частотой трансформации в острый лейкоз около 2 % для МДС-КС-ЛД и около 8 % — для МДС-КС-МД [4, 14].

В новой классификации ВОЗ 2022 г. [18] среди МДС также выделен вариант с кольцевыми сидеробластами.

МДС с низким количеством бластных клеток и мутацией в гене *SF3B1* (МДС-*SF3B1*) характеризуется наличием $\geq 5\%$ кольцевых сидеробластов и мутацией в гене *SF3B1*. В случаях отсутствия мутации в гене *SF3B1* либо при невозможности проведения молекулярно-генетического исследования обнаружение $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, $< 5\%$ бластных клеток в костном мозге и $< 2\%$ в периферической крови позволяет диагностировать МДС с низким количеством бластных клеток и кольцевыми сидеробластами.

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом характеризуется анемией, дисплазией эритроидного ростка, наличием тромбоцитоза ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$) и $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, а также пролиферацией крупных атипичных мегакариоцитов. Бластные клетки при МДС/МПН-КС-Т составляют $< 5\%$ в костном мозге и $< 1\%$ в периферической крови [14]. Для МДС/МПН-КС-Т характерно обнаружение мутации в гене *SF3B1* в 60–90 % случаев, а также мутации *JAK2 V617F* в 50–70 % случаев. К критериям исключения диагноза относят такие цитогенетические аномалии, как *t(3;3)(q21.3;q26.2)*, *inv(3)(q21.3;q26.2)*, изолированная *del(5q)*, *BCR/ABL1*. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить эссенциальную тромбоцитемию [4, 14]. МДС/МПН-КС-Т относится к группе низкого риска и имеет более высокую выживаемость по сравнению с МДС-КС-ЛД. Частота трансформации в острый лейкоз аналогична таковой при МДС-КС-ЛД и составляет около 2 % [14, 19].

Классификация ВОЗ 2022 г. [18] выделяет МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом (МДС/МПН-*SF3B1*-Т), для которого характерно одновременное выявление мутации в гене *SF3B1* и мутации *JAK2 V617F*, либо, при отсутствии этих мутаций, — одновременное выявление других биологически похожих мутаций в генах сплайсинга РНК (*SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *PRPF8*) и генах киназ сигнальных путей (*FLT3*, *NRAS*, *KRAS*). При невозможности проведения молекулярно-генетического исследования обнаружение $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, $< 5\%$ бластных клеток в костном мозге и $< 1\%$ в периферической крови в совокупности с персистирующим тромбоцитозом позволяет диагностировать МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом [18, 20–22].

Цитоморфологическая диагностика клональных сидеробластных анемий

Исследование костного мозга необходимо выполнять у больных с неясным диагнозом — при длительных анемиях и цитопениях, рефрактерных к лечению. Помимо подсчета кроветворных клеток, цитологическое исследование препаратов костного мозга при подо-

зрении на клональную сидеробластную анемию включает в себя оценку наличия признаков дисплазии и их выраженности в эритроидном, гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках кроветворения. Для этого производят анализ 100 эритрокариоцитов, 100 гранулоцитов и не менее 30 мегакариоцитов.

Морфологические изменения, характеризующие диспластическую форму клетки, описаны для каждого ростка кроветворения. Признаки дизэритропоэза включают в себя двух- и многоядерные формы эритрокариоцитов, фрагментацию ядра, неровный контур ядерной мембраны (наличие щелей, разрывов, зазоров), кариорексис, выраженный мегалобластоидный оттенок, межъядерные мостики, нарушение гемоглобинизации, базофильные включения в цитоплазме (тельца Жолли, базофильная пунктация), диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы, вакуолизацию цитоплазмы. Эритрокариоциты с цитоплазматическими мостиками не учитывают при оценке дизэритропоэза, но описывают в комментариях.

К признакам дисгранулоцитопоза относят псевдопельгеризацию и гиперсегментацию ядер нейтрофилов, гипогрануляцию/агрануляцию и гипергрануляцию цитоплазмы незрелых и зрелых гранулоцитов. Клетки с вакуолизацией цитоплазмы, а также анизоцитоз клеток в подсчет не включают, однако они должны быть описаны в заключении.

К мегакариоцитам с признаками дисплазии относят одноядерные, двухъядерные и многоядерные, формы нормального размера, микроформы (одноядерные и двухъядерные), клетки с фрагментацией ядра. Признаками дисмегакариоцитопоза не являются гиперлобуляция и гиполобуляция ядер, а также гигантизм мегакариоцитов и явление эмпериполеза.

Для констатации наличия дисплазии в каком-либо ростке кроветворения необходимо выявить в нем не менее 10 % диспластичных клеток. С учетом количества диспластичных форм для каждого ростка кроветворения необходимо отмечать степень выраженности дисплазии: незначительная (10–29 %), умеренная (30–49 %), выраженная ($\geq 50\%$).

Цитохимическая диагностика сидеробластных анемий

Визуализация сидеробластов возможна только на цитологических препаратах костного мозга; в гистологических срезах эритрокариоциты теряют железо в процессе приготовления препарата [14]. Цитохимическая реакция на сидеробласты должна проводиться после подсчета миелограммы, который позволит судить о клеточности костного мозга и ширине эритроидного ростка. При редукции эритроидного ростка и/или низкой клеточности пунктата целесообразно окрашивать и оценивать два препарата костного мозга. При сужении эритроидного ростка менее 10 % проведение исследования нецелесообразно.

Классификация сидеробластов

Сидеробластами называют эритрокариоциты, содержащие в цитоплазме гранулы негемоглобинового железа в форме ферритина. В норме количество сидеробластов в костном мозге составляет $23,7 \pm 2,4$ %, кольцевые сидеробласты отсутствуют. В соответствии с рекомендациями международной рабочей группы по морфологии МДС [16] сидеробласты классифицируют на сидеробласты I, II и III типа (рис. 1, 2):

- сидеробласты I типа — эритрокариоциты, содержащие <5 гранул в цитоплазме;

- сидеробласты II типа — эритрокариоциты, содержащие ≥ 5 гранул неперинуклеарного распределения;
- сидеробласты III типа (кольцевые сидеробласты) — эритрокариоциты, содержащие ≥ 5 гранул перинуклеарного распределения, занимающих не менее $1/3$ окружности ядра.

Методика цитохимической реакции на сидеробласты

Существует несколько основных качественных реакций для выявления трехвалентного железа: реакция

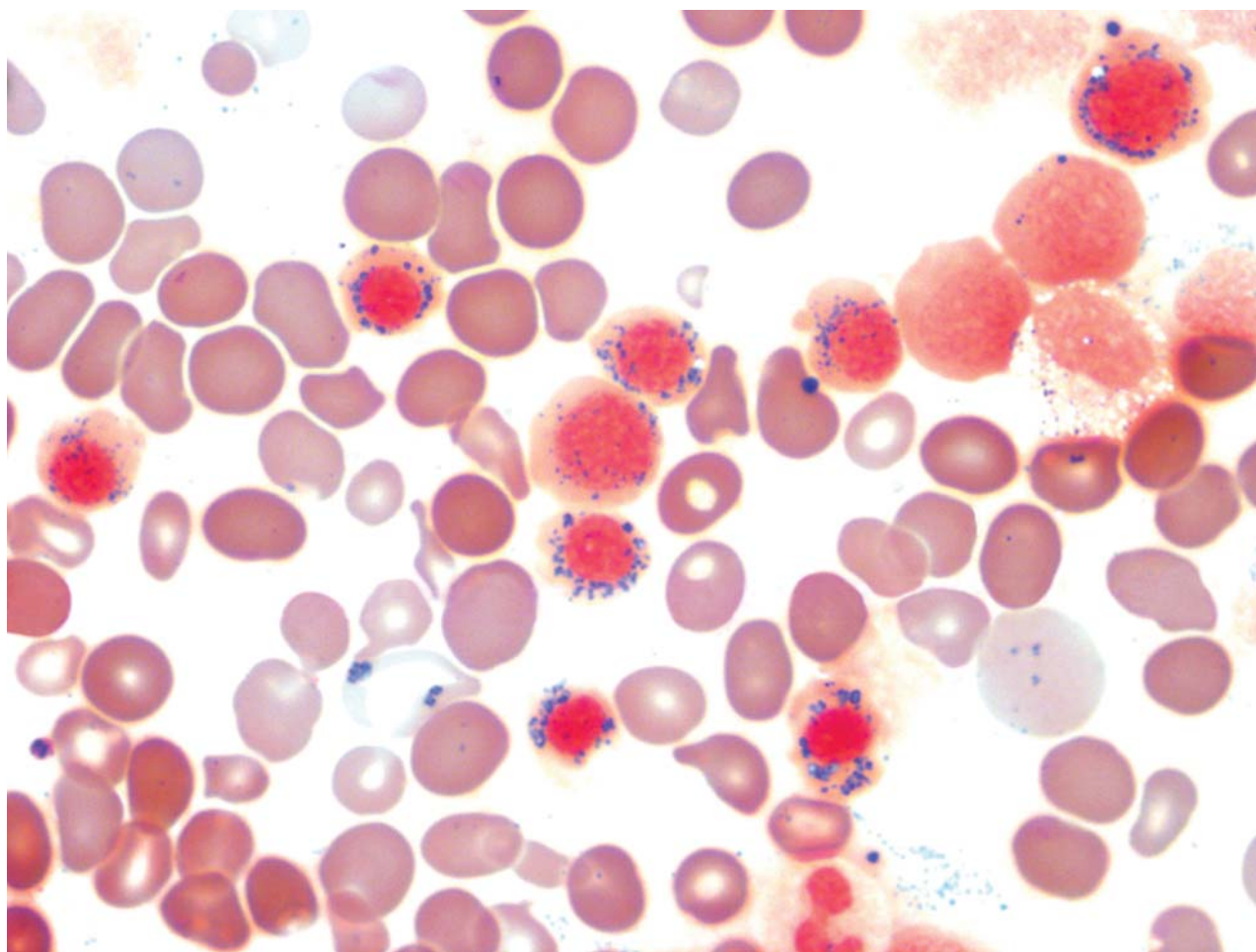


Рисунок 1. Кольцевые сидеробласты при цитохимическом исследовании аспирата костного мозга у больного МДС с кольцевыми сидеробластами
Figure 1. Ring sideroblasts in cytochemistry of bone marrow aspirate in patients with MDS with ring sideroblasts

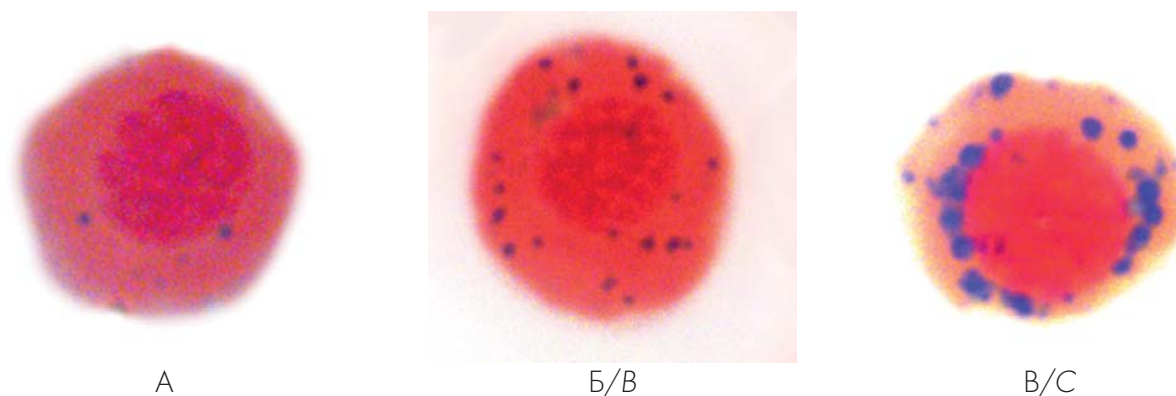
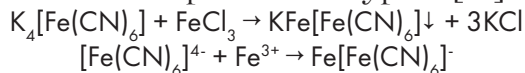


Рисунок 2. Виды сидеробластов: А — I тип, Б — II тип, В — III тип (кольцевой сидеробласт)
Figure 2. Types of sideroblasts: A — type I, B — type II, C — III type (ring sideroblast)

с щелочью, реакция с желтой кровяной солью, реакция с роданидом калия. Используемая в клинических лабораториях цитохимическая реакция основана на взаимодействии ионов Fe^{3+} с гексацианоферратом (II) калия (желтой кровяной солью) в кислой среде с образованием гексацианоферрата (II) калия-железа (III) — слабо-растворимого комплексного соединения синего цвета, которое называют «берлинской лазурью» [23].



Коммерческие наборы реагентов для цитохимического определения сидеробластов и сидероцитов выпускают различные производители. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России используется набор реагентов «Диахим-цитостейн-С» (НПФ «Абрис+», Россия).

Используемые реактивы

1. Реактив для фиксации мазков, 100 мл.
2. Запасной 20 % водный раствор желтой кровяной соли ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), 10 мл.
3. Концентрированный (12 М) раствор соляной кислоты (HCl), 8,2 мл.
4. 0,1 % водный раствор сафранина ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}$), 100 мл.

Приготовление рабочих реактивов

1. Рабочий 5 % водный раствор желтой кровяной соли. Разбавить запасной 20 % раствор желтой кровяной соли в 4 раза дистиллированной водой (10 мл 4-кратного раствора + dH_2O до 40 мл). Рабочий раствор не хранится.
2. Рабочий раствор соляной кислоты (0,5 М HCl). Разбавить 12 М HCl в 25 раз дистиллированной водой (8,2 мл 12 М HCl + dH_2O до 200 мл). Рабочий раствор хранится длительно, при комнатной температуре.
3. Реактив для фиксации мазков и раствор сафранина готовы к использованию.

Ход реакции

Мазки поместить в реактив для фиксации на 15–20 минут, высушить на воздухе. Далее поместить препараты в инкубационный раствор, состоящий из равных частей рабочих растворов желтой кровяной соли и соляной кислоты (по 15 или 20 мл), на 15–20 минут при 50–56 °С, затем промыть проточной водой в течение 10–15 мин. и ополоснуть дистиллированной водой. Поместить мазки в раствор сафранина на 10–15 сек., затем промыть проточной водой в течение 10 сек. Высушить препараты на воздухе при комнатной температуре в вертикальном положении. Препараты костного мозга готовы для анализа на сидеробласты.

Постановка реакции на архивных препаратах

Возможно проведение цитохимической реакции на сидеробласты на ранее окрашенных архивных

препаратах — для этого необходимо предварительно отмыть мазки в 70 % этиловом спирте до их просветления с последующим проведением реакции, как описано выше, минуя этап фиксации мазков.

Результат реакции

Отложения негемоглобинового железа в эритрокариоцитах представлены в виде гранул синего цвета. Аналогичные гранулы выявляются также в эритроцитах и макрофагах.

Возможные интерференции

Ложноположительная реакция возможна при длительном хранении рабочего раствора желтой кровяной соли и при контаминации стеклянной посуды и воды ионами железа. Необходимо готовить рабочий раствор непосредственно перед использованием и не допускать соприкосновения воды и лабораторной посуды с металлическими предметами.

Контроль реакции

В качестве положительного контроля реакции можно использовать препараты костного мозга больных с известно высоким процентом сидеробластов, которые будут свидетельствовать о прохождении реакции в текущей партии. Контролем прохождения реакции могут также служить обнаруженные в мазке костного мозга макрофаги, содержащие в цитоплазме окрашенные гранулы гемосидерина.

Методика анализа препарата костного мозга на сидеробласты

Препараты костного мозга исследуют под световым микроскопом при 1000-кратном увеличении с использованием иммерсионного масла. Оценивают 100 эритрокариоцитов, в подсчет включают клетки эритроидного ростка всех стадий созревания. Все выявленные сидеробласты дифференцируют на сидеробласты I, II типа и кольцевые сидеробласты. В заключении указывают, какой процент составляют сидеробласты от общего числа эритрокариоцитов, а также процент каждого типа сидеробластов по отдельности. Увеличение количества макрофагов с гемосидерином может косвенно указывать на перегрузку железом, однако диагностической значимости не имеет.

Примеры заключения по исследованию на сидеробласты

Пример 1. Содержание негемоглобинового железа повышено. Обнаружено 78 % сидеробластов, из них: I тип — 31 %; II тип — 47 %; кольцевые сидеробласты не обнаружены. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 2. Содержание негемоглобинового железа повышено. Обнаружено 98 % сидеробластов, из них: I тип — 2 %; II тип — 10 %; кольцевые сидеробла-

сты — 86 %. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 3. Содержание негемоглобинового железа снижено. Обнаружено 8 % сидеробластов, из них: I тип — 8 %; II тип и кольцевые сидеробласты не обнаружены. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 4. Содержание негемоглобинового железа нарушено. Обнаружено 24 % сидеробластов, из них: I тип — 7 %; II тип — 15 %; кольцевые сидеробласты — 2 %. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Таким образом, сидеробластные анемии — гетерогенная группа заболеваний, которые требуют тщательной диагностики. Сопоставление возраста больного, анамнеза заболевания, клинической картины, базовых лабораторных данных, а также результатов цитологического и цитохимического исследований кост-

ного мозга позволяет гематологам определить спектр дальнейших диагностических мероприятий, направленных на верификацию диагноза и оценку прогноза заболевания. При подозрении на наследственную сидеробластную анемию необходимо выполнить молекулярно-генетические исследования для подтверждения наличия мутации, приводящей к развитию заболевания. Диагностика клональных сидеробластных анемий включает в себя гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга, стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно-генетические исследования, флуоресцентную гибридизацию *in situ*. Внедрение цитохимического исследования для выявления кольцевых сидеробластов во всех регионах Российской Федерации позволит на ранних этапах диагностики выявлять и верифицировать различные виды сидеробластных анемий.

Литература

1. Abu-Zeinah G., DeSancho M.T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. *J Blood Med.* 2020; 11: 305–18. DOI: 10.2147/JBM.S232644.
2. Juan J.R.-S., Xavier C., Leonor A. Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1562. DOI: 10.3390/genes13091562.
3. Ducamp S., Fleming M.D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood.* 2019; 133: 59–69. DOI: 10.1182/blood-2018-08-815951.
4. Patnaik M.M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol.* 2019; 94(4): 475–88. DOI: 10.1002/ajh.25397.
5. Willekens C., Dumezy F., Boyer T., et al. Linezolid induces ring sideroblasts. *Haematologica.* 2013; 98(11): 138–40. DOI: 10.3324/haematol.2013.092395.
6. Colucci G., Silzle T., Solenthaler M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(3): 305. DOI: 10.1002/ajh.22125.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F., et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms.* 2021; 9(7): 1477. DOI: 10.3390/microorganisms9071477.
8. Narang N.C., Kotru M., Rao K., Sikka M. Megaloblastic Anemia with Ring Sideroblasts is not Always Myelodysplastic Syndrome. *Turk. J. Haematol.* 2016; 33: 358–9. DOI: 10.4274/tjh.2016.0090.
9. Berger G., Gerritsen M., Yi G., et al. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. *Blood Adv.* 2019; 3: 3111–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000518.
10. Boiocchi L., Hasserjian R.P., Pozdnyakova O., et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018; 86: 1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.022.
11. Grüneberg H. The anaemia of flexed-tailed mice (*Mus musculus* L.) II Siderocytes. *J. Genetics.* 1942; 44: 246–72. DOI: 10.1007/BF02982746.
12. Douglas A.S., Dacie J.V. The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. *J. clin. Path.* 1953; 6(4): 307–13. DOI: 10.1136/jcp.6.4.307.
13. Bjorkman S.E. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood.* 1956; 11: 250–259. DOI: 10.1182/blood.V11.3.250.250.

References

1. Abu-Zeinah G., DeSancho M.T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. *J Blood Med.* 2020; 11: 305–18. DOI: 10.2147/JBM.S232644.
2. Juan J.R.-S., Xavier C., Leonor A. Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1562. DOI: 10.3390/genes13091562.
3. Ducamp S., Fleming M.D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood.* 2019; 133: 59–69. DOI: 10.1182/blood-2018-08-815951.
4. Patnaik M.M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol.* 2019; 94(4): 475–88. DOI: 10.1002/ajh.25397.
5. Willekens C., Dumezy F., Boyer T., et al. Linezolid induces ring sideroblasts. *Haematologica.* 2013; 98(11): 138–40. DOI: 10.3324/haematol.2013.092395.
6. Colucci G., Silzle T., Solenthaler M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(3): 305. DOI: 10.1002/ajh.22125.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F., et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms.* 2021; 9(7): 1477. DOI: 10.3390/microorganisms9071477.
8. Narang N.C., Kotru M., Rao K., Sikka M. Megaloblastic Anemia with Ring Sideroblasts is not Always Myelodysplastic Syndrome. *Turk. J. Haematol.* 2016; 33: 358–9. DOI: 10.4274/tjh.2016.0090.
9. Berger G., Gerritsen M., Yi G., et al. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. *Blood Adv.* 2019; 3: 3111–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000518.
10. Boiocchi L., Hasserjian R.P., Pozdnyakova O., et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018; 86: 1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.022.
11. Grüneberg H. The anaemia of flexed-tailed mice (*Mus musculus* L.) II Siderocytes. *J. Genetics.* 1942; 44: 246–72. DOI: 10.1007/BF02982746.
12. Douglas A.S., Dacie J.V. The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. *J. clin. Path.* 1953; 6(4): 307–13. DOI: 10.1136/jcp.6.4.307.
13. Bjorkman S.E. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood.* 1956; 11: 250–259. DOI: 10.1182/blood.V11.3.250.250.

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2017.
15. Malcovati L., Stevenson K., Papaemmanuil E., et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: A proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020; 136: 157–70. DOI: 10.1182/blood.2020004850.
16. Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; 93: 1712–7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
17. Malcovati L., Papaemmanuil E., Bowen D.T., et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(24): 6239–46. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
18. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
19. Broseus J., Florensa L., Zipperer E., et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012; 97: 1036–41. DOI: 10.3324/haematol.2011.053918.
20. Kurtovic-Kozaric A., Przychodzen B., Singh J.A., et al. PRPF8 defects cause mis-splicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2015; 29: 126–36. DOI: 10.1038/leu.2014.144.
21. Visconte V., Makishima H., Jankowska A., et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia*. 2012; 26: 542–5. DOI: 10.1038/leu.2011.232.
22. Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y., et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478: 64–9. DOI: 10.1038/nature10496.
23. Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.
14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2017.
15. Malcovati L., Stevenson K., Papaemmanuil E., et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: A proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020; 136: 157–70. DOI: 10.1182/blood.2020004850.
16. Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; 93: 1712–7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
17. Malcovati L., Papaemmanuil E., Bowen D.T., et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(24): 6239–46. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
18. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
19. Broseus J., Florensa L., Zipperer E., et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012; 97: 1036–41. DOI: 10.3324/haematol.2011.053918.
20. Kurtovic-Kozaric A., Przychodzen B., Singh J.A., et al. PRPF8 defects cause mis-splicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2015; 29: 126–36. DOI: 10.1038/leu.2014.144.
21. Visconte V., Makishima H., Jankowska A., et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia*. 2012; 26: 542–5. DOI: 10.1038/leu.2011.232.
22. Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y., et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478: 64–9. DOI: 10.1038/nature10496.
23. Grinwud N., Ernsho A. Chemistry of the Elements. Translated from English. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2008. (In Russian).

Информация об авторах

Двирнык 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>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Чулкова Анастасия Александровна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: chulkova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6251-8248>

Information about the authors

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

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of department of diagnostics and treatment of hematological diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Anastasia A. Chulkova, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: chulkova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6251-8248>

Наумова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, руководитель группы гематологии и общей клиники централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-732X>

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; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

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: 30.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Irina N. Naumova, Leader of the Hematology and General Clinic Group Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-732X>

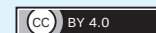
Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of "hematology", National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

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 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-89-103>

КАК Я ЛЕЧУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Горенкова Л.Г.*, Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е., Багова М.О., Чабаяева Ю.А., Марголин О.В., Звонков Е.Е.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний, для которых характерно агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Группа представлена разнородными нозологическими формами, стандартные варианты лечения приводят к неудовлетворительным результатам.

Цель: представить тактику лечения ПТКЛ.

