

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

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

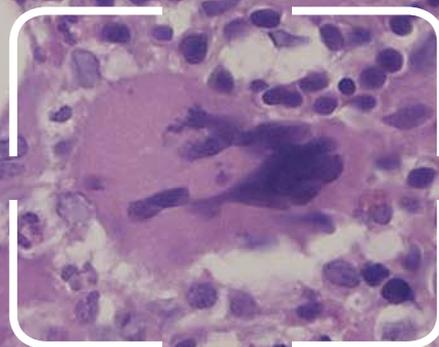
69.2.2024

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA | TRANSFUSIOLOGIYA)

ГИГАНТСКИЙ МЕГАКАРИОЦИТ С АТИПИЧНЫМ
ГИПЕРСЕГМЕНТИРОВАННЫМ ЯДРОМ,
ШИРОКОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ ЦИТОПЛАЗМОЙ.

Окраска гематоксилином и эозином, ув х400

к статье «Профилактика ишемического инсульта у больных
миелопролиферативными новообразованиями» Кузнецова П.И. и соавт.
Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2): 190–199



ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИТРОМБИНА III, ПРОТЕИНА C, ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ II, VII И X



В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПРОВОДЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:



В лаборатории контроля гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Москва (коагулологические исследования):

- Исследование активности антитромбина III
- Исследование активности протеина C
- Исследование активности фактора свертывания крови II (фактора II)
- Исследование активности фактора свертывания крови VII (фактора VII)
- Исследование активности фактора свертывания крови X (фактора X)



В лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва (молекулярно-генетические исследования):

- Исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена PROC
- Исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена SERPINC1



ДЛЯ УЧАСТИЯ В ПРОГРАММЕ ВРАЧУ НЕОБХОДИМО:

1. Связаться с Координатором Программы по номеру горячей линии **8 (800) 100-28-73** по будням с 04:00 до 18:00 по Московскому времени
2. Зарегистрироваться в Программе и получить сопроводительные документы по электронной почте
3. Проинформировать Пациента с подозрением на врожденную недостаточность антитромбина III, протеина C, дефицита факторов свертывания II, VII, X о Программе, получить подписанную форму Согласия на обработку персональных данных и передачу биологического материала. Заполнить необходимые документы, полученные от Координатора
4. Направить Координатору на электронную почту **gemo@aston-health.com** отсканированную форму
Согласия на обработку персональных данных и передачу биологического материала
5. Сообщить Координатору тип биоматериала; согласовать дату забора образцов и дату и время приезда курьера
6. Осуществить забор образцов биоматериала и подготовить их для передачи курьеру, или направить пациента в медицинский офис сети «Инвитро», оформив заявку на горячей линии.
7. Заполнить документы, полученные от Координатора, и передать курьеру вместе с биоматериалом для транспортировки
8. Результат анализа будет направлен врачу по электронной почте после выполнения исследования



По всем вопросам участия в программе можно обращаться в координационный центр программы по номеру горячей линии **8 (800) 100-28-73** по будням с 04:00 до 18:00 по Московскому времени.



Отсканируйте QR-код, чтобы ознакомиться со всеми Программами поддержки пациентов от ООО «Такеда Фармасьютикалс»



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

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

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

Периодичность издания: 4 номера в год
Префикс DOI: 10.35754

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм
Тираж 1000 экз.
Выход в свет: 13.08.2024

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. №2, 133–268

© 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 паранеопластических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая 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 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Хельман Ричард, преподаватель клинической медицины в больнице Лоренс Мемориал (Нью-Йорк, США)

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

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

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

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

IF (RISC) = 1,481

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

FOUNDERS

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

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

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

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

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

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

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 13.08.2024

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,
bldng 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.2, 133–268

© 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. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of 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. Garmeva, 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. Julhakyany, 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. Tsaury, 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

- 140–152 Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р.
Результаты лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» в рамках моноцентрового клинического исследования
- 153–162 Ламзин И.М., Брыляева Е.В., Хапман М.Э., Горячая М.Н.
Влияние частоты проведения донорского плазмафереза на ионный и белковый состав крови донора
- 164–177 Данилова И.Н., Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Шерстнев Ф.С., Попцов А.Л., Кривокорытова Т.В.
Показатели обмена железа у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы крови
- 178–188 Колосков А.В., Ильин А.Б., Столица А.А., Чернова Е.В., Беляева Е.Л., Каралевич С.А., Токарева И.П., Савельева С.Н., Филиппова О.И.
Характеристика гемостатической системы «Р-селектин — фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» во время родов у женщин с физиологически протекающей беременностью

Обзоры

- 190–199 Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Раскуражев А.А., Танашян М.М.
Профилактика ишемического инсульта у больных миелопролиферативными новообразованиями
- 200–216 Зорникова К.В., Иванова Н.О., Алешина О.А., Шитиков С.А., Давыдова В.Д., Боголюбова А.В.
Особенности Т-клеточного иммунного ответа у онкогематологических больных после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и вакцинации
- 217–225 Флоринский Д.Б., Жарков П.А.
Тромбозы у больных наследственными коагулопатиями
- 226–235 Крылов В.В., Железнов А.А., Зоренко В.Ю., Ким А.Ю.
Радиосиноэктомия при гемофилических артропатиях. Анализ возможностей и перспектив

Original articles

- Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R.
Treatment results of lymphoblastic lymphomas from progenitor cells according to ALL IC-BFM 2002/2009 protocols: monocenter clinical trial
- Lamzin I.M., Brylyayeva E.V., Khapman M.E., Goryachaya M.N.
The influence of the frequency of donor plasmapheresis on the concentration of ions and proteins in the blood of donors
- Danilova I.N., Kovtunova M.E., Nazarova E.L., Sukhorukova E.E., Sherstnev Ph.S., Poptsov A.L., Krivokorytova T.V.
Indicators of iron metabolism in regular donors of blood platelets and plasma
- Koloskov A.V., Ilyin A.B., Stolitsa A.A., Chernova E.V., Belyaeva E.L., Karalevich S.A., Tokareva I.P., Saveleva S.N., Philippova O.I.
Characteristics of the hemostatic system “P-selectin — von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13” during childbirth

Reviews

- Kuznetsova P.I., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M.
Prevention of ischemic stroke in patients with myeloproliferative neoplasms
- Zornikova K.V., Ivanova N.O., Aleshina O.A., Sheetikov S.A., Davydova V.D., Bogolyubova A.V.
Features of the t-cell immune response in patients with hematological diseases after SARS-CoV-2 infection and vaccination
- Florinskiy D.B., Zharkov P.A.
Thrombosis in patients with inherited coagulation factor disorders
- Krylov V.V., Zheleznov A.A., Zorenko V.Yu., Kim A.Yu.
Radiosynovectomy for hemophilic arthropathies. Analysis of opportunities and prospects

Клинические наблюдения

236–246

Горячева С.В., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Матинян Н.В.,
Кашанина А.Л., Смирнова Д.С.**Успешное лечение острого промиелоцитарного лейкоза, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, дифференцировочным синдромом и массивным внутрочерепным кровоизлиянием у ребенка**

247–259

Савчук Е.А., Мельниченко С.А., Куртаджиева А.В.,
Савчук Е.О., Максимова П.Е., Зяблицкая Е.Ю.**Тромбофилия как причина развития ишемического инсульта в молодом возрасте. Особенности клинических проявлений и диагностика**

260–268

Попов Д.Ю., Киселев Н.С., Столяр А.Г.

Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии единственной функционирующей почки у больного эссенциальной тромбоцитемией*Case Reports*Goryacheva S.V., Batmanova N.A., Valiev T.T., Matinyan N.V.,
Kashanina A.L., Smirnova D.S.**Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with initial hyperleukocytosis, differentiated syndrome and massive intracranial hemorrhage in a child**Savchuk E.A., Melnichenko S.A., Kurtadzhieva A.V.,
Savchuk E.O., Maksimova P.E., Zyablitskaya E.Yu.**Thrombophilia as a reason for the development of ischemic stroke at young age. Features of the clinic and diagnosis**

Popov D.Yu., Kiselev N.S., Stolyar A.G.

Endovascular correction of renal artery stenosis of the solitary functioning kidney in a patient with essential thrombocythemia

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ПО ПРОТОКОЛАМ «ALL IC-BFM 2002/2009» В РАМКАХ МОНОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Павлова Т.Ю.*, Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Программы терапии острого лимфобластного лейкоза, разработанные группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), используют для лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ), они являются одним из наиболее эффективных методов лечения.

Цель: оценить результаты лечения ЛБЛ у детей по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» в рамках клинического исследования одного центра.

Материалы и методы. С 2002 по 2022 г. в ретроспективно-проспективное исследование включено 70 больных в возрасте от 2 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ЛБЛ, медиана возраста составила 9,4 года, из них 43 больных мужского пола и 27 — женского. ЛБЛ из Т-клеток-предшественниц (Т-ЛБЛ) диагностирована у 61 (87%) больного, В-ЛБЛ — у 9 (13%). В группу среднего риска вошли 59 (84,3%) больных, высокого риска — 11 (15,7%). Не было больных, соответствовавших критериям для группы стандартного риска.

Результаты. Десятилетняя общая выживаемость (ОВ) в группе больных, получивших лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009», составила $95,4 \pm 2,6\%$; 10-летняя безрецидивная выживаемость — $91,9 \pm 4,9\%$; 10-летняя бессобытийная выживаемость — $86,7 \pm 5,6\%$. При анализе показателей выживаемости в зависимости от прогностической группы риска оказалось, что 10-летняя ОВ для больных группы среднего риска составила $96,6 \pm 2,6\%$, а для больных группы высокого риска — $90,9 \pm 8,7\%$.

Выводы. Результаты подтверждают высокую эффективность протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» в лечении ЛБЛ.

Ключевые слова: лимфобластные лимфомы, дети, подростки, терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Результаты лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» в рамках моноцентрового клинического исследования. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):140–152. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-140-152>

TREATMENT RESULTS OF LYMPHOBLASTIC LYMPHOMAS FROM PROGENITOR CELLS ACCORDING TO ALL IC-BFM 2002/2009 PROTOCOLS: MONOCENTER CLINICAL TRIAL

Pavlova T.Yu.*, Valiev T.T., Varfolomeeva S.R.

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Abstract

Introduction. The acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy programs developed by the BFM group (Berlin-Frankfurt-Munster) are used to treat lymphoblastic lymphomas from precursor cells (LBL) and are the most effective treatment methods in the world.

Aim. To assess the treatment results of LBL in children according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols in a clinical trial of a single center.

Materials and methods. From 2002 to 2022 a retrospective and prospective study included 70 patients aged 2 to 17 years with newly diagnosed LBL, with a median age of 9.4 years. There were 1.5 times more male patients than female (43:27). LBL from T-cells progenitor (T-LBL) was diagnosed in 61 patients (87%), and LBL from B-cells progenitor (B-LBL) — in 9 (13%). 59 (84.3%) patients were included in the intermediate risk (IR) group and 11 (15.7%) patients — in high-risk (HR) group. There were no patients in the study cohort who met the criteria of the standard risk group (SR).

Results. The 10-year OS in the group of patients treated according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols was $95.4 \pm 2.6\%$; the 10-year RFS — $91.9 \pm 4.9\%$; the 10-year EFS — $86.7 \pm 5.6\%$. When analyzing survival rates depending on the prognostic risk group, the 10-year OS for patients of the intermediate risk group was $96.6 \pm 2.6\%$, and for patients of the high-risk group — $90.9 \pm 8.7\%$.

Conclusions. The obtained results confirm the high effectiveness of the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols in the treatment of LBL.

Keywords: lymphoblastic lymphomas, children, adolescents, therapy

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Treatment results of lymphoblastic lymphomas from progenitor cells according to ALL IC-BFM 2002/2009 protocols: monocenter clinical trial. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):140–152 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-140-152>

Введение

По мере расширения представлений о клинических, иммунологических и молекулярно-биологических особенностях лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ) стало понятно, что описанный в 1916 г. С. Sternberg «медиастинальный лейкосаркоматоз» был ни чем иным, как ЛБЛ [1]. Лишь спустя десятилетия, в 1975 г., М. Vargas и R. Lukes [2] ввели термин «лимфобластная лимфома» из-за морфологического сходства опухолевого субстрата с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ЛБЛ являются вторым по распространенности вариантом неходжкинских лимфом

(НХЛ) у детей и подростков, на долю которой приходится 25–35% всех случаев НХЛ. В 80–85% случаев — это лимфомы Т-лимфобластного происхождения (Т-ЛБЛ), в 15–20% — В-лимфобластного (В-ЛБЛ); бифенотипические ЛБЛ встречаются очень редко [3, 4].

С использованием современных программ терапии безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) детей и подростков с ЛБЛ превышает 80% [5, 6]. Однако показатели ОВ больных с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛБЛ остаются невысокими — менее 10% [7].

Несмотря на имеющиеся данные о цитогенетических и молекулярно-биологических различиях между ОЛЛ и ЛБЛ из клеток-предшественниц, эти заболевания морфо-иммунологически представляют собой однородную опухоль, а основным дифференциально-диагностическим критерием является степень вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс [8]. При обнаружении в костном мозге более 25% бластных клеток устанавливают диагноз ОЛЛ, а менее 25% — ЛБЛ [8]. Для определения распространенности опухолевого процесса используют систему стадирования по S. V. Murphy [9]. В 2015 г. была введена пересмотренная система классификации — международная педиатрическая система стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLSS), которая позволяет более точно оценить экстракраниальную диссеминацию при помощи передовых методов диагностики и визуализации, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (КТ) и определением минимальной диссеминированной болезни (МДБ) при инициальном поражении костного мозга [9].

На сегодняшний день стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического варианта считаются протоколы лечения ОЛЛ с включением методов визуализации для оценки размеров и метаболических характеристик опухоли. Учитывая большую распространенность ЛБЛ из Т-клеточных предшественников по сравнению с В-клеточными (80% против 20%), в последние годы опубликовано значительное количество работ, в которых были проанализированы иммунофенотипические характеристики и профили экспрессии генов при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. Показано, что Т-ЛБЛ возникает из лимфоидных клеток более поздних этапов дифференцировки (чаще кортикальных тимоцитов), что объясняет высокую частоту поражения средостения при Т-ЛБЛ. Большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также наблюдаются и у больных Т-ЛБЛ [10, 11], но выделены и специфические молекулярно-биологические особенности, подтверждающие, что Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ — это молекулярно-биологически различные заболевания. При Т-ЛБЛ наблюдается гиперэкспрессия *SIP1* и *ICAM1* по сравнению с Т-ОЛЛ. Данная особенность предопределяет отсутствие тотальной бластной метаплазии костного мозга при Т-ЛБЛ [12].

Частота встречаемости В-ЛБЛ существенно меньше, чем Т-ЛБЛ, что ограничивает проведение исследований, позволяющих выявить молекулярно-биологические различия В-ЛБЛ и В-ОЛЛ. Исследование J. A. Meyer и соавт. [13], проведенное в 2017 г., в настоящее время является наиболее крупным, несмотря на то что включает данные всего о 23 больных В-ЛБЛ. В рамках данной работы выполнен молекулярно-генетический анализ опухолевых образцов больных В-ЛБЛ, включенных в педиатри-

ческие исследовательские протоколы «COG A5971» и «AALL0932». Авторы применили технологию молекулярно-инверсионных зондов для оценки изменений числа копий генов. Делеции *CDKN2A/B* наблюдались в 26% случаев В-ЛБЛ и в 20% случаев В-ОЛЛ. Частота делеций генов *IKZF1* и *PAX5*, связанных В-клеточным лимфопозом, была практически одинаковой. Однако делеции *ETV6* и *EBF1* встречались реже при В-ЛБЛ, в отличие от В-ОЛЛ. Несмотря на гиперплоидный кариотип, обнаруженный в 48% образцов В-ЛБЛ, ни в одном случае не выявлены тройные трисомии хромосом 4, 10 и 17, характерные для В-ОЛЛ. Кроме того, делеции ламбда-цепей иммуноглобулинов (маркер нормальной перестройки легких цепей) присутствовали в 22% случаев В-ЛБЛ и только в 1% образцов В-ОЛЛ, что косвенно позволяет объяснить опухолевую трансформацию В-клеток при В-ЛБЛ на более зрелых этапах В-клеточного лимфопоза [13].

Перестройки с участием гена *KMT2A* (ранее *MLL*) не были идентифицированы при В-ЛБЛ, в отличие от В-ОЛЛ. Учитывая, что данная мутация сопряжена с гиперлейкоцитозом, она не встречается при ЛБЛ. *BCR-ABL1* подобный фенотип, обнаруженный у 10% детей с В-ОЛЛ и 30% взрослых, не был описан при В-ЛБЛ [14]. В исследовании V. Knez и соавт. [15] кариотип опухолевых клеток при ЛБЛ определяли с помощью стандартного цитогенетического анализа. Панель для всех ЛБЛ включала следующие мутации: *t(9;22)(q34.1; q11.2)/BCR-ABL1*, *t(v;11q23.3)/KMT2A(MLL)*, *t(12;21)(p13.2; q22.1)/ETV6-RUNX1*, *t(1;19)(q23; p13.3)/TCF5-PBX1* и исследование гипердиплоидии. Анализ был проведен с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* и/или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Выявленные аберрации у 15 больных В-ЛБЛ включали: *KMT2A*-перестройки ($n = 4$), транслокацию *IgH-MYC* ($n = 1$), слияния *ETV6-RUNX1* ($n = 2$), внутривитриосомную амплификацию хромосомы 21 (*iAMP21*) ($n = 1$) и слияние *CCND5-ETV6* ($n = 1$). Кроме того, кариотипирование показало увеличение 21-й хромосомы у одного больного и (субклональный) гипердиплоидный кариотип у 6 больных [15].

Еще одной особенностью ОЛЛ является его частое возникновение у детей с синдромом Дауна, тогда как случаев развития В-ЛБЛ у детей с синдромом Дауна не описано. Краткие сведения о цитогенетических характеристиках В-ОЛЛ и В-ЛБЛ представлены в таблице 1 [13, 15].

Ранние исследования показали, что применение интенсивных «блоковых» режимов химиотерапии, используемых для агрессивных вариантов зрелоклеточных НХЛ, без интратекальной терапии для профилактики поражения центральной нервной системы и поддерживающей терапии оказались неэффективными в терапии ЛБЛ. С середины 70-х гг. XX века для терапии ЛБЛ у детей и подростков использу-

Таблица 1. Цитогенетические и молекулярно-биологические особенности В-ОЛЛ и В-ЛБЛ [13, 15]
Table 1. Cytogenetic and molecular biological features of B-ALL and B-LBL [13, 15]

Генетические характеристики <i>Genetic characteristics</i>	В-ОЛЛ <i>B-ALL</i>	В-ЛБЛ <i>B-LBL</i>
Гипердиплоидия <i>Hyperdiploidy</i>	++	+
Транслокации гена BCR-ABL1 <i>Translocations of the BCR-ABL1 gene</i>	+	-
Перестройки с участием гена KMT2A <i>Rearrangements involving the gene KMT2A</i>	+	-
Делеции CDKN2A/B <i>CDKN2A/B deletions</i>	+	+
Делеции IKZF1 и PAX5 <i>IKZF1 and PAX5 deletions</i>	+	+
Делеции ETV6 и EBF1 <i>ETV6 and EBF1 deletions</i>	++	-
Делеции лямбда-цепей иммуноглобулинов (маркер нормальной перестройки легких цепей) <i>Deletions of lambda chains of immunoglobulins (a marker of normal light-chains rearrangements)</i>	-	+
Синдром Дауна <i>Down Syndrome</i>	+	-

Примечания: ++ часто встречается, + встречается, — не встречается.

Notes: ++ very common, + common, — not common.

ются ОЛЛ-подобные программы химиотерапии [16–21]. В настоящее время основными лекарственными препаратами являются: глюкокортикостероиды (дексаметазон и преднизолон), антрациклиновые антибиотики (даунорубин, доксорубин), антимаболиты (метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин), L-аспарагиназа или РЕГ-аспарагиназа, эпиподофилоксисины (этопозид), винка-алкалоиды (винкристин), алкилирующие средства (циклофосфамид) с обязательным использованием интратекальной терапии (метотрексат, преднизолон, цитарабин). Комбинация используемых препаратов для интратекальной терапии различается в зависимости от группы риска. Для больных группы высокого риска протокольная программа предполагает интенсифицированные схемы терапии, включая использование в высоких дозах метотрексата (5 г/м² разовая доза), цитарабина (2 г/м² разовая доза), этопозид (100 мг/м² разовая доза) [22].

В настоящее время протоколы лечения ЛБЛ основаны на режимах, рекомендованных группами США и NHL-BFM (Германия) [17, 23], и по своему дизайну напоминают программы лечения ОЛЛ, что позволяет достичь стойкой ремиссии у большинства больных ЛБЛ. Почти все разработанные впоследствии схемы лечения в Западной Европе использовали за основу один из этих первых протоколов.

Частота вовлечения ЦНС в опухолевый процесс при ЛБЛ составляет около 5% [3]. Однако при отсутствии должной профилактики поражения ЦНС риск рецидивов с вовлечением ЦНС составляет от 42 до 100% [22]. Комбинация системной химиотерапии в высоких

дозах и соответствующей интратекальной химиотерапии является адекватным методом лечения ЛБЛ. Согласно рекомендациям группы BFM [24], необходимо проводить профилактическую краниальную лучевую терапию для больных группы высокого риска с суммарной очаговой дозой (СОД), равной 12 Гр. Терапевтическая краниальная ЛТ показана больным с инициальным поражением ЦНС в дозе от 12 до 18 Гр (для больных в возрасте 1–2 года СОД = 12 Гр, для больных старше 2 лет СОД = 18 Гр) [24]. Результаты терапии ЛБЛ у детей и подростков по современным протоколам терапии приведены в таблице 2 [25].

ВФМ-ориентированные подходы к терапии показали наилучшие результаты БРВ (выше 80%) [25, 27]. У взрослых больных Т-ЛБЛ 3-летняя БРВ составила 79% [28].

На территории Российской Федерации для лечения ОЛЛ/ЛБЛ используют протоколы группы ВФМ. Если для больных ОЛЛ определены соотношения иммунологических вариантов с оценкой ОВ, бессобытийной выживаемости (БСВ) и БРВ, то для ЛБЛ эти данные весьма ограничены.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечения больных педиатрического профиля с ЛБЛ из клеток-предшественниц по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009».