Основные сведения. Аккумулирован 12-летний опыт лечения 724 больных Т-клеточными лимфомами (430 больных первично-кожными формами, 110 больных — лейкоемическими вариантами и 184 — периферическими Т-клеточными лимфомами), проанализированы результаты лечения и терапевтические алгоритмы. В общей группе больных 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 76 и 70 % соответственно. Наилучшие результаты лечения достигнуты в группах интестинальной Т-клеточной лимфомы (ИТКЛ) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ), анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы (АККЛ ALK+), а худшие — в группе АККЛ ALK- (5-летняя БСВ 31 %). Высокодозная химиотерапия (ХТ) по программе «NHL BFM-90» в лечении АККЛ ALK+ позволяет достичь 10-летней ОВ и БСВ в 87 и 84 % соответственно, однако менее токсичная программа «СНОЕР» не уступала по эффективности: 5-летние ОВ и БРВ составили 93 и 88 % соответственно. Высокие показатели выживаемости больных ИТКЛ достигнуты при применении высокодозной ХТ по программе «ЛБМ-04» с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии: 5-летние ОВ и БРВ составили 79 и 74 % соответственно. Показана положительная роль поддерживающей терапии АИТЛ: 5-летние ОВ и БСВ при ее проведении составили 75 и 49 % против 41 и 20 % в случае ее отсутствия. В протоколах лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы в первой линии терапии применяли лучевую терапию, 5-летняя ОВ и БСВ составили 60 и 42 % соответственно. Оценена роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при всех ПТКЛ: 5-летние ОВ и БСВ составили 82 и 58 % в сравнении с 67 и 49 % без ауто-ТГСК. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток даже при рецидивах заболевания показало ее эффективность: живы 9 из 11 больных, у них сохраняется ремиссия заболевания.

Ключевые слова: периферическая Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, интестинальные Т-клеточные лимфомы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, леналидомид, брентуксимаб ведотин, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, киназа анапластической лимфомы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е., Багова М.О., Чабаяева Ю.А., Марголин О.В., Звонков Е.Е. Как я лечу периферические Т-клеточные лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):89–103. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-89-103>

HOW I TREAT PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS

Gorenkova L.G.* , Mangasarova Ya.K., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Klebanova E.E., Bagova M.O., Chabaeva Yu.A., Margolin O.V., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) — a rare group of lymphoproliferative diseases characterized by an aggressive course and an unfavorable prognosis. The group is represented by heterogeneous nosological forms, in which standard treatment options lead to unsatisfactory results.

Aim: to present the protocols for the treatment of PTCL

Main findings. In total, 12 years of experience in the treatment of 724 patients with T-cell lymphomas (430 patients with primary cutaneous forms, 110 patients with leukemic variants and 184 with peripheral T-cell lymphomas) has been accumulated. The treatment results and therapeutic algorithms were analyzed. In the general group of patients, the 3-year overall survival (OS) and relapse-free survival (EFS) were 76 % and 70 %, respectively. The best treatment results were achieved in the groups of intestinal T-cell lymphoma, specifically (EATL), and angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), anaplastic large cell ALK-positive lymphoma (ALCL ALK+), and the worst — in the group of ALCL ALK- (5-year EFS 31 %). High-dose chemotherapy under the NHL BFM-90 program in the treatment of ALK+ ALCL allows achieving 10-year OS and EFS 87 % and 84 %, respectively, but the less toxic CHOEP program was not inferior in effectiveness: 5-year OS and EFS amounted to 93 % and 88 %, respectively. High survival rates of patients with EATL were achieved with the use of high-dose chemotherapy according to the LB-M-04 program followed by auto-HSCT in the first line of therapy: 5-year OS and EFS amounted to 79 % and 74 %, respectively. The positive role of AITL maintenance therapy has been shown: 5-year OS and EFS during its implementation amounted to 75 % and 49 % versus 41 % and 20 % in the absence of it. In the protocols for the treatment of extranodal NK/T cell lymphoma, radiation therapy was used in the first line of therapy, 5-year OS and EFS were 60 % and 42 %, respectively. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in all PTCL was evaluated: 5-year OS and EFS were 82 % and 58 % compared with 67 % and 49 % without auto-HSCT. The transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT), even in the treatment of relapses of the disease, has shown its effectiveness: 9 out of 11 patients are alive and remain in remission of the disease.

Keywords: peripheral T-cell lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, extranodal T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, intestinal T-cell lymphomas, hematopoietic stem cell transplantation, lenalidomide, brentuximab vedotin, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation anaplastic lymphoma kinase

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

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Gorenkova L.G., Mangasarova Ya.K., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Klebanova E.E., Bagova M.O., Chabaeva Yu.A., Margolin O.V., Zvonkov E.E. How I treat peripheral T-cell lymphomas. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):89–103 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-89-103>

Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит [1]. Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [2], Т-клеточные лимфомы разделены на 29 самостоятельных нозологических единиц. В 5 пересмотре классификации и междуна-

родном консенсусе 2022 г. внесены некоторые изменения, касающиеся в основном группы нодальных Т-клеточных лимфом с Tfh-фенотипом (табл. 1) [3]. Наиболее часто встречаемыми вариантами являются: периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн), 25,9% среди всех ПТКЛ, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) —

Таблица 1. Сравнение классификаций Т-клеточных лимфом 2018–2023 гг.
Table 1. Comparison of classifications of T-cell lymphomas 2018-2023 years

WHO-НАЕМ4 (2018)	ICC 2022	WHO-НАЕМ5 (2023)
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>
Агрессивный NK-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>	Агрессивный NK-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>	Агрессивный NK-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>	Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>	Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>
Хронические NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания <i>Chronic NK cell lymphoproliferative diseases</i>	Хронические NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания <i>Chronic NK cell lymphoproliferative diseases</i>	НК-лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>NK leukemia of large granular lymphocytes</i>
Интестинальные Т-клеточные лимфомы / Intestinal T-cell lymphoma		
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией <i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</i>	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией <i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</i>	
-	Тип II рефрактерной целиакии <i>Type II refractory celiac disease</i>	-
Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>
Индолентные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	Индолентные клональные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	Индолентная Т-клеточная лимфома желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract</i>
-	Индолентные НК-лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent NK-lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	
Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и другие нодальные лимфомы с Tfh фенотипом <i>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas with a Tfh phenotype:</i> - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома <i>- angioimmunoblastic T-cell lymphoma;</i> - фолликулярная Т-клеточная лимфома <i>- follicular T-cell lymphoma;</i>	Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов <i>Follicular helper T-cell lymphoma:</i> - ангиоиммунобластный тип <i>- angioimmunoblastic type;</i> - фолликулярный тип <i>- follicular type;</i>	Нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов <i>Nodal follicular helper T-cell lymphoma:</i> - ангиоиммунобластный тип <i>- angioimmunoblastic type;</i> - фолликулярный тип <i>- follicular type;</i>
- нодальная Т-клеточная лимфома с Tfh фенотипом <i>- nodal T-cell lymphoma with Tfh phenotype</i>	- неспецифицированная <i>- unspecified</i>	- неспецифицированная <i>- unspecified</i>
-	-	Другие периферические Т-клеточные лимфомы <i>Other peripheral T-cell lymphomas</i>

Таблица 2. Продолжение
 Table 2. Continuation

WHO-НАЕМ4 (2018)	ICC 2022	WHO-НАЕМ5 (2023)
Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>
Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>
Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>
ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническая активная ЭБВ-инфекция Т- и НК-клеточный тип, системная форма; <i>chronic active EBV infection T- and NK-cell type, systemic form;</i> - системная ЭБВ+ Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+ T-cell lymphoma of children</i>	ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническое активное ЭБВ-заболевание Т- и НК-клеточный тип, системная форма; <i>chronic active EBV infection T- and NK-cell type, systemic form;</i> - системная ЭБВ+Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+ T-cell lymphoma of children</i>	ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания и лимфомы у детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническое активное ЭБВ-заболевание; <i>chronic active EBV disease;</i> - системная ЭБВ+ Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+T-cell lymphoma of children</i>
-	-	ЭБВ+ НК/Т-клеточная лимфома <i>EBV+ NK/T-cell lymphoma</i>
Первичная ЭБВ+ нодальная Т-или НК-клеточная лимфома <i>Primary EBV + nodal T or NK cell lymphoma</i>	Первичная ЭБВ+ нодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Primary EBV + nodal T/NK cell lymphoma</i>	ЭБВ+ нодальная Т-или НК-клеточная лимфома <i>EBV+nodal T or NK cell lymphoma</i>
Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>	Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>	Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>

18,5%, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип — 10,4%, анапластическая крупноклеточная лимфома, экспрессирующая киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase-ALK) (АККЛ ALK+) — 6,6% и ALK-негативная — 5,5%, интестинальные Т-клеточные лимфомы (ИТКЛ) — 4,7%.

Изучение патогенеза Т-клеточных лимфом позволило выявить и обозначить диагностически значимые молекулярные маркеры (табл. 2) [4]. Большинство Т-клеточных лимфом имеют агрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз. В настоящее время остается множество нерешенных терапевтических проблем.

Во-первых, это неэффективная стандартная терапия индукции при ПТКЛн: курсы «СНОР» позволя-

ют добиться не более 30% 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) [5]. Добавление брентуксимаб ведотина в терапию первой линии позволило улучшить результаты лечения. При сочетании брентуксимаб ведотина с химиотерапией (ХТ) при медиане наблюдения 47,6 мес. 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 51,4% по сравнению с 43% при ХТ без брентуксимаба [6, 7]. По данным многоцентровых рандомизированных исследований [8, 9], проведение любых курсов высокодозной ХТ не привело к увеличению БСВ и безрецидивной выживаемости (БРВ), снизив при этом медиану общей выживаемости (ОВ) за счет увеличения токсического эффекта.

Во-вторых, это выбор метода лечения АККЛ ALK+ между исторически доказанной высокодозной ХТ

и менее интенсивной ХТ. Исследование сравнительной эффективности терапии АККЛ ALK+ курсами «СНОР» и курсами «СНОЕР» показало высокую эффективность последней программы лечения: 3-летняя БСВ в группе больных АККЛ ALK+ моложе 60 лет с нормальной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составила 91 % [10].

У детей, подростков и молодых взрослых в терапии АККЛ ALK+ применяют высокодозные программы терапии. В исследовании, в котором оценивали эффективность протокола «NHL BFM-90», была выделена отдельная ветвь для АККЛ, в которой в рамках этого протокола 5-летняя БСВ составила 73–100 % в зависимости от стадии заболевания [11, 12]. С целью уменьшения серьезных побочных эффектов были усовершенствованы протоколы ХТ, редуцированы доза и продолжительность введения метотрексата и создан унифицированный международный протокол «ALCL 99», являющийся в настоящее время стандартом первой линии терапии АККЛ ALK+ у детей, подростков и молодых взрослых [13–15].

В-третьих, это понимание обоснованности выделения новых терапевтических алгоритмов для нодальной Т-клеточной лимфомы с Tfh фенотипом (АИТЛ). При применении режимов короткоимпульсного воздействия, включавших антрациклиновые антибиоти-

ки, плато 5-летней ОВ было возможно достичь не более чем в 30 %, а в случае развития рецидива и/или рефрактерного течения заболевания вероятность достижения второй полной ремиссии (ПР) составила не более 20 % [16]. Отсутствуют рекомендации по необходимости проведения поддерживающей терапии и чем ее проводить. Ориентируясь на особенности гистоархитектоники опухолевого субстрата, препараты с иммуномодулирующим и антиангиогенным действием возможно рассматривать как потенциально эффективные агенты, а для больных старшей возрастной группы с высоким индексом коморбидности возможно даже использование леналидомида в монорежиме в первой линии терапии [17–20].

В-четвертых, группа интестинальных Т-клеточных лимфом (Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы) встречается крайне редко и относится к категории самых неблагоприятных форм ПТКЛ. При исследовании мутаций гена *p53* в общей группе Т-клеточных лимфом ИТКЛ занимают первое место по частоте выявленных случаев мутаций гена (до 60 %). Доля вылеченных больных в результате терапии «СНОР» составила не более 10 % [21]. Однако зачастую ИТКЛ включают в протоколы лечения общей группы Т-клеточных лимфом, не ак-

Таблица 2. Ландшафт молекулярной диагностики Т-клеточных лимфом
Table 2. Landscape of molecular diagnostics of T-cell lymphomas

Нозологическая форма <i>Nosological form</i>	Цитогенетические исследования <i>Cytogenetic analysis</i>	Молекулярные исследования <i>Molecular analysis</i>
АККЛ ALK+ <i>ALCL ALK+</i>	Перестройки гена ALK <i>ALK gene rearrangements</i>	Мутации NOTCH1 <i>NOTCH1 mutations</i>
АККЛ ALK- <i>ALCL ALK-</i>	Перестройка гена DUSP22 Перестройка гена TP63 Делеции P53 и PRDM1 <i>DUSP22 gene rearrangement</i> <i>TP63 gene rearrangement</i> <i>P53 and PRDM1 deletions</i>	Мутации JAK1 JAK3 STAT3 и MSC <i>JAK1 mutations</i> <i>JAK3</i> <i>STAT3 and MSC</i>
Нодальные Tfh-лимфомы <i>Nodal Tfh-lymphomas</i>	t(5;9)(q33;q32)	Мутации RHOA, TET2, IDH2, DNMT3 <i>Mutations RHOA, TET2, IDH2, DNMT3</i>
ПТКЛ, NOS Два подтипа PTCL, NOS <i>Two subtypes:</i>		
ТВХ21		Мутации TET1, TET3 and DNMT3A <i>Mutations TET1, TET3 and DNMT3A</i>
GATA3	Делеции P53 Перестройки MYC <i>TP63 gene rearrangement</i> <i>MYC gene rearrangements</i>	Мутации TP53, PRDM1, STAT3 <i>Mutations TP53, PRDM1, STAT3</i>
Нодальные EBV+ Т- и NK-клеточные лимфомы <i>Nodal EBV+ T- and NK-cell lymphomas</i>	Потеря 14q11.2 <i>Loss 14q11.2</i>	Геномная нестабильность <i>Genomic instability</i> PD-L1 upregulation Downregulation of EBV Микро-РНК TET2, PIK3CD, DDX3X <i>Micro-RNA TET2, PIK3CD, DDX3X</i> Мутации STAT3 <i>Mutations STAT3</i>

центрируя на особенности данной формы хорошо отвечать на высокодозную ХТ.

Один из значимых аспектов терапевтического алгоритма — это место, необходимость и эффективность трансплантации как аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), так и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В исследование норвежской группы по изучению лимфом (Nordic Lymphoma Group) были включены 160 больных Т-клеточными лимфомами (кроме АККЛ ALK+), получивших лечение по протоколу, включавшему 6 курсов «СНОЕР-14» и ауто-ТГСК. Пятилетняя ОВ составила 51 %, 5-летняя БРВ — 44 %. Лучшие результаты были получены у больных АККЛ ALK-: 3-летняя ОВ составила 70 %, 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БРВ) — 60 % [22].

Еще одно многоцентровое проспективное исследование эффективности ауто-ТГСК, выполняемой в первой ремиссии у больных Т-клеточными лимфомами, проведено в Германии. В исследование были включены 83 больных. Протокол лечения включал в себя 6 курсов «СНОР-21», 2 курса «ДЕХА-ВЕАМ» и ауто-ТГСК. 3-летняя ОВ составила 48 %. Лишь 55 (66 %) из 83 больных выполнена ауто-ТГСК, в остальных случаях констатировали прогрессию заболевания на этапе индукции. В группе ауто-ТГСК 3-летняя ОВ составила 71 %, в группе больных, которым ауто-ТГСК не проводили, — 11 %. У 8 из 15 больных с частичной ремиссией (ЧР) удалось получить полный ответ после ауто-ТГСК [23]. Однако эти исследования имеют нерандомизированный характер, в них было включено малое число больных.

Алло-ТГСК при нодальных Т-клеточных лимфомах в основном проводят при лечении рецидивов/рефрактерности после ауто-ТГСК. По данным метаанализа

исследований, посвященных алло-ТГСК, возможность достигнуть 5-летнюю ОВ и БРВ составила 51 и 45 % соответственно, что свидетельствует о потенциальной эффективности и значимости алло-ТГСК. Поэтому в настоящее время при некоторых нозологических формах нодальных Т-клеточных лимфом выполнение алло-ТГСК необходимо смещать на более ранние сроки, в первую линию терапии [24].

Предпринимаются попытки улучшения результатов лечения Т-клеточных лимфом интеграцией потенциально эффективных нехимиотерапевтических препаратов с приемлемым профилем токсичности в курсы стандартной ХТ (табл. 3). На основании собственного опыта на большой когорте больных нами предпринята попытка получить ответить на нижеобозначенные вопросы.

Какие были больные?

За 12 лет наблюдения рекрутированы 184 больных нодальными Т-клеточными лимфомами со следующими нозологическими формами: в 28,8 % случаев верифицирован диагноз АИТЛ, в 27,1 % — АККЛ ALK+, в 24,5 % — АККЛ ALK-, в 9,2 % — ПТКЛн, в 6,5 % — экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, в 3,8 % — ИТКЛ (рис. 1).

Как лечим больных периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной

Учитывая неудовлетворительные результаты применения стандартных режимов ХТ для лечения ПТКЛн, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было инициировано проспективное исследование по оценке эффективности индукционных курсов ХТ по программе «СНОЕР» с леналидомидом и консоли-

Таблица 3. Новые направления в лечении нодальных Т-клеточных лимфом
Table 3. New directions in the treatment of nodal T-cell lymphomas

Агент Agent	Эффективность Efficacy	Преимущественная нозологическая форма ТКЛ Predominant nosological form of TCL
СНОР + Белинонат CHOP + Belinostat	ОО 46 % OR 46 %	Все / All
СНЕР + BV	ОО 94 % OR 94 %	АККЛ ALK-, АККЛ ALK+/ ALCL ALK-, ALCL ALK+
СНОР + ромидепсин CHOP + romidepsin	ОО 89 %, ЧР 67 %, ПР 9 % OR 89 %, PR 67 %, CR 19 %	ПТКЛ, нодальные Tfh-лимфомы PTCL, nodal Tfh-form
СНОЕР + леналидомид CHOP + lenalidomid	ОО 86 %, ПР 38 % OR 86 %, CR 38 %	ПТКЛ, нодальные Tfh-лимфомы PTCL, nodal Tfh-form
5-aza- + СНОР	2-летняя БСВ 68,4 % 2-year EFS 68,4 %	Нодальные Tfh-лимфомы (76,1 %) Nodal Tfh-lymphomas
Дувелисиб / Duvelisib	ОО / OR 67 %	ПТКЛ / PTCL
Кризотиниб / Crizotinib	ОО / OR 67 %	АККЛ ALK+ ALCL ALK+
Valemetostat	ОО / OR 57 %	Нодальные Tfh-лимфомы Nodal Tfh-lymphomas

Примечания: ОО — общий ответ, ЧР — частичная ремиссия, ПР — полная ремиссия.
Notes: OR — overall response, EFS — event-free survival, PR — partial remission, CR — complete remission.

дацией ауто-ТГСК. В исследование включено 17 больных. Почему был выбран именно такой индукционный режим? В нескольких сериях проспективных рандомизированных исследований, выполненных немецкой группой DSHNHL, продемонстрировано улучшение результатов лечения при добавлении этопозиды к курсам «СНОР» у больных моложе 60 лет, особенно с нормальной активностью ЛДГ. Применение данного режима терапии позволило добиться более высокой частоты ПР (88 % против 79 % в группе получавших лечение по схеме «СНОР») и ВВП (69 и 58 % соответственно) [10, 25]. Далее перед нами встал вопрос о добавлении к режиму «СНОЕР» потенциально эффективно-го препарата с нехимиотерапевтической активностью. Одним из таких препаратов в эпоху до таргетной терапии был иммуномодулирующий антиангиогенный агент леналидомид. С 2010 г. проведены единичные исследования по применению леналидомида для лечения рефрактерных форм Т-клеточных лимфом, по данным которых показана его потенциальная эффективность. В исследовании «ЕХРЕСТ» в группе больных ПТКЛн с рефрактерным течением в результате монотерапии леналидомидом было получено около 20 % общих ответов и в 30 % случаев — стабилизация. Во 2 фазе исследования была изучена эффективность монотерапии леналидомидом у больных с рецидивами Т-клеточных лимфом, которым были проведены несколько предшествующих линий лечения, в том числе ауто-ТГСК. Общий ответ составил 26 %, медиана продолжительности ответа — 13 месяцев [17, 18].

Результаты применения леналидомида в комбинации с индукционным курсом «СНОЕР» в нашем исследовании отличаются от данных литературы. При проведении терапии «СНОЕР + Lена» с последующей ауто-ТГСК, 2-летняя ОВ составила 75 %, тогда как БРВ — 57 %. Примечательно, что большинство рецидивов были ранние, возникали в течение первых 1,5–2 лет. Таким образом, неудачи терапии были связаны с развитием ранних рецидивов, в связи с чем в текущий протокол внесены изменения — добавлена таргетная терапия брентуксимабом ведотином и поддерживающая терапия леналидомидом в течение 2 лет после завершения ауто-ТГСК.

Как я лечу АККЛ ALK+ у взрослых больных

Длительный опыт использования высокодозной программы «NHL BFM-90» в лечении АККЛ ALK+ у взрослых больных показал ее высокую эффективность: 10-летняя ОВ и БРВ составили 83 и 79 % соответственно [26, 27]. Однако высокодозная программа лечения имеет определенные недостатки. При использовании протокола «NHL BFM-90» у взрослых больных тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония) отмечались в 16 % случаев, стоматиты 3–4 степени — в 46 %, некротическая энтеропатия — в 26 %. У 30 %

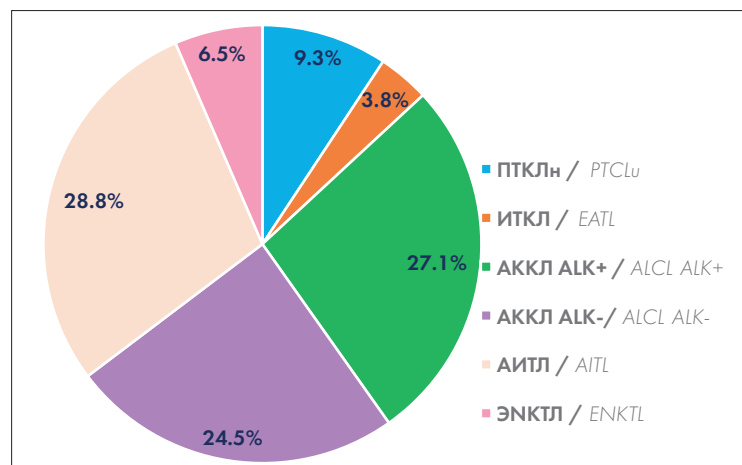


Рисунок 1. Распределение по нозологическим формам нодальных Т-клеточных лимфом

ПТКЛн — периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, ИТКЛ — интестинальная Т-клеточная лимфома, АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ЭНКТЛ — экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома

Figure 1. Distribution by nosological forms of Nodal T-cell lymphomas

PTCLu — Peripheral T-cell lymphoma unspecified, EATL — Enteropathy-associated T-cell lymphoma, ALCL — anaplastic large cell ALK-positive lymphoma, AITL angioimmunoblastic T-cell lymphoma, ENKTL — Extranodal NK/T-Cell Lymphoma

больных после ХТ отмечалась потребность в проведении заместительной трансфузионной терапии [28, 29].

В исследовании немецких авторов [10] было показано преимущество лечения взрослых больных АККЛ ALK+ по программе «СНОЕР»: 5-летняя БСВ составила более 90 %. Нами было инициировано проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности высокодозной программы «NHL BFM-90» и «СНОЕР» в первой линии терапии взрослых больных АККЛ ALK+. Критериями включения в исследование были впервые выявленное заболевание, подтвержденный диагноз АККЛ ALK+, возраст от 18 до 65 лет, ECOG статус <4. Включенные в исследование больные, в соответствии с блочной рандомизацией, были распределены на две ветви: лечение по программе «СНОЕР» и по программе «NHL BFM-90». В ветви рандомизации по программе «СНОЕР» больные ($n = 11$) имели распространенные стадии заболевания и другие прогностически неблагоприятные факторы (вовлечение мягких тканей, нейтролейкемия, поражение костного мозга), тем не менее, за исключением одного больного с первично рефрактерным течением болезни, у остальных была достигнута (в среднем за 6,5 мес. [95 % доверительный интервал (ДИ) 4,9–8,0 мес.]) длительная ПР. В ветви рандомизации по программе «NHL BFM-90» ($n = 12$) больные имели такие прогностически неблагоприятные факторы, как вовлечение костного мозга и кожи, генерализованные стадии заболевания. Ввиду токсичности высокодозной программы полностью 6 курсов ХТ удалось выполнить лишь у 9 из 12 больных. У 3 больных пришлось прервать лечение после 3–4 циклов и провести менее интенсивное воздействие (курсы «СНОЕР»).

При анализе промежуточных результатов проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности программ «NHL-BFM-90» и «СНОЕР» у ранее не получавших лечения взрослых больных АККЛ ALK+ была установлена сопоставимость эффективности сравниваемых программ по достижению и сохранению противоопухолевого ответа (при медиане длительности наблюдения около 3 лет и сроках наблюдения от 10 до 68 мес.). Для программы «СНОЕР» ОВ и БСВ составили 91 %, протокол выполнен у всех больных. Для программы «NHL BFM-90» ОВ и БСВ составили 100 %, ПР достигнута у всех больных, однако протокол из-за токсичности полностью выполнен у 9 из 12 больных. ОВ и БСВ сравниваемых программ были сопоставимы и статистически значимо не различались (рис. 2).

Таким образом, для большинства больных АККЛ ALK+ приемлемой по эффективности и невысокой токсичности является программа «СНОЕР». Применение высокодозной ХТ, в том числе по протоколу «NHL BFM-90», следует рассматривать как пациент-ориентированную терапию при наличии предикторов неблагоприятного прогноза (высокий Международный прогностический индекс, вовлечение прогностически неблагоприятных экстранодальных локализаций, наличие минимальной остаточной болезни) [1].

Применение высокодозной ХТ по аналогии с АККЛ ALK+ в лечении АККЛ ALK- не показало значимо хороших результатов: 5-летняя ОВ и БСВ составили 49 и 31 % соответственно. Внедрение в первую линию терапии таргетных препаратов как в курсы стандартной ХТ («СНОЕР»), так и высокодозной ХТ («mNHL BFM-90») в разы увеличило эффективность терапевтических протоколов при данной нозологической форме: общий ответ (ОО) 94% за счет полной ремиссии (ПР) [30, 31].

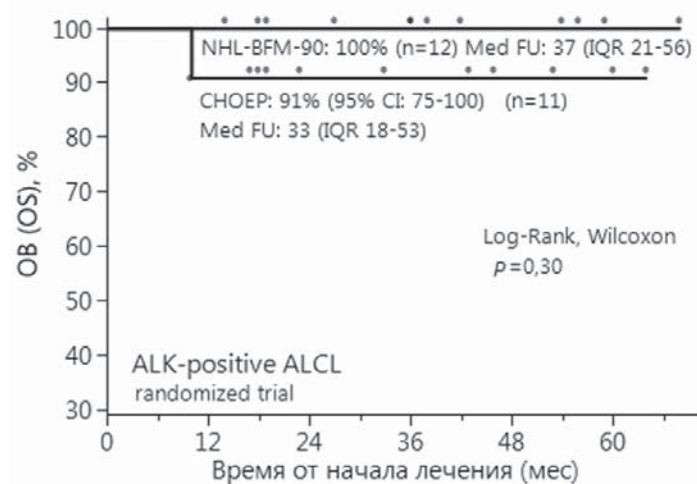


Рисунок 2. ОВ с доверительным интервалом (ДИ) и медианой периода наблюдения (Med FU) с межквартильным размахом (IQR) больных (n = 23) с АККЛ ALK+ в зависимости от программы лечения (в рандомизированном исследовании)
Figure 2. Overall survival (OS) with confidence interval (CI) and median follow-up period (Med FU) with interquartile range (IQR) of patients (n = 23) with ALK+ ALCL depending on the treatment program (in a randomized trial)

Как я лечу больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой

Более чем 7 лет назад в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был инициирован пилотный протокол длительного интермиттирующего воздействия малыми дозами цитостатиков (изначально протокол «ОЛЛ-2009», который впоследствии адаптирован под АИТЛ и получил название «RAITL-2017») [32]. В исследование был включен 31 больной, 5-летняя ОВ и БРВ составили 76 и 43 % соответственно, максимальный срок наблюдения — 8 лет.

По сравнению с другими формами нодальных Т-клеточных лимфом АИТЛ является одной из самых сложно диагностируемых, а также сложно контролируемых лимфом при применении стандартных режимов ХТ. В исследовании «ECHELON-2» при анализе показателей выживаемости в зависимости от нозологической формы АИТЛ оказалась единственным вариантом, при котором не было отмечено преимуществ при добавлении в первую линию терапии брентуксимаб ведотина: 5-летняя БСВ в группе «А-СНР» составила 26 % против 48,1 % в группе «СНОР» [7].

Одной из новых опций терапии АИТЛ в рамках проводимого протокола явилось применение поддерживающей терапии после завершения индукционной и консолидирующей программ. Поддерживающая терапия включала в себя применение малых доз метотрексата или леналидомида. При анализе результатов лечения отмечено положительное влияние поддерживающей терапии: 5-летняя ОВ и БСВ составили 75 и 49 % при проведении поддерживающей терапии по сравнению с 41 и 20 % в случаях, когда ее не проводили (рис. 3). Таким образом, применение нестандартных протоколов лечения по программе, в которой принципом лечения является постоянное интермиттирующее воздействие, приводит к улучшению результатов терапии в сравнении со стандартно применяемыми режимами ХТ.

Углубленное изучение патогенеза АИТЛ позволило выдвинуть гипотезу о том, что АИТЛ и миелодиспластический синдром имеют единую клетку-предшественницу и, как следствие, идентичные мутации, в том числе мутации TET2. Экстраполируя эти данные на практику, разрабатывают протоколы лечения с включением гипометилирующих препаратов, и снова подтверждается обоснованное применение поддерживающей терапии после завершения индукционного лечения [33, 34].

Как я лечу больных интестинальными Т-клеточными лимфомами

Эскалация терапии ИТКЛ с использованием высоких доз метотрексата и ауто-ТГСК показала свою высокую эффективность: 5-летняя ОВ достигла 60 %

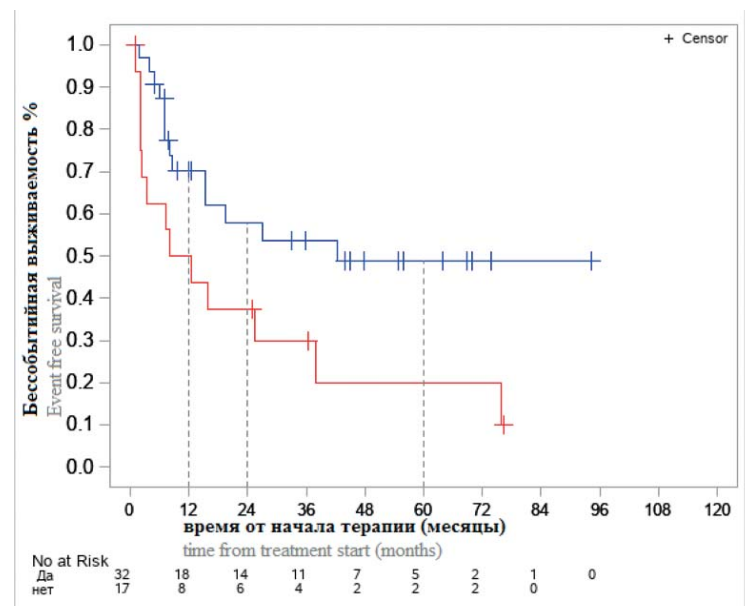
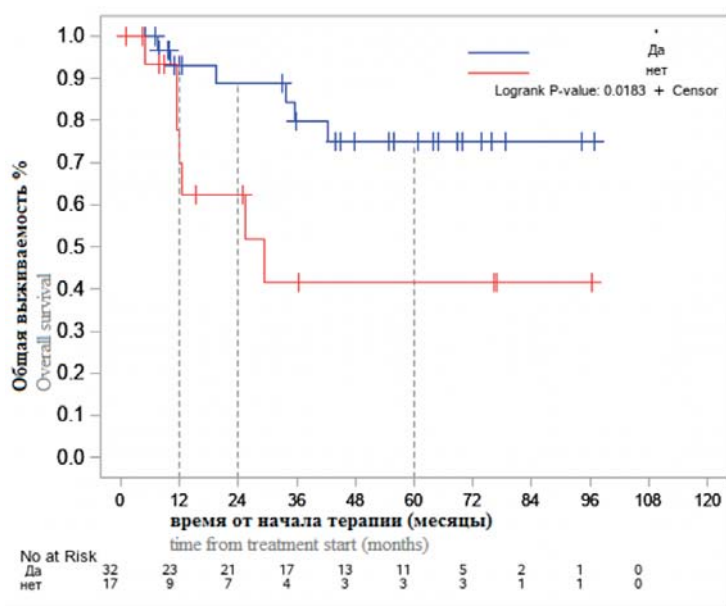


Рисунок 3. ОВ и БСВ больных АИТЛ в зависимости от наличия или отсутствия поддерживающей терапии

Figure 3. Overall survival (OS) and event-free survival of patients with AITL depending on the presence or absence of maintenance therapy

[35–41]. Результаты протокола по программе «ЛБ-М-04» [42] с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии определили высокую эффективность данного протокола ($n = 12$): у 100% больных получена ПР заболевания, 5-летняя ОВ и БРВ составили 79 и 74% соответственно, медиана БСВ — 46,2 месяца (рис. 4). Проведенное оперативное вмешательство до верификации диагноза приводило к значимому утяжелению соматического статуса больных и невозможности выполнения протокола лечения из-за серьезных постцистатических осложнений. Недостатком наших данных является небольшая выборка больных.

Результаты применения ауто-ТГСК и алло-ТКМ в лечении периферических Т-клеточных лимфом

Был проведен анализ для оценки преимущества выполнения или невыполнения ауто-ТГСК в общей группе ПТКЛ. Прототипом этого исследования явился эксплораторный анализ в рамках проспективного рандомизированного исследования «ESCHELON-2», в котором были выделены 2 группы больных, у которых получена ПР или ЧР на первых этапах терапии. У больных, которым проведена консолидация ауто-ТГСК, получена ВБП 76% в сравнении с 31% у больных, которым ауто-ТГСК в качестве консолидации не выполнена [7]. В нашем исследовании при всех ПТКЛ 5-летняя ОВ и БСВ у больных с ауто-ТГСК составили 82 и 58% против 67 и 49% — без ауто-ТГСК (рис. 5). Алло-ТГСК выполнена у 11 больных с разными нозологическими формами, преимущественно во второй линии терапии (рецидивы/прогрессии). Живы в ремиссии заболевания 9 из 11 больных, а 2 больных умерли в ранние сроки от основного за-

болевания (статус до трансплантации — прогрессия). Аспекты, которые удалось оптимизировать, а также обозначить будущие перспективы терапии, представлены на рисунках 6 и 7.

Лечение ПТКЛн предполагает интеграцию новых таргетно-эпигенетических препаратов в состав системной ХТ с выполнением ауто-ТСКК в первой линии лечения (протокол «R-BV-CHER+ауто-ТСКК»). Однако внутри группы ПТКЛ существует когорта больных (молодой возраст, распространенные стадии заболевания, GATA3-подтип лимфомы), у которых имеются показания к выполнению алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания. В перспективе необходи-

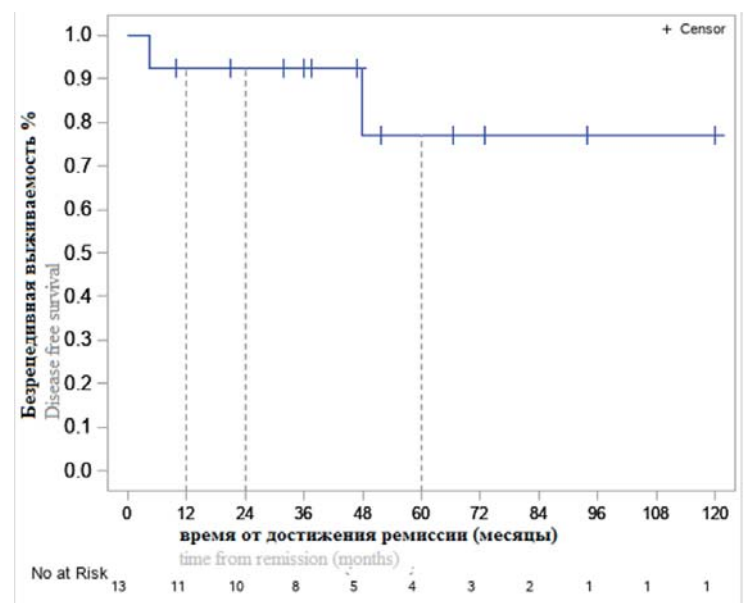


Рисунок 4. БРВ больных кишечными Т-клеточными лимфомами при применении высокодозной ХТ + ауто-ТГСК

Figure 4. Relapse-free survival (RFS) of patients with intestinal T-cell lymphomas when used HCT + auto-HSCT

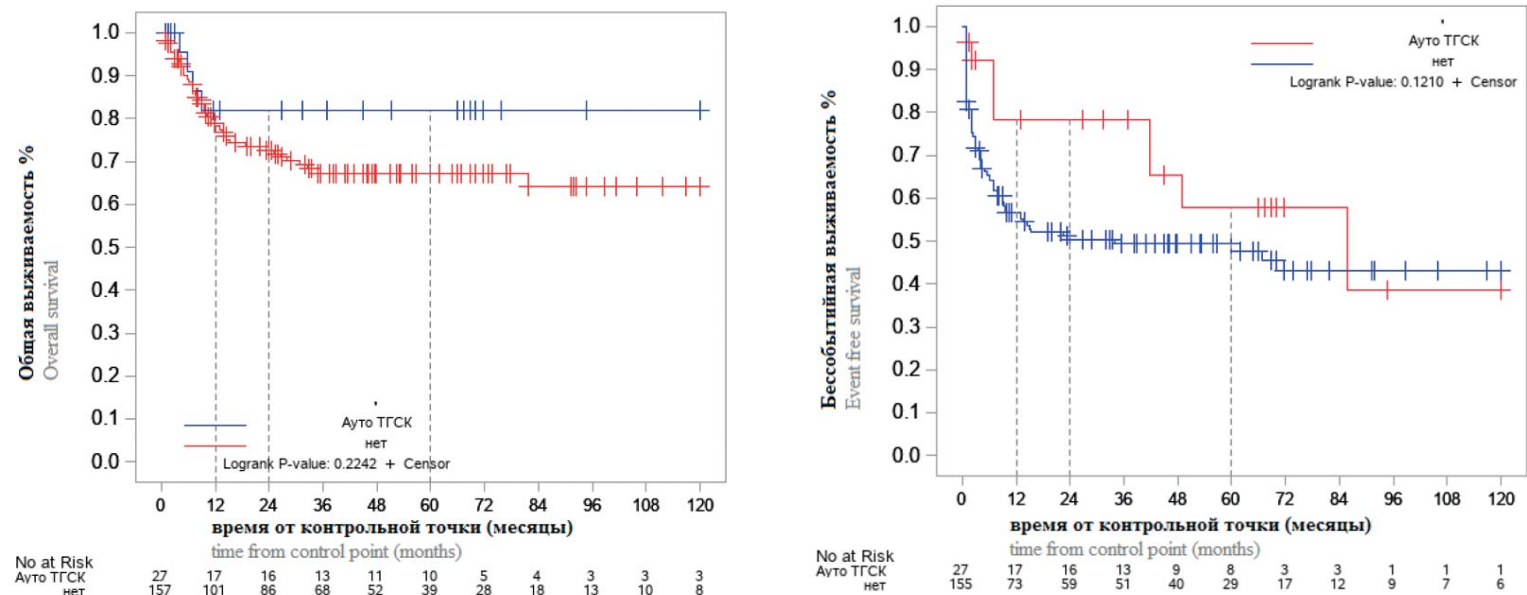


Рисунок 5. ОВ и БСВ больных в общей группе ПТКЛ в зависимости от наличия или отсутствия ауто-ТГСК как этапа терапии
Figure 5. OS and EFS of patients in the general PTCL group depending on the presence or absence of auto-HSCT as a stage of therapy

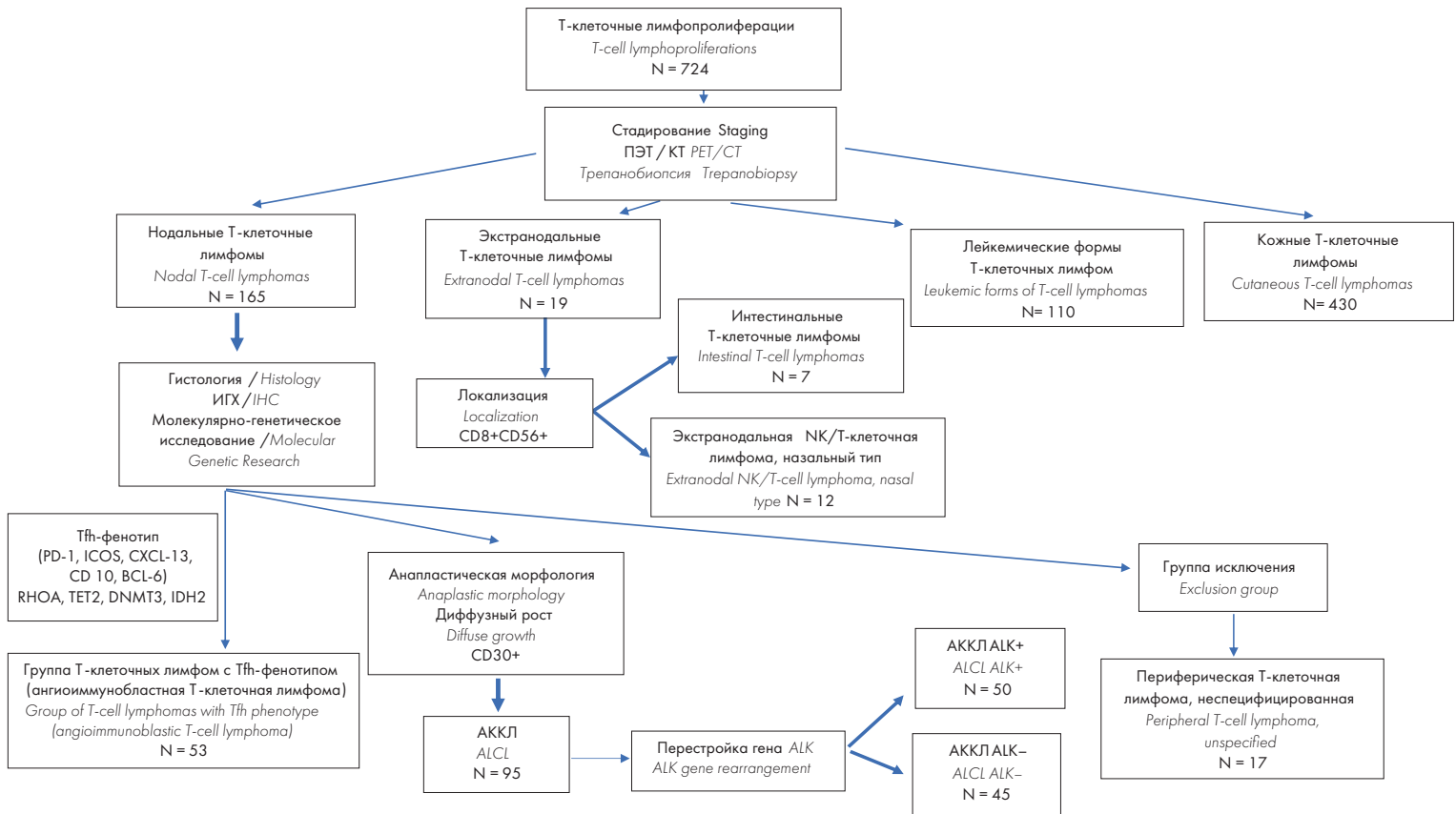


Рисунок 6. Схема дифференцированной диагностики нодальных Т-клеточных лимфом
Figure 6. Flowchart of differentiated diagnosis of nodal T-cell lymphomas

мо разделение ПТКЛ на два молекулярных подтипа (GATA3+ и TBX21+) и включение новых препаратов в схему лечения согласно патогенетическому профилю заболевания.

Первое в мировой и российской практике проспективное рандомизированное исследование по сравнительной эффективности терапии АККЛ ALK+ взрослых в промежуточном анализе показало отсутствие

превосходства высокодозной ХТ по сравнению с программой «СНОЕР». Однако необходимо рекрутировать большее количество больных в данный протокол и увеличить сроки наблюдения.

Для оптимизации терапии АИТЛ важную роль сыграло добавление поддерживающей терапии по аналогии с лечением острых лимфобластных лейкозов, в том числе с использованием иммуномодуляторов (ленали-

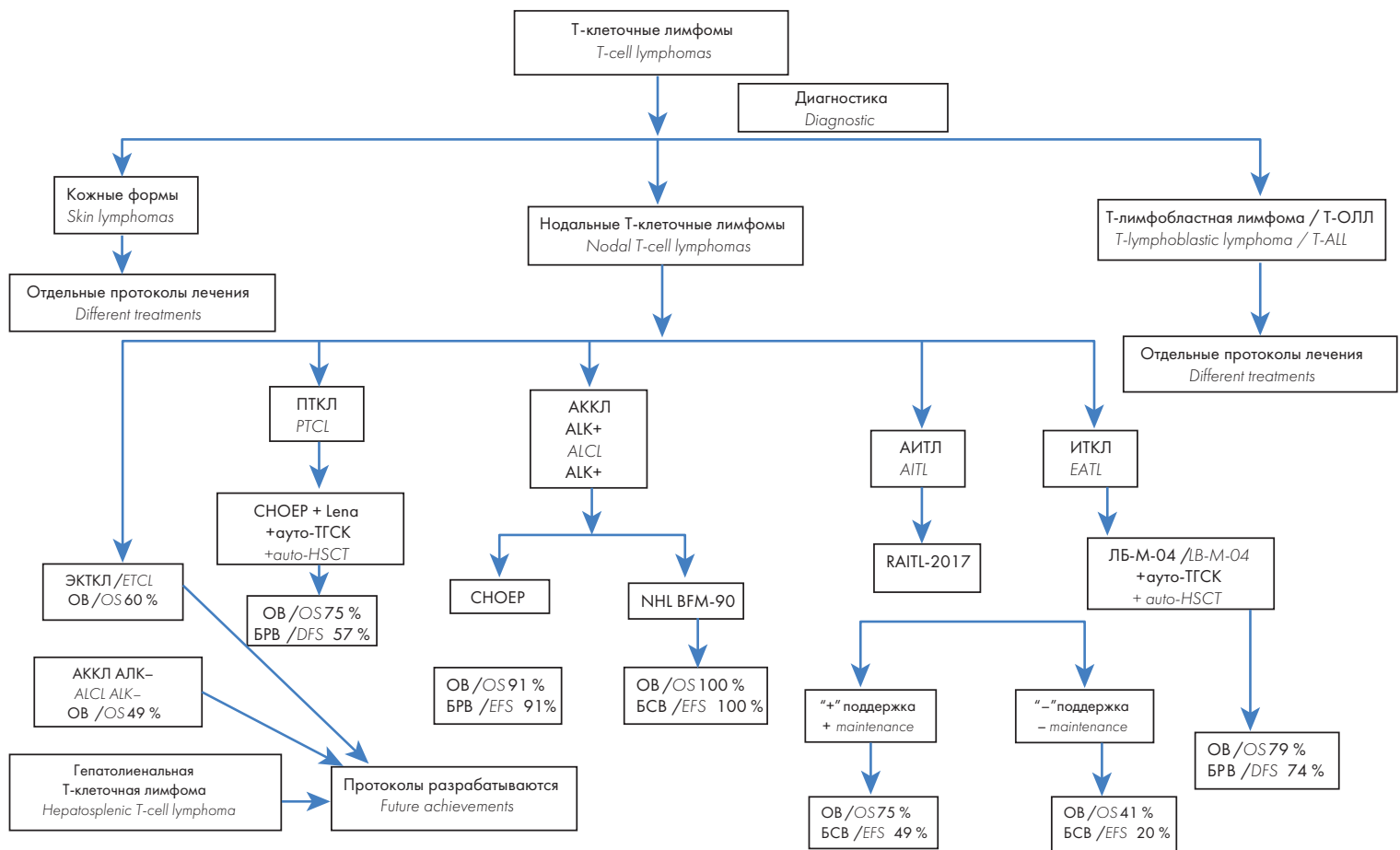


Рисунок 7. Схема дифференцированной терапии нодальных Т-клеточных лимфом
Figure 7. Flowchart of differentiated therapy for nodal T-cell lymphomas

домида). В будущем станет важным выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций TET2 и применение новых подходов к лечению с включением гипометилирующих препаратов, ингибиторов гистодацетилаз.

Нами показано, что применение высокодозной ХТ по программе «ЛБ-М-04» с внедрением ауто-ТГСК в первую линию лечения ИТКЛ позволяет достичь хороших результатов (5-летняя ОВ 79%, 5-летняя БРВ 74%). При невозможности выполнения ауто-ТГСК в первой ремиссии необходимо рассмотреть вопрос выполнения алло-ТГСК. Нерешенным остается вопрос о лечении пожилых и/или коморбидных больных при данной нозологической форме.

В настоящее время известно об обоснованном и даже необходимом применении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения Т-клеточных лимфом. В нашем исследовании пока-

зано, что в группе больных, получивших ауто-ТГСК, показатели ОВ и БСВ на 15 и 10% были выше в сравнении с группой больных без ауто-ТГСК. При ПТКЛн (не GATA3-вариант и/или без мутации TP53), АККЛ ALK- (без перестройки гена TP63 и/или мутации TP53), ИТКЛ выполнение ауто-ТГСК необходимо проводить в первой ПР заболевания.