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ 10-летней ОВ, БРВ и БСВ детей с ЛБЛ в различных группах риска, получавших лечение по протоколам «ALL IC-BFM

Таблица 2 Результаты лечения ЛБЛ у детей и подростков [25]
Table 2. The results of LBL treatment in children and adolescents [25]

Исследование <i>Trial</i>	Возраст медиана (разброс), годы <i>Age median (range), years</i>	Число больных <i>Patient number (n)</i>	Лечение <i>Treatment</i>	BCB EFS %
LMT81 [29]	9 (0,9–16)	84	LSA2-L2 (модификация) <i>LSA2-L2 modified</i>	75 ± 3
POG 8704 [30]	10 (5–15)	83	Ветвь протокола POG 8704 без L-Asp <i>POG 8704 protocol branch without L-Asp</i>	64 ± 6
		84	Ветвь протокола POG 8704 с L-Asp <i>POG 8704 Protocol branch with L-Asp</i>	78 ± 5
NHL-BFM90 [17]	9 (1–16)	105	ALL-BFM	90
CCCG-99/SCMC-T-NHL-2002/LBL-CHOF-2006 [31]	7,9	108	СНОР/COMP-like (CCCG-99)	56 ± 10
			Локальный клинический протокол (SCMC) <i>Local institution protocol (SCMC)</i>	63 ± 7
			Модифицированный NHL-BFM90 (CHOF) <i>Modified NHL-BFM90 (CHOF)</i>	69 ± 8
St. Jude 13 [32]	Не уточняется <i>Not reported</i>	41	Подобно Т-ОЛЛ <i>T-ALL-like</i>	83
EORTC58951 [33]	Не уточняется <i>Not reported</i>	37	Модифицированный NHL-BFM90 <i>Modified NHL-BFM90</i>	85
			Ветвь протокола с преднизолоном 60 мг/м² <i>Protocol branch with prednisone 60 mg/m²</i>	89 ± 5
			Ветвь протокола с дексаметазоном 6 мг/м² <i>Protocol branch with dexamethasone 6 mg/m²</i>	81 ± 6
AALL0434 [34]	1–31	299	COG-augmented	85 ± 2
			BFM ± неларабин <i>BFM ± nelarabine</i>	Стандартный риск <i>Standard risk</i> 87 ± 4
				Высокий риск (без неларабина) <i>High risk (without nelarabine)</i> 85 ± 5
Высокий риск (с неларабином) <i>High risk (with nelarabine)</i> 85 ± 5				
AALL1231 [35]	1–30	209	Модификация протокола BFM ± бортезомиб <i>Modified augmented BFM ± bortezomib</i>	С бортезомибом <i>With bortezomib</i> 86 ± 4
				Без бортезомиба <i>Without bortezomib</i> 77 ± 5

2002/2009». В исследование включены 70 больных отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, получавших терапию по международным протоколам группы BFM в период с 2002 по 2022 г. Проведены анализ результатов лечения ЛБЛ в зависимости от ответа на терапию индукции ремиссии и прогностической группы риска. Показатели ОВ рассчитывали от момента начала терапии до последнего контакта с больным на 30.09.2022, БРВ — от момента достижения ремиссии до констатации рецидива. Показатель БСВ рассчитывали от момента постановки диагноза до возникновения события (рецидива, прогрессирования, смерти от любых причин) или до даты последнего контакта с больным на 30.09.2022.

Диагноз ЛБЛ устанавливали на основании результатов морфологического и иммунофенотипического исследований опухолевого субстрата (биоптат опухоли — в 94,3% случаев, $n = 66$, плевральный выпот — в 5,7%, $n = 4$) в соответствии с критериями действующих классификаций опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001, 2008, 2017 гг.) [36–38]. Распространенность опухолевого процесса оценивали на основании данных КТ/магнитной резонансной томографии ($n = 66$, 94,3%), реже — позитронно-эмиссионной КТ с 18F-ФДГ ($n = 4$; 5,7%). Законные представители больных подписывали информированное согласие на лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009».

Средний возраст 70 больных, включенных в исследование, составил 9,4 года. Младшему больному было 2,7, старшему — 17,2 года. Мальчиков было в 1,5 раза больше, чем девочек (43:27). У 61 (87%) больного диагностирована Т-ЛБЛ, у 9 (13%) больных — В-ЛБЛ.

Особенностью протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» является риск-адаптированный подход, который определяется в зависимости от иммунологического варианта ЛБЛ и ответа на контрольный 33 день терапии индукции. Основным отличием между протоколами «ALL IC-BFM 2002» и «ALL IC-BFM 2009» явилось включение такого параметра, как оценка минимальной остаточной болезни для больных ОЛЛ. Что же касается больных ЛБЛ, то риск-стратифицирующие и терапевтические подходы остались одинаковыми. В настоящее время ведутся исследования по изучению выявления субмикроскопического поражения костного мозга или определения циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови при НХЛ — МДБ [27]. Однако при изучении МДБ у детей с НХЛ возникает ряд проблем. В отличие от больных ОЛЛ, для которых достоверно определены, одобрены и сертифицированы как проточно-цитометрические, так и молекулярные методы определения минимальной

болезни, способы детекции МДБ должны быть адаптированы для каждой морфоиммунологической подгруппы НХЛ, что требует длительной разработки и валидации различных диагностических методик с учетом характеристик клеточного субстрата НХЛ у детей.

Стратификацию по группам риска в протоколах «ALL IC-BFM 2002/2009» проводили по следующим критериям:

— группа среднего риска — полный ответ: исчезновение опухолевых очагов на 33 день терапии или сокращение опухолевого объема более 70%, санация костного мозга при его инициальном поражении;

— группа высокого риска: больные с неудовлетворительным ответом — сокращение опухолевого объема менее 70%, и/или отсутствие санации костного мозга при его инициальном поражении, и/или предшествовавшая непрограммная терапия после установления диагноза ЛБЛ.

Большинство больных относились к группе среднего риска, меньшая часть — к группе высокого риска (табл. 3).

У 54 (77,1%) из 70 больных отмечались диссеминированные стадии заболевания. Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга было у 21 (30%) больного, случаев поражения ЦНС не было. В зависимости от ответа на 33-й день лечения происходила стратификация больных по группам риска (табл. 4).

Общий дизайн протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009», по которым проводилась терапия для больных ЛБЛ, представлен на рисунке 1.

Программа лечения больных ЛБЛ включала проведение индукции ремиссии, состоявшей из двух фаз — протоколы IA и IB, этапа консолидации ремиссии (протокол «mM/M») с использованием высоких доз метотрексата (2 г/м² для В-ЛБЛ и 5 г/м² для Т-ЛБЛ для больных из группы среднего риска), высокодозные блоки HR № 6 (HR1 № 2, HR2 № 2, HR3 № 2) для больных из группы высокого риска, этап реиндукции — протокол II, поддерживающую терапию. Общая длительность лечения составила 104 недели [25]. В протоколе «ALL IC-BFM 2002» профилакти-

Таблица 3. Распределение больных по группам риска
Table 3. Distribution of patients by risk groups

Группа риска <i>Risk group</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	
	<i>n</i>	%
Средняя <i>Intermediate</i>	59	84,3
Высокая <i>High</i>	11	15,7
Всего <i>Total</i>	70	100

Таблица 4. Распределение больных ЛБЛ по стадиям и группам риска
Table 4. Distribution of LBL patients by stages and risk group

Иммуновариант <i>Immunological variant</i>		Т-ЛБЛ/ <i>T-LBL</i>		В-ЛБЛ/ <i>B-LBL</i>	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Стадия <i>Stage</i>	I	-	-	2	22,2
	II	7	11,4	1	11,1
	III	35	57,3	3	33,3
	IV	19	31,14	3	33,3
Группа риска <i>Risk group</i>	средний риск <i>intermediate-risk</i>	51	83,6	8	88,9
	высокий риск <i>high-risk</i>	10	16,4	1	11,1

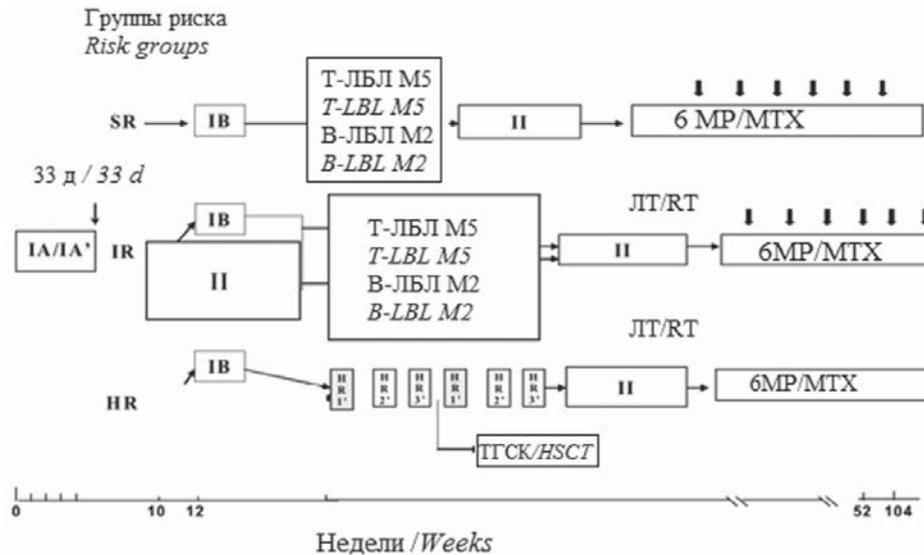


Рисунок 1. Общий дизайн протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» [24]

Примечание: IA — протокол IA, IB — протокол IB, II — протокол II, HR — «блоковая» химиотерапия, SR — стандартный риск, IR — средний риск, HR — высокий риск, M2 — метотрексат 2 г/м², MTX — метотрексат, M5 — метотрексат 5 г/м², ЛТ — лучевая терапия, 6-МП — 6-меркаптопурин, ↓ — эндолумбальное введение метотрексата в возрастной дозе.

Figure 1. General design of ALL IC-BFM 2002/2009 protocols [24]

Note: IA — Protocol IA, IB — Protocol IB, II — Protocol II, SR — standard risk, IR — intermediate risk, HR — high risk, MTX — methotrexate, M2 — methotrexate 2 g/m², M5 — methotrexate 5 g/m², RT — radiation therapy, 6-MP — 6-mercaptopurine, ↓ — endolumbar administration of methotrexate at age dose.

ческую лучевую терапию на область головного мозга в СОД 12 Гр для больных В-ЛБЛ не проводили, она предусматривалась только для больных Т-ЛБЛ. В протоколе «ALL IC-BFM 2009» профилактическую лучевую терапию для больных из группы среднего риска вне зависимости от иммунологического варианта ЛБЛ не проводили. Для больных с инициальным поражением ЦНС после протокола II проводили облучение головного мозга с лечебной целью: детям старше 2 лет — СОД 18 Гр, детям 1–2 лет — СОД 12 Гр.

Статистический анализ. Обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы «IBM SPSS Statistics» версия 26.0. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана — Мейера.

Результаты

При анализе показателей ОВ в зависимости от прогностической группы риска установлено, что 10-летняя ОВ для больных группы среднего риска составила

96,6 ± 2,6%, а для больных группы высокого риска — 90,9 ± 8,7% (*p* = 0,377) (рис. 2).

Десятилетняя ОВ для больных с полным ответом на 33 день индукции ремиссии составила 97 ± 3%, тогда как при сокращении размеров опухоли менее чем на 70% — 85,7 ± 1,3% (*p* = 0,387) (рис. 3).

Десятилетняя ОВ для всех больных ЛБЛ, получивших лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009», составила 95,4 ± 2,6% (рис. 4).

БСВ в группе больных ЛБЛ при проведении терапии по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» оказалась 86,7 ± 5,6%. Среди событий отмечены случаи прогрессии и рецидивов заболевания. Смерти больных ЛБЛ на этапе индукции ремиссии не было. Прогрессия была отмечена в 3 случаях (4,28%) Т-ЛБЛ, из них 2 (2,85%) больных умерли, когда химиотерапия второй («ALL-REZ-BFM 2002») и третьей линией (схема «FLAM») оказалась неэффективной. У 3 (4,28%) больных Т-ЛБЛ после окончания лечения был диагностирован рецидив, у 2 больных после достижения второй

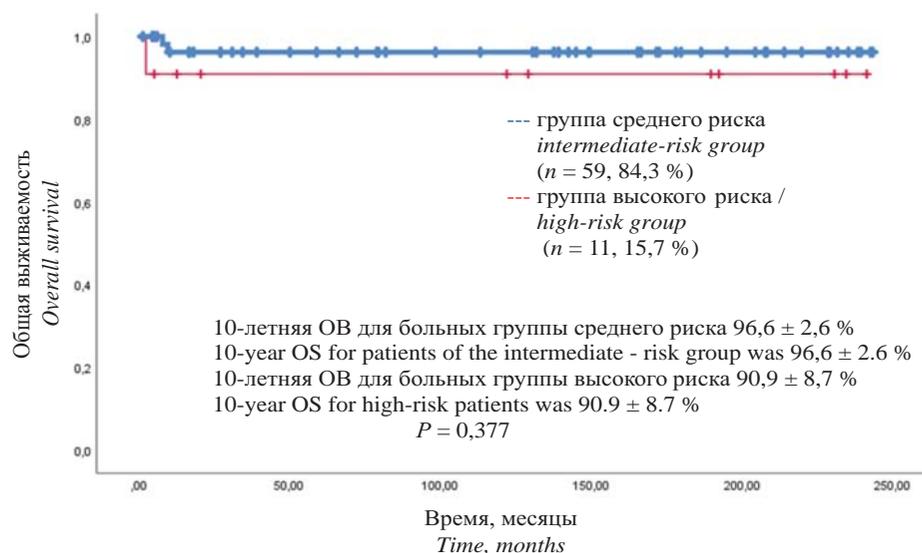


Рисунок 2. Общая выживаемость больных ЛБЛ в зависимости от прогностической группы риска

Figure 2. Overall survival of patients with LBL depending on the prognostic risk group

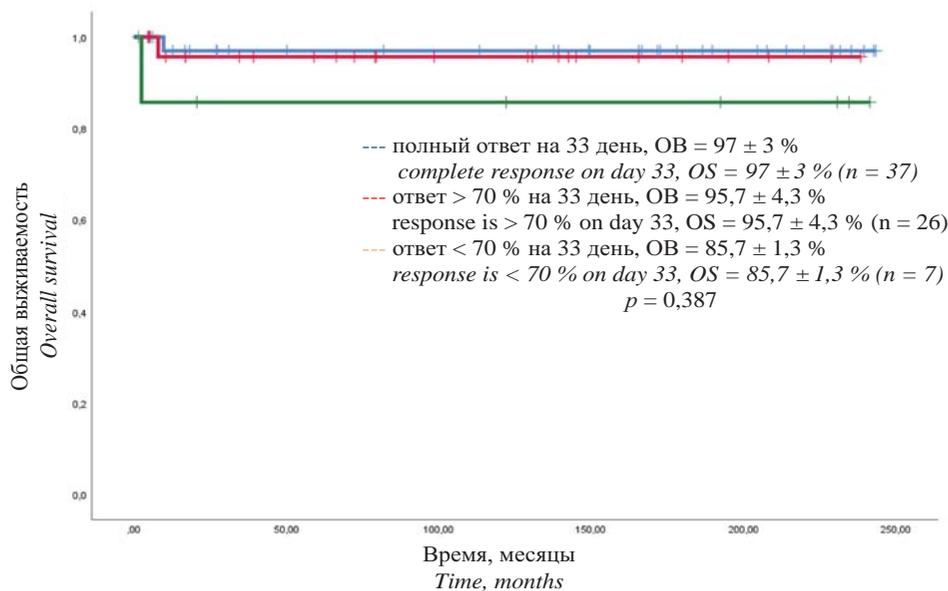


Рисунок 3. Общая выживаемость больных ЛБЛ в зависимости от ответа на 33-й день индукции ремиссии

Figure 3. Overall survival of patients with LBL depending on the response on day 33 of remission induction

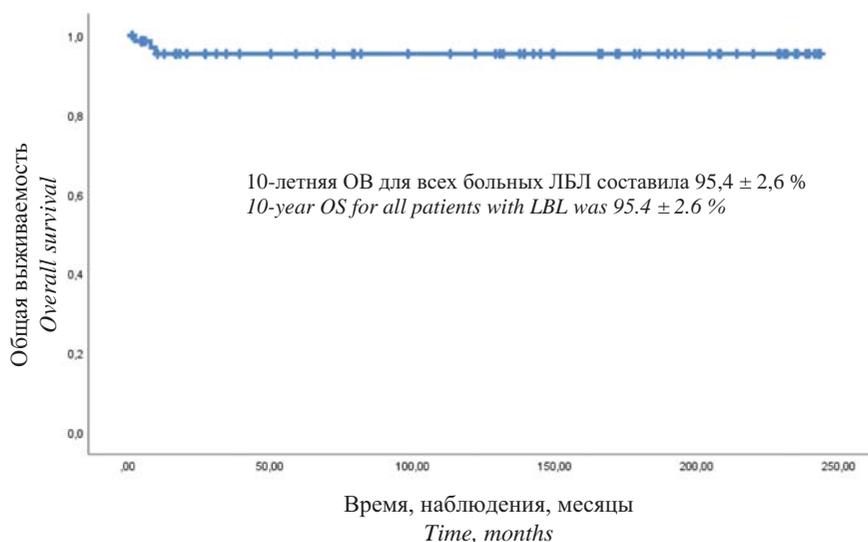


Рисунок 4. Общая выживаемость всех больных ЛБЛ

Figure 4. Overall survival of all patients with LBL

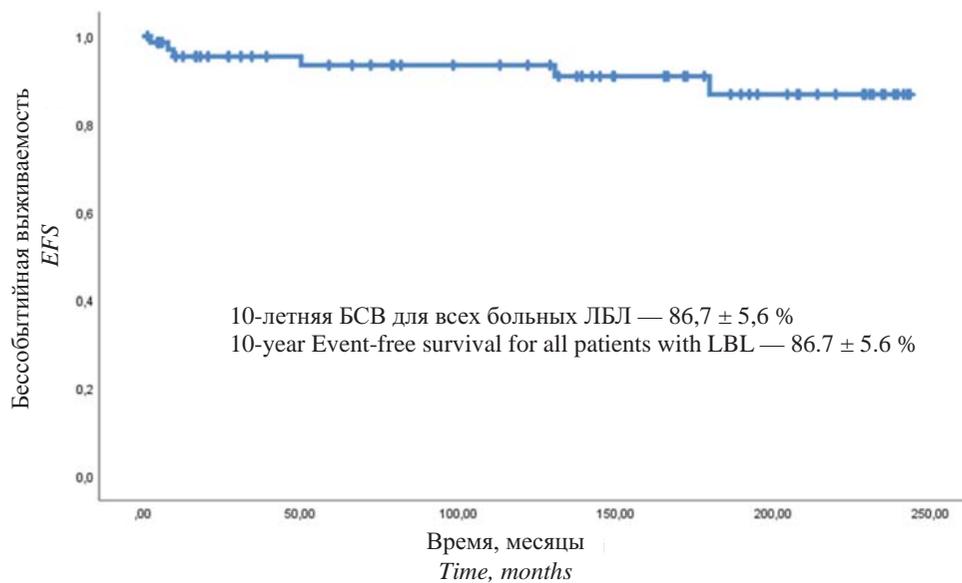


Рисунок 5. БСВ для всех больных ЛБЛ
Figure 5. Event-free survival for all LBL patients

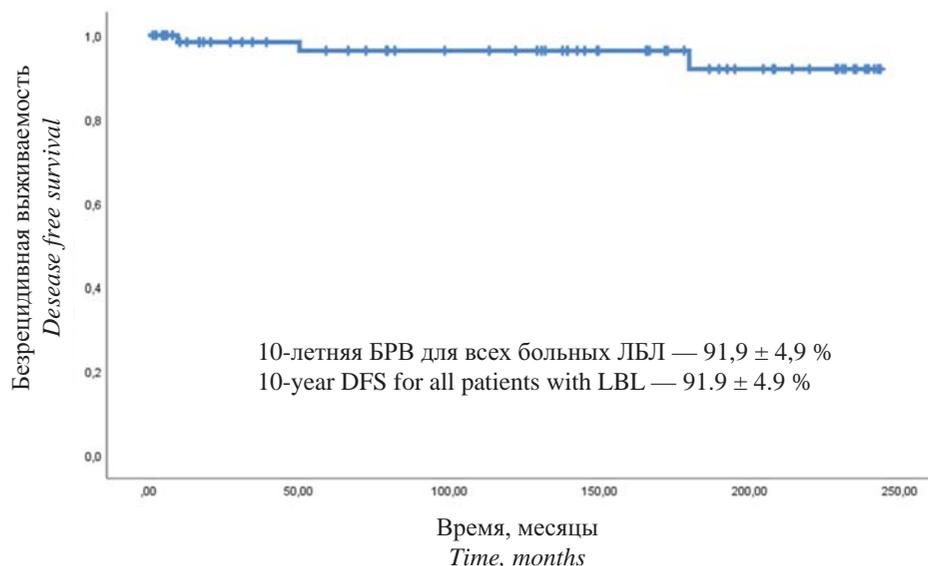


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость для всех больных ЛБЛ
Figure 6. Disease-free survival for all LBL patients

ремиссии, проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, оба живы. Ни у одного больного В-ЛБЛ не было отмечено прогрессии или рецидива заболевания (рис. 5).

При проведении первой линии терапии по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» 10-летняя БРВ для всех больных ЛБЛ составила $91,9 \pm 4,9\%$ (рис. 6).

Обсуждение

ЛБЛ из клеток-предшественниц представляют собой иммунологически и молекулярно-биологически гетерогенную группу опухолей. Согласно литературным данным, BFM-ориентированные подходы к терапии показали наилучшие результаты ОВ, БСВ и БРВ (выше 80%) [25, 26]. В настоящем исследовании по данным результатов лечения 70 больных ЛБЛ по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» 10-летняя ОВ составила $95,4$

$\pm 2,6\%$. Менее прогностически благоприятной клинической группой были больные Т-ЛБЛ, среди которых вероятность рецидива составила $4,28\%$, число рефрактерных форм — $4,28\%$. Ни у одного из 9 больных В-ЛБЛ не было отмечено прогрессии или рецидива заболевания. Более интенсифицированная терапия, включающая применение «блоковой» программы у детей с ЛБЛ с неблагоприятными факторами прогноза (относящими больного в группу высокого риска), позволяет добиться высоких показателей ОВ, практически сопоставимых с таковыми в группе больных среднего риска.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что 10-летняя ОВ для больных с полным ответом на 33 день индукции ремиссии составила $97 \pm 3\%$, что несколько выше, чем у больных ЛБЛ, и сокращением размеров опухоли менее чем на 70% — $85,7 \pm 1,3\%$ ($p = 0,387$). Возникает вопрос

о возможности деэскалации терапии, но для однозначного ответа на этот вопрос необходимо проанализировать большее число больных.

Для улучшения результатов лечения больных Т-ЛБЛ и уменьшения числа случаев неудач в настоящий момент ведутся исследования, направленные на разработку более чувствительных критериев для выбора молекулярно-направленной терапии, особое место занимает изучение минимальной диссеминированной болезни.

Представлены результаты III фазы рандомизированного исследования «AALL0434» [26] по включению 5-дневного курса неларабина для больных группы высокого риска с впервые установленным диагнозом Т-ЛБЛ на этапе консолидации ремиссии, но преимуществ данного подхода не показаны. Четырехлетняя БРВ в группе больных, не получавших неларабин, оказалась $85,1 \pm 4,8\%$ ($n = 61$), а при включении неларабина — $85,0 \pm 4,9\%$ ($n = 60$; $p = 0,8338$). Включение нелара-

бина в протоколы лечения Т-ЛБЛ не сопровождалось уменьшением числа рецидивов и рефрактерных форм, тогда как при терапии Т-ОЛЛ с добавлением неларабина были получены более высокие показатели выживаемости больных. Дальнейшее изучение патогенеза лимфом, определение ключевых этапов опухолевой трансформации клеток-предшественниц лимфоэза позволит синтезировать таргетные препараты, которые будут способствовать уменьшению числа рецидивов и рефрактерных форм при Т-ЛБЛ.

Таким образом, результаты лечения ЛБЛ по протоколам, разработанным для ОЛЛ, являются высокоэффективными. Протоколы «ALL IC-BFM 2002/2009» могут быть рекомендованы для лечения ЛБЛ у детей и подростков. Дальнейшее совершенствование программ терапии направлено на снижение интенсивности и токсичности проводимого лечения, поиск таргетных и иммунных препаратов, особенно в группе больных Т-ЛБЛ.

Литература

1. Felix H., Ougier J., Pirollet H., et al. Leucosarcomatose de Sternberg. (a propos de 7 observations). Lyon Med. 1964; 211: 1047–97.
2. Barcos M.P., Lukes R.J. Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: A new entity of possible T-cell type. In: Conflicts in Childhood Cancer. Sinks L.F, Godden J.E. (eds.). New York: Alan R. Liss 1975. 147 p.
3. Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol. 2005; 131(1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x.
4. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. Am J Surg Pathol. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
5. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L., et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013; 162(6): 792–801. DOI: 10.1111/bjh.12460.
6. Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. Haematologica. 2017; 102(12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162.
7. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-023-01962-5.
9. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. J Clin Oncol. 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
10. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents

References

1. Felix H., Ougier J., Pirollet H., et al. Leucosarcomatose de Sternberg. (a propos de 7 observations). Lyon Med. 1964; 211: 1047–97.
2. Barcos M.P., Lukes R.J. Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: A new entity of possible T-cell type. In: Conflicts in Childhood Cancer. Sinks L.F, Godden J.E. (eds.). New York: Alan R. Liss 1975. 147 p.
3. Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol. 2005; 131(1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x.
4. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. Am J Surg Pathol. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
5. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L., et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013; 162(6): 792–801. DOI: 10.1111/bjh.12460.
6. Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. Haematologica. 2017; 102(12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162.
7. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-023-01962-5.
9. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. J Clin Oncol. 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
10. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents

- with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
11. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011; 50(12): 1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924.
12. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, SIP1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
13. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7). DOI: 10.1002/pbc.26363.
14. Pui C., Roberts K., Yang J., et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(8): 464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299.
15. Knez V., Bao L., Carstens B., et al. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2129–35. DOI: 10.1080/10428194.2020.1761970.
16. Hoelzer D., Göckbuget N., Digel W., et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002; 99(12): 4379–85. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0110.
17. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., et al. Intensive ALL type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000; 95(2): 416–21.
18. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
19. Dahl G.V., Rivera G., Pui C.H., et al. A novel treatment of childhood lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood*. 1985; 66(5): 1110–4.
20. Weinstein H.J., Cassady J.R., Levey R. Long-term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin [adriamycin], and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1(9): 537–41.
21. Wollner N., Burchenal J.H., Lieberman P.H., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer*. 1976; 37(1): 123–34. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<123::aid-cncr2820370119>3.0.co;2-7.
22. Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 304–17. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.020.
23. Wollner N., Exelby R., Lieberman P.H. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer*. 1979; 44(6): 1990–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<1990::aid-cncr2820440605>3.0.co;2-9.
24. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология*. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.
25. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
26. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M., et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(19): 3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760.
- with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
11. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011; 50(12): 1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924.
12. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, SIP1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
13. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7). DOI: 10.1002/pbc.26363.
14. Pui C., Roberts K., Yang J., et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(8): 464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299.
15. Knez V., Bao L., Carstens B., et al. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2129–35. DOI: 10.1080/10428194.2020.1761970.
16. Hoelzer D., Göckbuget N., Digel W., et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002; 99(12): 4379–85. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0110.
17. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., et al. Intensive ALL type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000; 95(2): 416–21.
18. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
19. Dahl G.V., Rivera G., Pui C.H., et al. A novel treatment of childhood lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood*. 1985; 66(5): 1110–4.
20. Weinstein H.J., Cassady J.R., Levey R. Long-term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin [adriamycin], and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1(9): 537–41.
21. Wollner N., Burchenal J.H., Lieberman P.H., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer*. 1976; 37(1): 123–34. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<123::aid-cncr2820370119>3.0.co;2-7.
22. Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 304–17. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.020.
23. Wollner N., Exelby R., Lieberman P.H. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer*. 1979; 44(6): 1990–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<1990::aid-cncr2820440605>3.0.co;2-9.
24. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., et al. ALL-IC BFM Protocol 2002: results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya Onkologematologiya*. 2022; 15(2): 119–29 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.
25. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
26. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M., et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(19): 3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760.

27. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
28. Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология.* 2023; 18(1): 20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
29. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
30. Amylon M.D., Shuster J., Pullen J., et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia.* 1999 Mar; 13(3): 335–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2401310.
31. Gao Y.J., Pan C., Tang J.Y., et al. Clinical outcome of childhood lymphoblastic lymphoma in Shanghai China 2001–2010. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr; 61(4): 659–63. DOI: 10.1002/pbc.24848.
32. Sandlund J.T., Pui C.H., Zhou Y., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia.* 2009; 23(6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400.
33. Uyttebroeck A., Suciú S., Plat G., et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) in T-cell non Hodgkin lymphoma (T-NHL): results of the randomized phase III trial 58951 of the EORTC Children Leukemia Group. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 37.
34. Hayashi R.J., Winter S.S., Dunsmore K.P., et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children’s Oncology Group AALL0434. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 3062–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00531.
35. Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L., et al. Children’s Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(19): 2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678.
36. Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии.* 2019; 81(3): 59–65. DOI: 10.17116/patol20198103159.
37. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 352 p
38. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
27. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
28. Aleshina O.A., Galtseva I.V., Kotova E.S., et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya.* 2023; 18(1): 20–30 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
29. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
30. Amylon M.D., Shuster J., Pullen J., et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia.* 1999 Mar; 13(3): 335–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2401310.
31. Gao Y.J., Pan C., Tang J.Y., et al. Clinical outcome of childhood lymphoblastic lymphoma in Shanghai China 2001–2010. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr; 61(4): 659–63. DOI: 10.1002/pbc.24848.
32. Sandlund J.T., Pui C.H., Zhou Y., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia.* 2009; 23(6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400.
33. Uyttebroeck A., Suciú S., Plat G., et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) in T-cell non Hodgkin lymphoma (T-NHL): results of the randomized phase III trial 58951 of the EORTC Children Leukemia Group. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 37.
34. Hayashi R.J., Winter S.S., Dunsmore K.P., et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children’s Oncology Group AALL0434. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 3062–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00531.
35. Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L., et al. Children’s Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(19): 2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678.
36. Polyatskin I.L., Artem’eva A.S., Krivolapov Yu.A. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors. *Archiv Patologii.* 2019; 81(3): 59–65 (In Russian). DOI: 10.17116/patol20198103159.
37. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 352 p
38. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.

Информация об авторах

Павлова Татьяна Юрьевна*, гематолог 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: md.pavlovaty@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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>

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>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.4.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Information about the authors

Tatyana Y. Pavlova*, Hematologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) №1, 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>

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>

* Corresponding author

Received: 12 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДОНОРСКОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ИОННЫЙ И БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ ДОНОРА

Ламзин И.М.^{1*}, Брыляева Е.В.¹, Хапман М.Э.¹, Горячая М.Н.²

¹ ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови», 432017, г. Ульяновск, Российская Федерация

² ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», 432017, г. Ульяновск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Для многих центров службы крови плазмаферез — стандартная процедура. Наиболее частыми осложнениями у доноров плазмы являются вазовагальная и цитратная реакции. Повторяющееся с различной частотой в течение длительного периода времени воздействие цитрата на показатели крови доноров изучено недостаточно.

Цель: установить влияние частоты донорского плазмафереза на ионный и белковый состав крови донора.

Материалы и методы. Измерение концентрации общего белка в сыворотке крови проводили биохимическим методом. Определение ионного состава сыворотки крови делали с использованием автоматического анализатора электролитов крови. Доноры плазмы были разделены на группы в зависимости от пола и частоты проведения плазмафереза (1–5; 6–10; 11–26 раз в год). Общее количество доноров, участвовавших в исследовании, составило 274 человека (155 мужчин и 119 женщин).

Результаты. Выявлено достоверное снижение концентрации связанного кальция в группе доноров женского пола, сдававших плазму 11–26 раз по сравнению с группой доноров, сдававших плазму 1–5 раз в год. Выявлено достоверное снижение концентрации ионов железа в группе доноров женского пола, сдававших плазму 11–26 раз по сравнению с группой доноров, сдававших плазму 1–5 раз в год. Установлены достоверные отличия концентраций общего белка у доноров мужского пола между всеми тремя группами, у доноров женского пола между группами доноров, сдававших плазму 1–5 и 6–10 раз в год; 1–5 и 11–26 раз в год.

Заключение. Использование данных об изменениях показателей ионного и белкового обмена у доноров разного пола и разной частоты донаций позволяет уменьшить риск развития цитратной реакции за счет селективного подбора доноров плазмы.

Ключевые слова: плазмаферез, цитратная реакция, доноры плазмы, ионы крови, белок крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ламзин И.М., Брыляева Е.В., Хапман М.Э., Горячая М.Н. Влияние частоты проведения донорского плазмафереза на ионный и белковый состав крови донора. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):153–162. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-153-162>

THE INFLUENCE OF THE FREQUENCY OF DONOR PLASMAPHERESIS ON THE CONCENTRATION OF IONS AND PROTEINS IN THE BLOOD OF DONORS

Lamzin I.M.¹, Brylyayeva E.V.¹, Khapman M.E.¹, Goryachaya M.N.²

¹ Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

² Ulyanovsk Regional War Veteran's Hospital, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Plasmapheresis is a routine procedure in many blood centers. The most common complications in plasma donors are vasovagal and citrate reactions. The effects of citrate exposure, repeated with different frequency over a long period of time, have not been sufficiently studied.

Aim. to research the effect of the frequency of plasmapheresis on the concentration of ionic and protein composition in donor blood.

Materials and methods. The concentration of protein in blood serum was measured using a biochemical method. The concentration of ions was carried out using an automatic blood electrolyte analyzer. Plasma donors were divided into groups depending on gender and frequency of plasmapheresis (1–5 times a year; 6–10 times a year; 11–26 times a year). The total number of donors involved in the study was 274 (155 men and 119 women).

Results. A significant decrease in the concentration of bound calcium was revealed in the group of female donors who donated plasma 11–26 times compared to the group who donated plasma 1–5 times a year. A significant decrease in the concentration of iron ions was revealed in the group of female donors who donated plasma 11–26 times compared to the group who donated plasma 1–5 times a year. Statistically significant differences in the concentrations of total protein were revealed between all three groups of male donors, and between groups of female donors who donated plasma 1–5 times and 6–10 times a year; 1–5 times and 11–26 times a year.

Conclusion. The use of data on changes in the parameters of ion and protein metabolism in donors of different sexes and different donation frequencies reduces the risk of developing a citrate reaction due to the selective selection of plasma donors.

Keywords: plasmapheresis, citrate reaction, plasma donors, blood ions, blood protein

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lamzin I.M., Brylyayeva E.V., Khapman M.E., Goryachaya M.N. The influence of the frequency of donor plasmapheresis on the concentration of ions and proteins in the blood of donors. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2024; 69(2):153–162 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-153-162>

Введение

Плазмаферез является рутинной процедурой в учреждениях службы крови. Частота проведения процедур плазмафереза регламентирована приказом Минздрава РФ от 28.10.2020 № 1166н [1] и рассчитывается из общего объема заготовленной плазмы в год (16 литров плазмы). Стандартный объем плазмы, заготавливаемый за одну процедуру, составляет 600 мл; соответственно, максимально разрешенное количество донаций плазмы в год — 26 раз. Описанные

условия создают предпосылки для разделения всех доноров на условные группы с различной частотой донаций плазмы, с возможными отличиями показателей ионного и белкового состава сыворотки крови.

Плазмаферез является безопасным видом донорства с низкой частотой осложнений [2]. Наиболее частыми побочными реакциями у доноров плазмы являются вазовагальная и цитратная реакции [3, 4]. Использование раствора цитрата натрия при проведе-

нии плазмафереза может вызывать развитие клинических симптомов цитрат-индуцированной гипокальциемии у доноров [5]. Острые эффекты цитрата известны и часто быстро обратимы [6, 7]. Показано влияние стандартного антикоагулянта АСДА для процедуры цитафереза на концентрацию свободных ионов кальция и магния у доноров [8]. Установлено [9] воздействие введения цитрата в кровяной ток не только на концентрацию ионов кальция, но и на плотность костной ткани. При этом повторяющееся в течение длительного периода воздействие цитрата на показатели крови доноров изучено недостаточно. Была выдвинута гипотеза о том, что динамика ионного и белкового состава крови доноров с различной частотой донорства плазмы может отличаться.

Для оценки влияния частоты донорства плазмы на показатели крови доноров исследовали изменения концентраций ионов сыворотки и общего белка у разных групп доноров плазмы. В настоящей работе исследовалось влияние процедуры плазмафереза на динамику концентрации ионов кальция, железа и общего белка в крови доноров мужского и женского пола, сдававших плазму с разной частотой в интервале от 1 до 26 раз в год.

Целью настоящего исследования было установить влияние частоты донорского плазмафереза на ионный и белковый состав крови донора.

Материалы и методы

Широкие границы разрешенного количества донорств плазмы в год создают условия для разделения доноров на несколько групп по частоте донорств с разной интенсивностью влияния процедуры плазмафереза на ионный и белковый составы крови. Доноры плазмы были разделены на группы, критерием отбора являлась частота проведения процедур плазмафереза (от 1 до 5, от 6 до 10 и от 11 до 26 раз в год) и пол (мужской и женский). Все данные принимавших участие в исследовании людей были обезличены. Изменения ионного состава крови исследовали у 112 доноров (65 мужчин и 47 женщин), концентрации ионов железа — у 64 доноров (36 мужчин и 28 женщин), концентрации общего белка — у 98 доноров (54 мужчины и 44 женщины). Из них 4 донора мужского пола и 5 доноров женского пола сдавали плазму впервые. Общее количество доноров, участвовавших в исследовании, составило 274 человека (155 мужчин и 119 женщин).

Процедуры плазмафереза проводили на базе отдела заготовки донорской крови и ее компонентов ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» в соответствии со стандартной операционной процедурой с использованием зарегистрированного на территории РФ аппарата «ХЖС 2000» («Sichuan Nigale Biomedical Co. Ltd.», Китай) и оригинального расходного комплекта для афереза этой компании. В качестве антикоагулянта использовали цитрат на-

трия в соотношении 1:12. Целевой объем собранной во время одной процедуры плазмы — 600 мл, средняя скорость потока крови в линии донора составляла 80 мл/мин. Процедуры проводили в среднем в течение 30–40 мин. — три стандартных цикла работы аппарата, включавшие сбор крови, фракционирование во встроенном в расходный комплект колоколе центрифуги и последующий возврат клеток крови донору.

Для измерения концентраций ионов сыворотки образец цельной крови объемом 9 мл собирали в стерильные вакуумные пробирки VACUETTE («Greiner-Bio-One», Австрия) с клот-активатором КЗЭДТА непосредственно перед и в течение 3 мин. после завершения процедуры. Сыворотку крови выделяли путем центрифугирования пробирок при 1500 оборотах/мин в течение 10 мин. Измерение концентрации общего белка проводили на базе клинической лаборатории ГУЗ УОСПК с помощью биохимического анализатора «Cobas C 111» («Roche Diagnostics GmbH», Германия) с использованием оригинального расходного материала и реактивов. Измерение ионного состава крови проводили на базе клинической лаборатории ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». Концентрацию ионов в сыворотке крови измеряли с помощью автоматического анализатора электролитов крови «E-Lyte 5» («High Technology Inc.», США) в соответствии с протоколами производителя. Значения кальция в сыворотке были скорректированы по концентрации альбумина

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионной программы «Statistica 8.0» StatSoft Inc. (США). Распределение полученных результатов проверяли на соответствие критериям нормальности. В ходе исследования использовали следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ) (CO), стандартная ошибка (m), 95% доверительный интервал, коэффициент вариации ($CV\%$). Проводили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Бонферрони для оценки различий 3-х и более исследуемых групп. Для оценки различий показателей двух групп использовали стандартный критерий t . Уровень статистической значимости различий проверяемой гипотезы как с помощью критерия Фишера для ANOVA, так и для критерия t оценивали значением первого порога вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Статистические данные исследуемых групп доноров разного пола представлены в таблице 1. Данные ANOVA анализа и критерия Бонферрони приведены в таблице 2. Однофакторный дисперсионный анализ концентрации связанного кальция в сыворотке доноров женского пола с разной частотой донорств

выявил статистически значимую общую динамику его изменений ($F = 3,174; p < 0,048$), тогда как у доноров мужского пола значимой динамики не выявлено (табл. 2). С помощью критерия Бонферрони установлено достоверное различие значений концентраций связанного кальция в сыворотке доноров плазмы женского пола с частотой донаций 1–5 раз в год от женщин, сдававших плазму 11–26 раз в год ($p < 0,049$). Не выявлено статистически значимой динамики концентрации ионизированного и общего кальция у доноров обоих полов. На рисунке 1 представлен график динамики концентрации связанного кальция у доноров женского пола в зависимости от частоты донаций.

ANOVA-анализ концентрации ионов железа (после проведения процедуры плазмафереза) в сыворотке доноров женского пола в группах с разной частотой донаций в целом демонстрирует наличие выраженных различий между его значениями ($F = 3,846; p < 0,037$), тогда как у доноров мужского пола статистически значимой динамики не выявлено (табл. 2). При анализе этого показателя в группах доноров женского пола с разной частотой донации с помощью критерия Бонферрони было установлено, что значения концентрации ионов железа после проведения процедуры плазмафереза достоверно отличаются в группах с частотой донаций 1–5 и 11–26 раз в год ($p < 0,049$). На рисунке 2 представлен график динамики концентрации ионов железа у доноров женского пола в зависимости от частоты донаций.

Однофакторный дисперсионный анализ концентрации общего белка в плазме доноров женского пола с разной частотой донаций выявил статистически значимую общую динамику его изменений — $F = 13,77; p < 0,00001$; у доноров мужского пола — $F = 8,07; p < 0,0011$ (табл. 2). С помощью критерия Бонферрони установлено достоверное различие значений концентраций общего белка в сыворотке доноров плазмы женского пола с частотой донаций до 5 в год от группы женщин, сдававших плазму 6–10 раз в год ($p < 0,0113$), и от группы сдававших плазму 11–26 раз в год ($p < 0,00112$). С помощью критерия Бонферрони установлено достоверное различие средних арифметических значений концентрации общего белка в группах доноров мужского пола: 1–5 от 6–10 донаций ($p < 0,0462$); 6–10 от 11–26 донаций ($p < 0,0113$), 1–5 от 11–26 донаций ($p < 0,0000$). На рисунках 3 и 4 представлены изменения концентраций общего белка у доноров женского и мужского полов в зависимости от количества донаций.