Алло-ТГСК преимущественно было использовано при лечении рецидивов. На наш взгляд, в маршрутную карту лечения больного должна быть включена консультация в трансплантационном центре при следующих нозологиях: впервые диагностированная гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, ПТКЛн GATA3-вариант и/или с мутацией гена TP53, АККЛ ALK- с перестройкой гена TP63, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома генерализованные стадии, АИТЛ с сочетанием миелодисплазии.

Литература

1. Горенкова Л.Г., Ковригина А.М., Мякова Н.В. и др. Нодальные Т-клеточные лимфомы Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 98–105.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
3. Falini B., Lazzi S., Pileri S. A comparison of the International Consensus and 5th WHO classifications of T-cell lymphomas and histiocytic/dendritic cell tumours. *Br J Haematol.* 2023; 203(3): 369–83. DOI: 10.1111/bjh.18940.
4. Fend F., van den Brand M., Groenen P.J., et al. Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. *Virchow's Arch.* 2023. DOI: 10.1007/s00428-023-03644-0.
5. Ellin F., Landström J., Jerkeman M., et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014; 124(10): 1570–7. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
6. Barta S.K., Gong J.Z., Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. *Blood.* 2019; 134(26): 2339–45. DOI: 10.1182/blood.2019001821.
7. Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
8. Escalón M.P., Liu N.S., Yang Y., et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005; 103(10): 2091–8.
9. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S., et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58(1): 35–9. DOI: 10.1007/s00280-005-0136-y.
10. Schmitz N., Trumper L., Ziepert M., et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010; 116: 3418–25.
11. 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: 3699–706.
12. Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы). *Клиническая онкогематология.* 2016; 9(2): 199–207.
13. Brugieres L., Le Deley M.C., Rosolen A., et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 897–903.
14. Wrobel G., Mauguen A., Rosolen A., et al. European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 56: 1071–7.
15. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic Health Conditions in Adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1572–82.
16. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2003; 121(5): 681–91.
17. Morschhauser F., Fitoussi O., Haioun C., et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent

References

1. Gorenkova L.G., Kovrigina A.M., Myakova N.V. et al. Nodal T-cell lymphomas Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Eds. I.V. Poddubny, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. P. 98–105. (In Russian).
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
3. Falini B., Lazzi S., Pileri S. A comparison of the International Consensus and 5th WHO classifications of T-cell lymphomas and histiocytic/dendritic cell tumours. *Br J Haematol.* 2023; 203(3): 369–83. DOI: 10.1111/bjh.18940.
4. Fend F., van den Brand M., Groenen P.J., et al. Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. *Virchows Arch.* 2023. DOI: 10.1007/s00428-023-03644-0.
5. Ellin F., Landström J., Jerkeman M., et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014; 124(10): 1570–7. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
6. Barta S.K., Gong J.Z., Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. *Blood.* 2019; 134(26): 2339–45. DOI: 10.1182/blood.2019001821.
7. Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
8. Escalón M.P., Liu N.S., Yang Y., et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005; 103(10): 2091–8.
9. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S., et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58(1): 35–9. DOI: 10.1007/s00280-005-0136-y.
10. Schmitz N., Trumper L., Ziepert M., et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010; 116: 3418–25.
11. 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: 3699–706.
12. Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M., et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphoma in children (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2016; 9(2): 199–207. (In Russian).
13. Brugieres L., Le Deley M.C., Rosolen A., et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 897–903.
14. Wrobel G., Mauguen A., Rosolen A., et al. European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 56: 1071–7.
15. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic Health Conditions in Adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1572–82.
16. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2003; 121(5): 681–91.
17. Morschhauser F., Fitoussi O., Haioun C., et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent

- lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(13): 2869–76.
18. Toumshay E., Prasad A., Dueck G., et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*. 2015; 121(5): 716–23.
19. Lemonnier F., Safar V., Beldi-Ferchiou A., et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021; 5(2): 539–48.
20. Горенкова Л.Г., Аль-Ради Л.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Результаты применения леналидомида в протоколах лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(S1): 67.
21. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток. *Терапевтический архив*. 2013; 85(7): 79–83.
22. d'Amore F., Relander T., Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093–9.
23. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E., et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 106–13.
24. Singh V., Kim S., Deol A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 855–64.
25. Cederleuf H., Bjerregård Pedersen M., Jerkeman M., et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017; 178: 739–46.
26. Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017; 102(12): 2097–103.
27. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б. и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 33–7.
28. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых: влияние цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик на результаты лечения (собственный опыт одного института). *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(S1): 56–7.
29. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Мисюрин А.В., и др. Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(S3): 43.
30. Gorenkova L., Kravchenko S., Misurin A., et al. New characteristics of translocation in anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. *Blood*. 2012; 120(21): 4419.
31. Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Бадмажапова Д.С. и др. Первый опыт применения комбинации брентуксимаба ведотина с интенсивной химиотерапией у первичной больной анапластической крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и описание клинического случая. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7): 77–81.
32. Herrera A.F., Zain J., Savage K.J., et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone (CHOP-BV) followed by BV consolidation in patients with CD30 expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 133.
33. Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В. и др. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология*. 2014; 7(1): 57–62.
- lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(13): 2869–76.
18. Toumshay E., Prasad A., Dueck G., et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*. 2015; 121(5): 716–23.
19. Lemonnier F., Safar V., Beldi-Ferchiou A., et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021; 5(2): 539–48.
20. Gorenkova L.G., Al-Radi L.S., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. Results of the use of lenalidomide in treatment protocols for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2020; 65(S1): 67. (In Russian).
21. Vorobyov V.I., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. Successful therapy for peripheral T-cell lymphoma associated with enteropathy, using high-dose chemotherapy and transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(7): 79–83. (In Russian).
22. d'Amore F., Relander T., Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093–9.
23. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E., et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 106–13.
24. Singh V., Kim S., Deol A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 855–64.
25. Cederleuf H., Bjerregård Pedersen M., Jerkeman M., et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017; 178: 739–46.
26. Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017; 102(12): 2097–103.
27. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., et al. The effectiveness of therapy for various types of anaplastic large cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 80(7): 33–7. (In Russian).
28. Gorenkova L.G., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., et al. Anaplastic large cell lymphomas of adults: the influence of cytogenetics and molecular genetic characteristics on treatment results (own experience of one institute). *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2018; 63(S1): 56–7. (In Russian).
29. Gorenkova L.G., Kravchenko S.K., Misyrin A.V., et al. Clinical and molecular evaluation of the effectiveness of high-dose chemotherapy for anaplastic T-large cell ALK-positive lymphoma in adults. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2012; 57(S3): 43. (In Russian).
30. Gorenkova L., Kravchenko S., Misurin A., et al. New characteristics of translocation in anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. *Blood*. 2012; 120(21): 4419.
31. Chernova N.G., Zvonkov E.E., Badmazhapova D.S., et al. First experience of using the combination of brentuximab vedotin with intensive chemotherapy in a primary patient with anaplastic large cell lymphoma: review of the literature and description of a clinical case. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(7): 77–81. (In Russian).
32. Herrera A.F., Zain J., Savage K.J., et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone (CHOP-BV) followed by BV consolidation in patients with CD30 expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 133.
33. Chernova N.G., Vinogradova Yu.E., Sidorova Yu.V., et al. Long-term cytostatic regimens for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014; 7(1): 57–62. (In Russian).

34. Leca J., Lemonnier F., Meydan C., et al. IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment. *Cancer Cell*. 2023; 41(2): 323–39.
35. Hu L., Zhang X., Li H., et al. Targeting *TET2* as a Therapeutic Approach for Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Cancers*. 2022; 14(22): 5699. DOI: 10.3390/cancers14225699.
36. Novakovic B.J., Novakovic S., Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006; 16(1): 191–95.
37. Daum S., Ullrich R., Heise W., et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2740–6.
38. Wohrer S., Chott A., Drach J., et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004; 15(11): 1680–3.
39. Sabatino A., Biagi F., Gobbi P.G., Corazza G.R. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 119: 2458–68.
40. Tse E., Gill H., Kim S.J., et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 663–8.
41. Jantunen E., Boumendil A., Finel H., et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013; 121(13): 2529–32. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466839.
42. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 4–14.

Информация об авторах

Горенкова Лилия Гамилевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

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

34. Leca J., Lemonnier F., Meydan C., et al. IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment. *Cancer Cell*. 2023; 41(2): 323–39.
35. Hu L., Zhang X., Li H., et al. Targeting *TET2* as a Therapeutic Approach for Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Cancers*. 2022; 14(22): 5699. DOI: 10.3390/cancers14225699.
36. Novakovic B.J., Novakovic S., Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006; 16(1): 191–5.
37. Daum S., Ullrich R., Heise W., et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2740–46.
38. Wohrer S., Chott A., Drach J., et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004; 15(11): 1680–3.
39. Sabatino A., Biagi F., Gobbi P.G., Corazza G.R. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 119: 2458–68.
40. Tse E., Gill H., Kim S.J., et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 663–8.
41. Jantunen E., Boumendil A., Finel H., et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013; 121(13): 2529–32. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466839.
42. Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., et al. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. *Therapevicheskiiy arkhiv*. 2015; 87(7): 4–14. (In Russian).

Information about the authors

Liliya G. Gorenkova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemias and Lymphomas Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

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

Кравченко Сергей Кириллович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

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

Мадина Олеговна Багова, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mbagova89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Чабая Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Марголин Олег Викторович, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: margolin.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Sergey K. Kravchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

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

Madina O. Bagova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mbagova89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Oleg V. Margolin, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: margolin.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

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

*** Corresponding author**

Received 12 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023

ОСТРЫЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ТРИСОМИЕЙ 21 И СТРУКТУРНЫМИ ХРОМОСОМНЫМИ ПЕРЕСТРОЙКАМИ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ассесорова Ю.Ю.^{1,*}, Исламов М.С.¹, Мустафина Л.К.¹, Клевлеева А.Р.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. Выделяют две основные подгруппы острого мегакариоцитарного лейкоза (ОМКЛ): с синдромом Дауна (СД) и без СД. ОМКЛ у детей без СД — редкое заболевание, которое часто ассоциируется с перестройками генов *NUP98*, *KMT2A* (*MLL*), спорадическими транслокациями, идентифицируемыми и как единственные аномалии, и в составе комплексного кариотипа, ранним началом заболевания и крайне неблагоприятным клиническим исходом.

Цель: представить клиническое наблюдение ОМКЛ у девочки без СД с приобретенной трисомией 21, *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)*.

Основные сведения. У больной в возрасте 1 год 5 месяцев был диагностирован ОМКЛ без СД, сопровождавшийся гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, с быстро прогрессирующим течением и отсутствием ответа на химиотерапию. При стандартном цитогенетическом исследовании выявили приобретенную трисомию 21, а также клональные вторичные хромосомные перестройки — *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)*. Выявленные структурные аберрации до настоящего времени не описаны у детей, больных ОМКЛ. Представленное наблюдение свидетельствует, что *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)* в сочетании с приобретенной трисомией 21 у детей раннего возраста, больных ОМКЛ, могут быть факторами плохого прогноза.

Ключевые слова: острый мегакариоцитарный лейкоз, стандартное цитогенетическое исследование, трисомия 21, дополнительные хромосомные перестройки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Для цитирования: Ассесорова Ю.Ю., Исламов М.С., Мустафина Л.К., Клевлеева А.Р. Острый мегакариоцитарный лейкоз с приобретенной трисомией 21 и структурными хромосомными перестройками у ребенка раннего возраста. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):104–111. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-104-111>

ACUTE MEGAKARYOCYTIC LEUKEMIA WITH ACQUIRED TRISOMY 21 AND STRUCTURAL CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS IN A YOUNG CHILD

Assesorova Yu.Yu.^{1,*}, Islamov M.S.¹, Mustafina L.K.¹, Klevleeva A.R.²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Pediatric Hematology Department of the Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Introduction. There are two main subgroups of acute megakaryocytic leukemia (AMKL): with and without Down syndrome (DS). In children, AMKL without DS is a rare disease that is often associated with a rearrangement of the *NUP98*, *KMT2A* (*MLL*) genes, sporadic translocations identified both as the only abnormalities and as part of a complex karyotype, early onset of the disease and extremely unfavorable clinical outcome.

Aim: to present a clinical case of AMKL in a girl without DS with acquired trisomy 21, *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)*.

Main findings. A clinical case of a patient who was diagnosed with AMKL without DS at the age of 1 year and 5 months, accompanied by hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, with a rapidly progressive course and lack of response to chemotherapy is described. A standard cytogenetic study revealed acquired trisomy 21, as well as clonal secondary chromosomal rearrangements — *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)*. The revealed structural aberrations have not yet been described in children with AMKL. The presented observation shows that *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)* in combination with acquired trisomy 21 in young children with AMKL may be factors of poor prognosis.

Keywords: acute megakaryocytic leukemia, standard cytogenetic examination, trisomy 21, additional chromosomal rearrangements

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

Financial disclosure: the study was supported by the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

For citation: Assesorova Yu.Yu., Islamov M.S., Mustafina L.K., Klevleeva A.R. Acute megakaryocytic leukemia with acquired trisomy 21 and structural chromosomal rearrangements in a young child. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(1):104–111 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-104-111>

Введение

Острый мегакариоцитарный лейкоз (ОМКЛ) является подтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), при котором бластные клетки имеют мегакариоцитарные признаки и характеризуются аномальной экспрессией специфичных для тромбоцитов поверхностных гликопротеинов [1, 2]. ОМКЛ редко встречается у взрослых, составляя 0,6–1 % всех случаев ОМЛ [1, 3, 4], в то время как частота данного подтипа ОМЛ у детей составляет 4–15 % [5–7]. ОМЛ-M7, связанный с мутацией гена *GATA1*, часто встречается у детей с синдромом Дауна (СД) и имеет относительно благоприятный прогноз [8]. ОМКЛ у детей без СД является

редким заболеванием, которое часто ассоциируется с миелофиброзом, перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*), сложным кариотипом, ранним началом заболевания (<1 года) и крайне неблагоприятными исходом [6, 9, 10]. Полная ремиссия у данных больных достигается в 50 % случаев, а общая выживаемость составляет 4–10 месяцев [3].

У детей раннего возраста ОМКЛ, не связанный с СД, часто проявляется такими клиническими симптомами, как гепатомегалия, спленомегалия и поражения кожи (кожный лейкоз). Печеночная недостаточность, желтуха, асцит и плевральный выпот также распространены,

в то время как лимфаденопатия встречается реже. Примерно у 50 % больных выявляют инфильтрацию бластными клетками центральной нервной системы. Однако в случаях, когда в периферической крови и костном мозге содержится очень мало лейкозных клеток и бластные клетки трудно идентифицировать в многочисленной незрелой физиологической популяции, диагностика ОМКЛ затруднена. В этой ситуации заболевание может быть диагностировано, если малое количество лейкозных клеток в костном мозге связано с наличием рекуррентных цитогенетических нарушений [11, 12].

Частота перестроек *KMT2A* у детей до 2-х лет с ОМЛ составляет около 55 % случаев [12], однако не всегда удается установить цитогенетического партнера по слиянию гена. Кроме перестроек гена *KMT2A*, в этиологии ОМКЛ принимают участие слитные гены *RBM15::MKL1*, *CBFA2T3::GLIS2*, *NUP98::KDM5A*, а также перестройки гена *HOX* [1, 6]. Среди других цитогенетических изменений, встречающихся в данной подгруппе больных, известны моносомия 7, дополнительные копии 21-й хромосомы, $t(6;9)(p23;q34)$, более редкие транслокации, включая $t(1;22)(p13;q13)$ [13, 14], $t(7;12)(q36;p13)$ [15, 16], которые могут идентифицироваться и как единственные аномалии, и в составе комплексного кариотипа. В 17 % случаев ОМКЛ отмечают нормальный кариотип [10, 17].

ОМКЛ без СД является гетерогенным злокачественным новообразованием. Однако в связи с низкой заболеваемостью данным подтипом ОМЛ до настоящего времени не определены генетические критерии, которые позволили бы выделить подгруппы с различными клиническими исходами, что необходимо для диагностической и прогностической стратификации заболевания, а также для определения тактики лечения.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение ОМКЛ у девочки без СД с приобретенной трисомией 21, $der(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$.

Клиническое наблюдение

Больная К.М., возраст 1 год и 5 месяцев (дата рождения — 14.02.2022), впервые госпитализирована в гематологическое отделение Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОиКИ) Минздрава Республики Узбекистан 19.06.2023 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, капризность, вялость, отсутствие аппетита, боли в животе, многократную рвоту и жидкий стул. До госпитализации у больной была диагностирована катаральная ангина, лечение которой было неэффективным. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) во время беременности матери было выявлено увеличение печени и селезенки плода. Родоразрешение осуществляли путем кесарева сечения. Ребенок родился

в срок 39 недель в состоянии асфиксии и в течение 10 дней после рождения находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. Со слов матери, в последующем девочка болела не часто, однако у нее был постоянно увеличен живот. Плановые прививки ребенок получил в срок.

При поступлении в ЦДГОиКИ общее состояние больной оценено как тяжелое. Сознание ясное, подочно-жировой слой развит умеренно. Наблюдались бледность кожи и видимых слизистых, а также единичные синяки на нижних конечностях. Зев был гиперемирован, миндалины не увеличены. Отмечено увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов. При пальпации были увеличены селезенка (на 5 см выступала из-под реберной дуги) и печень (2,0 см из-под реберной дуги). В легких аускультативно выслушивалось жесткое дыхание. Пульс составлял 153 в 1 мин, артериальное давление — 74/54 мм рт. ст.

При УЗИ органов брюшной полости выявили гепатоспленомегалию и паренхиматозные изменения печени и селезенки. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки была выявлена лимфаденопатия подмышечных лимфатических узлов; признаки патологических изменений в паренхиме легких не установлены. При МСКТ брюшной полости обнаружили лимфаденопатию забрюшинных лимфатических узлов, имевших вид конгломерата, и гепатоспленомегалию.

Гемограмма при поступлении: гемоглобин — 72,0 г/л, эритроциты — $2,23 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $110,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $22,9 \times 10^9/л$, бластные клетки — 42 %, лимфоциты — 39 %, СОЭ — 50 мм/ч. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 26 сек, протромбиновый индекс — 75 %, фибриноген плазмы — 2,6 г/л; время свертывания крови — 6 мин 30 сек, длительность кровотечения по Дьюку — 1 мин 30 сек. Миелограмма: пунктат костного мозга contained достаточное количество клеточных элементов, бластные клетки — 82,4 %, омоложение гранулоцитарного ростка кроветворения, промиелоциты — 65,4 %, лимфоциты — 7,0 %, уменьшение количества клеток красного ростка кроветворения, мегакариоциты — 3 %. Биохимический анализ крови: общий белок — 58,4 г/л, билирубин общий — 12,6 мкмоль/л, билирубин непрямо́й — 12,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 25,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 42,0 ед/л, мочеви́на — 2,2 мкмоль/л, креатинин — 57,8 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа — 2050 ед/л.

Биоматериал (костный мозг) больной был направлен в лабораторию иммунофенотипирования, молекулярной генетики и цитогенетики РСНПМЦГ МЗ РУз для дальнейшего исследования методами проточной цитофлуориметрии, флуоресцентной гибридизации *in situ* и стандартного цитогенетического исследования (СЦИ). Исследования показали, что иммунофено-

тип бластных клеток костного мозга был представлен экспрессией миелоидных маркеров CD117 — в 45 %, CD13 — в 16 %, CD33 — в 55 %, CD36 — в 68 %, тромбоцитарного гликопротеина CD41 — в 65 %. В 55 % клеток отмечена экспрессия CD 38 и в 64 % — аберрантная коэкспрессия Т-линейного маркера CD7. Молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием ДНК-зондов, специфичных к *BCR::ABL*, *MLL*, *cMYC*, *IGH*, *IKZF1* и *CBFB*, генетических перестроек не выявило. СЦИ G-окрашенных метафазных пластинок ($n = 23$) при увеличении $\times 1000$ (микроскоп AXIO Scope.A1, «Zeiss») выявило два цитогенетических клона лейкозных клеток с кариотипами 47,XX,+21,der(5)t(1;5)(q23-25;q35) и 47,XX,+21,t(3;8)(q21;q24) (рис. 1, 2). При СЦИ Т-лимфоцитов крови ($n = 20$), стимулированных митогеном фитогемагглютинином (ФГА), установлен нормальный женский кариотип (46,XX) (рис. 3). На основании результатов проведенных исследований больной был установлен клинический диагноз: «острый мегакариоцитарный лейкоз (ОМЛ-М7)». С учетом диагноза, возраста (младше двух лет), лейкоцитоза и результатов цитогенетического исследования больная была отнесена к группе высокого риска.

С 19.06.2023 больной была начата химиотерапия по протоколу «AML-BFM-2002». Курс индукции «AIE» с учетом поверхности тела 0,57 м² включал:

цитарабин 26 мг интратекально — 1, 8-й дни, 50 мг внутривенно капельно — 1, 2-й дни 48 часов, по 50 мг 2 раза внутривенно капельно — 3–8-й дни; идарубицин 6 мг внутривенно капельно 4 часа — 3, 5, 7-й дни; этопозид 80 мг внутривенно капельно — 6–8-й дни.

В миелограмме, выполненной на 15-й день после начала химиотерапии, установлена малоклеточность пунктата костного мозга; бластные клетки составили 35,6 %, лимфоциты — 10 %, гранулоцитарный и красный ростки были редуцированы, мегакариоциты не определялись.