Обсуждение

Каждая процедура плазмафереза и цитафереза предусматривает использование растворов цитрата натрия. Часть цитрата, около 500 мг, во время процедуры плазмафереза поступает в кровотоки донора [10]. Цитрат-индуцированная гипокальциемия описана многими авторами [11–13]. Понимание динамики этих показателей у доноров разного пола и разной частоты донаций может позволить врачам службы крови селективно подходить к подбору доноров плазмы

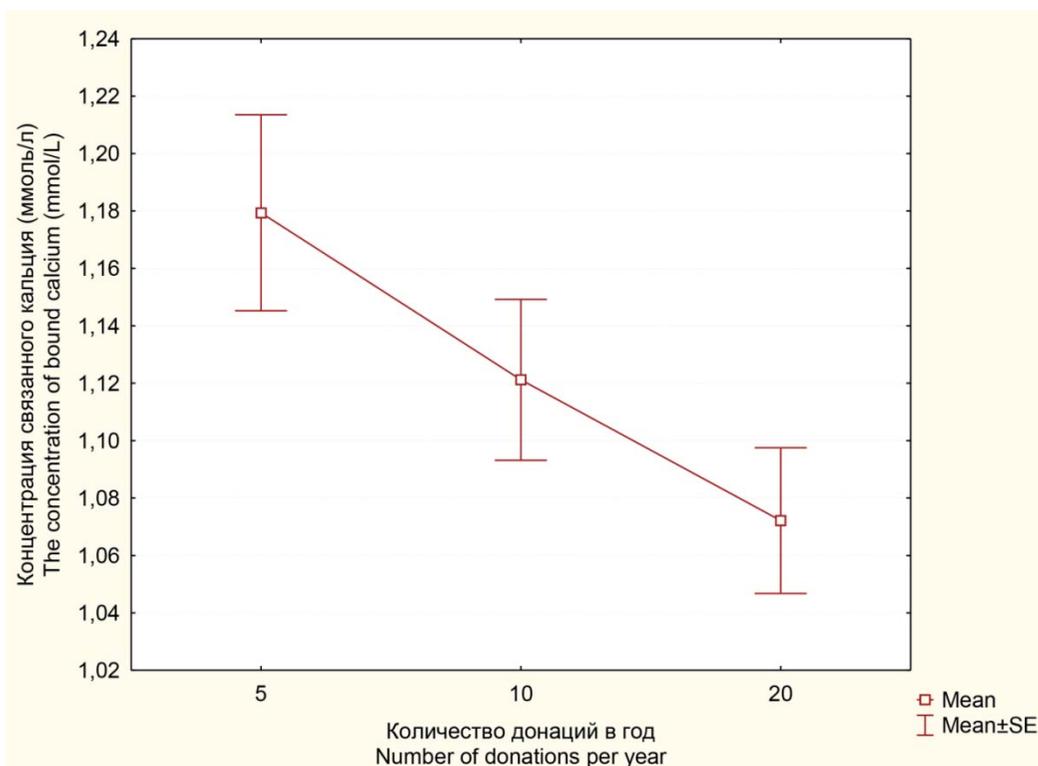


Рисунок 1. График изменения концентрации связанного кальция у доноров женского пола в зависимости от частоты донаций
Figure 1. Graph of changes in the concentration of bound calcium in blood of female donors depending on the frequency of donations

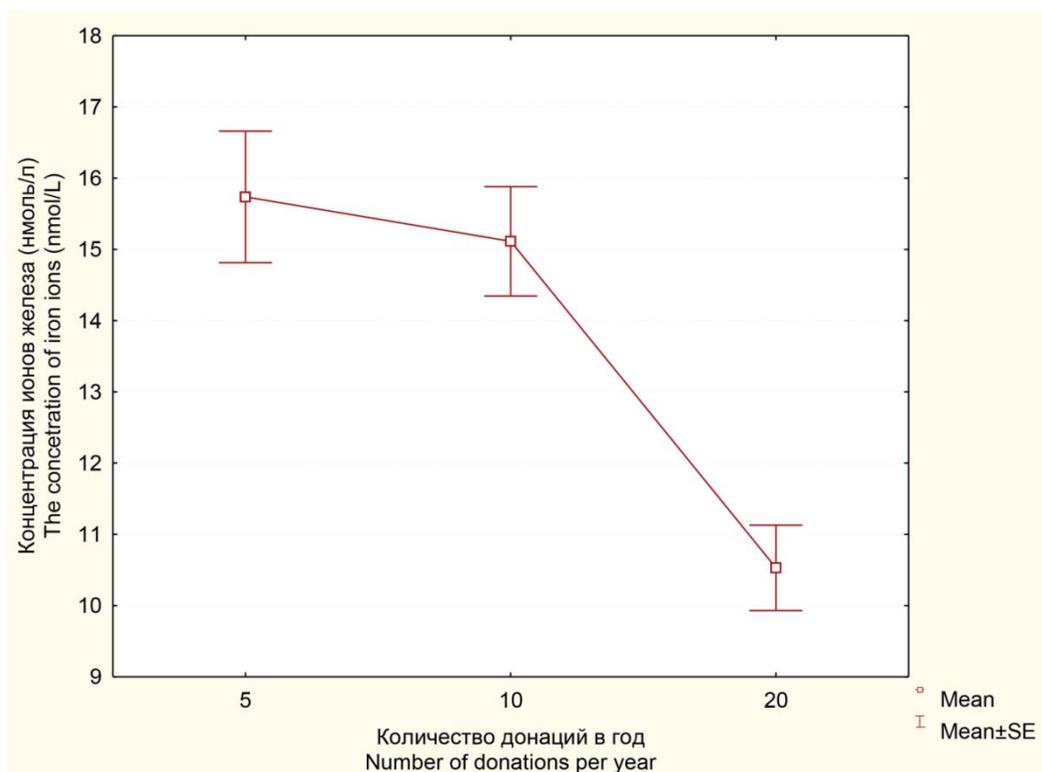


Рисунок 2. График изменения концентрации ионов железа у доноров женского пола в зависимости от частоты донаций
Figure 2. Graph of changes in the concentration of iron ions in blood of female donors depending on the frequency of donations

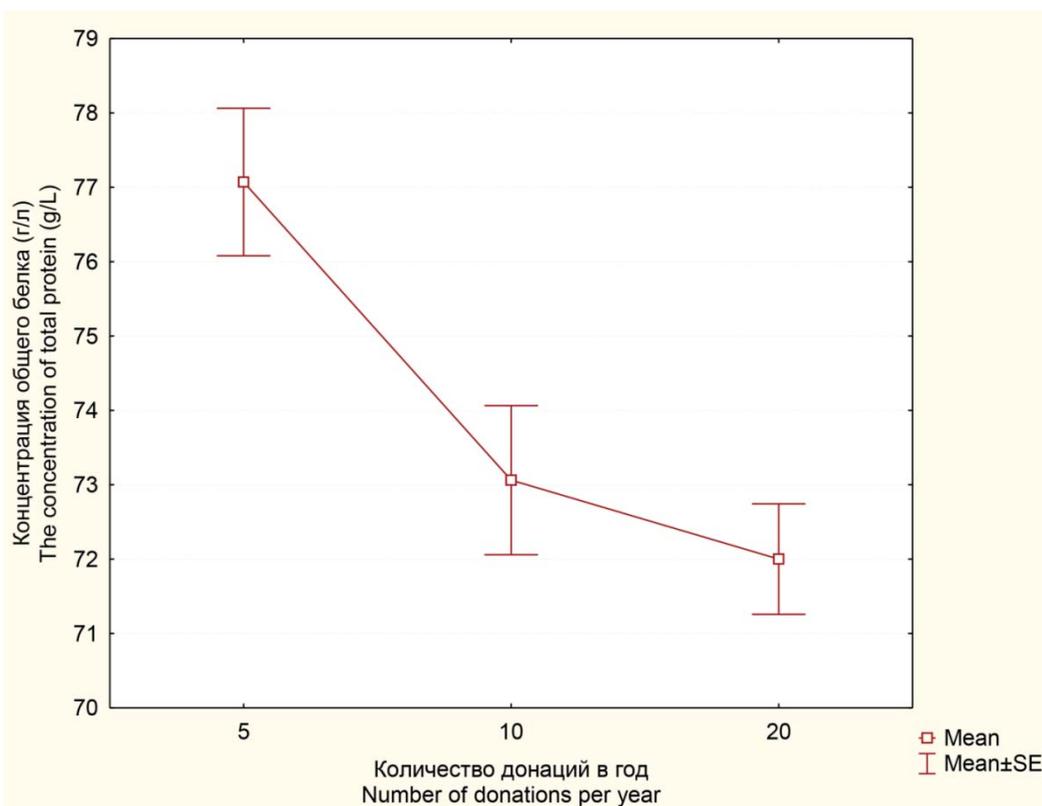


Рисунок 3. Изменения концентраций общего белка у доноров женского пола в зависимости от частоты донаций
Figure 3. Changes in the concentrations of total protein in blood of female donors depending on the frequency of donations

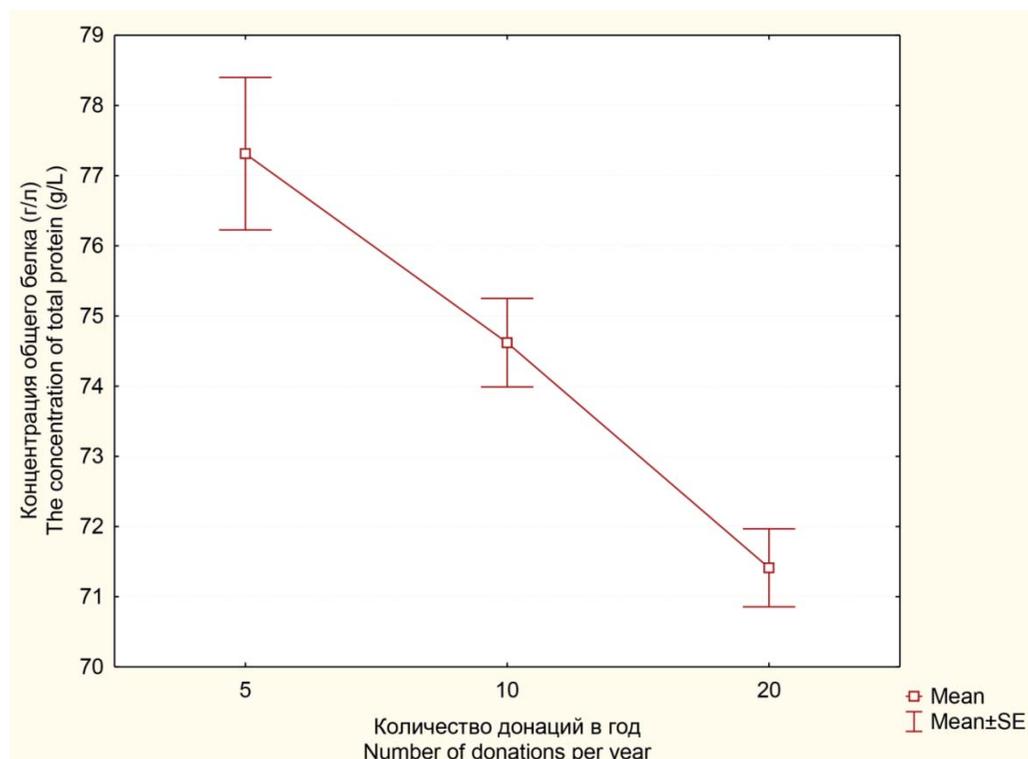


Рисунок 4. Изменения концентраций общего белка у доноров мужского пола в зависимости от частоты донаций
Figure 4. Changes in the concentrations of total protein in blood of male donors depending on the frequency of donations

с целью снижения риска развития цитратной реакции. Была показана возможность уменьшения воздействия цитрата на концентрацию кальция у доноров плазмы с помощью профилактического перорального приема растворов соединений кальция [14–16]. В настоящем исследовании пероральные препараты кальция не использовались.

Проведенное исследование показало, что высокая частота донорства плазмы аппаратным методом связана с риском снижения концентрации кальция в сыворотке доноров женского пола. Достоверные различия концентрации связанного кальция в плазме доноров женщин в группах с частотой донаций 1–5 и 11–26 раз в год, вероятно, связаны с тем, что в первую группу вошли в том числе и первичные, никогда не подвергавшиеся воздействию цитрата, доноры (31 %).

Полученные в настоящей работе результаты не противоречат выводам исследователей из Китая, которые выявили влияние частоты донорства и места проживания в разных провинциях Китая на концентрацию кальция в сыворотке крови доноров плазмы. Их исследование показало, что высокая частота донаций повышает риск снижения концентрации кальция в сыворотке доноров плазмы [7]. Исследования динамики концентрации ионов кальция у доноров плазмы на территории России неизвестны.

Нельзя исключать связь между изменениями концентрации связанного кальция и изменениями концентрации общего белка сыворотки. Согласно приказу 116бн [1], допустимые пределы значений

концентрации общего белка сыворотки составляют от 65 до 85 г/л. В проведенном исследовании выявлено статистически значимое уменьшение концентрации общего белка сыворотки при увеличении частоты процедур плазмафереза. Несколько исследовательских групп также указали на снижение концентрации общего белка до нижней границы допустимых значений у доноров, которым проводили большое количество процедур плазмафереза. Авторами из ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» показано, что с увеличением общего количества донаций свыше 26 раз почти у половины доноров происходит достоверное снижение концентрации общего белка сыворотки и увеличивается частота отклонений от нормы параметров его обмена [17]. Другая группа исследователей обнаружила, что количество донаций было важным фактором сниженной концентрации общего белка сыворотки крови [7]. Настоящее исследование учитывает именно влияние частоты донаций в год на динамику концентрации белка, что является более корректным, чем общее количество донаций без учета длительности интервалов между ними.

Важной составляющей общего запаса кальция в организме является костная ткань. Группой авторов исследована динамика выработки паратиреоидного гормона в ответ на введение цитрата в кровотока донора [10]. Концентрация гормона быстро возросла в первые 15 мин. процедуры и потом стабилизировалась.

Таблица 1. Статистические данные исследуемых групп доноров
Table 1. Statistical data of the studied groups of donors

Группы Groups	Число доноров в группе Number of donors in the group	M ± CO	m	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	CV %
1–5 iCa (m)	18	1,062 ± 0,136	0,035	0,986 ± 1,138	12,880
1–5 iCa (f)	16	1,158 ± 0,208	0,053	1,042 ± 1,273	18,023
6–10 iCa (m)	23	1,129 ± 0,110	0,024	0,077 ± 1,180	9,782
6–10 iCa (f)	17	1,047 ± 0,281	0,07	0,897 ± 1,197	26,851
11–26 iCa (m)	24	1,105 ± 0,163	0,034	1,035 ± 1,176	14,755
11–26 iCa (f)	14	1,080 ± 0,103	0,027	1,020 ± 1,140	9,619
1–5 nCa (m)	18	1,060 ± 0,125	0,032	0,991 ± 1,130	11,821
1–5 nCa (f)	16	1,182 ± 0,196	0,051	1,053 ± 1,271	16,924
6–10 nCa (m)	23	1,114 ± 0,093	0,020	1,070 ± 1,157	8,362
6–10 nCa (f)	17	1,121 ± 0,115	0,028	1,061 ± 1,180	10,304
11–26 nCa (m)	24	1,105 ± 0,158	0,033	1,036 ± 1,174	14,372
11–26 nCa (f)	14	1,072 ± 0,094	0,025	1,017 ± 1,126	8,857
1–5 TCa (m)	18	2,072 ± 0,242	0,062	1,937 ± 2,206	11,720
1–5 TCa (f)	16	2,310 ± 0,401	0,1	2,096 ± 2,524	17,396
6–10 TCa (m)	23	2,164 ± 0,179	0,041	2,078 ± 2,251	8,295
6–10 TCa (f)	17	2,192 ± 0,226	0,054	2,076 ± 2,308	10,314
11–26 TCa (m)	24	2,118 ± 0,405	0,084	1,942 ± 2,293	19,148
11–26 TCa (f)	14	2,091 ± 0,180	0,048	1,987 ± 2,195	8,614
1–5 Fe (m)	10	13,320 ± 7,869	2,488	7,690 ± 18,949	59,078
1–5 Fe (f)	8	15,737 ± 5,219	1,845	11,373 ± 20,101	33,167
6–10 Fe (m)	9	17,722 ± 7,270	2,423	12,133 ± 23,311	41,027
6–10 Fe (f)	9	15,114 ± 4,058	1,534	11,360 ± 18,868	26,854
11–26 Fe (m)	17	15,714 ± 9,241	2,469	10,378 ± 21,050	58,808
11–26 Fe (f)	11	10,530 ± 3,790	1,198	7,818 ± 13,241	36,001
1–5 Protein (m)	16	77,312 ± 5,622	1,086	74,996 ± 79,628	5,622
6–10 Protein (m)	21	74,619 ± 2,889	0,630	73,303 ± 75,934	3,871
11–26 Protein (m)	17	71,411 ± 2,292	0,556	70,232 ± 72,590	3,210
1–5 Protein (f)	14	77,071 ± 3,709	0,991	74,929 ± 79,213	4,813
6–10 Protein (f)	16	73,062 ± 4,007	1,001	70,926 ± 75,198	5,485
11–26 Protein (f)	14	72,000 ± 2,878	0,743	70,405 ± 73,594	3,997

Таблица 2. Данные ANOVA анализа и критерия Бонферрони
Table 2. ANOVA analysis data and Bonferroni test

Группы Groups	F (Фактор Фишера) F (Fisher's test)	p	B (критерий Бонферрони) B (Bonferroni test)
iCa (m)	0,970	0,385	-
iCa (f)	0,999	0,376	-
nCa (m)	0,798	0,455	-
nCa (f)	3,174	0,048	1–5/11–26 p = 0,049
TCa (m)	0,386	0,681	-
TCa (f)	2,676	0,079	-
Fe (m)	0,664	0,522	-
Fe (f)	3,846	0,037	1–5/11–26 p = 0,048
Protein (m)	13,77	0,00001	1–5/6–10 p = 0,0462 6–10/11–26 p = 0,0113 1–5/11–26 p = 0,00001
Protein (f)	8,07	0,0011	1–5/6–10 p = 0,0113 1–5/11–26 p = 0,00112

Кальций из костной ткани переходит в связанное состояние и уже после диссоциации — в ионизированное состояние [18–20]. Учитывая то, что около 99,3% всех ионов кальция в организме находится в костях и зубах, 0,6% — в мягких тканях, 0,1% — во внеклеточной жидкости, в том числе 0,03% — в плазме, половина из которого в связанном состоянии [21], можно предположить, что незначительное снижение плотности костной ткани не может приводить к дефициту кальция в буферной системе крови. Вероятно, на концентрацию связанного кальция сыворотки в первую очередь может влиять концентрация общего белка сыворотки, концентрация альбуминов, их способность образовывать комплексы с кальцием с последующей диссоциацией при снижении концентрации ионизированного кальция. Можно предположить, что выявленное настоящим исследованием статистически значимое снижение концентрации общего белка крови у часто сдающих плазму доноров является одним из факторов, приводящих к снижению концентрации связанного кальция.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов»
2. Crocco I., Franchini M., Garozzo G., et al. Adverse reactions in blood and apheresis donors: experience from two Italian transfusion centres. *Blood Transfus.* 2009; 7(1): 35–8. DOI: 10.2450/2008.0018-08.
3. Amrein K., Valentin A., Lanzer G., Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation—a comprehensive review. *Blood Rev* 2012; 26(1): 33–42. DOI: 10.1016/j.blre.2011.09.003.
4. Teglkamp J., Handgaard L., Hansen T., et al. The donors perceived positive and negative effects of blood donation. *Transfusion.* 2020; 60(3): 553–60. DOI: 10.1111/trf.15717.
5. Evers J., Taborski U. Distribution of citrate and citrate infusion rate during donor plasmaphereses. *J Clin Apher.* 2016; 31(1): 59–62. DOI: 10.1002/jca.21403.
6. Lokhande T., Thomas S., Kumar G., Bajpai M. The Play of Citrate Infusion with Calcium in Plateletpheresis Donors. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021 Apr; 37(2): 295–301. DOI: 10.1007/s12288-020-01339-z.
7. Liu B., Dong D., Wang Z., et al. Analysis of influencing factors of serum total protein and serum calcium content in plasma donors. *Peer J.* 2022; 10: e14474. DOI: 10.7717/peerj.14474.
8. Das S.S., Chaudhary R., Khetan D., et al. Calcium and magnesium levels during automated plateletpheresis in normal donors. *Transfus Med.* 2005; 15(3): 233–6. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2005.00576.x.
9. Amrein K., Katschnig C., Sipurzynski S., et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone.* 2010; 46(3): 789–95. DOI: 10.1016/j.bone.2009.11.008.
10. Toffaletti J., Nissenson R., Endres D., et al. Influence of continuous infusion of citrate on responses of immunoreactive parathyroid hormone, calcium and magnesium components, and other electrolytes in normal adults during plateletapheresis. 1985; 60(5): 874–9. DOI: 10.1210/jcem-60-5-874.
11. Bolan CD, Cecco SA, Yau YY, et al. Randomized placebo-controlled study of

У доноров плазмы мужского пола с высокой частотой донаций достоверного снижения концентрации ионов железа относительно группы редко сдающих доноров мужчин не наблюдали. Значения концентрации ионов железа после проведения процедуры плазмафереза достоверно отличаются в группах доноров женского пола с частотой донаций 1–5 и 11–26 раз в год. Это, вероятно, связано с более быстрым по сравнению с донорами-мужчинами физиологическим истощением запаса железа.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены достоверные отличия концентрации связанного кальция между группами доноров женского пола, сдававших плазму 1–5 и 11–26 раз в год. Выявлены достоверные отличия концентрации ионов железа между группами доноров женского пола, сдававших плазму 1–5 и 10–26 раз в год, достоверные отличия значений концентрации общего белка у доноров мужского пола между всеми тремя группами, у доноров женского пола между группами сдававших плазму 1–5 и 6–10 раз в год; 1–5 и 11–26 раз в год.

References

1. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1166n "On approval of the procedure for checking donors for medical indications and the list of physical conditions (temporary and permanent) for donating blood and (or) its components and withdrawal periods subject to the obligation of a person in the presence of temporary medical indications, from donation of blood and (or) its components". (In Russian).
2. Crocco I., Franchini M., Garozzo G., et al. Adverse reactions in blood and apheresis donors: experience from two Italian transfusion centres. *Blood Transfus.* 2009; 7(1): 35–8. DOI: 10.2450/2008.0018-08.
3. Amrein K., Valentin A., Lanzer G., Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation—a comprehensive review. *Blood Rev* 2012; 26(1): 33–42. DOI: 10.1016/j.blre.2011.09.003.
4. Teglkamp J., Handgaard L., Hansen T., et al. The donors perceived positive and negative effects of blood donation. *Transfusion.* 2020; 60(3): 553–60. DOI: 10.1111/trf.15717.
5. Evers J., Taborski U. Distribution of citrate and citrate infusion rate during donor plasmaphereses. *J Clin Apher.* 2016; 31(1): 59–62. DOI: 10.1002/jca.21403.
6. Lokhande T., Thomas S., Kumar G., Bajpai M. The Play of Citrate Infusion with Calcium in Plateletpheresis Donors. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021 Apr; 37(2): 295–301. DOI: 10.1007/s12288-020-01339-z.
7. Liu B., Dong D., Wang Z., et al. Analysis of influencing factors of serum total protein and serum calcium content in plasma donors. *Peer J.* 2022; 10: e14474. DOI: 10.7717/peerj.14474.
8. Das S.S., Chaudhary R., Khetan D., et al. Calcium and magnesium levels during automated plateletpheresis in normal donors. *Transfus Med.* 2005; 15(3): 233–6. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2005.00576.x.
9. Amrein K., Katschnig C., Sipurzynski S., et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone.* 2010; 46(3): 789–95. DOI: 10.1016/j.bone.2009.11.008.
10. Toffaletti J., Nissenson R., Endres D., et al. Influence of continuous infusion of citrate on responses of immunoreactive parathyroid hormone, calcium and magnesium components, and other electrolytes in normal adults during plateletapheresis. 1985; 60(5): 874–9. DOI: 10.1210/jcem-60-5-874.
11. Bolan CD, Cecco SA, Yau YY, et al. Randomized placebo-controlled study of

- oral calcium carbonate supplementation in plateletpheresis: II. Metabolic effects. *Transfusion*. 2003;43(10):1414-1422. doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00513.x
12. Mane V.B., Jagtap P.E., Nagane N.S., et al. The significance of evolution of haematocrit in plateletpheresis donors. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(4): BC06–7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/8292.5746.
13. Haynes S., Hickson E., Linden J., et al. Dietary citrate and plasma ionized calcium: Implications for platelet donors. *J Clin Apher*. 2018; 33(3): 222–5. DOI: 10.1002/jca.21575. 103147.
14. Pandey P.K., Tiwari A., Agarwal N., et al. Prophylactic administration of oral calcium carbonate during plateletpheresis: A bicentric prospective study. *Asian J Transfus Sci*. 2020; 14(1): 19–22. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_114_17.
15. Weinstein R., Haynes S., Zhao Y., et al. A liquid calcium+vitamin D 3 supplement is effective prophylaxis against hypocalcemic toxicity during apheresis platelet donation. *J Clin Apher*. 2018; 33(1): 60–4. DOI: 10.1002/jca.21565.
16. Fujii K., Fujii N., Kondo T., et al. Effectiveness of supplemental oral calcium drink in preventing citrate-related adverse effects in peripheral blood progenitor cell collection. *Transfus Apheres Sci*. 2021; 60(4): 103147. DOI: 10.1016/j.transci.
17. Кашин К.П., Ковтунова М.Е., Кунов В.К. Влияние количества донаций на показатели белкового обмена у доноров плазмы для фракционирования. *Вестник службы крови России*. 2013; 3: 24–6.
18. Toffaletti J. Changes in protein-bound, complex-bound, and ionized calcium related to parathyroid hormone levels in healthy donors during plateletpheresis. *Transfusion*. 1983; 23(6): 471–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1983.23684074265.x.
19. Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism. *Transfus Apher Sci* 2017; 56(1): 28–30. DOI: 10.1016/j.transci.2016.12.013.
20. Chonchol M., Smogorzewski M., Stubbs J., et al. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. In *Brenner and Rector's The Kidney*, Eleventh Edition Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019: 580–613.
21. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021; 13(1): e12420. DOI: 10.7759/cureus.12420.
- oral calcium carbonate supplementation in plateletpheresis: II. Metabolic effects. *Transfusion*. 2003;43(10):1414-1422. doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00513.x
12. Mane V.B., Jagtap P.E., Nagane N.S., et al. The significance of evolution of haematocrit in plateletpheresis donors. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(4): BC06–7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/8292.5746.
13. Haynes S., Hickson E., Linden J., et al. Dietary citrate and plasma ionized calcium: Implications for platelet donors. *J Clin Apher*. 2018; 33(3): 222–5. DOI: 10.1002/jca.21575. 103147.
14. Pandey P.K., Tiwari A., Agarwal N., et al. Prophylactic administration of oral calcium carbonate during plateletpheresis: A bicentric prospective study. *Asian J Transfus Sci*. 2020; 14(1): 19–22. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_114_17.
15. Weinstein R., Haynes S., Zhao Y., et al. A liquid calcium+vitamin D 3 supplement is effective prophylaxis against hypocalcemic toxicity during apheresis platelet donation. *J Clin Apher*. 2018; 33(1): 60–4. DOI: 10.1002/jca.21565.
16. Fujii K., Fujii N., Kondo T., et al. Effectiveness of supplemental oral calcium drink in preventing citrate-related adverse effects in peripheral blood progenitor cell collection. *Transfus Apheres Sci*. 2021; 60(4): 103147. DOI: 10.1016/j.transci.
17. Kashin K.P., Kovtunova M.E., Kunov V.K. The influence of the number of donations on the indicators of protein metabolism in plasma donors for fractionation. *Vestnik Slugby krovi Rossii*. 2013; 3: 24–6. (In Russian).
18. Toffaletti J. Changes in protein-bound, complex-bound, and ionized calcium related to parathyroid hormone levels in healthy donors during plateletpheresis. *Transfusion*. 1983; 23(6): 471–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1983.23684074265.x.
19. Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism. *Transfus Apher Sci* 2017; 56(1): 28–30. DOI: 10.1016/j.transci.2016.12.013.
20. Chonchol M., Smogorzewski M., Stubbs J., et al. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. In *Brenner and Rector's The Kidney*, Eleventh Edition Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019: 580–613.
21. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021; 13(1): e12420. DOI: 10.7759/cureus.12420.

Информация об авторах

Ламзин Иван Михайлович*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением заготовки крови и ее компонентов ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови»,
e-mail: ivanlamzin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8843>

Брыляева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая экспедицией с центром управления запасами компонентов донорской крови ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови»,
e-mail: brylyaeva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9419-2038>

Хапман Марат Эрикович, кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови»,
e-mail: hme19191@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>

Information about the authors

Ivan M. Lamzin*, Cand. Sci. (Med.), Head of blood component producing department, Ulyanovsk donor blood center,
e-mail: ivanlamzin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8843>

Elena V. Brylyaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of blood component storing department, Ulyanovsk Donor Blood Center,
e-mail: brylyaeva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9419-2038>

Marat E. Khapman, Cand. Sci. (Med.), Head of Ulyanovsk Donor Blood Center,
e-mail: hme19191@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>

Горячая Марина Николаевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»,

e-mail: marina.gorya4aya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8922>

Marina N. Goryachaya, Head of clinical diagnostic laboratory, Ulyanovsk Regional War Veteran's Hospital,

e-mail: marina.gorya4aya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8922>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 28.12.2023

Принята к печати: 01.06.2024

*** Corresponding author**

Received: 28 Dec 2024

Accepted: 01 Jun 2024

ДОКАЗАНА ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХЛЛ¹

по сравнению с ибрутинибом у пациентов с РР ХЛЛ высокого риска



КАЛКВЕНС[®]

(акалабрутиниб) капсулы 100 мг

УВЕРЕННОСТЬ НА ВСЕМ ПУТИ

**ВКЛЮЧЕН
В ПЖНВЛП⁴**

Годовой курс терапии
ХЛЛ на 15% дешевле
курса ибрутиниба⁶

6 лет

Долгосрочной эффективности с низкой частотой отмены и снижения дозы³

при применении в монорежиме у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ

76% 6-летняя ОВ 62% 6-летняя ВБП

↓ 89%

Снижение риска прогрессирования ХЛЛ или смерти⁵

при применении в комбинации с обинутузумабом в сравнении с комбинацией хлорамбуцила и обинутузумаба у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ на горизонте 5 лет

↓ 77%

ниже риск возникновения впервые выявленной гипертензии⁴

по сравнению с ибрутинибом у пациентов с РР ХЛЛ высокого риска

↓ 63%

ниже риск возникновения впервые выявленной ФП/ТП⁴

по сравнению с ибрутинибом у пациентов с РР ХЛЛ высокого риска



Удобный пероральный прием без титрации²

РР ХЛЛ – рецидивный или рефрактерный хронический лимфолейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ПЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата. * Акалабрутиниб рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП комиссией МЗ РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения 22.04.2021. # Стойкая эффективность означает, что 90% снижение риска смерти/прогрессирования заболевания отмечалось как на 24-м месяце наблюдения, так и на 48-м месяце. 1. Byrd JC et al. J Clin Oncol. 2021. Jul 26;JCO2101210. doi: 10.1200/JCO.21.01210. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Калквенс® (капсулы, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-Н=(002855)-(РГ-РУ) от 24.07.2023. Доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eesc.eaeunion.org> (дата доступа: 04.09.2023). 3. Sharman, Jeff P, et al. "Acalabrutinib±Obinutuzumab Vs Obinutuzumab+ Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN." Blood 142.8 (2023): 687-699. 4. Seymour, John F, et al. "Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial." Blood 142.8 (2023): 687-699. 5. Sharman JP et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7539-7539.DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539. 6. Недогода, Сергей Владимирович, et al. "Клинико-экономическое исследование применения акалабрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом." Современная онкология 23.4 (2021): 612-620. 7. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Дата обращения: 16.04.2024. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж, комнаты 13, 14. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru CAL-RU-20909 Дата одобрения: 25.04.2024 Дата истечения: 25.04.2026

ОХЛП КАЛКВЕНС[®]



AstraZeneca

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У РЕГУЛЯРНЫХ ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ И ПЛАЗМЫ КРОВИ

Данилова И.Н.^{*}, Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Шерстнев Ф.С., Попцов А.Л., Кривокорытова Т.В.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 610027, г. Киров, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Высокая частота медицинских отводов от донаций из-за снижения концентрации гемоглобина, негативное их влияние на мотивацию и возврат к донорству временно отстраненных лиц диктуют необходимость изучения влияния эксфузий крови и ее компонентов на обмен железа в организме.

Цель: оценить показатели обмена железа у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы крови.

Материалы и методы. Обследовано 99 доноров тромбоцитов и 90 доноров плазмы крови, регулярно участвовавших в донациях. Группу сравнения составили 158 здоровых лиц, ранее не сдававших кровь и ее компоненты. Оценили концентрацию гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов и эритроцитарные индексы. Исследовали в сыворотке крови концентрации ферритина, железа, трансферрина, значения общей и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки, коэффициента насыщения трансферрина.

Результаты. У мужчин, сдававших тромбоциты, установлено статистически значимое снижение количества эритроцитов ($p = 0,001$), величины гематокрита ($p = 0,014$) и концентрации ферритина ($p < 0,001$) относительно таковых в группе сравнения: $4,8 \times 10^{12}/л$, 42,0%, 28,9 нг/мл против $5,0 \times 10^{12}/л$, 44,0%, 74,2 нг/мл соответственно. У регулярных доноров отмечено существенное увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах: 30,8 пг ($p = 0,008$) и 31,4 пг ($p < 0,001$) у мужчин и 30,2 пг ($p = 0,030$) и 31,0 пг ($p < 0,001$) у женщин с эксфузиями тромбоцитов и плазмы соответственно по сравнению с 29,4 пг у мужчин и 29,6 пг у женщин, впервые участвовавших в донорстве. У доноров плазмы обоих полов значения гемоглобина и средней концентрации его в эритроците оказались достоверно выше, чем у первичных доноров: 154,0 г/л ($p = 0,008$), 35,7 г/дл ($p < 0,001$) и 138,0 г/л ($p < 0,001$), 35,2 г/дл ($p < 0,001$) против 146,0 г/л, 33,6 г/дл и 129,0 г/л, 33,8 г/дл у мужчин и женщин соответственно.

Заключение. Для предотвращения развития дефицита железа у доноров компонентов крови необходимо мониторить концентрацию сывороточного ферритина и корректировать ее сниженные значения путем изменения режима донаций или назначения железосодержащих препаратов. При отборе доноров необходимо обращать внимание на частоту проводимых аферезов, особенно у мужчин, регулярно сдававших тромбоциты.

Ключевые слова: донорство, тромбоциты, плазма крови, обмен железа, ферритин, транспортное железо

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Данилова И.Н., Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Шерстнев Ф.С., Попцов А.Л., Кривокорытова Т.В. Показатели обмена железа у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы крови. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):164–177. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-164-177>

INDICATORS OF IRON METABOLISM IN REGULAR DONORS OF BLOOD PLATELETS AND PLASMA

Danilova I.N.^{*}, Kovtunova M.E., Nazarova E.L., Sukhorukova E.E., Sherstnev Ph.S., Poptsov A.L., Krivokorytova T.V.

Federal State Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, 610027, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The high frequency of medical withdrawals from donations due to a decrease in hemoglobin levels and the negative impact on the motivation and return to donation of temporarily withdrawn individuals dictates the need to study the effect of exfusion of blood and its components on iron metabolism.

Aim: to evaluate the iron metabolism indicators in regular donors of platelets and plasma.

Materials and methods. 99 platelet donors and 90 blood plasma donors who regularly participated in donations were examined. The comparison group consisted of 158 healthy individuals who had not previously donated blood and its components. Hemoglobin concentration, hematocrit, erythrocyte count and erythrocyte indices were assessed. The concentration levels of ferritin, iron, transferrin in blood serum as well as the values of total and unsaturated iron-binding capacity of serum were studied, and the saturation coefficient of transferrin was calculated.

Results. In men who donated platelets, a statistically significant decrease in the red blood cells count ($p = 0.001$), hematocrit ($p = 0.014$) and ferritin concentration ($p < 0.001$) were found relative to those in the comparison group: $4.8 \times 10^{12}/l$, 42.0 %, 28.9 ng/ml versus $5.0 \times 10^{12}/l$, 44.0 %, 74.2 ng/ml respectively. In regular donors a significant increase in the medium of hemoglobin of red blood cells was noted: 30.8 pg ($p = 0.008$) and 31.4 pg ($p < 0.001$) in men and 30.2 pg ($p = 0.030$) and 31.0 pg ($p < 0.001$) in women with platelet and plasma exfusions respectively compared to 29.4 pg in men and 29.6 pg in women who participated in donation for the first time. In plasma donors of both sexes, the values of hemoglobin and its average concentration in the erythrocyte were significantly higher than in first-time donors: 154.0 g/l ($p = 0.008$), 35.7 g/dl ($p < 0.001$) and 138.0 g/l ($p < 0.001$), 35.2 g/dl ($p < 0.001$) versus 146.0 g/l, 33.6 g/dl and 129.0 g/l, 33.8 g/dl in men and women, respectively.

Conclusion. To prevent the development of iron deficiency in donors of blood components it is necessary to monitor the concentration of serum ferritin and correct its reduced values by changing the donation regimen or prescribing iron-containing drugs. When selecting donors, attention should be paid to the frequency of apheresis, especially in men who regularly donate platelets.

Keywords: donation, platelets, blood plasma, iron metabolism, ferritin, transport iron

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

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Danilova I.N., Kovtunova M.E., Nazarova E.L., Sukhorukova E.E., Sherstnev Ph.S., Poptsov A.L., Krivokorytova T.V. Indicators of iron metabolism in regular donors of blood platelets and plasma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):164–177 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-164-177>

Введение

Высокая потребность больных в медицинских учреждениях в концентратах тромбоцитов при оказании им трансфузионной поддержки и реализация концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов диктуют необходимость адекватного и стабильного обеспечения этими компо-

нентами крови, что возможно только при сохранении добровольного безвозмездного и регулярного донорства крови и ее компонентов [1–3]. Повторные эксфузии гарантируют инфекционную безопасность заготавливаемых компонентов крови вследствие прохождения донорами клинико-лабораторных обследований.

Неоднократно участвующие в донорстве лица психологически готовы к донации и могут быть легко привлечены к процедуре при возникшей потребности [4–6]. Поэтому сохранение и увеличение числа доноров, сдающих кровь и ее компоненты на постоянной основе, является одной из приоритетных задач службы крови.

Несмотря на доказанную безопасность донаций для здоровья доноров, активное участие в них может приводить к функциональным нарушениям в организме [7]. Многократные эксфузии цельной крови способны повлечь за собой развитие дефицита железа (ДЖ) вследствие его потери в составе гемоглобина [8–10]. Исследований влияния донаций тромбоцитов и плазмы на показатели феррокинетики не так много, а результаты противоречивы. Ранее считалось, что изъятие этих компонентов крови не воздействует на обмен железа в организме. Однако в последнее время появились данные, что частые тромбоцитаферезы и плазмаферезы могут оказывать неблагоприятное влияние на содержание железа, существенно снижая его запасы в организме [11–14]. Предполагают, что потеря микроэлемента при этих эксфузиях связана со взятием крови для лабораторного анализа при каждом обследовании, с ее утратой в системах для афереза, с повреждением эритроцитов, возвращаемых обратно в кровеносное русло, а также с удалением белков плазмы, содержащих этот металл [15, 16]. Хотя такое количество, на первый взгляд, невелико, многократные донации могут приводить к его кумуляции и существенно влиять на обмен железа в организме.

Высокая частота медицинских отводов доноров из-за снижения концентрации гемоглобина, основной причиной которого является развитие ДЖ, а также негативное воздействие этого временного отстранения на мотивацию и возврат к выполнению донорской функции [17, 18] требуют комплексной оценки метаболизма микроэлемента, выявления влияния вида и интенсивности донаций на содержание железа в организме. Установление распространенности ДЖ среди различных категорий доноров и выделение групп риска его развития позволит предупредить у них нарушение обмена железа, своевременно приняв меры по изменению режима донаций или их вида, коррекции недостатка микроэлемента, что имеет важное значение для сохранения здоровья регулярных доноров крови и ее компонентов.

Цель настоящего исследования — оценить показатели обмена железа у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы крови.

Материалы и методы

Исследование показателей обмена железа проведено у 99 доноров тромбоцитов и 90 доноров плазмы, регулярно участвовавших в донациях этих гемокомпонентов методом афереза. Группу сравнения сформировали методом случайного отбора, включив в нее 158 первич-

ных доноров — здоровых лиц, впервые обратившихся в донорский пункт и никогда ранее не сдававших кровь и ее компоненты, прошедших медицинское обследование и допущенных к донации. Материалом для лабораторных исследований служила периферическая кровь, полученная при медицинском освидетельствовании. Все обследуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

У доноров ретроспективно проанализировали показатели гемограммы, такие как концентрация гемоглобина, значение гематокрита (Ht), количество эритроцитов (RBC), эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH) и его среднюю концентрацию (MCHC) в эритроците. Состояние обмена железа оценивали на основании анализа сывороточных концентраций ферритина (СФ) и железа (СЖ), трансферрина (ТФ), ненасыщенной (НЖСС) и общей (ОЖСС) железосвязывающей способности сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина (КНТ).

Запасы железа в организме доноров характеризовали по содержанию СФ. Основная часть исследований СФ (70%) выполнена иммунорадиометрическим методом с использованием тест-систем фирмы «Immunotech» (Чехия) и отечественной радиоиммунохимической установки «Ариан» (фирма «Витако»). Оставшаяся доля (30%) исследована иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением с наборами фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas c311». Оба лабораторных метода, использованных для определения концентрации СФ, имеют сопоставимую точность и эффективность; данные, полученные турбидиметрическими и радиометрическими методами, хорошо коррелируют между собой ($r = 0,984$) [19].

Концентрации СЖ, ТФ, НЖСС определяли с помощью наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) и биохимического анализатора «Hitachi-902» методами колориметрического, прямого феррозинового и иммунонефелометрического анализа. Значения ОЖСС и КНТ рассчитывали по общепринятым формулам.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. Соответствие количественных переменных закону нормального распределения оценивали на основании величины критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Описательный анализ данных включал в себя определение медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$), вычисление абсолютных и относительных частот. Поиск различий количественных переменных с нормальным распределением выполняли методом дисперсионного анализа с использованием при гомоскедастичности F -критерия Фишера, при гетероскедастичности — F -критерия Уэлча, при распределении, отличающемся от нормального, —

с применением *U*-критерия Манна — Уитни и критерия Краскела — Уоллиса с поправкой Бонферрони. Сравнение номинальных переменных осуществляли с помощью χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Корреляционную связь между параметрами оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (ρ), характеристику силы связи определяли по шкале Чеддока. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе доноров тромбоцитов обследованы 46 мужчин в возрасте от 22 до 60 ($Me - 34$) лет и 53 женщины в возрасте от 24 до 53 ($Me - 40$) лет. Донорский стаж у них варьировал от 2 до 26 ($Me - 7$) лет, количество донаций — от 7 до 159 ($Me - 36$). Из числа обследованных 33% доноров никогда не сдавали цельную кровь и эритроцитную массу, у 22% в анамнезе была одна донация крови при первичном обращении в донорский пункт. У длительно участвовавших в донорстве лиц (45%) встречались немногочисленные эксфузии цельной крови и плазмы, в основном в начале донорской практики, и осуществлялись не менее чем за 3 года до настоящего исследования. Концентрация гемоглобина у мужчин колебалась в пределах 130,0–168,0 ($Me - 145,0$) г/л, у женщин — 120,0–153,0 ($Me - 131,0$) г/л.

В группе доноров плазмы исследование проведено у 45 мужчин в возрасте от 21 до 59 ($Me - 38$) лет и 45 женщин в возрасте от 29 до 59 ($Me - 44$) лет. Обследуемые участвовали в заготовке плазмы в течение 3–24 ($Me - 11$) лет, выполнив от 25 до 252 ($Me - 65$) донаций. Концентрация гемоглобина у мужчин варьировала в пределах 132,0–179,0 ($Me - 154,0$) г/л, у женщин — 120,0–154,0 ($Me - 138,0$) г/л. Количество аферезов, осуществленных за последние 1 и 3 года перед проведением исследования, у доноров тромбоцитов и плазмы было сопоставимо (табл. 1).

Группу сравнения составили 72 мужчины и 86 женщин в возрасте от 18 до 58 ($Me - 31$ и 27) лет с концентрацией гемоглобина 131,0–167,0 ($Me - 146,0$) г/л и 120,0–151,0 ($Me - 129,0$) г/л соответственно. Концентрация гемоглобина у первичных доноров была сопоставима с таковой у сдававших тромбоциты, но достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у регулярно участвовавших в плазмаферезе лиц.

Как видно из таблицы 2, сниженные показатели гемограммы встречались редко, за исключением значений гематокрита, уменьшение которых одинаково часто наблюдалось у мужчин и женщин, участвовавших в тромбоцитаферезе и плазмаферезе. Эти изменения в основном носили изолированный характер. Сочетание низких значений, главным образом двух из исследуемых параметров (RBC и Ht, Ht и MCV или MCV и MCH), выявлено у 3 (7,5%), 2 (4,4%) и 2 (3,0%) мужчин и у 2 (4,9%), 3 (6,7%) и 3 (3,8%) женщин — доноров тромбоцитов, плазмы и первичных соответственно. У доноров также отмечены превышающие пороговую величину показатели. Обращала на себя внимание высокая частота выявления повышенных значений MCH у доноров компонентов крови.

При сравнительном анализе параметров эритрограммы установили статистически значимое снижение количества эритроцитов и гематокрита у регулярно сдававших тромбоциты мужчин относительно таковых в группе сравнения. У мужчин — доноров плазмы и у женщин, принимавших участие в тромбоцитаферезе и плазмаферезе, эти параметры были сопоставимы с таковыми у не сдававших компоненты крови. При сравнении эритроцитарных индексов существенных различий значений MCV у повторных и первичных доноров не зарегистрировано, однако выявлено значимое повышение величины MCH у мужчин и женщин обеих групп. У доноров плазмы обоих полов отмечено также достоверное увеличение MCHC.

Таблица 1. Количество донаций у доноров тромбоцитов и плазмы
Table 1. Quantity of donations from platelet and plasma donors

Период наблюдения <i>Observation period</i>	Доноры тромбоцитов <i>Platelet donors</i>		Доноры плазмы <i>Plasma donors</i>	
	Мужчины / <i>Males</i>	Женщины / <i>Females</i>	Мужчины / <i>Males</i>	Женщины / <i>Females</i>
	<i>n = 46</i>	<i>n = 53</i>	<i>n = 45</i>	<i>n = 45</i>
	Количество донаций / <i>Quantity of donations</i> <i>Me (Q₁–Q₃)</i>			
За время донорства <i>Per donor career</i>	34 (23–54)	39 (23–73)	66 (45–79)	65 (41–88)
Последние 3 года <i>From the last 3 years</i>	20 (13–26)	20 (14–25)	20 (15–28)	20 (14–24)
Последний год <i>From the recent year</i>	8 (6–10)	7 (5–9)	8 (6–10)	7 (6–9)

Примечание: *n* — число наблюдений, *Me* — медиана, *Q₁–Q₃* — квантили (25–75%).
Note: *n* — number of donors, *Me* — median, *Q₁–Q₃* — quartile (25–75%).