После окончания химиотерапии у больной развился миелотоксический агранулоцитоз, трехростковая цитопения, сепсис (прокальцитонин — 16,35 нг/мл, С-реактивный белок — больше 200 мг/л), энтеропатия, бронхопневмония, появились признаки дыхательной недостаточности. Больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и через 22 дня после установления диагноза и госпитализации (10.07.2023 г.) наступила смерть в результате острой дыхательной недостаточности, острой сердечно-сосудистой недостаточности, специфической инфильтрации внутренних органов и головного мозга, отека мозга, опухолевого агранулоцитоза, сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

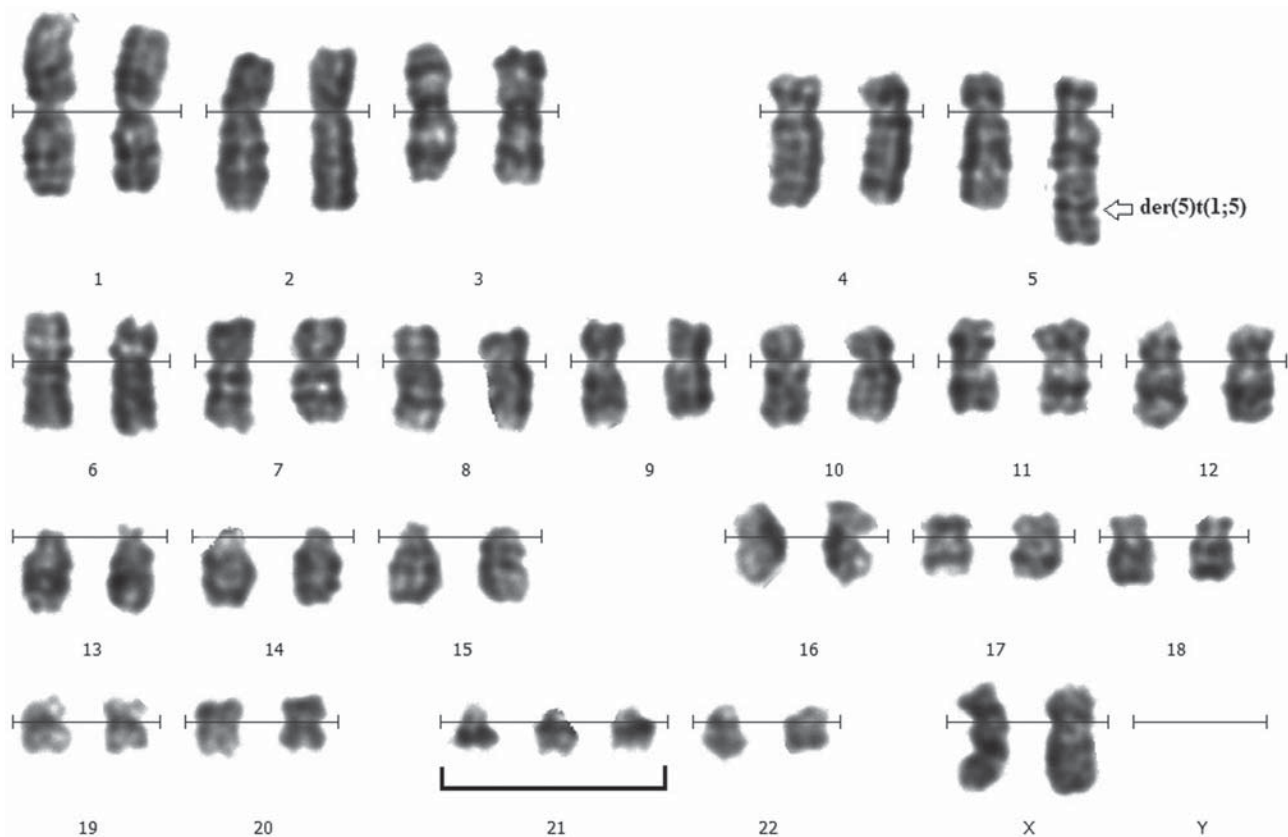


Рисунок 1. Кариотип лейкозного клеточного клона больной ОМЛ с трисомией 21 и несбалансированной хромосомной перестройкой, в результате которой образовалась производная хромосома: der(5)t(1;5)(q23-25;q35). G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 1. The karyotype of the leukemic cell clone of the patient with AMKL with trisomy 21 and an unbalanced chromosomal rearrangement, as a result of which a derivative chromosome was formed: der(5)t(1;5)(q23-25;q35). G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

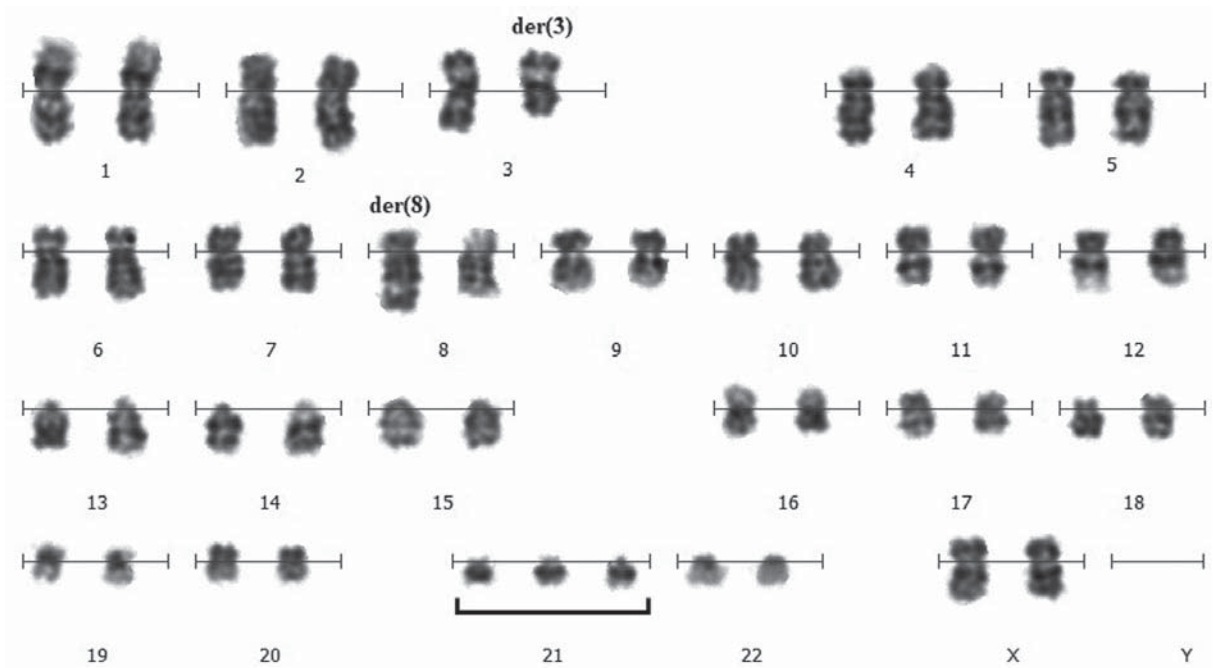


Рисунок 2. Кариотип лейкозного клеточного клона больной ОМКЛ с трисомией 21 и $t(3;8)(q21;q24)$. Измененные хромосомы, участвующие в перестройке, обозначены как $der(3)$ и $der(8)$. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 2. The karyotype of the leukemic cell clone of a patient with AMKL with trisomy 21 and $t(3;8)(q21;q24)$. The altered chromosomes involved in the rearrangement are designated as $der(3)$ and $der(8)$. G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$



Рисунок 3. Нормальный женский кариотип (46,XX) стимулированных фитогемагглютинином Т-лимфоцитов больной ОМКЛ. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 3. The normal female karyotype (46,XX) of phytohemagglutinin-stimulated T-lymphocytes of a patient with AMKL. G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

Обсуждение

На основании данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований больной К.М. был установлен ОМКЛ с коэкспрессией CD7. С помощью СЦИ в кариотипе 100 % [23/23] лейкозных клеток была выявлена трисомия 21 (рис. 1, 2). Наличие дополнительной копии 21-й хромосомы при отсутствии клинических проявлений, характерных для СД, указывало на необходимость проверки конституционального кариотипа. Для выяснения природы происхождения трисомии по 21-й хромосоме было проведено СЦИ Т-лимфоцитов, деление в которых было стимулировано митогеном ФГА. Анализ кариотипа двадцати Т-лимфоцитов не выявил цитогенетической патологии: как показано на кариограмме (рис. 3), конституциональный кариотип больной был представлен нормальным набором аутосом и половых хромосом (46,XX). На основании данного исследования было сделано заключение, что +21 является приобретенной хромосомной аномалией, присутствующей исключительно в лейкозных клетках.

В педиатрии ОМЛ-М7 делится на две основные подгруппы: ОМКЛ у больных с СД и ОМКЛ у больных без СД. Вероятность развития ОМКЛ у детей с СД более чем в 100 раз выше, чем у детей без СД [17], что подтверждает уникальную взаимосвязь между трисомией 21, лейкемогенезом и специфическим фенотипом лейкоза. Хотя для возникновения острого лейкоза необходимы множественные генетические события, трисомия 21, по-видимому, является самостоятельным триггером для запуска изменений в кроветворении. На 21-й хромосоме расположено множество генов, связанных с кроветворением и, в частности, с мегакариопозом; не исключено, что изменение количества копий этих генов способствует аномальному развитию предшественников крови. Показано, что гемопоэтические стволовые клетки плода с трисомией 21 продуцируют повышенное количество пролиферативно активных мегакариоцитов и эритроидных предшественников [18, 19], что может привести к дополнительным возможностям для приобретения трансформирующих мутаций. При этом пролиферативно-активные мегакариоциты были идентифицированы у плодов с трисомией 21 и в отсутствие мутаций в *GATA1* [20, 21]. Клетки с трисомией 21, как правило, приобретают морфологические характеристики, свойственные опухолевым клеткам, включая хромосомную нестабильность, более высокие показатели повреждения геномной и митохондриальной ДНК, а также нарушение механизмов репарации одноцепочечных разрывов и удаления оснований, что способствует возникновению и сохранению лейкозогенных мутаций [22].

В настоящем клиническом наблюдении трисомия 21 не являлась врожденной аномалией, связанной с СД, однако присутствовала во всех лейкозных клетках

больной. Не представляется возможным определить, является ли в данном случае +21 иницирующей лейкоз аномалией или ей предшествовали молекулярные мутации, но приобретение дополнительных копий 21-й хромосомы является достаточно распространенным генетическим событием при остром лейкозе и, возможно, определяет те же фенотипические эффекты, которые были установлены для людей с врожденной трисомией 21, в частности хромосомную нестабильность. Подтверждением данного предположения может служить факт выявления у больной К.М. двух цитогенетических клонов лейкозных клеток, в которых присутствовали и структурные аномалии хромосом.

В одном из клонов, доля которого составила 65 %, кроме +21, был выявлен дериват, сформировавшийся в результате несбалансированной транслокации между хромосомами 1 и 5. В хромосоме 5 точка разрыва находилась в локусе q35. После разрыва ДНК произошла потеря ацентрического фрагмента 5q35→qter и присоединение к локусу разрыва на хромосоме 5 ацентрического фрагмента длинного плеча дополнительной хромосомы 1 (1q23-25→qter). При этом оставшийся центрический фрагмент дополнительной хромосомы 1, вероятно, был элиминирован. На кариограмме видно (рис. 1), что в результате данной несбалансированной перестройки образовалась производная хромосома der(5)t(1;5)(q23-25;q35), возможные фенотипические проявления которой обусловлены частичной моносомией 5 по q-плечу и частичной трисомией 1 по q-плечу. der(5)t(1;5)(q;q) является аннотированной хромосомной перестройкой [23], которую находили при миелоидных злокачественных новообразованиях, остром лимфобластном лейкозе, В- и Т-клеточных лимфомах и спорадических случаях других видов рака. При этом точки разрыва могут варьировать с 1q12 по 1q25 на хромосоме 1 и с 5q13 по 5q35 на хромосоме 5. По сообщениям, der(5)t(1;5) может быть как единственной аномалией кариотипа, так и сопровождаться присутствием других цитогенетических изменений, среди которых количественные изменения хромосом (+8, -7), дополнительные несбалансированные перестройки хромосомы 1, t(9;22) и другие.

Несмотря на цитогенетическую гетерогенность, основным следствием der(5)t(1;5) является геномный дисбаланс, возникающий в результате увеличения числа копий, а следовательно, гиперэкспрессии генов, расположенных на 1q, и сопутствующей частичной потерей генов на 5q. По некоторым данным [24], генетический дисбаланс, связанный с дупликациями 1q, достаточно часто встречается при миелоидном лейкозе у детей раннего возраста с СД и очевидно связан с плохим прогнозом. Делеция генов, расположенных на длинном плече хромосомы 5, является хорошо известной хромосомной аномалией, поэтому цитогенетический вариант der(5)t(1;5), также приводящий к по-

тере генетического материала 5q, может быть вовлечен в неопластическую трансформацию и/или прогрессию заболевания. Являясь вторичным генетическим событием при гематологических злокачественных новообразованиях, $\text{der}(5)t(1;5)$ предшествует или сопровождает развитие заболевания и, по-видимому, сопряжен с неблагоприятным прогнозом [23].

Во втором клоне лейкозных клеток, доля которого составила 35 %, кроме +21, была обнаружена сбалансированная перестройка между хромосомами 3 и 8 — $t(3;8)(q21;q24)$, цитогенетические проявления которой — дериватные хромосомы (der) видны на кариограмме (рис. 2).

Известно о 3 случаях лейкоза с данной транслокацией, причем все они имели место у больных ОМЛ: 9-летней девочки с ОМЛ-М4, 48-летнего больного ОМЛ-М5 и 74-летней больной ОМЛ, связанным с терапией, возникшем после лечения рака молочной железы. До настоящего времени не представлено данных о прогнозе лейкозов, связанных с $t(3;8)(q21;q24)$, так же как и неизвестны вовлеченные в перестройку гены [25].

Выявленные у больной К.М. структурные хромосомные перестройки являются редкими и малоизученными. Поскольку $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$ присутствовали не во всех лейкозных клетках, а в независимых клеточных клонах, можно предположить, что данные перестройки были вторичными по отношению к +21. Тот факт, что клеточные клоны с кариотипами 47,XX,+21, $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и 47,XX,+21, $t(3;8)(q21;q24)$ вытеснили лейкозные клетки с кариотипом

47,XX,+21, которые, по-видимому, имели место первоначально, может свидетельствовать об усилении злокачественного фенотипа клеток и прогрессии заболевания, обусловленных данными хромосомными аномалиями.

С учетом течения и исхода заболевания, $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$, выявленные у не достигшей двухлетнего возраста больной ОМКЛ без СД, но с приобретенной трисомией 21, по-видимому, являются цитогенетическими аномалиями и факторами неблагоприятного прогноза.

Таким образом, исследование кариотипа является важной частью алгоритма обследования детей, больных ОМКЛ, поскольку позволяет уточнить количество копий хромосомы 21 и установить природу анеуплоидии (конституциональная, приобретенная) при наличии +21. Кроме того, СЦИ дает возможность выявить и идентифицировать дополнительные перестройки, которые могут иметь прогностическое значение. СЦИ, проведенное у больной ОМКЛ без СД, позволило выявить приобретенную трисомию 21, а также сочетавшиеся с ней в самостоятельных клеточных клонах вторичные хромосомные перестройки: $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$. Обе выявленные аберрации ассоциированы с ОМЛ, но до настоящего времени не были описаны у детей, больных ОМКЛ. Представленное наблюдение свидетельствует, что $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$ в сочетании с приобретенной трисомией 21 у детей раннего возраста с ОМКЛ могут быть факторами плохого прогноза.

Литература / References

- Qi H., Mao Y., Cao Q., et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 27 Patients with Childhood Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e922662. DOI: 10.12659/MSM.922662.
- Li J., Kalev-Zylinska M.L. Advances in molecular characterization of pediatric acute megakaryoblastic leukemia not associated with Down syndrome; impact on therapy development. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1170622. DOI: 10.3389/fcell.2023.1170622.
- Dima D., Oprita L., Rosu A.M., et al. Adult acute megakaryoblastic leukemia: rare association with cytopenias of undetermined significance and p210 and p190 BCR-ABL transcripts. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 5047–51. DOI: 10.2147/OTT.S146973.
- Giri S., Pathak R., Prouet P., et al. Acute megakaryocytic leukemia is associated with worse outcomes than other types of acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014; 124(25): 3833–4. DOI: 10.1182/blood-2014-09-603415.
- Schweitzer J., Zimmermann M., Rasche M., et al. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol.* 2015; 94(8): 1327–36. DOI: 10.1007/s00277-015-2383-2.
- de Rooij J.D., Branstetter C., Ma J., et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet.* 2017; 49(3): 451–6. DOI: 10.1038/ng.3772.
- Zhang A., Liu L., Zong S., et al. Pediatric non-Down's syndrome acute megakaryoblastic leukemia patients in China: A single center's real-world analysis. *Front Oncol.* 2022; 12: 940725. DOI: 10.3389/fonc.2022.940725.
- Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leu-

- kemia. *Blood.* 2015 Aug; 126(8): 943–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859.
- Maarouf N., Mahmoud S., Khedr R., et al. Outcome of Childhood Acute Megakaryoblastic Leukemia: Children's Cancer Hospital Egypt 57357 Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(3): e142–52. DOI: 10.1016/j.clml.2018.12.011.
- Huang J., Hu G., Suo P., et al. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for pediatric *de novo* acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome in China: A single-center study. *Front Oncol.* 2023; 13: 1116205. DOI: 10.3389/fonc.2023.1116205.
- Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012; 120(16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608.
- Calvo C., Fenneteau O., Leverger G., et al. Infant Acute Myeloid Leukemia: A Unique Clinical and Biological Entity. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 777. DOI: 10.3390/cancers13040777.
- Inaba H., Zhou Y., Abal O., et al. Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. *Blood.* 2015; 126(13): 1575–84. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629204.
- Feng J., Leung A.W.K., Cheng F.W.T., et al. $t(1;22)(p13;q13)$ Acute Megakaryoblastic Leukemia Complicated by Hepatic Fibrosis: Antifibrosis Therapy? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 43(8): e1164–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001986.

15. Tosi S., Mostafa Kamel Y., Owoka T., et al. Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects. *Biomark Res.* 2015; 3: 21. DOI: 10.1186/s40364-015-0041-4.
16. Ragusa D., Dijkhuis L., Pina C., Tosi S. Mechanisms associated with t(7;12) acute myeloid leukaemia: from genetics to potential treatment targets. *Biosci Rep.* 2023; 43(1): BSR20220489. DOI: 10.1042/BSR20220489.
17. McNulty M., Crispino J.D. Acute Megakaryocytic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Feb 3; 10(2): a034884. DOI: 10.1101/cshperspect.a034884.
18. Chou S.T., Opolinska J.B., Yao Y., et al. Trisomy 21 enhances human fetal erythro-megakaryocytic development. *Blood.* 2008; 112(12): 4503–6. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157859.
19. Tunstall-Pedoe O., Roy A., Karadimitris A., et al. Abnormalities in the myeloid progenitor compartment in Down syndrome fetal liver precede acquisition of GATA1 mutations. *Blood.* 2008; 112(12): 4507–11. DOI: 10.1182/blood-2008-04-152967.
20. De Vita S., Devoy A., Groet J., et al. Megakaryocyte hyperproliferation without GATA1 mutation in foetal liver of a case of Down syndrome with hydrops foetalis. *Br J Haematol.* 2008; 143(2): 300–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07332.x.
21. Rougemont A.L., Makrythanasis P., Finci V., et al. Myeloid proliferation without GATA1 mutations in a fetus with Down syndrome presenting in utero as a pericardial effusion. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(5): 423–6. DOI: 10.2350/09-11-0743-CR.1.
22. Nizetić D., Groet J. Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(10): 721–32. DOI: 10.1038/nrc3355.
23. Soad Al Bahar, Zamecnikova A. *der(5)t(1;5)(q12-q25;q13-q35)*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2016-02-01. Online version: [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1646/der\(5\)t\(1;5\)\(q12-q25;q13-q35\)](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1646/der(5)t(1;5)(q12-q25;q13-q35)).
24. Moassass F., Wafa A., Liehr T., et al. Down syndrome associated childhood myeloid leukemia with yet unreported acquired chromosomal abnormalities and a new potential adverse marker: dup(1)(q25q44). *Mol Cytogenet.* 2018; 11: 22. DOI: 10.1186/s13039-018-0370-8.
25. Jean-Loup Huret. *t(3;8)(q21;q24)* in myeloid malignancies. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2008-06-01. Online version: [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1249/t\(3;8\)\(q21;q24\)-in-myeloid-malignancies](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1249/t(3;8)(q21;q24)-in-myeloid-malignancies).

Информация об авторах

Ассесорова Юлиана Юрьевна*, кандидат биологических наук, врач-лаборант лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Исламов Миралишер Садриддинович, доктор медицинских наук, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: miralisher.islamov@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6259-7297>

Мустафина Лия Камилевна, врач-лаборант лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Клевлеева Альбина Рустамовна, врач детского гематологического отделения Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: gema112687@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7800-4522>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 28.07.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Information about the authors

Yuliana Yu. Assesorova*, Cand. Sci. (Biol.), laboratory doctor, Molecular Genetics and Cytogenetics Lab, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Miralisher S. Islamov, Dr. Sci. (Med.), director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: miralisher.islamov@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6259-7297>

Liya K. Mustafina, laboratory doctor, Molecular Genetics and Cytogenetics Lab, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Albina R. Klevleeva, physician, Pediatric Hematology Department of the Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: gema112687@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7800-4522>

* Corresponding author

Received 28 Jul 2023

Accepted 20 Dec 2023

ТРАНСФОРМАЦИЯ ЛИМФОМЫ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В ДИФфуЗНУЮ В-КРУПНОКЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ

Магомедова А.У.^{*}, Ковригина А.М., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Лимфома из клеток маргинальной зоны в ряде случаев может проявлять себя только на этапе гистологической трансформации в агрессивные лимфомы, в том числе в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ).

Цель — представить клиническое наблюдение трансформированной в ДВККЛ (тДВККЛ) на момент диагностики лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Основные сведения. Приведено клиническое наблюдение рецидива ДВККЛ образования подчелюстной области, которое было удалено полностью, больная находилась под наблюдением 11 лет без лечения. Во время рецидива было выявлено образование нижней доли правого легкого с SUV max до 19,27 размерами 81×43×88 мм. Выполнена атипичная резекция нижней доли правого легкого. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз «лимфома из клеток маргинальной зоны с трансформацией в ДВККЛ». При исследовании с помощью полимеразной цепной реакции доказана идентичность клона индолентной и возникшей агрессивной В-клеточной лимфомы. Проведена терапия по программе «R-CHOP+леналидомид», достигнута полная ремиссия заболевания.

Ключевые слова: лимфома из клеток маргинальной зоны, гистологическая трансформация, рецидив, диффузная В-крупноклеточная лимфома

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Магомедова А.У., Ковригина А.М., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е. Трансформация лимфомы маргинальной зоны в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):112–120. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-112-120>

TRANSFORMATION OF INDOLENT LYMPHOMAS INTO DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Magomedova A.U.*, Kovrigina A.M., Mangasarova Y.K., Kravchenko S.K., Nikulina E.E., Obukhova T.N., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. Lymphoma from cells of the marginal zone in some cases can manifest itself only at the stage of histological transformation into aggressive lymphomas, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Aim: to present a clinical observation of lymphoma transformed at the time of diagnosis from marginal zone cells to DLBCL.

Main findings. A case report of relapsed DLBCL in the submandibular area is presented, which was observed for 11 years without treatment. At the time of relapse, a 81×43×88 mm mass in the lower lobe of the right lung with SUV max up to 19.27 was identified. Atypical resection of the lower lobe of the right lung was performed. Based on histology and immuno-histochemistry, a diagnosis of DLBCL transformed from marginal zone B-cell lymphoma was established, with PCR confirming the identity of the clone of indolent and aggressive B-cell lymphoma. The patient received R-CHOP plus lenalidomide therapy and achieved complete remission.

Keywords: marginal zone B-cell lymphoma, histological transformation, diffuse large B-cell lymphoma, relapse, indolent lymphomas

Conflict of interest: the authors have no conflicts of interest to declare.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Magomedova A.U., Kovrigina A.M., Mangasarova Y.K., Kravchenko S.K., Nikulina E.E., Obukhova T.N., Zvonkov E.E. Transformation of indolent lymphomas into diffuse large B-cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):112–120 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-112-120>

Введение

Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) — редкая индолентная лимфома, составляющая 2–8 % всех неходжкинских лимфом [1–4]. Выделяют 4 формы ЛКМЗ: нодальная (нЛКМЗ), экстра-нодальная, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT-lymphoma), селезеночная (сЛКМЗ) и педиатрическая. В ряде случаев ЛКМЗ может подвергаться гистологической трансформации (ГТ) в агрессивные лимфомы, в том числе диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) [1–5]. Гистологическая трансформация — это возникновение агрессивной лимфомы в процессе эволюции клонально связанной индолентной лимфомы [1–4]. Частота ГТ, по данным разных авторов, различная. По данным А. Сонони и соавт. [6], ГТ возникла у 12 (3,5 %) из 340 больных ЛКМЗ в среднем через 2,8 года [6]. В другой работе [7] у 20 (16 %) из 124 больных ЛКМЗ отмечена ГТ в ДВККЛ через 4,5 года после постановки диагноза.

Медиана времени от установления диагноза ЛКМЗ до ГТ колеблется от 1 до 15 лет с частотой около 2,4 % в 1 год, 5 % в 5 лет, 10 % в 12 лет [1–6, 9, 10]. Но ГТ при ЛКМЗ может диагностироваться и на момент установки диагноза ДВККЛ. Однако если у больного нет в анамнезе индолентной лимфомы, а при гистологическом исследовании субстрата опухоли не выявляется мелкоклеточный В-клеточный компонент, диагноз устанавливают только ретроспективно.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение трансформированной в ДВККЛ на момент диагностики лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Клиническое наблюдение

Больная Х. в октябре 2011 г. в возрасте 59 лет отметила новообразование в подчелюстной области справа, которое было полностью удалено. При патоморфологическом исследовании в фиброзно-жировой ткани

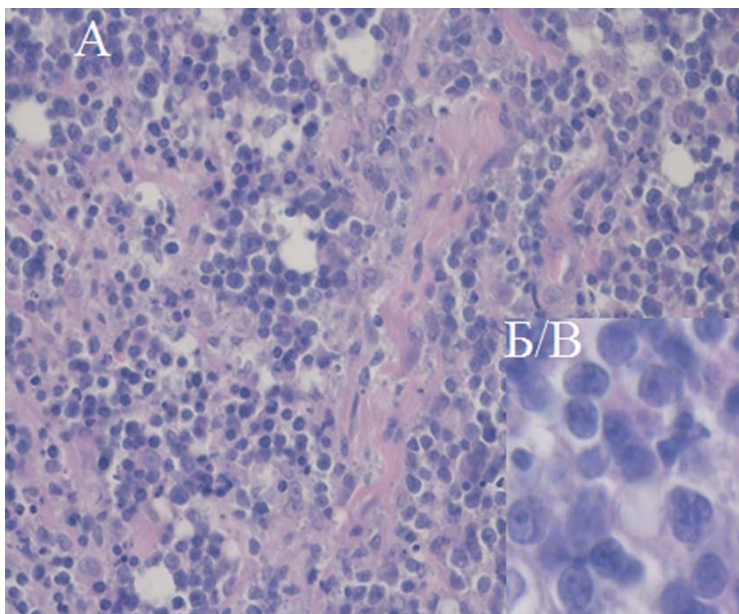


Рисунок 1. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Окраска гематоксилином и эозином. Биоптат новообразования в подчелюстной области 2011 года. А — ув. 400; Б — ув. 600

Figure 1. Diffuse large B-cell lymphoma. Stained with hematoxylin and eosin. Biopsy of a neoplasm in 2011. Magnification A — $\times 400$; B — $\times 600$

определялся крупноклеточный лимфоидный инфильтрат с крупными лимфоидными клетками с округло-овальными или многодольчатыми ядрами — субстрат ДВККЛ. Ткани предсуществующего лимфатического узла не обнаружено (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) опухолевые клетки экспрессировали CD20 и пролиферативная активность (Ki-67) составила 90 %. Больная была обследована по протоколу лимфопролиферативных заболеваний: были выполнены все клинические, биохимические анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, вирусологические исследования на гепатит В, С и ВИЧ, серологическое исследование на сифилис, ЭКГ, трепан-

нобиопсия костного мозга, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Других очагов поражения не выявлено. Был установлен диагноз: «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома». В дальнейшем в течение 11 лет наблюдали без лечения.