Таблица 2. Показатели эритрограммы у доноров тромбоцитов и плазмы
Table 2. Erythrogram indicators from platelet and plasma donors

Показатель Parameter	Доноры тромбоцитов Platelet donors	Доноры плазмы Plasma donors	Первичные доноры First-time donors	Референсный диапазон Reference range	ρ
Мужчины/Males, Ме (Q₁-Q₃), n (%)					
	n = 40	n = 45	n = 67		
Нб (г/л) Hb (g/l)	145,0 (140,0-151,0) 2 (5,0%) ↑	154,0 (148,0-159,0) 8 (17,8%) ↑	146,0 (141,5-152,0) 5 (7,5%) ↑	130,0-160,0	p ₁₋₃ = 0,616 p ₂₋₃ = 0,008* p ₁₋₂ = 0,001* ↑ p = 0,131
RBC (×10¹²/л) RBC (×10 ¹² /l)	4,8 (4,6-5,0) 8 (20,0%) ↑	4,9 (4,7-5,1) 15 (33,3%) ↑	5,0 (4,8-5,2) 29 (43,3%) ↑	4,0-5,0	p ₁₋₃ = 0,001* p ₂₋₃ = 0,051 p ₁₋₂ = 0,402 ↑ p ₁₋₃ = 0,043*
Нт (%)	42,0 (41,0-43,7) 5 (12,5%) ↓	43,0 (41,6-45,0) 6 (13,3%) ↓, 2 (4,4%) ↑	44,0 (42,0-45,0) 1 (1,5%) ↓	40,0-48,0	p ₁₋₃ = 0,014* p ₂₋₃ = 0,312 p ₁₋₂ = 0,394 ↓ p ₁₋₃ = 0,025
MCV (фл) MCV (fl)	89,2 (85,9-92,4) 1 (2,5%) ↓, 1 (2,5%) ↑	88,5 (84,7-91,7) 2 (4,4%) ↓, 2 (4,4%) ↑	87,5 (84,6-89,5) 2 (3,0%) ↓	80,0-100,0	p = 0,059 ↓ p = 0,480
MCH (пг) MCH (pg)	30,8 (29,0-31,8) 1 (2,5%) ↓, 15 (37,5%) ↑	31,4 (30,3-32,8) 1 (2,2%) ↓, 26 (57,8%) ↑	29,4 (28,5-30,4) 6 (9,0%) ↓, 12 (17,9%) ↑	27,0-31,0	p ₁₋₃ = 0,008* p ₂₋₃ < 0,001* p ₁₋₂ = 0,136 ↑ p ₁₋₃ = 0,036* ↑ p ₂₋₃ < 0,001*
MCHC (г/дл) MCHC (g/dl)	34,4 (33,6-35,1) 1 (2,5%) ↑	35,7 (34,9-36,7) 1 (2,2%) ↑	33,6 (32,8-34,7)	30,0-38,0	p ₁₋₃ = 0,083 p ₂₋₃ < 0,001* p ₁₋₂ = 0,001*
Женщины/Females, Ме (Q₁-Q₃), n (%)					
	n = 41	n = 45	n = 78		
Нб (г/л) Hb (g/l)	131,0 (126,0-137,0) 6 (14,6%) ↑	138,0 (132,0-142,0) 13 (28,9%) ↑	129,0 (125,0-134,0) 5 (6,4%) ↑	120,0-140,0	p ₁₋₃ = 0,460 p ₂₋₃ < 0,001* p ₁₋₂ = 0,002* ↑ p ₂₋₃ = 0,002*
RBC (×10¹²/л) RBC (×10 ¹² /l)	4,3 (4,1-4,6) 2 (4,9%) ↓, 7 (17,1%) ↑	4,5 (4,2-4,6) 2 (4,4%) ↓, 6 (13,3%) ↑	4,4 (4,2-4,6) 1 (1,3%) ↓, 8 (10,3%) ↑	3,8-4,7	p = 0,321 ↑↓ p = 0,484
Нт (%)	38,0 (37,0-40,0) 5 (12,2%) ↓, 1 (2,4%) ↑	38,8 (37,6-40,3) 6 (13,3%) ↓, 3 (6,7%) ↑	38,0 (37,0-40,0)	36,0-42,0	p = 0,415
MCV (фл) MCV (fl)	88,4 (85,7-92,7) 2 (4,9%) ↓	87,5 (85,1-91,7) 3 (6,7%) ↓, 1 (2,2%) ↑	87,2 (84,1-90,5) 4 (5,1%) ↓	80,0-100,0	p = 0,217 ↓ p = 0,741
MCH (пг) MCH (pg)	30,2 (29,4-31,7) 1 (2,4%) ↓, 16 (39,0%) ↑	31,0 (30,1-32,6) 22 (48,9%) ↑	29,6 (28,0-30,7) 7 (9,0%) ↓, 15 (19,2%) ↑	27,0-31,0	p ₁₋₃ = 0,030* p ₂₋₃ < 0,001* p ₁₋₂ = 0,259 ↑ p ₁₋₃ = 0,029* ↑ p ₂₋₃ = 0,002*

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Показатель Parameter	Доноры тромбоцитов Platelet donors	Доноры плазмы Plasma donors	Первичные доноры First-time donors	Референсный диапазон Reference range	p
МСНС (г/дл) MCHC (g/dl)	34,0 (33,3–35,0) 1 (2,4%) ↑	35,2 (34,9–35,8) 3 (6,7%) ↑	33,8 (33,1–34,7)	30,0–38,0	$p_{1-3} = 0,590$ $p_{2-3} < 0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001^*$

Примечание: Hb — концентрация гемоглобина, RBC — количество эритроцитов, Ht — гематокрит, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, p_{1-3} — достоверность различий показателя в группах доноров тромбоцитов и первичных доноров, p_{2-3} — в группах доноров плазмы и первичных доноров, p_{1-2} — в группах доноров тромбоцитов и плазмы, * — различия показателя статистически значимы ($p < 0,05$), ↑ — повышенные значения показателя, ↓ — сниженные значения показателя.

Note: Hb — hemoglobin concentration, RBC — red blood cell count, Ht — hematocrit, MCV — mean corpuscular volume, MCH — mean corpuscular hemoglobin, MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration, p_{1-3} — reliability of differences in the indicator in the groups of platelet donors and primary donors, p_{2-3} — in the groups of plasma donors and first-time donors, p_{1-2} — in the groups of platelet and plasma donors, * — the differences in the indicator are statistically significant ($p < 0,05$), ↑ — high values of the indicator, ↓ — low values of the indicator.

Интервал референсных значений СФ, установленный с помощью иммунорадиометрического метода, у мужчин составлял 30,0–237,1 ($133,6 \pm 5,8$) нг/мл, у женщин — 15,0–90,5 ($52,8 \pm 2,3$) нг/мл. Диапазон, рекомендуемый в инструкции к набору реагентов, предназначенному для иммунотурбидиметрического определения концентрации СФ: 30,0–400 и 15,0–150 нг/мл соответственно. У регулярных доноров тромбоцитов значения СФ варьировали от 7,1 до 131,1 и от 2,8 до 85,1 нг/мл, у лиц, сдававших плазму, — от 6,9 до 283,7 и от 6,1 до 238,9 нг/мл у мужчин и женщин соответственно. У мужчин, впервые участвовавших в донациях, концентрация СФ изменялась от 8,8 до 352,6 нг/мл, у женщин — от 6,6 до 162,2 нг/мл. Результаты исследования концентрации СФ у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы представлены в таблице 3.

В обследуемых группах доноров при сравнении значений СФ у мужчин и женщин установлены статистически значимые различия показателя при донациях плазмы ($p < 0,001$), что сопоставимо с данными первичных доноров и подтверждает сведения о зависимости содержания депонированного железа от гендерной принадлежности при минимальных потерях этого микроэлемента. Концентрации СФ у мужчин и женщин, сдававших тромбоциты, достоверно не различались.

При сравнительном анализе содержания СФ в зависимости от вида донаций выявили существенное снижение его значений только у регулярно участвовавших в тромбоцитаферезе мужчин в 2,6 раза в сопоставлении с таковыми у первичных доноров. Концентрации СФ у доноров плазмы и в группе сравнения не имели существенных различий, но достоверно превышали их у сдававших тромбоциты лиц: в 2,2 раза у мужчин и в 1,4 раза у женщин.

При оценке частоты выявления отклонений значений СФ от референсного интервала в зависимости от вида донаций получили значимые различия у мужчин — доноров тромбоцитов в сопоставлении с таковой у доноров плазмы и в группе сравнения. Сниженные кон-

центрации СФ у них определялись в 52,2% случаев, что в 3,1 и 4,7 раза чаще, чем у первичных и сдававших плазму доноров соответственно. У женщин выявляемость низких концентраций СФ в выделенных группах достоверно не отличалась, но преобладала у доноров тромбоцитов, составив 34% наблюдений. В группе сдававших плазму, помимо низких, зарегистрированы повышенные значения СФ — у 4,4% мужчин и 13,3% женщин. Увеличенное содержание СФ встречалось также у доноров группы сравнения — у 4,2% мужчин и 8,1% женщин.

У части обследуемых, кроме оценки концентрации СФ, исследовали показатели транспортного железа (табл. 3). При сравнительном анализе не выявили статистически значимых различий их значений у доноров разных групп. При расчете и сопоставлении КНТ у обследуемых установлено достоверное его увеличение у мужчин — доноров плазмы по сравнению с таковым у первичных доноров. Отклонения значений изучаемых параметров от референсного интервала отмечены как в сторону снижения, так и повышения.

Низкое содержание СЖ у доноров, регулярно участвовавших в процедурах афереза, зарегистрировано только у мужчин. У доноров также отмечены повышенные концентрации СЖ, у мужчин они превалировали над сниженными и выявлялись достоверно чаще у доноров тромбоцитов и плазмы, чем у первичных. У сдававших тромбоциты мужчин в единичных случаях встречались не связанные с изменением других параметров повышения значений ТФ и ОЖСС. В одном (3,3%) наблюдении увеличение НЖСС сочеталось с низким содержанием СЖ. Сочетанное изменение показателей транспортного железа, характерное для ДЖ, установлено у 2 (5,0%) женщин, участвовавших в тромбоцитаферезах. У доноров плазмы, как у мужчин, так и у женщин, отмечены изолированные отклонения изучаемых параметров.

В сопоставлении с концентрацией СЖ ТФ и его насыщение железом являются более стабильными

Таблица 3. Показатели обмена железа у доноров тромбоцитов и плазмы
Table 3. Indicators of iron metabolism in platelet and plasma donors

Показатель Parameter	Доноры тромбоцитов Platelet donors	Доноры плазмы Plasma donors	Первичные доноры First-time donors	Референсный диапазон Reference range	p
Мужчины/Males, Me (Q1-Q3), n (%)					
Запасы железа Iron stores	n = 46	n = 45	n = 72		
СФ (нг/мл) SF (ng/ml)	28,9 (16,8–52,0) 24 (52,2%) ↓	63,7 (40,6–128,8) 5 (11,1%) ↓, 2 (4,4%) ↑	74,2 (41,2–128,5) 12 (16,7%) ↓, 3 (4,2%) ↑	30,0–237,1	p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ = 1,000 p ₁₋₂ < 0,001* ↓p ₁₋₂ < 0,001* ↓p ₁₋₃ < 0,001*
Транспортное железо Transport iron	n = 30	n = 30	n = 57		
СЖ (мкмоль/л) SI (μmol/l)	20,9 (14,5–26,4) 3 (10,0%) ↓, 6 (20,0%) ↑	19,3 (15,0–27,5) 1 (3,3%) ↓, 7 (23,3%) ↑	18,5 (14,0–20,9) 4 (7,0%) ↓, 2 (3,5%) ↑	10,6–28,3	p = 0,115 ↑p ₁₋₃ = 0,017* ↑p ₂₋₃ = 0,012*
ТФ (г/л) TF (g/l)	2,7 (2,4–3,0) 1 (3,3%) ↑	2,6 (2,3–3,0) 4 (13,3%) ↓	2,8 (2,5–3,0)	2,0–3,6	p = 0,190
ОЖСС (мкмоль/л) TIBC (μmol/l)	60,5 (57,1–67,8) 1 (3,3%) ↑	60,2 (53,4–69,3) 2 (6,7%) ↑, 2 (6,7%) ↓	57,7 (52,3–63,8) 1 (1,8%) ↑, 1 (1,8%) ↓	40,8–76,6	p = 0,205 ↑p = 0,275
НЖСС (мкмоль/л) UIBC (μmol/l)	38,5 (33,1–46,9) 1 (3,3%) ↑, 2 (6,7%) ↓	38,1 (31,9–50,1) 2 (6,7%) ↓	39,4 (33,6–46,2) 1 (1,8%) ↑, 1 (1,8%) ↓	19,7–66,2	p = 0,946 ↓p = 0,496
КНТ (%) TSI (%)	32,1 (18,9–37,6) 8 (26,7%) ↓, 4 (13,3%) ↑	32,0 (23,1–44,3) 3 (10,0%) ↓, 6 (20,0%) ↑	26,3 (20,3–31,0) 12 (21,1%) ↓, 1 (1,8%) ↑	20,0–50,0	p ₁₋₃ = 0,230 p ₂₋₃ = 0,034* p ₁₋₂ = 1,000 ↑p ₁₋₃ = 0,041* ↑p ₂₋₃ = 0,009*
Женщины/Females, Me (Q1-Q3), n (%)					
Запасы железа Iron stores	n = 53	n = 45	n = 86		
СФ (нг/мл) SF (ng/ml)	27,6 (12,5–39,3) 18 (34,0%) ↓	37,5 (17,7–67,7) 9 (20,0%) ↓, 6 (13,3%) ↑	28,4 (15,0–47,1) 21 (24,4%) ↓, 7 (8,1%) ↑	15,0–90,5	p ₁₋₃ = 0,806 p ₂₋₃ = 0,139 p ₁₋₂ = 0,017* ↓p = 0,260
Транспортное железо Transport iron	n = 40	n = 30	n = 66		
СЖ (мкмоль/л) SI (μmol/l)	16,8 (11,8–21,4) 5 (12,5%) ↑	17,2 (12,8–20,9) 3 (10%) ↑	15,7 (11,4–20,7) 3 (4,5%) ↓, 8 (12,1%) ↑	6,6–26,0	p = 0,557 ↑p = 0,726
ТФ (г/л) TF (g/l)	2,8 (2,5–3,1) 1 (2,5%) ↑	2,7 (2,4–3,0) 2 (6,7%) ↑, 1 (3,3%) ↓	2,9 (2,5–3,2) 1 (1,5%) ↑	2,0–3,6	p = 0,383 ↑p = 0,172
ОЖСС (мкмоль/л) TIBC (μmol/l)	60,9 (54,6–69,1) 3 (7,5%) ↑	59,4 (54,4–66,2) 2 (6,7%) ↑	62,3 (52,9–68,0) 6 (9,1%) ↑, 1 (1,5%) ↓	40,8–76,6	p = 0,864 ↑p = 1,000

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuation

Показатель Parameter	Доноры тромбоцитов Platelet donors	Доноры плазмы Plasma donors	Первичные доноры First-time donors	Референсный диапазон Reference range	<i>p</i>
НЖСС (мкмоль/л) UIBC (μmol/l)	42,5 (32,1–53,4) 2 (5%) ↑, 1 (2,5%) ↓	41,8 (38,4–47,5) 1 (3,3%) ↑, 1 (3,3%) ↓	43,7 (37,2–54,5) 4 (6,1%) ↑, 3 (4,5%) ↓	19,7–66,2	<i>p</i> = 0,658 ↑↓ <i>p</i> = 1,000
КНТ (%) TSI (%)	24,1 (18,1–34,6) 11 (27,5%) ↓, 3 (7,5%) ↑	25,9 (19,6–29,8) 8 (26,7%) ↓	22,4 (15,8–29,1) 26 (39,4%) ↓, 3 (4,5%) ↑	20,0–50,0	<i>p</i> = 0,280 ↓ <i>p</i> = 0,338

Примечание: СФ — сывороточный ферритин, СЖ — сывороточное железо, ТФ — трансферрин, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, НЖСС — ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки, КНТ — коэффициент насыщения трансферрина.

Note: SF — serum ferritin, SI — serum iron, TF — transferrin, TIBC — total iron-binding capacity, UIBC — unsaturated iron-binding capacity, TSI — transferrin saturation index.

величинами. В норме КНТ у взрослых составляет 20–50%. При сравнении значений КНТ статистически значимого их снижения в наблюдаемых группах не выявили. В то же время уменьшение показателя у обследованных регистрировали часто, в 4 (11,4%) из 35 наблюдений оно сочеталось с низкой концентрацией СЖ, в 2 (5,7%) из 35 — с одновременным увеличением НЖСС и ОЖСС. Отмеченные у доноров высокие значения КНТ достоверно чаще встречались у регулярно сдававших компоненты крови мужчин. Повышение КНТ в 14 (82,4%) из 17 случаев было связано с увеличенной концентрацией СЖ, в 9 (64,3%), в 1 (7,1%) и в 1 (7,1%) из них сопровождалось снижением значений НЖСС, ОЖСС и ТФ соответственно.

Сопоставили значения КНТ с концентрацией СФ. В 30 (43,5%) из 69 наблюдений низкая его величина соответствовала сниженному содержанию СФ: в 21 (55,3%) из 38 — у женщин и в 9 (29,0%) из 31 — у мужчин. У 128 (71,9%) из 178 доноров зарегистрировано сочетание нормальных значений КНТ и СФ. Между концентрациями СФ и КНТ установлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($\rho = 0,280$; $p < 0,001$) слабой силы по шкале Чеддока ($\rho < 0,3$). При разделении обследуемых на гендерные группы взаимосвязь сопоставляемых показателей у мужчин оказалась статистически не значима ($\rho = 0,363$), у женщин выявлена умеренная корреляция ($\rho = 0,368$; $p < 0,001$).

Были оценены изменения значений параметров обмена железа у доноров тромбоцитов и плазмы в зависимости от интенсивности донаций. При корреляционном анализе выявили статистически значимую прямую взаимосвязь частоты донаций со значениями МСН ($\rho = 0,419$; $p < 0,001$ и $\rho = 0,298$; $p = 0,001$) и МСНС ($\rho = 0,512$; $p < 0,001$ и $\rho = 0,435$; $p < 0,001$) у мужчин и женщин соответственно и с содержанием гемоглобина ($\rho = 0,375$; $p < 0,001$) у женщин, обратную — с концентрацией СФ ($\rho = -0,307$; $p = 0,001$), количеством эритроцитов ($\rho = -0,293$; $p = 0,002$) и гематокрита ($\rho = -0,240$; $p = 0,011$) у мужчин.

Для оценки влияния интенсивности донаций на показатели феррокинетики обследованных распределили на 2 группы по количеству эксфузий за последние 12 месяцев: 1 — редко сдававших компоненты крови (не более 6 раз), 2 — с частыми донациями (от 7 и более). Полученные в группах доноров данные сопоставили между собой (табл. 4).

При сравнении параметров в группах доноров тромбоцитов и плазмы с разной частотой донаций статистическая значимость их различий не достигнута. Однако у мужчин, сдававших тромбоциты до 6 раз в год, выявлено двукратное уменьшение концентрации СФ, с более частыми донациями — четырехкратное. Кроме этого, при интенсивных тромбоцитаферезах у мужчин отмечено значительное уменьшение количества эритроцитов, гематокрита и увеличение значений ОЖСС по сравнению с данными первичных доноров. Статистически значимо высокие показатели МСН сохранялись у мужчин, сдававших плазму, независимо от частоты донаций, у женщин — с частыми эксфузиями плазмы. Величина МСНС была значительно выше у доноров плазмы в обеих гендерных группах как при низкой, так и высокой интенсивности аферезов, чем в группе сравнения. Отмечено, что концентрация гемоглобина у сдававших плазму женщин была повышена в обеих группах, у мужчин — при высокой частоте донаций. Достоверных различий остальных параметров в представленных группах не установлено ($\rho > 0,05$). У женщин, с разной частотой участвовавших в тромбоцитаферезе, все показатели сопоставимы с таковыми в группе сравнения.

Обсуждение

При диагностике железодефицитных состояний ориентируются не только на концентрацию гемоглобина, но и на изменения таких лабораторных показателей общего анализа крови, как Ht, MCV, MCH и MCHC. При манифестации ДЖ значения этих маркеров снижены, при латентной стадии — обычно находятся в норме, так как развитие ДЖ происходит

Таблица 4. Изменения показателей эритрограммы и обмена железа у доноров тромбоцитов и плазмы в зависимости от частоты донаций
Table 4. Changes in erythrogram parameters and iron metabolism in platelet and plasma donors depending on the frequency of donations

Показатель Parameter	С частотой ≤6 донаций With a frequency of ≤6 donations	С частотой >6 донаций With a frequency of >6 donations	Первичные доноры First-time donors	p
Мужчины — доноры тромбоцитов/Males — platelet donors, Me (Q₁-Q₂)				
	n = 17	n = 23	n = 67	
RBC (×10¹²/л) RBC (×10 ¹² /l)	4,9 (4,4-5,1)	4,8 (4,6-4,9)	5,0 (4,8-5,2)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,129 p ₂₋₃ = 0,003*
Ht (%)	42,0 (40,0-44,0)	42,0 (41,5-43,0)	44,0 (42,0-45,0)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,075 p ₂₋₃ = 0,024*
СФ (нг/мл) SF (ng/ml)	35,7 (28,5-64,5)	17,9 (15,0-36,7)	74,2 (39,4-129,0)	p ₁₋₂ = 0,164 p ₁₋₃ = 0,044* p ₂₋₃ < 0,001*
ОЖСС (мкмоль/л) TIBC (μmol/l)	57,9 (52,1-62,9)	65,6 (59,0-69,7)	57,7 (52,3-64,0)	p ₁₋₂ = 0,090 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,024*
Мужчины — доноры плазмы/Males — plasma donors, Me (Q₁-Q₂)				
	n = 14	n = 31	n = 67	
Hb (г/л) Hb (g/l)	154,0 (151,0-158,0)	153,0 (147,0-159,5)	146,0 (141,5-152,0)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,069 p ₂₋₃ = 0,016*
МСН (пг) MCH (pg)	31,5 (31,1-32,8)	31,0 (29,7-32,7)	29,4 (28,5-30,4)	p ₁₋₂ = 0,884 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*
МСНС (г/дл) MCHC (g/dl)	35,7 (35,2-36,2)	35,8 (34,8-36,9)	33,6 (32,8-34,7)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*
Женщины — доноры плазмы/Females — plasma donors, Me (Q₁-Q₂)				
	n = 13	n = 32	n = 78	
Hb (г/л) Hb (g/l)	136,0 (132,0-140,0)	138,0 (132,5-144,0)	129,0 (125,0-134,0)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,010* p ₂₋₃ < 0,001*
МСН (пг) MCH (pg)	30,1 (29,6-31,2)	31,5 (30,2-32,7)	29,6 (28,0-30,7)	p ₁₋₂ = 0,540 p ₁₋₃ = 0,249 p ₂₋₃ < 0,001*
МСНС (г/дл) MCHC (g/dl)	35,0 (34,6-35,8)	35,3 (35,0-35,6)	33,8 (33,1-34,7)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,002* p ₂₋₃ < 0,001*

Примечание: p₁₋₂ — достоверность различий показателя в группах доноров с частотой ≤6 и >6 донаций, p₁₋₃ — с частотой ≤6 донаций и первичных доноров, p₂₋₃ — с частотой >6 донаций и первичных доноров.

Note: p₁₋₂ — reliability of differences in the indicator in groups of donors with frequencies ≤6 and >6 of donations, p₁₋₃ — with a frequency of ≤6 donations and first-time donors, p₂₋₃ — with a frequency of >6 donations and first-time donors.

последовательно: сначала истощаются запасы микроэлемента в организме, затем нарушается его транспорт, в последнюю очередь ограничивается синтез гемоглобина и, следовательно, изменяются морфофункциональные характеристики эритроцитов [20].