В мае 2022 г. у больной появилась лихорадка, по месту жительства была диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, по поводу которой проведена антимикробная терапия, несмотря на которую лихорадка сохранялась. Была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ, при которой выявлены следующие очаги накопления радиофармпрепарата: контроль — аорта SUV max до 2,24, паренхима правой доли печени до 3,32; нижняя доля правого легкого SUV max до 19,27 размерами 81×43×88 мм, в S2 левого легкого SUV max до 1,65 размером до 7 мм, S6 левого легкого SUV max до 7,10 размером до 9 мм, S6 правого легкого SUV max до 4,86 размером до 10 мм; лимфатические узлы корня правого легкого SUV max до 22,78 размерами до 21×22 мм; бифуркационные лимфатические узлы SUV max до 16,93 размерами до 22×26 мм, подмышечный лимфатический узел слева SUV max до 3,63, размером до 12×6 мм, единичные забрюшинные лимфатические узлы SUV max до 4,45 размерами 7×8 мм (на уровне L1–L2 слева), наружные подвздошные лимфатические узлы справа SUV max до 6,33 размерами до 11×8 мм; в теле L2 позвонка SUV max до 31,78 без структурных изменений по КТ, метаболическими размерами до 45×32 мм; в селезенке — не менее 5 единичных очагов накопления SUV max 5,79 при ее размерах 113×49×102 мм (рис. 2).

В одном из ФГБУ г. Москвы 06.07.2022 г. выполнили торакоскопическую атипичную резекцию нижней доли правого легкого и установили диагноз «лимфоматоидный гранулематоз легкого». Через 2 месяца больная

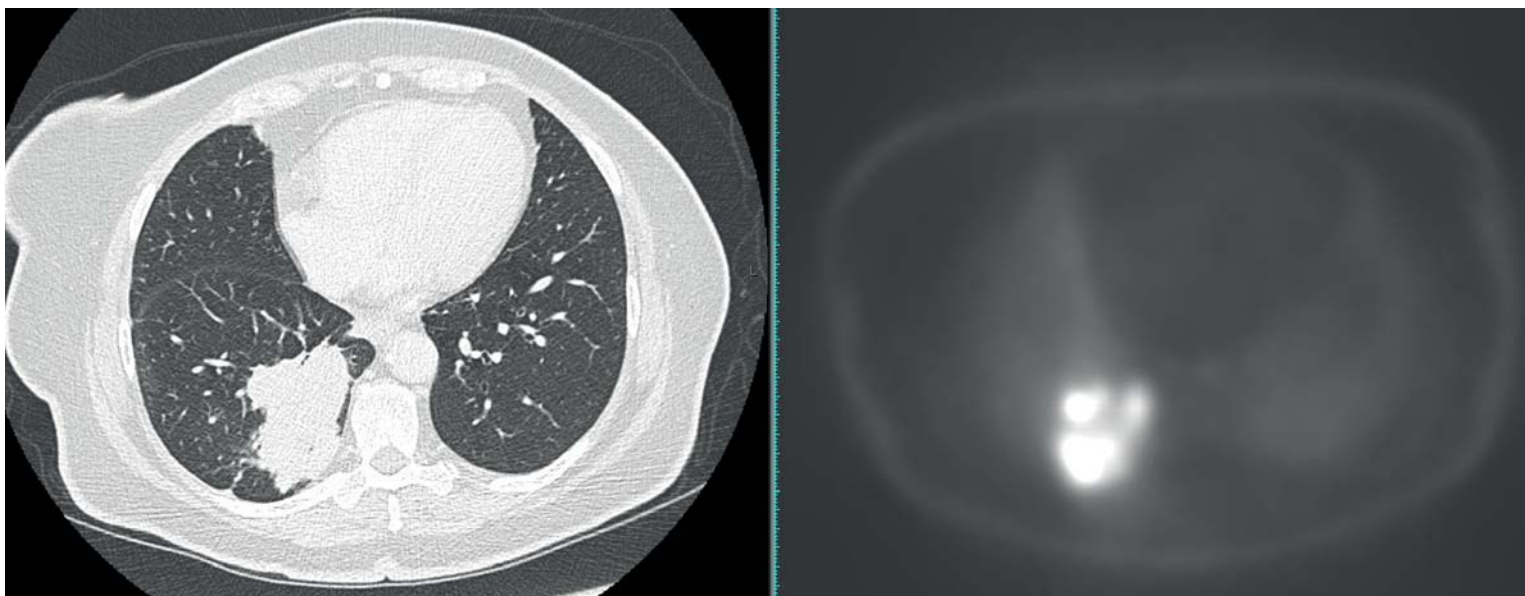


Рисунок 2. ПЭТ, совмещенная с КТ, до резекции

Figure 2. PET combined with CT before resection

обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Объективно состояние больной было удовлетворительное, показатели периферической крови — в норме. Активность лактатдегидрогеназы сыворотки составила 205 ед/л (норма до 247 ед/л). По данным иммунохимического исследования крови и мочи парапротеин не выявлен. При пересмотре гистологических и ИГХ-препаратов и дополнительном ИГХ исследовании в НМИЦ гематологии Минздрава России были пересмотрены гистологические и ИГХ-препараты, а также выполнено дополнительное ИГХ-исследование.

При гистологическом исследовании опухолевый субстрат был представлен лимфоидными клетками небольших размеров с округло-овальными или угловатыми ядрами с примесью зрелых плазматических клеток и увеличенным количеством разрозненно расположенных крупных клеток (blast rich, т.е. «богатая бластами» лимфома) с формированием отдельных рыхлых кластеров (>20 крупных клеток в поле зрения) (рис. 3). При дополнительном ИГХ-исследовании клетки крупноклеточного лимфоидного пролиферата экспрессировали CD20 (интенсивная мембранная реакция), PAX 5 (интенсивная ядерная реакция), MUM.1 (ядерная реакция), MNDA (мономорфная ядерная реакция), CD43 (мембранная реакция), с визуализацией нодулярно-диффузного характера роста; часть крупных клеток с морфологией центробластов экспрессировали CD30 (мембранная реакция). При реакции с антителами к CD23 визуализировалась резидуальная сеть фолликулярных дендритных клеток (в основе предсуществующих лимфоидных фолликулов — признак предсуществующей MALT-ткани легкого). В умеренном количестве присутствовали мелкие Т-клетки CD3+, CD5+. Плазматические клетки были политипичными (каппа+, lambda+). Реакции с антителами к cyclin D1, CD15, Granzyme B, ALK, EBV были негативны. При хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к некодирующим РНК EBV (CISH EBER) позитивных клеток не было обнаружено. Индекс пролиферативной активности составлял до 40 % (рис. 3А–Е).

В этом случае логичным является вопрос: одна ли эта опухоль? Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были сравнены опухолевые клоны новообразования в подчелюстной области 2011 г. и новообразования легкого 2022 г. В-клеточная клональность по тяжелым цепям иммуноглобулина не была обнаружена ни в образовании подчелюстной области, ни в опухоли легкого. При исследовании обоих новообразований на срезах с парафиновых блоков с помощью ПЦР был выявлен один и тот же В-клеточный клон по реаранжировкам генов каппа цепи иммуноглобулина (IGKVκ-Jκ, Vκ-KDE/intron-KDE) в новообразовании подчелюстной области и легкого (рис. 4).

По данным цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на интерфазных ядрах на срезах парафинового блока ново-

образования в подчелюстной области транслокации с вовлечением локусов генов *c-Myc/8q24*, *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27* не выявлены, была обнаружена амплификация теломерной части локуса гена *BCL6/3q27*. На срезах парафинового блока опухоли легкого перестройка локусов генов транслокации с вовлечением локусов генов *BCL6/3q27*, *c-MYC/8q24* и *BCL2/18q21* также не была выявлена, но была обнаружена амплификация теломерной части локуса гена *BCL6/3q27*.

На основании пересмотра гистологических и ИГХ препаратов и дополнительного ИГХ-исследования был установлен диагноз: «экстранодальная ЛКМЗ с признаками ГТ в ДВККЛ». По данным гистологического, цитологического, молекулярно-биологического исследований, методом ПЦР по определению В-клеточной клональности по тяжелым и легким цепям иммуноглобулина, проточной цитофлуориметрии костный мозг и ликвор не были вовлечены.

Таким образом, было доказано, что опухоль имеет одну и ту же клональную В-клеточную природу новообразования в подчелюстной области (мягкие ткани) в 2011 г. и опухоли легких в 2022 г., представленной экстранодальной ЛКМЗ с ГТ в ДВККЛ при рецидиве через 11 лет. Учитывая возраст больной и срок заболевания (11 лет с момента установления диагноза), экспрессию MUM1, а также пролиферативную активность опухоли (Ki-67 40 %), провели 4 курса «R-СНОР с леналидомидом». После 2 курса констатирована полная ПЭТ- негативная ремиссия (рис. 5). Срок наблюдения составляет 14 месяцев.

Обсуждение

При крупноклеточной морфологии без мелкоклеточного В-клеточного компонента и при отсутствии в анамнезе индолентной В-клеточной лимфомы устанавливается диагноз *de novo* ДВККЛ, без дальнейшего уточнения. В случае ГТ ЛКМЗ в ДВККЛ заболевание может протекать так же агрессивно, как *de novo* ДВККЛ, а прогноз при этом хуже, чем у последней [11–13]. При ГТ ЛКМЗ опухолевый субстрат представлен мономорфной популяцией крупных лимфоидных клеток с морфологией центробластов (2–4 небольших ядрышка у края ядерной мембраны), иммунобластов (одно крупное центрально расположенное ядрышко) или их сочетанием.

Данные о том, что некоторые случаи ДВККЛ являются ГТ индолентной лимфомы, были получены лишь в работе G.W. Wright и соавт. [14], согласно которым некоторые молекулярные типы *de novo* ДВККЛ имеют сходство с индолентными В-клеточными лимфомами: молекулярные типы C1 или BN2, для которых характерна реаранжировка генов *BCL6*, *NOTCH2* (ABC-тип), напоминают ЛКМЗ, в то время как типы C3, или EZB (GCB-тип) напоминают фолликулярную лимфому и В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, а C4 или ST2 напоминают нодулярную

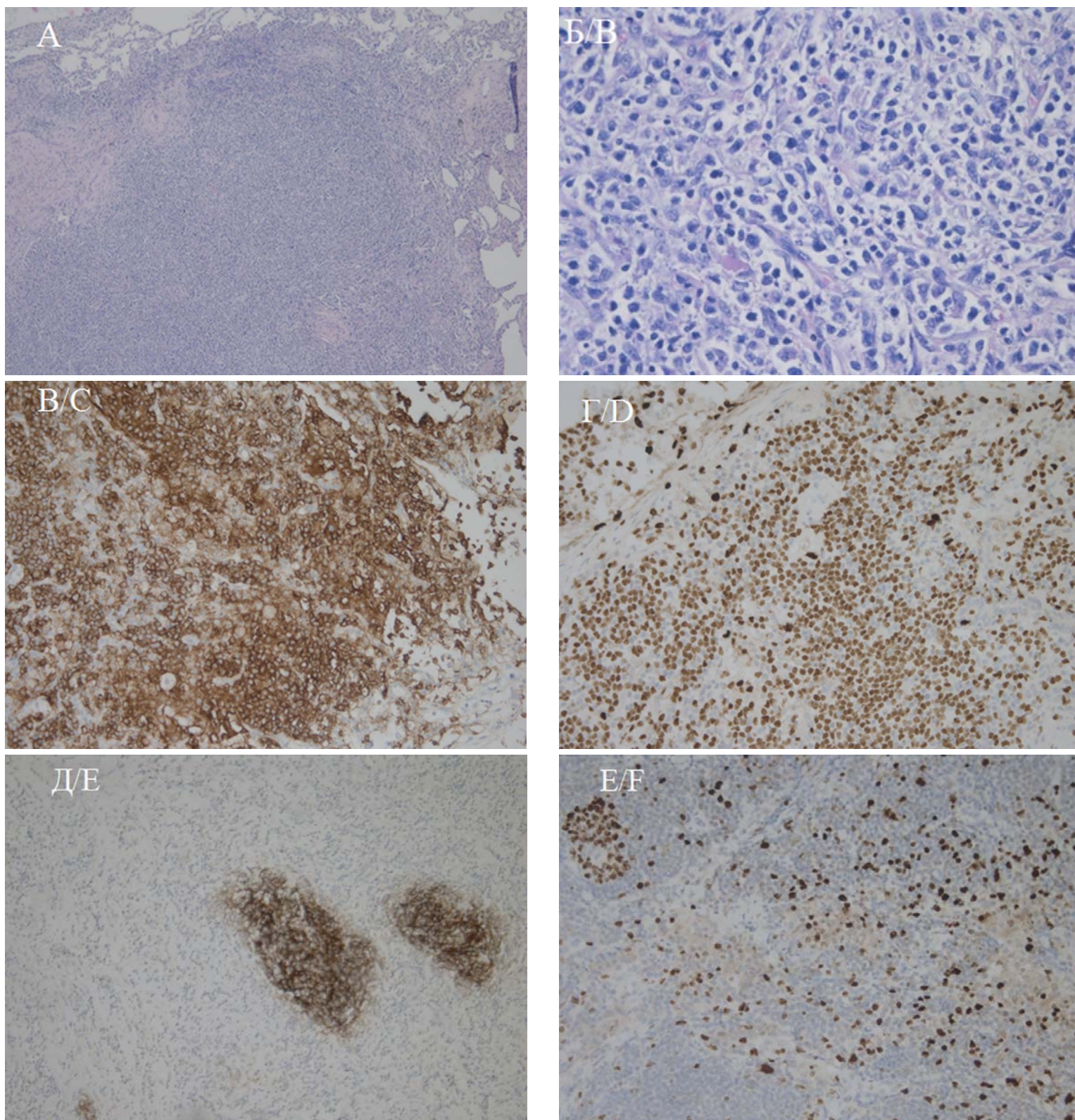


Рисунок 3. Опухоль легкого, биоптат 2022 года: А — крупноочаговый лимфоидный инфильтрат в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50; Б — лимфоидный инфильтрат ткани легкого с увеличенным количеством крупных лимфоидных клеток, формированием рыхлых скоплений/кластеров. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400; В — экспрессия клетками лимфоидного инфильтрата CD20. Иммуноферментный метод. Ув. 400; Г — экспрессия лимфоидными клетками от небольших до крупных размеров MNDA (ядерная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. 200; Д — реакция с антителами к CD23; в основе предсуществующих фолликулов MALT-ткани легкого — сеть ФДК с признаками дезорганизации. Иммуноферментный метод. Ув. 200; Е — реакция с антителами к Ki-67 визуализирует центр предсуществующего фолликула с высокой пролиферативной активностью по экспрессии Ki-67 (слева в верхнем углу); Ki-67-позитивные лимфоидные клетки разного размера с увеличенным количеством крупных клеток. Иммуноферментный метод. Ув. 200

Figure 3. Lung tumor, biopsy 2022: A — large focal lymphoid infiltrate in lung tissue. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 50; B — lymphoid infiltration of lung tissue with an increased number of large lymphoid cells, the formation of loose clusters / clusters. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 400; C — expression of CD20 lymphoid infiltrate cells. Enzyme immunoassay. Magnification 400; D — expression of MNDA by lymphoid cells from small to large sizes (nuclear reaction). Enzyme immunoassay. Magnification 200; E — reaction with antibodies to CD23; the basis of pre-existing follicles of MALT is a network of PDCs with signs of disorganization. Enzyme immunoassay. Magnification 200; F — reaction with antibodies to Ki-67 visualizes the center of a pre-existing follicle with high proliferative activity in the expression of Ki-67 (in the upper left corner); Ki-67-positive lymphoid cells of different sizes with an increased number of large cells. Enzyme immunoassay. Magnification 200

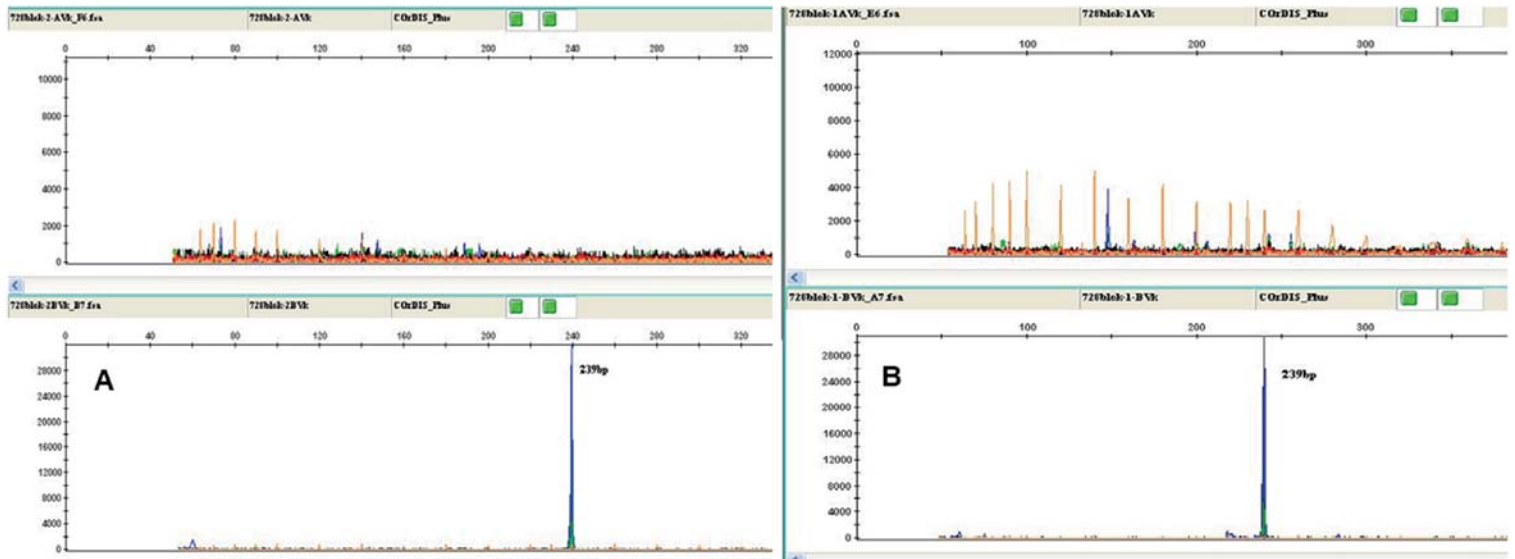


Рисунок 4. В-клеточная клональность по легкой цепи иммуноглобулина методом ПЦР срезов парафинового блока новообразования в подчелюстной области 2011 г. (А) и опухоли легкого 2022 г. (В)

Figure 4. B-cell clonality along the immunoglobulin light chain by PCR of sections of the paraffin block in 2011 (A) and lung tumor in 2022 (B)

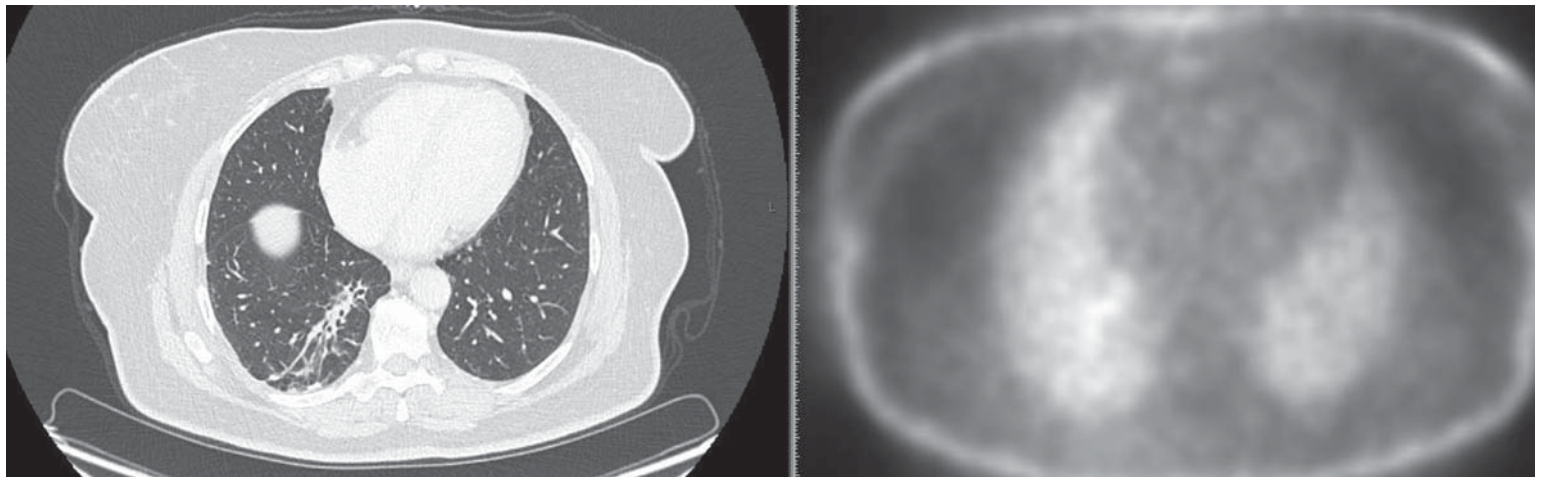


Рисунок 5. ПЭТ/КТ после 4 курсов химиотерапии

Figure 5. PET/CT after 4 courses of chemotherapy

лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием и В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами. Авторы [14] объединили все молекулярные нарушения в 3 модели, которые могут объяснить эти генетические aberrации. Одна из них, модель «разветвленной эволюции», постулирует существование предопухолевого клона В-клеток, который может превратиться в индолентную лимфому или ДВККЛ в зависимости от характера дополнительных генетических изменений, которые он приобретает. Например, у больных аутоиммунными заболеваниями выявили клоны В-клеток, которые патогенно размножаются с приобретением мутаций, характерных для генетических подтипов ДВККЛ, что позволяет предположить, что такие клетки могут служить резервуаром, который может легко развиваться в индолентную либо в агрессивную лимфому. Вторая модель — модель «конвергентной эволюции», при которой индолентные лимфомы и подтипы *de novo* ДВККЛ отдельно выбирают одни

и те же генетические программы для приобретения определенного онкогенного фенотипа, но различаются по другим признакам. Третья модель — модель «прямой эволюции», которая предполагает, что у некоторых больных *de novo* ДВККЛ имеется недиагностированная ранее индолентная В-клеточная лимфома, которая приобретает дополнительные генетические нарушения с последующей ГТ в агрессивную В-клеточную лимфому. Например, при ЛКМЗ крупные клетки часто приобретают реаранжировку гена Bcl-6, что типично для молекулярного типа BN2 ДВККЛ [14–17]. Будущие молекулярно-генетические исследования могут пролить свет на эти эволюционные модели. Кроме того, по законам опухолевой прогрессии заболевание может проявиться на любом этапе своего развития [18].

В представленном наблюдении диагноз ГТ ЛКМЗ, клонально идентичной первичной опухоли с морфологией *de novo* ДВККЛ, установлен только во время рецидива. При этом больная находилась под динамическим

наблюдением без лечения 11 лет. Настоящее клиническое наблюдение и данные литературы, позволяют предположить, что часть случаев *de novo* ДВККЛ, БДУ, вероятнее всего, является ГТ индолентных В-клеточных лимфом [11, 14–17].

Дифференциальная диагностика между *de novo* ДВККЛ и трансформированной в ДВККЛ (тДВККЛ) имеет важное значение. Диагностические ошибки приводят к назначению неадекватной индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии. Всем больным тДВККЛ, независимо от группы риска и возраста, назначают терапию «R-СНОР», поскольку диагноз формулируют как *de novo* ДВККЛ. Однако при лечении по программе «R-СНОР» результаты не удовлетворительные: общая 5-летняя выживаемость больных индолентными лимфомами с ГТ в ДВККЛ составляет от 33 до 60 % [10, 13, 19]. По данным В. Kiesewetter и соавт. [9], 6 (50 %) из 12 больных тДВККЛ умерли через 1,5–33 месяца, а 4-летняя общая выживаемость составила 40 % против 95 % у больных индолентными лимфомами без ГТ. При локальных случаях тДВККЛ, при которых выполняли радикальное хирургическое иссечение, стандартные терапевтические подходы не разработаны.