Согласно представленным в литературе данным [21–23], потеря крови при тромбоцитаферезе, связанная с ее взятием для лабораторных исследований, утратой в системе для афереза, составляет 80–100 мл за проце-

дуру. При регулярных донациях, например каждые 30 дней, она может достигать около 1200 мл в год, что соответствует примерно 2–3 эксфузиям цельной крови. Теоретически примерно такой же объем утрачивается при плазмаферезе. Потеря гемоглобинового железа вследствие частых донаций может привести к снижению, а впоследствии — к истощению запасов микроэлемента, что, в свою очередь, может вызвать нарушение его транспортного пула, уменьшение синтеза

гемоглобина и изменение морфофункциональных характеристик эритроцитов.

Исследование показателей обмена железа проводили до осуществления процедур афереза, оценивая таким образом отсроченный эффект их регулярного воздействия. Обследованные были допущены к эксфузиям крови и ее компонентов и имели нормальную концентрацию гемоглобина в крови. Преимущественно показатели гемограммы у доноров не выходили за пределы нижней границы нормы, сочетанное снижение их значений встречалось редко. В то же время при сопоставлении параметров в разных группах доноров обнаружены статистически значимые различия. У мужчин, участвовавших в тромбоцитаферезе, установлено достоверное уменьшение содержания эритроцитов и гематокрита относительно таковых в группе сравнения. При распределении доноров на группы по частоте донаций изменение этих показателей наблюдалось у лиц, которым осуществляли более 6 эксфузий тромбоцитов в год. В литературе встречаются противоречивые данные о воздействии тромбоцитафереза на гематологические параметры: одни свидетельствуют о негативном влиянии на содержание гемоглобина, эритроцитов и гематокрит у доноров [24], другие демонстрируют статистически значимое увеличение этих параметров [11, 25], третьи показывают отсутствие изменений показателей гемограммы даже при наиболее интенсивном проведении этих процедур [26].

Отмеченные более высокие, чем в группе сравнения, значения МСН у всех повторных доноров и МСНС у сдававших плазму, возможно, объясняются компенсаторно-адаптивными реакциями в ответ на регулярное воздействие донаций. В литературе представлены данные о снижении этих показателей при манифестном ДЖ [20], когда уменьшается синтез гемоглобина и, следовательно, его содержание в эритроцитах. Однако имеются сведения о существенном повышении значений МСНС, обусловленное увеличением количества легких фракций эритроцитов, у активных доноров с нормальной концентрацией гемоглобина по сравнению с таковыми у не участвовавших в донорстве лиц [27]. В настоящем исследовании концентрация гемоглобина у доноров плазмы была статистически значимо выше, чем у сдававших тромбоциты и первичных доноров. Имеются единичные описания [28] увеличения значений гемоглобина и гематокрита у доноров сразу после проведения плазмафереза, возвращавшиеся к норме в течение суток после процедуры. Нельзя исключать и возможное механическое повреждение мембраны эритроцитов при проведении афереза, вследствие чего может происходить преждевременный гемолиз этих клеток и выход гемоглобина в кровотоки.

Наиболее значимым и рекомендуемым для мониторинга показателем обмена железа считают концентрацию СФ, у здоровых лиц она положительно корре-

лирует с размером общих запасов железа в организме. Низкие значения СФ являются самым чувствительным и специфичным маркером сидеропении. Однако следует принимать во внимание природу этого протеина — при воспалительных, опухолевых и деструктивных процессах его продукция увеличивается [20]. По результатам медицинского обследования доноры являются здоровыми лицами (без острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний), вероятность повышения ферритина как белка острой фазы у них крайне низка. Необходимо учитывать, что концентрации СФ имеют различия по гендерному признаку.

По рекомендациям ВОЗ [29], значения СФ менее 15 мкг/л, независимо от гендерной принадлежности, указывают на истощение запасов железа в организме и необходимость его коррекции. Однако, по мнению некоторых авторов [30–32], этот порог искусственно занижен, и критерием ДЖ необходимо считать концентрацию СФ менее 30 мкг/л, что обеспечивает более высокую чувствительность (92%) и специфичность (98%) при диагностике ДЖ. Для выявления ДЖ у доноров ориентировались на референсные значения, установленные для населения Кировской области с учетом гендерных различий показателя, нижняя граница которых соответствовала рекомендуемым производителями иммунохимических тестов.

Проведенное исследование показывает, что доноры тромбоцитов наиболее подвержены развитию латентного ДЖ, что подтверждается высокой частотой выявления у них сниженных концентраций СФ. У мужчин этот показатель и количество низких его значений статистически значимо отличались от таковых у первичных доноров и доноров плазмы. При оценке параметров обмена железа в зависимости от интенсивности тромбоцитаферезов обнаружили двукратное снижение концентрации СФ у сдававших тромбоциты до 6 раз в год и четырехкратное — при более частых эксфузиях. В группах женщин достоверного изменения концентраций СФ не наблюдалось, что, вероятно, объясняется изначально сниженным содержанием железа в депо вследствие физиологических особенностей их организма и большей адаптивной способностью при кровопотерях.

Вариабельность параметров транспортного железа делает малоинформативным их исследование у доноров компонентов крови. Концентрация СЖ нестабильна и зависит от времени суток, приема пищи, стресса, физических нагрузок и т.д. [20, 33]. При оценке результатов целесообразно учитывать, что, например, рекомендуемый перед донацией завтрак, вероятно, может повлиять на оцениваемые показатели, исказить содержание СЖ и, соответственно, ОЖСС и КНТ.

Высокий риск развития ДЖ у доноров тромбоцитов, возможно, обусловлен связью тромбоцитопоза с мета-

близом железа, которая в настоящее время до конца не изучена. Имеются публикации, посвященные исследованию роли этого микроэлемента в дифференциации клеток мегакариоцитарной линии [34]. Известно об увеличении продукции тромбоцитов при железодефицитных состояниях, носящее обратимый характер при медикаментозном восполнении микроэлемента в организме [17, 35, 36]. Кроме того, показана достоверная обратная связь количества этих клеток и концентрации СФ [37]. Учитывая, что предпочтительными для донаций тромбоцитов являются доноры с более высоким их содержанием, не исключено, что активное участие в тромбоцитаферезах может еще больше ухудшить феррокинетику в организме.

Литература

1. WHO. Action framework to advance universal access to safe, effective and quality assured blood products 2020–2023. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000384>
2. Уйба В.В., Эйхлер О.В., Четкин А.В., Данильченко В.В. Развитие безвозмездного добровольного донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации. Медицина экстремальных ситуаций. 2017; 59(1): 8–13.
3. Распоряжение Правительства РФ от 9 февраля 2023 г. № 291-р «Об утверждении Концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови ФМБА и субъектов РФ на период до 2030 г. и плана мероприятий («дорожной карты») по увеличению заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови ФМБА и субъектов РФ».
4. Рогачевский О.В., Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Моисеев С.В. Железодефицитная анемия у доноров крови. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(3): 4–9.
5. Гапонова Т.В., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. и др. Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 325–33. DOI: 10.25837/HAT.2019.64.27.001.
6. Стефанюк Е.И., Дорунова Н.В., Вершинина Н.В. Актуальные проблемы развития донорства крови и ее компонентов в России. ЛитРес: Самиздат, 2021. 24 с. <https://www.litres.ru/elena-ivanovna-stefa/aktualnye-problemy-razvitiya-donorstva-krovi-i-ee-kom/>.
7. Матрохина О.И., Зайцева Г.А., Платонова Г.К. и др. Комплексная оценка некоторых функциональных показателей доноров, награжденных нагрудным знаком «Почетный донор России». Трансфузиология. 2015; 16(3): 37–46.
8. Четкин А.В., Данильченко В.В., Плоцкий Р.А. Проблема железодефицита у доноров крови и пути ее решения. Трансфузиология. 2020; 21(2): 129–45.
9. Kiss J.E., Vassallo R.R. How do we manage iron deficiency after blood donation? Br J Haematol. 2018; 181(5): 590–603. DOI: 10.1111/bjh.15136.
10. Vinkenoog M., van den Hurk K., van Kraaij M., et al. First results of a ferritin-based blood donor deferral policy in the Netherlands. Transfusion. 2020; 60(8): 1785–1792. DOI: 10.1111/trf.15906.
11. Li H., Condon F., Kessler D., et al. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency. J Clin Apher. 2016; 31(6): 551–8. DOI: 10.1002/jca.21448.

Таким образом, высокая частота выявления сниженных значений СФ, указывающих на развитие латентного ДЖ у доноров, особенно регулярно сдававших тромбоциты, должна привлечь внимание трансфузиологов с целью более углубленной оценки состояния их здоровья. Важно проводить мониторинг концентрации СФ при активном участии в донорстве и, в случае снижения его значений, предусмотреть коррекцию препаратами железа либо изменение режима или вида донаций. Кроме этого, необходимы более углубленные и разносторонние исследования воздействия регулярных тромбоцитаферезов на организм донора и изучение связи эксфузии тромбоцитов с изменением параметров феррокинетики.

References

1. WHO. Action framework to advance universal access to safe, effective and quality assured blood products 2020–2023. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000384>
2. Uyba V.V., Eihler O.V., Chechetkin A.V., Danilchenko V.V. Voluntary unpaid blood and blood components donation in Russian Federation. Meditsina ehkstreml'nykh situatsii. 2017; 59(1): 8–13 (In Russian).
3. Order of the Government of Russia № 291-r "On approval of the Concept for increasing the procurement of blood plasma for the production of medicines by the institutions of the Blood Service of the Federal Medical Biological Agency and the subjects of Russia for the period up to 2030 and an action plan ("road map") to increase the procurement of blood plasma for the production of medicines by institutions of the Blood Service of the Federal Medical Biological Agency and the subjects of the Russia" (In Russian).
4. Rogachevsky O.V., Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Moiseev S.V. Iron-deficiency anemia in blood donors. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2018; 27(3): 4–9 (In Russian).
5. Gaponova T.V., Khrushchev S.O., Vybornykh D.E., et al. Blood donors: socio-demographic and psychological characteristics (data from the study of the National Research Center for Hematology). Gematologiya i transfuziologiya. 2018; 63(4): 325–33. (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.64.27.001.
6. Stefanyuk E.I., Dorunova N.V., Verшинina N.V. Actual problems of development of blood donation and its components in Russia. LitRes: Samizdat. 2021. 24 p. (In Russian). <https://www.litres.ru/elena-ivanovna-stefa/aktualnye-problemy-razvitiya-donorstva-krovi-i-ee-kom/>
7. Matrokhina O.I., Zaitseva G.A., Platonova G.K., et al. The complex estimate of some functional indexes of donors having status "Honorary Donor of Russia". Transfuziologiya. 2015; 16(3): 37–46. (In Russian).
8. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Plotskiy R.A. The problem of iron deficiency in blood donors and ways to solve it. Transfuziologiya. 2020; 21(2): 129–45. (In Russian).
9. Kiss J.E., Vassallo R.R. How do we manage iron deficiency after blood donation? Br J Haematol. 2018; 181(5): 590–603. DOI: 10.1111/bjh.15136.
10. Vinkenoog M., van den Hurk K., van Kraaij M., et al. First results of a ferritin-based blood donor deferral policy in the Netherlands. Transfusion. 2020; 60(8): 1785–92. DOI: 10.1111/trf.15906.
11. Li H., Condon F., Kessler D., et al. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency. J Clin Apher. 2016; 31(6): 551–8. DOI: 10.1002/jca.21448.

12. Chinigi S.P., Kaur G., Kaur P., et al. Assessment of serum iron stores in regular plateletpheresis donors. *Transfus Apher Sci.* 2022; 61(1): 103291. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103291.
13. Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э. Анемия и латентный дефицит железа у активных доноров плазмы. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 1: 84–91. DOI: 10.34014 /2227-1848-2021-1-84-91.
14. Убайдуллаева З.И. Риск развития дисбаланса в статусе метаболических нутриентов у женщин активных доноров плазмы. *Дневник казанской медицинской школы.* 2014; 2(5): 18–21.
15. Pfeiffer H., Hechler J., Zimmermann R., et al. Iron Store of Repeat Plasma and Platelet Apheresis Donors. *Clin Lab.* 2021; 67(2): 387–95. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2020.200506.
16. Schreiber G.B., Brinser R., Rosa-Bray M., et al. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study. *Transfusion.* 2018; 58(4): 951–9. DOI: 10.1111/trf.14489.
17. Spekman M.L.C., van Tilburg T.G., Merz E.M. Do deferred donors continue their donations? A large-scale register study on whole blood donor return in the Netherlands. *Transfusion.* 2019; 59(12): 3657–65. DOI: 10.1111/trf.15551.
18. Clement M., Shehu E., Chandler T. The impact of temporary deferrals on future blood donation behavior across the donor life cycle. *Transfusion.* 2021; 61(6): 1799–808. DOI: 10.1111/trf.16387.
19. Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Urrechaga E., et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2018; 13(5): e0196576. DOI: 10.1371/journal.pone.0196576.
20. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа: учеб. пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2012. 84 с.
21. Spencer B.R., Haynes J.M., Notari E.P., Stramer S.L. Prevalence, risk factors, and ferritin testing to mitigate iron depletion in male plateletpheresis donors. *Transfusion.* 2020; 60(4): 759–68. DOI: 10.1111/trf.15729.
22. Duggan F., O’Sullivan K., Power J.P., et al. Serum ferritin in plateletpheresis and whole blood donors. *Transfus Apher Sci.* 2016; 55(1): 159–63. DOI: 10.1016/j.transci.2016.06.004.
23. Li C., Feng Q., Zhang J., Xie X. A multivariate analysis of the risk of iron deficiency in plateletpheresis donors based on logistic regression. *Transfus Apher Sci.* 2023; 62(1): 103522. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103522.
24. Gil-Betacur A., Mantilla-Gutiérrez C.Y., Cardona-Arias J.A. Effect of plateletpheresis on hematocrit, hemoglobin and erythrocyte count: Meta-analysis 1980–2018. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 19770. DOI: 10.1038/s41598-019-56175-7.
25. Syal N., Kukar N., Arora H., et al. Assessment of pre and post donation changes in hematological parameters and serum calcium and magnesium levels in plateletpheresis donors. *J Family Med Primary Care.* 2022; 11(4): 1489–92. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1409_21.
26. Nayak S., Coshic P., Pandey R.M., Chatterjee K. Frequent plateletpheresis donations & its effect on haematological parameters: An observational study. *Indian J Med Res.* 2019; 150(5): 468–76. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_512_18.
27. Дерпак Ю.Ю. Комплексная оценка морфологических изменений и физических свойств эритроцитов у активных доноров крови. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016; 18(7): 54–9.
28. Evers J., Ehren N., Engelen T., et al. Course of Hemoglobin and Hematocrit during and after Preparatory Plasmaphereses without and with Infusion of NaCl 0.9 % 500 ml. *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(2): 114–6. DOI: 10.1159/000354336.
29. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>.
12. Chinigi S.P., Kaur G., Kaur P., et al. Assessment of serum iron stores in regular plateletpheresis donors. *Transfus Apher Sci.* 2022; 61(1): 103291. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103291.
13. Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E. Anemia and latent iron deficiency in frequent plasma donors. *Ul’yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2021; 1: 84–91. (In Russian). DOI: 10.34014 /2227-1848-2021-1-84-91.
14. Ubaydullaeva Z.I. Imbalance risk in the metabolic nutrient status at women active plasma donors. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2014; 2(5): 18–21. (In Russian).
15. Pfeiffer H., Hechler J., Zimmermann R., et al. Iron Store of Repeat Plasma and Platelet Apheresis Donors. *Clin Lab.* 2021; 67(2): 387–95. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2020.200506.
16. Schreiber G.B., Brinser R., Rosa-Bray M., et al. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study. *Transfusion.* 2018; 58(4): 951–9. DOI: 10.1111/trf.14489.
17. Spekman M.L.C., van Tilburg T.G., Merz E.M. Do deferred donors continue their donations? A large-scale register study on whole blood donor return in the Netherlands. *Transfusion.* 2019; 59(12): 3657–65. DOI: 10.1111/trf.15551.
18. Clement M., Shehu E., Chandler T. The impact of temporary deferrals on future blood donation behavior across the donor life cycle. *Transfusion.* 2021; 61(6): 1799–808. DOI: 10.1111/trf.16387.
19. Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Urrechaga E., et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2018; 13(5): e0196576. DOI: 10.1371/journal.pone.0196576.
20. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Pochtar` M.E., Fedorova M.M. Laboratory diagnosis of iron metabolism disorders: textbook. Moscow; 2012: 84 p. (In Russian).
21. Spencer B.R., Haynes J.M., Notari E.P., Stramer S.L. Prevalence, risk factors, and ferritin testing to mitigate iron depletion in male plateletpheresis donors. *Transfusion.* 2020; 60(4): 759–68. DOI: 10.1111/trf.15729.
22. Duggan F., O’Sullivan K., Power J.P., et al. Serum ferritin in plateletpheresis and whole blood donors. *Transfus Apher Sci.* 2016; 55(1): 159–63. DOI: 10.1016/j.transci.2016.06.004.
23. Li C., Feng Q., Zhang J., Xie X. A multivariate analysis of the risk of iron deficiency in plateletpheresis donors based on logistic regression. *Transfus Apher Sci.* 2023; 62(1): 103522. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103522.
24. Gil-Betacur A., Mantilla-Gutiérrez C.Y., Cardona-Arias J.A. Effect of plateletpheresis on hematocrit, hemoglobin and erythrocyte count: Meta-analysis 1980–2018. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 19770. DOI: 10.1038/s41598-019-56175-7.
25. Syal N., Kukar N., Arora H., et al. Assessment of pre and post donation changes in hematological parameters and serum calcium and magnesium levels in plateletpheresis donors. *J Family Med Primary Care.* 2022; 11(4): 1489–92. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1409_21.
26. Nayak S., Coshic P., Pandey R.M., Chatterjee K. Frequent plateletpheresis donations & its effect on haematological parameters: An observational study. *Indian J Med Res.* 2019; 150(5): 468–76. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_512_18.
27. Derpak Yu.Yu. Comprehensive assessment of morphological changes and the physical properties of red blood cells in the active blood donors. *Zdorov’e i obrazovanie v XXI veke.* 2016; 18(7): 54–9. (In Russian).
28. Evers J., Ehren N., Engelen T., et al. Course of Hemoglobin and Hematocrit during and after Preparatory Plasmaphereses without and with Infusion of NaCl 0.9 % 500 ml. *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(2): 114–6. DOI: 10.1159/000354336.
29. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>

30. Ning S., Zeller M.P. Management of iron deficiency. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019(1): 315–22. DOI: 10.1182/hematology.2019000034.
31. Soppi E.T. Iron deficiency without anemia — a clinical challenge. *Clin Case Rep.* 2018; 6(6): 1082–6. DOI: 10.1002/ccr3.1529.
32. Balendran S., Forsyth C. Non-anaemic iron deficiency. *Aust Prescr.* 2021; 44(6): 193–6. DOI: 10.18773/austprescr.2021.052.
33. Zamelska K., Rzepka M., Olszewska-Stonina D., et al. Evaluation of serum iron parameters among men performing regular physical activity — a preliminary study. *Life (Basel).* 2023; 13(3): 670. DOI: 10.3390/life13030670.
34. Xavier-Ferruccio J., Scanlon V., Li X., et al. Low iron promotes megakaryocytic commitment of megakaryocytic-erythroid progenitors in humans and mice. *Blood.* 2019; 134(18): 1547–57. DOI: 10.1182/blood.2019002039.
35. Al-Absi B., Almorish M.A.W. The Relationship between Serum Ferritin and Platelet Count in Yemeni Blood Donors. *Int J Blood Res Dis.* 2023; 10(1): 089. DOI: 10.23937/2469-5696/1410089.
36. Brissot E., Troadec M.B., Loréal O., Brissot P. Iron and platelets: A subtle, under-recognized relationship. *Am J Hematol.* 2021; 96(8): 1008–16. DOI: 10.1002/ajh.26189.
37. The Evaluation of Platelet Count as an Indicator of Iron Status in Voluntary Plateletpheresis Donors [www.aabb.org]. AABB (Association for the Advancement of Blood & Biotherapies); 2023 [27.04.2023]. https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/get-involved/15vinesett.pdf?sfvrsn=852dae78_0

Информация об авторах

Данилова Ирина Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: danilova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7865-5056>

Ковтунова Марина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: kovtunova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-9709>

Назарова Елена Львовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: nazarova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-4264>

Сухорукова Эмилия Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: sukhorukova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8566-2238>

Information about the authors

Irina N. Danilova, Junior researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: danilova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7865-5056>

Marina E. Kovtunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Scientific Secretary, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: kovtunova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-9709>

Elena L. Nazarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: nazarova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-4264>

Emilia E. Sukhorukova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: sukhorukova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8566-2238>

Шерстнев Филипп Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: sherstnev@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Попцов Александр Леонидович, кандидат медицинских наук, помощник директора по лабораторной деятельности ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: poptsov@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4904-0287>

Кривокорытова Татьяна Валериевна, заведующая клинической лабораторией ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: krivokorytova@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6126-7337>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 26.06.2023

Принята к печати: 01.06.2024

Philipp S. Sherstnev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology and Processing of Hematopoietic Blood Stem Cells, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,

e-mail: sherstnev@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Aleksandr L. Poptsov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Director for Laboratory Practice, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,

e-mail: poptsov@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4904-0287>

Tatyana V. Krivokorytova, Head of the Clinical Laboratory, Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency,

e-mail: krivokorytova@niigpk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6126-7337>

* Corresponding author

Received: 26 Jun 2023

Accepted: 01 Jun 2024

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «P-СЕЛЕКТИН – ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13» ВО ВРЕМЯ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Колосков А.В.^{1*}, Ильин А.Б.², Столица А.А.², Чернова Е.В.¹, Беляева Е.Л.¹, Каралевич С.А.¹, Токарева И.П.¹, Савельева С.Н.³, Филиппова О.И.¹

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

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», 199178, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Физиологической задачей свертывающей системы крови во время родов является предотвращение чрезмерной потери крови.

Цель: оценить количественные и качественные характеристики системы «P-селектин — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) — металлопротеаза ADAMTS13» во время естественных и неосложненных родов у женщин с физиологически протекавшей беременностью.

Материалы и методы. В исследование включили 40 беременных женщин без соматической патологии, с физиологически протекающей беременностью, завершившейся физиологическими родами (общая группа). Из них у 16 женщин были первые роды (группа 1), у 18 — вторые роды (группа 2) и у 6 — третьи роды (группа 3). Забор венозной крови выполняли в 3 точках исследования: 1 точка — начало родовой деятельности, 2 точка — 2 ч после родов и 3 точка — 24 ч после родов. Контрольную группу составили 25 здоровых небеременных женщин. В образцах крови исследовали: антиген vWF (vWF:Ag), связывающую способность vWF с тромбоцитарным рецептором GPIIb (vWF:GPIIb), связывающую способность vWF с коллагеном I типа (vWF:CBAI) и III типа (vWF:CBAIII), антиген и активность ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag и ADAMTS13:AC), антитела к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) и P-селектин.