Литература

1. Campo E., Pileri S.A., Jaffe E.S., et al. Nodal marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 263–5.
2. Cook J.R., Isaacson P.G., Chott A. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 259–62.
3. Piris M.A., Isaacson P.G., Swerdlow S.H., et al. Splenic marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 223–6.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Dungarwalla M., Appiah-Cubi S., Kulkarni S., et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008; 143(1): 71–4. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07301.x.
6. Conconi A., Franceschetti S., Aprile von Hohenstaufen K., et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015; 26(11): 2329–35. DOI: 10.1093/annonc/mdv368.
7. Berger F., Felman P., Thieblemont C., et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000; 95(6): 1950–6.
8. Du Y., Wang Y., Li Q., et al. Transformation to diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival in patients with marginal zone lymphoma: A population-based study. *Int J Cancer*. 2024; 154(6): 969–78. DOI: 10.1002/ijc.34773.
9. Kiesewetter B., Lamm W., Dolak W., et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol*. 2019; 186: 448–59. DOI: 10.1111/bjh.15953.

Кроме того, больным индолентными лимфомами, в том числе с ГТ, должны проводить поддерживающую терапию ритуксимабом в течение 2 лет, а если диагноз *de novo* ДВККЛ, поддерживающая иммунотерапия не показана [4, 20]. В литературе не удалось найти описания, подобного приведенному клиническому наблюдению: исходно опухоль была диагностирована как *de novo* ДВККЛ, была без терапии на протяжении длительного времени, и через 11 лет возникла ЛКМЗ на этапе трансформации в ДВККЛ с идентичным клоном. К терапии по программе «R-СНОР» был добавлен леналидомид в связи с тем, что результаты лечения у больных ЛКМЗ с ГТ на указанной программе неудовлетворительные. Кроме того, препарат показан больным ЛКМЗ при развитии рецидива и в случае прогрессии заболевания, даже при отсутствии ГТ. Показано [21] статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе больных, получавших схему «ритуксимаб + леналидомид». В то же время больные ЛКМЗ, даже в случае ГТ в ДВККЛ, могут оставаться десятилетие без терапии, если поражение локальное и полностью резецировано, подтверждением которого является представленный клинический случай.

References

1. Campo E., Pileri S.A., Jaffe E.S., et al. Nodal marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 263–5.
2. Cook J.R., Isaacson P.G., Chott A. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 259–62.
3. Piris M.A., Isaacson P.G., Swerdlow S.H., et al. Splenic marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 223–6.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Dungarwalla M., Appiah-Cubi S., Kulkarni S., et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008; 143(1): 71–4. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07301.x.
6. Conconi A., Franceschetti S., Aprile von Hohenstaufen K., et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015; 26(11): 2329–35. DOI: 10.1093/annonc/mdv368.
7. Berger F., Felman P., Thieblemont C., et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000; 95(6): 1950–6.
8. Du Y., Wang Y., Li Q., et al. Transformation to diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival in patients with marginal zone lymphoma: A population-based study. *Int J Cancer*. 2024; 154(6): 969–78. DOI: 10.1002/ijc.34773.
9. Kiesewetter B., Lamm W., Dolak W., et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol*. 2019; 186: 448–59. DOI: 10.1111/bjh.15953.

10. Maeshima A.M., Taniguchi H., Toyoda K., et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016; 174: 923–31. DOI: 10.1111/bjh.14153.
11. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-mNHL-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials.* 2022; 2(3): 1–10. DOI:10.33425/2768-4598.1025.
12. Ghesquieres H., Berger F, Felman P., et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33): 5234–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5671.
13. Lenglet J., Traulle C., Mounier N., et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(8): 1854–60. DOI: 10.3109/10428194.2013.861067.
14. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications *J. Cancer Cell.* 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
15. Malecka G., Troen A., Tierens A., et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br. J. Haematol.* 2018; 183: 838–42. DOI: 10.1111/bjh.15063.
16. Singh M., Jackson K.J.L., Wang J.J., et al. Lymphoma driver mutations in the pathogenic evolution of an iconic human autoantibody. *Cell.* 2020; 180: 878–94.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.029.
17. Flossbach L., Antoneag E., Buck M., et al. BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 70–7. DOI: 10.1002/ijc.25663.
18. Воробьев А.И. Вопросы клонированной теории лейкозов. *Проблемы гематологии.* 1965; 2: 14–22.А.
19. Traverse-Glehen A., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology.* 2006; 48: 162–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02309.x.
20. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: ООО «Буки Веди», 2016: 48–55.
21. Leonard J.P, Trneny M., Izutsu K., et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010.
10. Maeshima A.M., Taniguchi H., Toyoda K., et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016; 174: 923–31. DOI: 10.1111/bjh.14153.
11. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-mNHL-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials.* 2022; 2(3): 1–10. DOI:10.33425/2768-4598.1025.
12. Ghesquieres H., Berger F, Felman P., et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33): 5234–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5671.
13. Lenglet J., Traulle C., Mounier N., et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(8): 1854–60. DOI: 10.3109/10428194.2013.861067.
14. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications *J. Cancer Cell.* 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
15. Malecka G., Troen A., Tierens A., et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br. J. Haematol.* 2018; 183: 838–42. DOI: 10.1111/bjh.15063.
16. Singh M., Jackson K.J.L., Wang J.J., et al. Lymphoma driver mutations in the pathogenic evolution of an iconic human autoantibody. *Cell.* 2020; 180: 878–94.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.029.
17. Flossbach L., Antoneag E., Buck M., et al. BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 70–7. DOI: 10.1002/ijc.25663.
18. Vorobyev A.I. Questions of the clone theory of leukemia. *Problems of hematology.* 1965; 2: 14–22.А. (In Russian).
19. Traverse-Glehen A., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology.* 2006; 48: 162–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02309.x.
20. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Buki Vedi, 2018: 52–7. (In Russian).
21. Leonard J.P, Trneny M., Izutsu K., et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010.

Информация об авторах

Магомедова Аминат Умарасхабовна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Information about the authors

Aminat U. Magomedova*, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских работ, заведующая отделением лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Кравченко Сергей Кириллович, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

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

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

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

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 23.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Sergey K. Kravchenko, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

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

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

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

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas with a 24-hour Hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 23 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024

ПРИМЕНЕНИЕ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА, БОЛЬНОГО ЛИМФОМАТОИДНЫМ ПАПУЛЕЗОМ

Волкова А.С.¹, Валиев Т.Т.^{1,2,*}, Ковригина А.М.³, Бельшева Т.С.¹, Варфоломеева С.Р.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Лимфоматоидный папулез — это CD30-позитивное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с первичным поражением кожи. Одной из терапевтических опций является применение анти-CD30 моноклонального антитела брентуксимаба ведотина.

Цель: представить клиническое наблюдение эффективного лечения лимфоматоидного папулеза брентуксимабом ведотином при рефрактерности заболевания к стандартным методам терапии у 6-летнего больного.

Основные сведения. У больного К., 6 лет, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции отмечено появление высыпаний, расположенных преимущественно на коже конечностей, представленных единичными воспалительными папулами округлых очертаний, до 6–8 мм в диаметре, плотноватой консистенции при пальпации, с гладкой поверхностью и точечной зоной некроза белого цвета в центре отдельных элементов. Выполнена биопсия одного из элементов. По данным гистологического исследования установлен диагноз: «лимфоматоидный папулез, тип А». В связи с неэффективностью терапии топическими глюкокортикостероидными гормонами, пероральным приемом преднизолона, проведена эффективная терапия брентуксимабом ведотином.

Ключевые слова: лимфоматоидный папулез, диагностика, лечение, брентуксимаб ведотин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Бельшева Т.С., Варфоломеева С.Р. Применение брентуксимаба ведотина для лечения ребенка, больного лимфоматоидным папулезом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):121–131. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-121-131>

THE EXPERIENCE WITH BRENTUXIMAB VEDOTIN IN THE TREATMENT OF LYMPHOMATOID PAPULOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT

Volkova A.S.¹, Valiev T.T.^{1,2,*}, Kovrigina A.M.³, Belysheva T.S.¹, Varfolomeeva S.R.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Lymphomatoid papulosis is a CD30-positive lymphoproliferative disease with primary skin lesions. One of the therapeutic options is the use of anti-CD30 monoclonal antibody brentuximab vedotin.

Aim — to present the clinical observation of the effective treatment of lymphomatoid papulosis in a 6-year-old patient using brentuximab vedotin.

Main findings. In patient K., 6 years old, after suffering from acute respiratory viral infection, the appearance of rashes was noted, located mainly on the skin of the extremities, represented by single inflammatory papules of round shape, up to 6–8 mm in diameter, dense consistency upon palpation, with a smooth surface and a pinpoint area of white necrosis in the center of individual elements. A biopsy of one of the elements was performed. According to histological examination, a diagnosis was established: lymphomatoid papulosis, type A. Due to the ineffectiveness of therapy using topical glucocorticosteroids, oral administration of prednisolone, the patient was treated with brentuximab vedotin. A partial complete response was achieved.

Keywords: lymphomatoid papulosis, diagnosis, treatment, brentuximab vedotin

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M., Belysheva T.S., Varfolomeeva S.R. The experience with Brentuximab vedotin in the treatment of lymphomatoid papulosis in a pediatric patient. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):121–131 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-121-131>

Введение

Лимфоматоидный папулез (ЛиП), впервые описанный W.L. Masculay в 1968 г., относится к группе CD30-позитивных лимфопрлиферативных заболеваний с первичным поражением кожи [1]. В большинстве случаев заболевание характеризуется доброкачественным течением и склонностью к спонтанным ремиссиям. В 1982 г. Willemze и соавт. [2] описали 2 гистологических типа лимфоматоидного папулеза (А и В), однако в настоящее время на основании морфоиммуногистохимических и цитогенетических данных выделяют существенно большее число типов ЛиП: А, В, С, D, E, F и ЛиП с мутацией в локусе бр22 [3]. Заболеваемость ЛиП составляет 1,2–1,9 случая на 1 000 000 человек, среди мужчин встречается примерно в 1,5–2 раза

чаще, чем среди женщин. Описаны случаи заболевания в любом возрасте, однако в 5-й декаде жизни ЛиП встречается несколько чаще [3]. Точная причина, приводящая к развитию ЛиП, не установлена. В качестве возможных причин заболевания описывают вирус герпеса, Т-лимфотропный вирус человека, эндогенные ретровирусы [3].

Возникновение и дальнейшее распространение кожных высыпаний при ЛиП может быть связано с мутациями рецептора трансформирующего фактора роста типа I (ТβR-I), регулирующего процессы клеточного роста и пролиферации [4]. Предположительно на эти процессы могут оказывать влияние внешние факторы, в том числе радиационное воздействие, а также при-

ем таких препаратов, как финголимод, инфликсимаб, адалимумаб, эфализумаб [5–9]. Кроме того, с учетом клинически положительной динамики у больных ЛиП, получавших иматиниб, нельзя исключить, что в патогенезе ЛиП задействованы тирозинкиназа-опосредованные механизмы [10].

Одной из особенностей ЛиП является способность к самостоятельной регрессии кожных элементов [1]. Было высказано предположение, что взаимодействие CD30 и CD30-лиганда в рамках очагов поражения может индуцировать регрессию очагов на коже путем инициации апоптоза [11]. При иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании было обнаружено, что экспрессия CD30-лиганда значительно выше в очагах на этапе регрессии по сравнению со свежими высыпаниями. Таким образом, взаимодействие CD30/CD30-лиганда играет важную роль в патофизиологии ЛиП, в частности в процессе инициации апоптоза [11].

Для ЛиП характерно появление на коже папул, сгруппированных или распространенных по всему кожному покрову. Отмечается тенденция к самостоятельной регрессии элементов в течение нескольких недель или месяцев после появления. В редких случаях возможно формирование пустул и изъязвление элементов [12]. Для ЛиП типа Е (ангиоинвазивный тип) характерно появление струпоподобных некротических элементов диаметром до 4 см. После регрессии элементов могут сохраняться гипо- или гиперпигментированные атрофические рубцы. Длительность заболевания может составлять от нескольких недель до нескольких лет, при этом показатели общей выживаемости остаются высокими и достигают 100% [13]. Тем не менее у небольшой части больных с ЛиП развивается второе лимфопролиферативное заболевание. Описаны случаи грибовидного микоза, лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы. Эти заболевания относятся к группе «ЛиП-ассоциированных лимфоидных неоплазий» и могут возникать до, во время или после манифестации ЛиП. Данные о частоте встречаемости ЛиП-ассоциированных лимфоидных неоплазий различны и составляют от 26% (анапластическая крупноклеточная лимфома) до 61% (грибовидный микоз) среди больных ЛиП [14, 15]. В качестве факторов риска, повышающих вероятность развития ЛиП-ассоциированных лимфом, исследователи выделяют старший возраст, гистологические типы В и С, локализацию элементов в области головы, рецидивирующее течение ЛиП, экспрессию белка фасцина CD30-позитивными клетками [15].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. [16] выделяют 5 гистологических типов ЛиП (А–Е), а также особый вариант с перестройкой *bcr25.3*. Отдельно выделяют тип F, не включенный в настоящую классификацию. У од-

ного больного заболевание может быть представлено различными гистологическими типами. Кроме того, ни один из типов ЛиП не влияет на прогноз заболевания или эффективность терапии, однако при ЛиП гистологических типов В и С вторые лимфопролиферативные заболевания развиваются чаще [3, 14]. Наиболее часто встречается ЛиП типа А или С (до 80% от всех случаев). Для типа А характерен дермальный инфильтрат клиновидной формы, состоящий из средних и крупных плеоморфных и анапластических клеток. Отмечена экспрессия CD30 и CD3 опухолевыми клетками, экспрессия CD2, CD5 и CD7 — вариabельна. Реактивное микроокружение представлено эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами и мелкими лимфоидными клетками [17].

Тип В характеризуется эпидермотропным инфильтратом, состоящим из небольших атипичных лимфоидных клеток с церебриформным ядром, что напоминает гистологическую картину при грибовидном микозе. Для ЛиП типа С характерны крупные CD30+ клетки на воспалительном фоне, схожие с гистологической картиной при анапластической крупноклеточной лимфоме. Ядра лимфоидных клеток полиморфные. Реактивный компонент не выражен и представлен эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. При ЛиП типа D гистологические признаки схожи с агрессивной эпидермотропной CD8-позитивной цитотоксической Т-клеточной лимфомой (клинически этот тип ЛиП характеризуется индолентным течением). Еще одним редким типом ЛиП является ЛиП типа Е, при котором определяется ангиоинвазивный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоидных клеток разного размера, экспрессирующих CD30, CD8 и TIA-1, характеризующийся также индолентным течением и формированием изъязвлений на поверхности патологических элементов на коже [18–20].

В 2013 г. L. J. Karai и соавт. [21] описали новый тип ЛиП, который наблюдался только у больных старшего возраста (от 67 до 88 лет), с преимущественно локализованным течением заболевания. При гистологическом исследовании была выявлена несколько различная картина в эпидермисе и дерме. В эпидермисе присутствовали небольшие лимфоциты с церебриформными ядрами, тогда как в дерме — крупные лимфоциты с признаками атипичности. При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* была выявлена перестройка *DUSP22-IRF4* в локусе *bcr25.3*. Еще один тип ЛиП, который не включен в классификацию опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. [16], — тип F. Среди всех вариантов ЛиП он составляет не более 10%. Гистологически характеризуется наличием перифолликулярного инфильтрата с вариabельно выраженным фолликулотропизмом. Клеточный состав представлен CD30+ лимфоцитами среднего и крупного размера [18, 22, 23].

С учетом доброкачественного течения заболевания, склонности к спонтанной регрессии элементов в качестве первоначальной тактики возможно динамическое наблюдение, соблюдение принципов гигиены кожи [20].

Наиболее частыми методами лечения ЛиП являются фототерапия, системная терапия метотрексатом в малых дозах, топические стероиды [24].

Одним из основных методов лечения ЛиП является фототерапия. Наиболее часто применяют узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм [24]. Стандартный подход к терапии, согласно данным канадской исследовательской группы, включает использование фототерапии 3 раза в неделю до полной элиминации всех элементов сыпи (с условием, что у больного не появляются новые высыпания) — в среднем в течение 10–12 недель. В дальнейшем проводится поэтапное снижение частоты процедур до 2 раз в неделю (длительность — 1 месяц), 1 раза в неделю (длительность — 1 месяц), после чего лечение окончательно отменяют [3]. Несмотря на получаемый хороший терапевтический эффект, после отмены лечения часто развиваются рецидивы [24].

Высокую чувствительность элементов на коже при ЛиП к проведению фототерапии подтверждают данные A. De Souza и соавт. [23], которые описали лечение ЛиП с длительностью наблюдения от 1 до 13 лет. У 4 больных был достигнут полный ответ, у 2 — частичный, а у 2 больных ответ на лечение не получен. F. Partarrieu-Mejías и соавт. [25] описали больную, у которой не был получен ответ после перорального приема метотрексата и топических глюкокортикостероидных гормонов, но был достигнут полный ответ на лечение с помощью фототерапии с 0,05 % метоксаленом, сохранявшийся в течение 6 месяцев после отмены терапии.

Метотрексат эффективен в терапии большинства больных ЛиП, однако, согласно рекомендациям международных организаций (EORTC, International Society for Cutaneous Lymphomas, United States Cutaneous Lymphoma Consortium), прием метотрексата ассоциирован с высоким риском развития рецидива заболевания, который может возникнуть у 40 % больных после отмены приема препарата [26].

М. А. Everett и соавт. [27] описали 8 больных ЛиП, принимавших метотрексат в дозах от 2,5 до 15 мг в неделю в течение 6–12 месяцев, дальнейшее наблюдение за этими больными продолжали в течение 4–9 лет. У 4 больных после отмены метотрексата развился рецидив заболевания. E. C. Vonderheid и соавт. [28] представили данные о 45 больных ЛиП, длительно (от 2 до 205 мес., в среднем — 39 мес.) принимавших метотрексат в дозах от 10 до 60 мг в неделю. Ответ на терапию был отмечен после 4 недель терапии, при этом долгосрочный эффект сохранялся у 39 (87 %) больных. После отмены приема метотрексата у 10 больных со-

хранялся полный ответ в течение периода длительностью от 24 до 227 мес. (медиана — 127 мес.).

М. S. Bruijn и соавт. [29] привели описание 28 наблюдений ЛиП, в терапии которых использовали 2 различных подхода, при которых достигался контроль над заболеванием в течение 3–4 недель: 8 больных принимали метотрексат в дозах 15–22,5 мг в неделю с дальнейшим снижением дозы после достижения ремиссии; во второй группе ($n = 18$) терапию начинали с более низких доз метотрексата (7,5–10 мг в неделю), а в дальнейшем титровали дозу до достижения ремиссии. У 2 больных начальная доза метотрексата неизвестна, в настоящее время у обоих больных сохраняется ремиссия на фоне продолжения приема метотрексата 7,5 и 12,5 мг соответственно. В группе больных, принимавших метотрексат в низких дозах, полный ответ был достигнут в 62,5 %, в группе больных, принимавших метотрексат в высоких дозах, — в 44 %. На момент окончания периода наблюдения у 19 из 28 больных сохраняется полный ответ, при этом 10 больных продолжают принимать метотрексат.

В исследовании R. Fernandez-de-Misa и соавт. [30] проанализированы эффекты терапии топическими стероидами у 87 больных ЛиП. У 44 % больных был достигнут полный ответ, у 33 % — частичный ответ. У 23 % больных не получен ответ на терапию. Кроме того, отмечалась высокая частота рецидивов — 71 %. I. Wieser и соавт. [31] также представили результаты терапии ЛиП с применением топических стероидов у 151 больного, однако полученные результаты были значительно хуже — полный ответ был достигнут у 7,9 %, частичный — у 38 % больных.

Микофеноловая кислота, а также ее морфолиноэтиловый эфир — микофенолата мофетил, также успешно применяются в терапии ЛиП. Микофеноловая кислота обладает иммуносупрессивным действием и применяется для лечения дерматозов, в первую очередь буллезного пемфигоида, кожной формы красной волчанки, атопического дерматита [32]. М. AbuHilal и соавт. [33] описали применение микофенолата мофетила (средняя доза препарата 1250 мг/сут) и микофеноловой кислоты (средняя доза препарата 720 мг/сут) у 12 больных ЛиП. У 10 (83 %) больных был достигнут полный ответ на терапию. T. Champagne и соавт. [34] описали 4 случая применения микофеноловой кислоты и 6 случаев применения микофенолата мофетила у больных ЛиП. В результате приема препаратов у всех больных наблюдалась элиминация всех кожных образований, средняя длительность терапии составила от 5 до 6 недель.

Брентуксимаб ведотин представляет собой моноклональное антитело к антигену CD30, конъюгированное с монометилюристатином E. В основе его механизма действия лежит ингибирование полимеризации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточно-

го цикла в фазе G2/M, приводящее к гибели клеток [35, 36]. Брентуксимаб ведотин одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), а также CD30-позитивных случаев грибовидного микоза [36]. С учетом иммуногистохимических особенностей ЛиП — экспрессии антигена CD30 патологическими клетками — возможно использование брентуксимаба ведотина в терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛиП [36].

Л. Г. Горенкова и соавт. [37] представили результаты успешного применения брентуксимаба ведотина у больного с рефрактерным течением ЛиП на фоне фототерапии и перорального приема метотрексата в дозах 25 мг в неделю. После 6 циклов монотерапии брентуксимабом ведотином была достигнута полная регрессия образований, сохраняющаяся в течение 1,5 лет.

Американская исследовательская группа описала результаты лечения 12 больных ЛиП с использованием брентуксимаба ведотина. Препарат вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в течение 30 минут с интервалом между введениями в 21 день. Среднее количество циклов введения — 5 (от 2 до 11). Частота ответа составила 100%, после окончания лечения у 5 больных развился рецидив заболевания. У одного из больных с рецидивом был повторно применен брентуксимаб ведотин (3 дополнительных введения), в результате чего был достигнут частичный ответ, сохранявшийся в течение 23 мес. [38].

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение эффективного лечения ЛиП брентуксимабом ведотином при рефрактерности заболевания к стандартным методам терапии у 6-летнего больного.

Клиническое наблюдение

Больной К., 6 лет. Особенности неонатального анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на 27 неделе (в связи с родовым излитием околоплодных вод), первый триместр беременности протекал с явлениями токсикоза в связи с истмико-цервикальной недостаточностью, с II триместра был наложен акушерский пессарий, роды — путем кесарева сечения (у матери — миопия высокой степени). Масса тела при рождении была 950 г, рост — 23 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. В течение 2 недель проводилась искусственная вентиляция легких, далее находился на назальном постоянном положительном давлении в дыхательных путях, получал дополнительно кислород диффузно в кувезе.

После перенесенной острой респираторной инфекции в возрасте 6 лет на коже стали появляться элементы сыпи в виде воспалительных папул и пустул, которые в течение 1,5–2 мес. самостоятельно

регрессировали с исходом в гиперпигментированные пятна и атрофические рубцы. Дерматолог по месту жительства заподозрил буллезное импетиго, однако проведенная антибактериальная терапия амоксициллином не оказала положительного эффекта. Для уточнения диагноза больному выполнена биопсия кожи в условиях городской детской больницы. При гистологическом исследовании биоптата получено заключение: «нейтрофильный дерматоз Свита». Учитывая отсутствие характерных для нейтрофильного дерматоза Свита жалоб на лихорадку, артралгии, был выполнен пересмотр гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где при гистологическом исследовании визуализировали фрагмент кожи: эпидермис с гиперкератозом и акантозом, в дерме выявлен очагово-диффузный полиморфноклеточный инфильтрат. Клеточный состав инфильтрата был представлен небольшими лимфоидными клетками, плазматическими клетками с примесью гистиоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, среди которых разрозненно были расположены крупные лимфоидные клетки с полиморфными ядрами, крупными ядрышками (рис. 1, 2). Признаков эпидермотропизма не выявлено, в крупных лимфоидных клетках встречались редкие фигуры митозов. При иммуногистохимическом исследовании в разрозненно расположенных среди реактивного микроокружения крупных полиморфных лимфоидных клетках отмечена экспрессия CD30+ (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция) (рис. 3), CD4 (мембранная реакция). Среди мелких лимфоидных клеток реактивного микроокружения преобладают CD+ Т-клетки, присутствовали CD15+ гранулоциты, CD68+ гистиоциты и единичные В-клетки CD20+. Таким образом, морфологическая картина и выявленный иммунофенотип характеризовали субстрат ЛиП, тип А.

Проводили терапию преднизолоном перорально, топическими глюкокортикостероидными гормонами (бетаметазон 0,05%). Однако, несмотря на проводимое лечение, отмечено появление новых элементов сыпи на коже туловища и лица. Больной был направлен в НИИ ДОиГ им. акад. Л. А. Дурнова для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении состояние больного было средней степени тяжести, стабильное. Предъявлял жалобы на появление новых высыпаний, сопровождающихся умеренным зудом. При осмотре на коже лица, туловища, преимущественно конечностей, визуализировались воспалительные папулы округлых очертаний, до 6–8 мм в диаметре, плотноватой консистенции при пальпации, с гладкой поверхностью и точечной зоной некроза белого цвета в центре отдельных элементов. На коже лба, в области межбровья слева, передней грудной стенки справа и правого предплечья

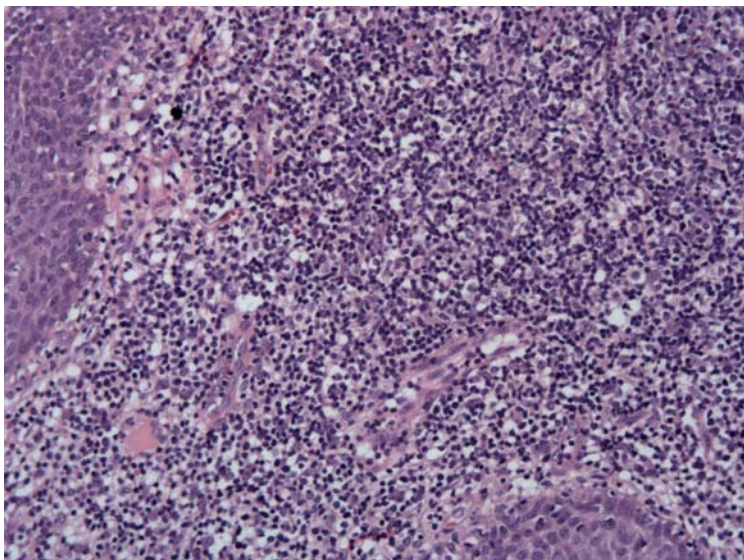


Рисунок 1. В коже во всех отделах дермы полиморфноклеточный инфильтрат, представленный мелкими лимфоидными клетками с примесью зрелых плазматических клеток, гистиоцитов, единичных эозинофильных гранулоцитов, и разрозненно расположенными крупными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Figure 1. In the skin in all parts of the dermis there is a polymorphic cellular infiltrate, represented by small lymphoid cells with an admixture of mature plasma cells, histiocytes, single eosinophilic granulocytes, and scattered large cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100

папулы сливались, формируя бляшки до 1,5×1,5, 1,0×2,8 и 1,0×1,5 см в диаметре (рис. 4). Результаты дерматоскопического исследования представлены на рисунке 5.

Со стороны других органов и систем (периферических лимфатических узлов, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем) при физикальном осмотре патологии не выяв-

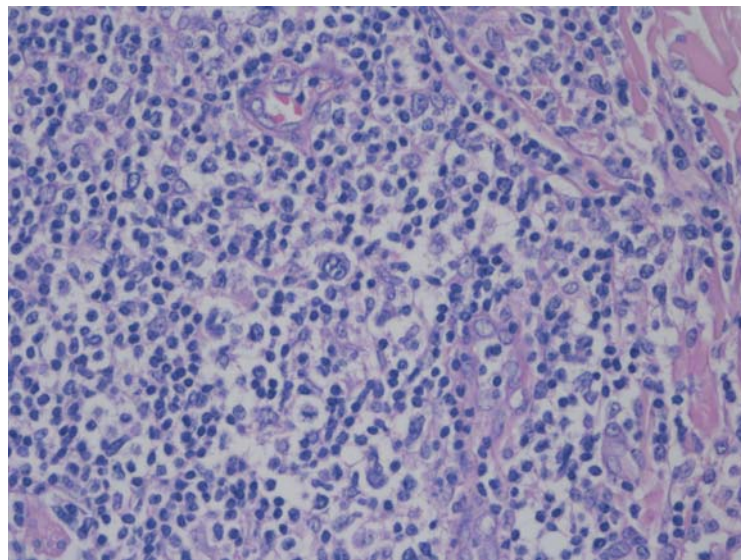


Рисунок 2. Среди полиморфноклеточного инфильтрата в центре — крупная лимфоидная клетка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Figure 2. Among the polymorphic cell infiltrate, in the center, there are large lymphoid cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400

лено. Показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах референсных значений.

В связи с отсутствием положительной динамики в результате перорального приема преднизолона, использования топических глюкокортикостероидных гормонов (бетаметазон 0.05 %), а также с учетом данных иммуногистохимического исследования (экспрессия CD30 клетками опухоли), было принято решение

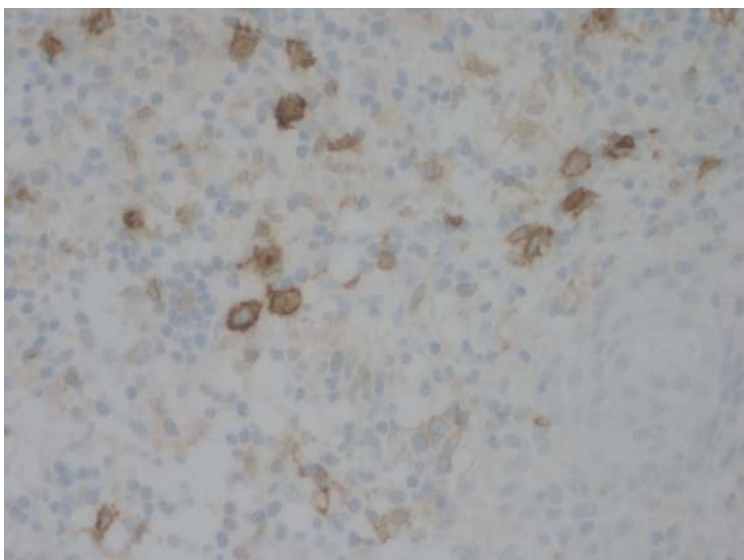


Рисунок 3. Немногочисленные крупные лимфоидные клетки, экспрессирующие CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция). CD30-положительные, также небольшого размера зрелые плазматические клетки, гистиоциты (вытянутой формы клетки, слабая цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод. Ув. 400

Figure 3. A few large lymphoid cells express CD30 (membrane, cytoplasmic, dot-like reaction). Also CD30-positive are small mature plasma cells and histiocytes (elongated cell shape, weak cytoplasmic reaction). Immunoenzyme method. Magnification x400



Рисунок 4. Внешний вид больного К. при обращении в НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова

Figure 4. Appearance of patient K. upon admission in the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

о проведении таргетной терапии брентуксимабом ведотином. Больному выполнены 2 введения брентуксимаба ведотина из расчета 1,8 мг/кг, интервал между введениями составил 21 день. Побочных эффектов не было. В результате терапии получен положительный эффект в виде уменьшения в размерах всех образований (рис. 6).

С учетом полученной положительной динамики больному выполнены еще 2 введения брентуксимаба ведотина в прежнем режиме. Таким образом, суммарно было 4 введения препарата. Получен полный эффект (рис. 7). В течение 8 мес. после завершения терапии у больного сохраняется полный ответ в виде резидуальных проявлений сыпи — единичных гиперпигментированных пятен и атрофических рубцов. Появления новых элементов не отмечается.

Обсуждение

ЛиП — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся появлением папулезной сыпи с тенденцией к саморазрешению в течение 3–12 недель [39]. Среди педиатрической когорты пациентов заболевание встречается редко. Согласно данным J. Miquel и соавт. [40], в литературе описано не более 150 случаев ЛиП у детей.

T. Nijsten и соавт. [41] описали 35 случаев ЛиП у детей. У 31 из 35 детей элементы сыпи регрессировали в течение 1–3 месяцев на фоне проводимой терапии. Основные подходы к лечению включали применение топических глюкокортикостероидных гормонов, фототерапию (в том числе с использованием псоралена), антибактериальную терапию, пероральный прием глюкокортикостероидных гормонов. У 3 из 35 больных отмечалось развитие «второй опухоли» (во всех случаях — неходжкинских лимфом). У 2 из 3 больных отмечалась самостоятельная регрессия опухоли, у 1 больного потребовалось проведение специфического противоопухолевого лечения.

Стандарт лечения ЛиП не разработан: используется как тактика динамического наблюдения, так и проведение топической терапии с использованием глюкокортикостероидных мазей, перорального приема метотрексата, фототерапии. С учетом экспрессии опухолевыми клетками антигена CD30 возможно проведение иммунотерапии препаратом брентуксимабом ведотином. Первый опыт его использования для лечения CD30-позитивных неходжкинских лимфом описан A. Younes и соавт. [42], которые использовали препарат для лечения больных с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина и АККЛ ($n = 44$), у 11 больных был получен полный ответ на терапию, у 6 — частичный. Основными побочными эффектами были тошнота, диарея, лихорадка, нейтропения, периферическая нейропатия. В терапии ЛиП брентуксимаб ведотин применяется с 2015 г. M. Duvic



Рисунок 5. Дерматоскопическое исследование папулы в области левой брови: в центре точечная зона некроза, окруженная гомогенной розовой зоной по периферии

Figure 5. Dermoscopic examination of the papule in the area of the left eyebrow: a pinpoint zone of necrosis in the center, surrounded by a homogeneous pink zone along the periphery

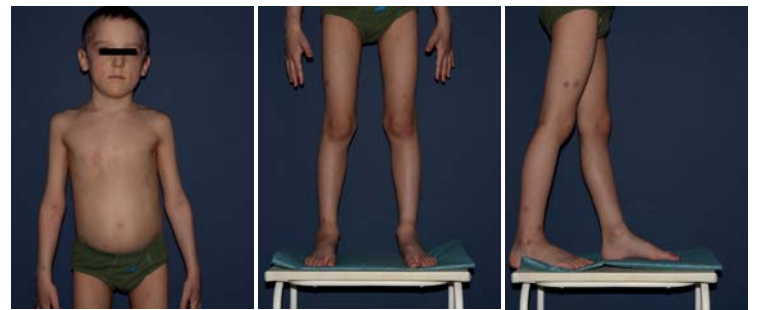


Рисунок 6. Внешний вид больного после двух введений брентуксимаба ведотина

Figure 6. Appearance of the patient after 2 injections of brentuximab vedotin



Рисунок 7. Внешний вид больного после 4 введений брентуксимаба ведотина

Figure 7. Appearance of the patient after 4 injections of brentuximab vedotin

и соавт. [43] впервые описали его использование в рамках исследовательской работы, посвященной лечению CD30+ Т-клеточных лимфом. Средний возраст больных составил 59,5 года. Помимо больных ЛиП ($n = 9$), в когорте больных также были больные с одновременным развитием ЛиП и грибовидного микоза ($n = 7$), ЛиП и первичной кожной АККЛ ($n = 1$). Ответ на терапию был получен в 100% случаев, при этом полный ответ наблюдался у 5 из 9 больных ЛиП (у 4 — частичный ответ), у 6 из 7 больных с одновременным развитием ЛиП и грибовидного микоза (у 1 — ча-

стичный ответ), у единственного больного ЛиП и первичной кожной АККЛ был получен полный ответ на терапию. Период от начала терапии до появления клинического эффекта составил в среднем 3 недели. Средняя длительность ответа на терапию — 26 недель (от 6 до 44 недель) [43].

С учетом редкой встречаемости ЛиП в педиатрической популяции, небольшого количества работ, посвященных терапии ЛиП у детей, а также отсутствия данных об эффективности лечения рефрактерных форм ЛиП у детей с применением брентуксимаба ведотина данное клиническое наблюдение представляет интерес. Выбор терапии брентуксимабом ведотина был продиктован его большей эффективностью по сравнению с использованием метотрексата и фототерапии, а также множественным характером по-

ражения (патологические элементы локализовались на коже лица, туловища, конечностей). Вероятность ответа на терапию метотрексатом при рецидиве ЛиП составляет 57–88%, на фототерапию — 56%, в то время как терапевтический ответ на брентуксимаб ведотин отмечен у 100% больных [36]. Еще одним аргументом в пользу применения брентуксимаба ведотина стала его хорошая переносимость у детей [44]. Применение брентуксимаба ведотина у больного детского возраста с прогрессией ЛиП на фоне стандартных методов терапии позволило достичь полного ответа, который продолжается в течение 8 месяцев. Это позволяет считать применение брентуксимаба ведотина возможным для лечения ЛиП, рефрактерного к терапии топическими и системными глюкокортикоидными.

Литература

1. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968; 97(1): 23–30. DOI: 10.1001/archderm.97.1.23.
2. Willemze R., Meyer C.J., Van Vloten W.A., Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(2): 131–44. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00331.x.
3. Martinez-Cabriales S.A., Walsh S., Sade S., Shear N.H. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(1): 59–73. DOI: 10.1111/jdv.15931.
4. Schiemann W.P., Pfeifer W.M., Levi E., et al. A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous Tcell lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 2854–61.
5. Haro R., Juarez A., Diaz J.L., et al. Regional lymphomatoid papulosis of the breast restricted to an area of prior radiotherapy. *Cutis.* 2016; 97: E15–9.
6. Matoula T., Nikolaou V., Marinos L., et al. Lymphomatoid papulosis type D in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2016; 22: 1630–1.
7. Park J.H., Lee J., Lee J.H., et al. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology.* 2012; 225: 259–63.
8. Outlaw W., Fleischer A., Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 965–6.
9. Leo A.M., Ermolovich T. Lymphomatoid papulosis while on efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 540–1.
10. Garcia-Martinez P., Sitjas D., Llistosella E., et al. Imatinib treatment of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(7): 855–7. DOI: 10.2340/00015555-2669.
11. Mori M., Manuelli C., Pimpinelli N., et al. CD30-CD30 ligand interaction in primary cutaneous CD30(+) T-cell lymphomas: A clue to the pathophysiology of clinical regression. *Blood.* 1999; 94(9): 3077–83.
12. Toumi A., Fazal S., Litaïem N. Lymphomatoid Papulosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Uchiyama A., Motegi S., Ishikawa O. Angioinvasive lymphomatoid papulosis (type E): a first Japanese case. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 507–8.
14. Nowicka D., Mertowska P., Mertowski S., et al. Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies for Lymphomatoid Papulosis with Particular Emphasis on the Role of the Immune System. *Cells.* 2022; 11: 3697. DOI: 10.3390/cells11223697.
15. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 59–67.

References

1. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968; 97(1): 23–30. DOI: 10.1001/archderm.97.1.23.
2. Willemze R., Meyer C.J., Van Vloten W.A., Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(2): 131–44. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00331.x.
3. Martinez-Cabriales S.A., Walsh S., Sade S., Shear N.H. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(1): 59–73. DOI: 10.1111/jdv.15931.
4. Schiemann W.P., Pfeifer W.M., Levi E., et al. A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous Tcell lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 2854–61.
5. Haro R., Juarez A., Diaz J.L., et al. Regional lymphomatoid papulosis of the breast restricted to an area of prior radiotherapy. *Cutis.* 2016; 97: E15–9.
6. Matoula T., Nikolaou V., Marinos L., et al. Lymphomatoid papulosis type D in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2016; 22: 1630–1.
7. Park J.H., Lee J., Lee J.H., et al. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology.* 2012; 225: 259–63.
8. Outlaw W., Fleischer A., Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 965–6.
9. Leo A.M., Ermolovich T. Lymphomatoid papulosis while on efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 540–1.
10. Garcia-Martinez P., Sitjas D., Llistosella E., et al. Imatinib treatment of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(7): 855–7. DOI: 10.2340/00015555-2669.
11. Mori M., Manuelli C., Pimpinelli N., et al. CD30-CD30 ligand interaction in primary cutaneous CD30(+) T-cell lymphomas: A clue to the pathophysiology of clinical regression. *Blood.* 1999; 94(9): 3077–83.
12. Toumi A., Fazal S., Litaïem N. Lymphomatoid Papulosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Uchiyama A., Motegi S., Ishikawa O. Angioinvasive lymphomatoid papulosis (type E): a first Japanese case. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 507–8.
14. Nowicka D., Mertowska P., Mertowski S., et al. Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies for Lymphomatoid Papulosis with Particular Emphasis on the Role of the Immune System. *Cells.* 2022; 11: 3697. DOI: 10.3390/cells11223697.
15. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 59–67.

16. 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.
17. Wagner G., Rose C., Klapper W., Sachse M.M. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(3): 199–205. DOI: 10.1111/ddg.14041.
18. Kempf W., Kerl K., Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018; 37(1): 24–9. DOI: 10.12788/j.sder.2018.001.
19. Mani V., George R., Vijayakumar K., Nair S. Type D lymphomatoid papulosis simulating aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016; 59(1): 81–3. DOI: 10.4103/0377-4929.174823.
20. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Бельшева Т.С. Клинические и иммуноморфологические особенности лимфоматоидного папулеза типа Е (обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2020; 13(4): 389–94. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-389-394.
21. Karai L.J., Kadin M.E., Hsi E.D., et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(8): 1173–81. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318282d01e.
22. Pomsoong C., Suchonwanit P., Chanprapaph K., et al. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta and Lymphomatoid Papulosis Type F: A Case Report of Two Entities in One Patient. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022; 15: 1759–65. DOI: 10.2147/CCID.S379577.
23. De Souza A., Camilleri M.J., Wada D.A., et al. Clinical histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 993–1000.
24. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95: 3653–61.
25. Partarrieu-Mejías F., García-Legaz-Martínez M., Martínez-Domenech Á., et al. Methotrexate-resistant acral lymphomatoid papulosis with complete remission after psoralen-ultraviolet A therapy. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13782. DOI: 10.1111/dth.13782.
26. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 4024–35.
27. Everett M.A. Treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1984; 111(5): 631.
28. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 470–81.
29. Bruijn M.S., Horváth B., van Voorst Vader P.C., et al. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2015; 173(5): 1319–22. DOI: 10.1111/bjd.13920.
30. Fernández-de-Misa R., Hernández-Machín B., Servitje O., et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(2): 137–43. DOI: 10.1111/ced.13256.
31. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 59–67.
32. Strathie Page S.J., Tait C.P. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015; 56(1): 77–83. DOI: 10.1111/ajd.12259.
16. 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.
17. Wagner G., Rose C., Klapper W., Sachse M.M. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(3): 199–205. DOI: 10.1111/ddg.14041.
18. Kempf W., Kerl K., Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018; 37(1): 24–9. DOI: 10.12788/j.sder.2018.001.
19. Mani V., George R., Vijayakumar K., Nair S. Type D lymphomatoid papulosis simulating aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016; 59(1): 81–3. DOI: 10.4103/0377-4929.174823.
20. Valiev T.T., Kovrigina A.M., Belysheva T.S. Clinical and Immunomorphological Characteristics of Lymphomatoid Papulosis Type E (Literature Review and Case Report). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2020; 13(4): 389–94. (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-389-394.
21. Karai L.J., Kadin M.E., Hsi E.D., et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(8): 1173–81. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318282d01e.
22. Pomsoong C., Suchonwanit P., Chanprapaph K., et al. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta and Lymphomatoid Papulosis Type F: A Case Report of Two Entities in One Patient. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022; 15: 1759–65. DOI: 10.2147/CCID.S379577.
23. De Souza A., Camilleri M.J., Wada D.A., et al. Clinical histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 993–1000.
24. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95: 3653–61.
25. Partarrieu-Mejías F., García-Legaz-Martínez M., Martínez-Domenech Á., et al. Methotrexate-resistant acral lymphomatoid papulosis with complete remission after psoralen-ultraviolet A therapy. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13782. DOI: 10.1111/dth.13782.
26. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 4024–35.
27. Everett M.A. Treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1984; 111(5): 631.
28. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 470–81.
29. Bruijn M.S., Horváth B., van Voorst Vader P.C., et al. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2015; 173(5): 1319–22. DOI: 10.1111/bjd.13920.
30. Fernández-de-Misa R., Hernández-Machín B., Servitje O., et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(2): 137–43. DOI: 10.1111/ced.13256.
31. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 59–67.
32. Strathie Page S.J., Tait C.P. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015; 56(1): 77–83. DOI: 10.1111/ajd.12259.

33. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Associated Hematolymphoid Malignancies in Patients With Lymphomatoid Papulosis: A Canadian Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6): 507–12. DOI: 10.1177/1203475417716366.
34. Champagne T., Walsh S. Mycophenolic acid for lymphomatoid papulosis. *J Cutan Med Surg.* 2013; 17(5): 332–4. DOI: 10.2310/7750.2013.12111.
35. van de Donk N.W., Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *MAbs.* 2012; 4(4): 458–65. DOI: 10.4161/mabs.20230.
36. Lewis D.J., Talpur R., Huen A.O., et al. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1; 153(12): 1302–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3593.
37. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95(2): 42–9. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49.
38. Torres-Navarro I., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Botella-Estrada R. Successful treatment with imatinib of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative hypereosinophilic syndrome with PDGFRA rearrangement. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(4): 378–80. DOI: 10.1111/ddg.14064.
39. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005; 105(10): 3768–85.
40. Miquel J., Fraitag S., Hamel-Teillac D., et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5): 1138–46. DOI: 10.1111/bjd.13061.
41. Nijsten T., Curiel-Lewandrowski C., Kadin M.E. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004; 140(3): 306–12. DOI: 10.1001/archderm.140.3.306.
42. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P., et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1812–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1002965.
43. Duvic M., Tetzlaff M.T., Gangar P., et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3759–65. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3787.
44. Mascolo A., Scavone C., Bertini M., et al. Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 621.
33. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Associated Hematolymphoid Malignancies in Patients With Lymphomatoid Papulosis: A Canadian Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6): 507–12. DOI: 10.1177/1203475417716366.
34. Champagne T., Walsh S. Mycophenolic acid for lymphomatoid papulosis. *J Cutan Med Surg.* 2013; 17(5): 332–4. DOI: 10.2310/7750.2013.12111.
35. van de Donk N.W., Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *MAbs.* 2012; 4(4): 458–65. DOI: 10.4161/mabs.20230.
36. Lewis D.J., Talpur R., Huen A.O., et al. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1; 153(12): 1302–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3593.
37. Gorenkova L. G., Kravchenko S. K., Belousova I. E. Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019; 95(2): 42–9. (In Russian) DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49.
38. Torres-Navarro I., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Botella-Estrada R. Successful treatment with imatinib of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative hypereosinophilic syndrome with PDGFRA rearrangement. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(4): 378–80. DOI: 10.1111/ddg.14064.
39. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005; 105(10): 3768–85.
40. Miquel J., Fraitag S., Hamel-Teillac D., et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5): 1138–46. DOI: 10.1111/bjd.13061.
41. Nijsten T., Curiel-Lewandrowski C., Kadin M.E. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004; 140(3): 306–12. DOI: 10.1001/archderm.140.3.306.
42. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P., et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1812–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1002965.
43. Duvic M., Tetzlaff M.T., Gangar P., et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3759–65. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3787.
44. Mascolo A., Scavone C., Bertini M., et al. Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 621.

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>

Information about the authors

Anastasiya S. Volkova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) № 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
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) № 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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>

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

Белышева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klinderma@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Tatyana S. Belysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Advisory Division of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: klinderma@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

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/0000-0001-6131-178>

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,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.11.2023
Принята к печати: 20.12.2023

*** Corresponding author**

Received 15 Nov 2023
Accepted 20 Dec 2023



ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Гематология Трансфузиология

И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

Аккредитация

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

Контакты

Подробная информация и расписание на сайтах www.blood.ru (раздел «Образование/дополнительное образование») и edu.rosminzdrav.ru.
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: dpo@blood.ru



Коллективом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в апреле 2024 года выпущена серия книг по диагностике и лечению гематологических заболеваний:

Книги представляют собой логическое продолжение изданных ранее сборников, известных специалистам как «серая книга».

Издания в полной мере отражают собственный многолетний опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и те подходы, которые лежат в основе выдающихся успехов в области лечения гематологических заболеваний. В изданиях отражены не только рутинные и апробированные протоколы, но и новые наработки, инновационные подходы в гематологии.

Книги будут представлены в рамках объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России и бесплатно распространяться среди его участников.

Книги предназначены для гематологов, онкологов и врачей других специальностей, работающих с пациентами с заболеваниями системы крови, а также могут быть полезными для ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ
И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СИСТЕМЫ КРОВИ
И ПРИЛОЖЕНИЕ (В СХЕМАХ);**

**БЕРЕМЕННОСТЬ
И ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ.
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;**

**ДИАГНОСТИКА
ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ.
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;**

**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ
РУКОВОДСТВО;**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;**

**СПРАВОЧНИК
ПО ГЕМАТОЛОГИИ
И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
(В ТАБЛИЦАХ).**

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ
И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СИСТЕМЫ
КРОВИ**

Под редакцией
Е.Н. Паровичниковой

ТОМ 1

ТОМ 2

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ
И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СИСТЕМЫ
КРОВИ**

ПРИЛОЖЕНИЕ

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
АЛЛОГЕННЫХ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

**СПРАВОЧНИК
ПО ГЕМАТОЛОГИИ
И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
(В ТАБЛИЦАХ)**

Под ред. Е.Н. Паровичниковой
2-е издание. 2024 г.