Результаты. Медианы исследованных характеристик vWF в общей группе были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой во всех точках исследования, за исключением медиан соотношения vWF:GPIIb/vWF:Ag, которые в общей группе были статистически значимо ниже во всех точках исследования при сравнении с контрольной группой. Медианы показателей vWF:GPIIb и vWF:Ag у женщин во второй группе были статистически значимо выше во всех точках исследования по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группах. Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB в общей группе были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой во всех точках исследования. Медианы показателя ADAMTS13:Ag и соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag были статистически значимо ниже во всех точках исследования. Индивидуальные значения показателя P-селектина варьировали от 212,1 до 1398 нг/мл, но медианы этого показателя были статистически значимо выше во всех исследуемых группах и во всех точках исследования по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Повышение vWF:GPIIb и vWF:CBAI свидетельствует о том, что эти адгезивные свойства гемостатического белка играют важную роль для предотвращения чрезмерной кровоточивости в родах. С учетом снижения значений соотношения vWF:GPIIb/vWF:Ag по сравнению с контрольной группой адгезия vWF к коллагену имеет в этих условиях большее значение. Несмотря на снижение концентрации ADAMTS13, фактически двукратное нарастание ее активности обеспечивает достаточный антитромботический эффект. Взаимодействие между vWF и ADAMTS13 в условиях физиологических родов не приводит к чрезмерному образованию и накоплению высокоаффинных антител к ADAMTS13.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, роды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колосков А.В., Ильин А.Б., Столица А.А., Чернова Е.В., Беляева Е.Л., Каралевич С.А., Токарева И.П., Савельева С.Н., Филиппова О.И. Характеристика гемостатической системы «Р-селектин – фактор фон Виллебранда – металлопротеаза ADAMTS13» во время родов у женщин с физиологически протекающей беременностью. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):178–188. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-178-188>

CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM “P-SELECTIN – VON WILLEBRAND FACTOR – METALLOPROTEASE ADAMTS13” DURING CHILDBIRTH

Koloskov A.V.^{1*}, Ilyin A.B.², Stolitsa A.A.², Chernova E.V.¹, Belyaeva E.L.¹, Karalovich S.A.¹, Tokareva I.P.¹, Saveleva S.N.³, Philippova O.I.¹

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

² Specialized Maternity Hospital No. 1, 199178, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Hospital No. 26, 196247, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The physiological task of the blood coagulation system during childbirth is to prevent excessive blood loss.

Aim: to evaluate the quantitative and qualitative characteristics in the system P-selectin-von Willebrand factor (vWF)-metalloprotease ADAMTS13 during natural and uncomplicated childbirth in women with a physiological pregnancy.

Materials and methods. The study included 40 pregnant women without somatic pathology, with a physiologically progressing pregnancy that ended with physiological birth (general group). Of these, 16 women had their first birth (group 1), 18 had their second birth (group 2) and 6 had their third birth (group 3). Venous blood sampling was performed at three points throughout the study: 1st point — the onset of labor, 2nd point — 2 hours after childbirth and 3rd point — 24 hours after childbirth. The control group consisted of 25 healthy non-pregnant women. The blood samples were examined for: vWF antigen (vWF:Ag), binding ability of vWF to platelet receptor GPIb (vWF:GPIb), binding ability of vWF to collagen type I (vWF:CBAI) and type III (vWF:CBAIII), antigen and activity ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC), antibodies to ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) and P-selectin.

Results. The medians of the studied vWF characteristics in the general group were statistically significantly higher compared to the control group at all study points, with the exception of the medians of the vWF:GPIb/vWF:Ag ratio, which in the general group were statistically significantly lower at all study points when compared with the control group. The median values of vWF:GPIb and vWF:Ag in women in the second group were statistically significantly higher at all points of the study, compared with similar indicators in both the first and third groups. The median values of ADAMTS13:AC and ADAMTS13:AB in the overall group were statistically significantly higher when compared with the control group at all study points. Median ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag ratios were statistically significantly lower at all study points. Individual P-selectin values varied widely from 212.1 to 1398 ng/ml, but the medians of this indicator were statistically significantly higher in all study groups and at all study points compared to the control group.

Conclusion. The increase in platelet-binding and collagen-binding abilities of vWF suggests that these adhesive properties of the hemostatic protein play an important role in preventing excessive bleeding during labor. Taking into account the decrease in the vWF:GPIb/vWF:Ag ratio compared to the control group, the adhesion of vWF to collagen is more important under

these conditions. Despite the fact that ADAMTS13 concentration does not decrease, an actual twofold increase in its activity provides a sufficient antithrombotic effect. The interaction between vWF and ADAMTS13 under conditions of physiological labor does not lead to excessive formation and accumulation of high-affinity antibodies to ADAMTS13.

Keywords: von Willebrand factor, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, childbirth

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Koloskov A.V., Ilyin A.B., Stolitsa A.A., Chernova E.V., Belyaeva E.L., Karalevich S.A., Tokareva I.P., Saveleva S.N., Philippova O.I. Characteristics of the hemostatic system "P-selectin — von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13" during childbirth. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):178–188 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-178-188>

Введение

Естественные роды — физиологический процесс, завершающий беременность. Физиологической задачей свертывающей системы крови во время родов является предотвращение чрезмерной потери крови. Во время беременности свертывающая система крови претерпевает адаптационные изменения, позволяющие успешно выполнить эту физиологическую функцию. С другой стороны, нефизиологические изменения в свертывающей системе крови лежат в основе развития различных патологических состояний. Поскольку фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) в большом количестве синтезируется эндотелиальными клетками, его метаболизм часто рассматриваются в рамках эндотелиальной дисфункции — патологического состояния, обусловленного, в том числе, нарушением синтеза эндотелиальных факторов. Клиническая модель представляется оптимальной для изучения системы «P-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» в условиях физиологического гемостатического испытания свертывающей системы крови, а также для более четкого разграничения между понятиями «эндотелиальная дисфункция» (патологическое нарушение синтеза и/или экскреции эндотелиальных факторов) и «адаптивная реакция» (изменение физиологической функции в соответствии с меняющимися внешними условиями).

Цель исследования — оценить количественные и качественные характеристики в системе «P-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» во время естественных и неосложненных родов у женщин с физиологически протекавшей беременностью.

Материалы и методы

Набор материала для исследования выполнен в период с 18.04.2022 по 29.09.2022 на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». Исследование получило одобрение локального этического комитета СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)» (протокол № 3 от 03.03.2022 г.). При включении в исследование все беременные женщины подписали добровольное согласие. Аналитическая обработка полученных результатов выполнена в период с 01.11.2023 по 30.11.2023.

В исследование включили 40 беременных женщин в возрасте от 20 до 40 лет (медиана — 34 года), не имевших соматической патологии, с физиологически протекавшей беременностью, завершившейся срочными родами без каких-либо осложнений (общая группа). Из них у 16 женщин (возраст от 20 до 39 лет, медиана — 30,5 года) были первые роды (группа 1), у 18 женщин (возраст от 33 до 38 лет, медиана — 33,5 года) — вторые роды (группа 2) и у 6 женщин (возраст от 34 до 40 лет, медиана — 36,5 года) — третьи роды (группа 3).

Контрольную группу составили 25 здоровых небеременных женщин в возрасте от 20 до 43 лет (медиана — 31 год).

При поступлении в родильный дом всем беременным выполняли исследования для исключения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В группе беременных женщин забор крови выполняли в 3 точках исследования: 1 точка — начало родовой деятельности, 2 точка — 2 ч после родов и 3 точка — 24 ч после родов. Для исследования образец крови в объеме 5 мл забирали из кубитальной вены в вакутейнер с цитратом натрия в концентрации 3,2%. Полученный образец сразу центрифугировали в течение 10 мин на скорости 3000 об/мин (центрифуга лабораторная, производитель — «Beckman Coulter»). Полученную плазму аликвотировали по два образца по 1,0 мл и замораживали при температуре -20°C .

Для исследований антигена vWF (vWF:Ag) и связывающей способности vWF с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb) использовали тест-системы «INNOVANCE» (Siemens, Германия) для анализатора «CS-2000» (Sysmex, Япония). Для исследований связывающей способности vWF с коллагеном I типа (vWF:CBAI) и III типа (vWF:CBAIII), антигена ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), активности ADAMTS13 (ADAMTS13:AC) и антител к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) использовали тест-системы «TECHNOZYM» и «Technoclon» (Technoclon GmbH, Австрия) и для исследования P-селектина — тест-систему «ReyBiotech» (ReyBiotech, США). Тесты выполняли на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Австрия). Референсные интервалы, установленные производителем.

лями тест систем: vWF:Ag — 50–160%; vWF:GPIb — 50–173%; vWF:CBAI — 0,6–1,3 ед/мл; vWF:CBAIII — 0,4–2,5 ед/мл; ADAMTS13:Ag — 0,5–1,41 ед/мл; ADAMTS13:AC — 0,4–1,3 ед/мл; ADAMTS13:AB: 0,1–11,9 — отрицательный диапазон; 12–15 — пограничный диапазон; свыше 15 — положительный диапазон. Для тест-системы для P-селектина референсный интервал производителем не установлен, в связи с чем был использован референсный интервал, полученный по результатам исследования здоровых лиц в контрольной группе, — 53–102 нг/мл.

Статистический анализ. Значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна — Уитни и критерию знаков парных выборок на платформе «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты

При оценке полученных данных в общей группе было установлено, что в одном наблюдении (первородящая женщина 37 лет) значения показателя vWF:CBAI в точках исследования 1 и 2 были ниже нижней границы референсного интервала (0,26 и 0,22 ед/мл соответственно в сравнении с 0,6 ед/мл). При этом в точке исследования 3 значение этого показателя составило 2,26 ед/мл и превышало верхнюю границу референсного интервала (1,3 ед/мл). Соотношение vWF:GPIb/vWF:Ag составило 0,68, 0,59 и 0,96 в точках 1, 2 и 3 соответственно. Роды прошли с физиологической кровопотерей,

чрезмерная кровоточивость в послеродовом периоде не наблюдалась. Тем не менее с учетом опубликованных данных о роли показателя vWF:CBAI в диагностике болезни фон Виллебранда [1], это наблюдение было исключено из дальнейшего анализа.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, медианы всех количественных и качественных показателей vWF (vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAIII) в общей группе были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой во всех точках исследования, медианы соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag в общей группе были статистически значимо ниже во всех точках исследования при сравнении с контрольной группой.

Медианы показателя vWF:CBAI были выше верхней границы референсного интервала во всех точках исследования. Медианы показателя vWF:CBAIII находились в границах референсного интервала во всех точках исследования, при этом медиана показателя vWF:CBAIII в точке 3 была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группах 1 и 2 ($p = 0,0017$ и $p = 0,0024$ соответственно). Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB в общей группе (табл. 2) были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой, а медиана показателя ADAMTS13:Ag — статистически значимо ниже во всех точках исследования. При этом медианы показателя ADAMTS13:AC в общей группе во всех точках исследования превышали значение верхней границы референсного интервала. Медианы соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag были статистически

Таблица 1. Характеристики vWF в общей и контрольной группе
Table 1. Characteristics of vWF in the general and control groups

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед/мл/U/mL	vWF:CBAIII ед/мл/U/mL
Общая группа точка 1 General group point 1 $n = 39$	305,5* [208,8–370,0]	343,2* [250,5–416,8]	0,92* [0,82–0,98]	1,91* [1,48–1,98]	1,85* [1,74–2,09]
Общая группа точка 2 General group point 2 $n = 39$	321,3# [191,3–351,5]	359,7# [216,0–417,9]	0,91# [0,81–0,97]	1,79# [1,59–1,96]	1,96# [1,75–2,08]
Общая группа точка 3 General group point 3 $n = 39$	335,2& [300,9–423,5]	377,8& [312,5–457,0]	0,94& [0,88–1,03]	2,09& [1,62–2,22]	2,11& [1,90–2,20]
Контрольная группа Control group $n = 25$	128,3* #, & [118,6–138,2]	122,0* #, & [104,0–142,0]	1,13* #, & [0,95–1,25]	1,13* #, & [0,94–1,36]	1,41* #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0003$	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0001$
	# $p = 0,0001$	# $p = 0,0001$	# $p = 0,001$	# $p = 0,0001$	# $p = 0,0001$
	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0004$	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0001$

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 1; # статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 2; & статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for the general and control groups at study point 1; # statistical differences for the general and control groups at study point 2; & statistical differences for the general and control groups at study point 3.

значимо выше во всех точках общей группы при сравнении с контрольной группой.

В таблицах 3, 4 и 5 представлены результаты исследования изучаемых показателей vWF в группах, сформированных по признаку «количество родов». Как видно из представленных данных, закономерности, присущие количественным и качественным характеристикам vWF,

выявленные при сопоставлении общей и контрольной групп, имели место и в группах женщин, сформированных по количеству родов. Исключение составила медиана соотношения vWF:GPIIb/vWF:Ag в группе женщин с третьими родами в третьей точке исследования — она не имела статистически значимого отличия при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе.

Таблица 2. Характеристики ADAMTS13 в общей и контрольной группе
Table 2. Characteristics of ADAMTS13 in the general and control groups

Изучаемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Общая группа точка 1 General group point 1 n = 39	1,53* [1,35–1,64]	0,7* [0,7–0,76]	2,17* [2,06–2,46]	3,29* [1,66–4,26]
Общая группа точка 2 General group point 2 n = 39	1,42# [1,34–1,60]	0,69# [0,65–0,79]	2,02# [1,86–2,22]	2,45# [1,90–5,47]
Общая группа точка 3 General group point 3 n = 39	1,41& [1,25–1,61]	0,68& [0,61–0,77]	2,1& [2,00–2,28]	3,15& [1,70–4,39]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36*, #, & [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,41	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,039
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,043
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,004

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 1; # статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 2; & статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for the general and control groups at study point 1; # statistical differences for the general and control groups at study point 2; & statistical differences for the general and control groups at study point 3.

Таблица 3. Характеристики vWF в группе 1 (первые роды) и контрольной группе
Table 3. Characteristics of vWF in group 1 (first birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIIb vWF:Ag	vWF:CBAl ед/мл/U/mL	vWF:CBAlII ед/мл/U/mL
Группа 1 точка 1 Group 1 point 1 n = 15	234,9* [191,0–316,4]	291,5* [165,9–415,5]	0,84 * [0,79–1,05]	1,75 * [1,49–1,99]	1,74 * [1,64–2,13]
Группа 1 точка 2 Group 1 point 2 n = 15	231,2# [174,2–323,8]	283,3# [164,7–411,1]	0,86# [0,81–1,04]	1,64# [1,50–2,00]	1,84# [1,66–2,10]
Группа 1 точка 3 Group 1 point 3 n = 15	325,9& [276,9–350,7]	381,9& [309,5–432,7]	0,89& [0,80–0,93]	2,08& [1,61–2,18]	2,13& [1,91–2,21]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3*, #, & [118,6–138,2]	122,0*, #, & [104,0–142,0]	1,13*, #, & [0,95–1,25]	1,13*, #, & [0,94–1,36]	1,41*, #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0038	*p = 0,0001	*p = 0,0002
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0027	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0014	&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 1 and control group at study point 1; # statistical differences for group 1 and control group at study point 2; & statistical differences for group 1 and control group at study point 3.

Таблица 4. Характеристики vWF в группе 2 (вторые роды) и контрольной группе
Table 4. Characteristics of vWF in group 2 (second birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед./мл/U/mL	vWF:CBAIII ед./мл/U/mL
Группа 2 точка 1 Group 2 point 1 n = 18	357,7* [284,3–398,1]	372,1* [296,2–429,4]	0,92* [0,87–0,97]	1,94* [1,87–2,00]	1,91* [1,80–2,07]
Группа 2 точка 2 Group 2 point 2 n = 18	334,5 # [321,2–418,7]	376,1# [336,8–436,1]	0,95# [0,87–0,97]	1,79# [1,64–1,96]	1,96# [1,81–2,11]
Группа 2 точка 3 Group 2 point 3 n = 18	422,3& [324,7–450,4]	453,2& [330,8–541,1]	0,96& [0,91–1,03]	2,10& [1,91–2,26]	2,13& [2,01–2,25]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3* . # . & [118,6–138,2]	122,0* . # . & [104,0–142,0]	1,13* . # . & [0,95–1,25]	1,13* . # . & [0,94–1,36]	1,41* . # . & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0064	*p = 0,0001	*p = 0,0001
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0013	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0068	&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 2 and control group at study point 1; # statistical differences for group 2 and control group at study point 2; & statistical differences for group 2 and control group at study point 3.

Таблица 5. Характеристики vWF в группе 3 (третьи роды) и контрольной группе
Table 5. Characteristics of vWF in group 3 (third birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед./мл/U/mL	vWF:CBAIII ед./мл/U/mL
Группа 3 точка 1 Group 3 point 1 n = 6	197,6* [161,4–307,8]	235,5* [179,9–327,6]	0,92* [0,87–0,93]	1,75* [1,45–1,87]	1,80* [1,70–1,94]
Группа 3 точка 2 Group 3 point 2 n = 6	188,4# [133,1–303,3]	218,7# [165,4–327,3]	0,84# [0,79–0,86]	1,79# [1,45–1,83]	1,99# [1,76–2,02]
Группа 3 точка 3 Group 3 point 3 n = 6	296,1& [268,7–354,2]	294,0& [288,0–344,7]	1,01 [0,96–1,03]	1,89& [1,68–2,10]	2,09& [1,88–2,17]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3* . # . & [118,6–138,2]	122,0* . # . & [104,0–142,0]	1,13* . # [0,95–1,25]	1,13* . # . & [0,94–1,36]	1,41* . # . & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0034	*p = 0,0009	*p = 0,0191	*p = 0,0088	*p = 0,0094
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0037	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001		&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 3 and control group at study point 1; # statistical differences for group 3 and control group at study point 2; & statistical differences for group 3 and control group at study point 3.

Медианы показателей vWF:GPIb и vWF:Ag у женщин со вторыми родами (табл. 6) были статистически значимо выше во всех точках исследования по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группах. Медианы показателей vWF:GPIb и vWF:Ag в группе женщин с третьими родами были

ниже по сравнению с группой женщин с первыми родами, но это различие было статистически незначимо. Не выявлено статистически значимых различий медиан соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag в группах женщин, сформированных по количеству родов, во всех точках исследования.

В таблицах 7, 8 и 9 представлены результаты исследования изучаемых показателей ADAMTS13 в группах, сформированных по признаку «количество родов». Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag в этих группах были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой, а медиана показателя ADAMTS13:Ag — статистически значимо ниже во всех точках исследования. При этом медианы показателя ADAMTS13:AC превышали значение верхней границы референсного интервала во всех трех группах в каждой точке исследования. Медиана показате-

ля ADAMTS13:AB не имела статистически значимых различий с контрольной группой в группе 1 в точке исследования 1, в группе 2 в точке исследования 2 и во всех точках исследования в группе 3.

В таблице 10 представлены результаты исследования P-селектина. Медианы этого показателя были статистически значимо выше во всех исследуемых группах и во всех точках исследования по сравнению с контрольной группой. Индивидуальные значения показателя P-селектина варьировали от 212,1 до 1398 нг/мл. Статистически значимых различий медиан показателя P-селектина между группами, сформированными по количеству родов, не было.

Таблица 6. Сравнение показателей vWF:GPIb и vWF:Ag в группах, сформированных по количеству родов
Table 6. Comparison of vWF:GPIb and vWF:Ag indicators in groups formed by the number of births

Исследуемые группы Study groups	vWF:GPIb			vWF:Ag		
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3
Группа 1 Group 1 n = 15	234,9* [191,0–316,4]	231,2* [174,2–323,8]	325,9* [276,9–350,7]	291,5* [165,9–415,5]	283,3* [164,7–411,1]	381,9* [309,5–432,7]
Группа 2 Group 2 n = 18	357,7*.# [284,3–398,1]	334,5*.# [321,2–418,7]	422,3*.# [324,7–450,4]	372,1*.# [296,2–429,4]	376,1*.# [336,8–436,1]	453,2*.# [330,8–541,1]
Группа 3 Group 3 n = 6	197,6# [161,4–307,8]	188,4# [133,1–303,3]	296,1# [268,7–354,2]	235,5# [179,9–327,6]	218,7# [165,4–327,3]	294,0# [288,0–344,7]
p	*p = 0,004	*p = 0,004	*p = 0,027	*p = 0,045	*p = 0,045	*p = 0,045
	#p = 0,02	#p = 0,036	#p = 0,017	#p = 0,027	#p = 0,023	#p = 0,012

Примечания: * статистические различия для групп 1 и 2; # статистические различия для групп 2 и 3.
Notes: * statistical differences for groups 1 and 2; # statistical differences for groups 2 and 3.

Таблица 7. Характеристики ADAMTS13 в группе 1 (первые роды) и контрольной группе
Table 7. Characteristics of ADAMTS13 in group 1 (first birth) and control group

Исследуемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 1 точка 1 Group 1 point 1 n = 15	1,55* [1,45–1,6]	0,75* [0,63–0,77]	2,14* [2,01–2,32]	3,31 [1,43–3,64]
Группа 1 точка 2 Group 1 point 2 n = 15	1,49# [1,41–1,56]	0,78# [0,63–0,80]	2,16# [1,92–2,26]	3,64# [2,37–6,64]
Группа 1 точка 3 Group 1 point 3 n = 15	1,58& [1,21–1,70]	0,69& [0,58–0,77]	2,29& [1,93–2,49]	3,29& [2,80–4,10]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*.#,& [0,71–1,07]	0,98*.#,& [0,84–1,08]	0,80*.#,& [0,67–1,14]	2,36#,& [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001	
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0054
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0007

Примечания: * статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 3.
Notes: * statistical differences for group 1 and control group at study point 1; # statistical differences for group 1 and control group at study point 2; & statistical differences for group 1 and control group at study point 3.

Таблица 8. Характеристики ADAMTS13 в группе 2 (вторые роды) и контрольной группе
Table 8. Characteristics of ADAMTS13 in group 2 (second birth) and control group

Исследуемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 2 точка 1 Group 2 point 1 n = 18	1,52* [1,30–1,72]	0,70* [0,62–0,75]	2,15* [2,03–2,32]	3,62* [2,40–4,90]
Группа 2 точка 2 Group 2 point 2 n = 18	1,39# [1,19–1,43]	0,69# [0,65–0,71]	1,92# [1,73–2,11]	2,35 [1,56–5,98]
Группа 2 точка 3 Group 2 point 3 n = 18	1,35& [1,25–1,42]	0,65& [0,60–0,71]	2,12& [1,99–2,24]	3,11& [1,98–5,18]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36*, & [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,022
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001	
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0089

Примечания: * статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 2 and control group at study point 1; # statistical differences for group 2 and control group at study point 2; & statistical differences for group 2 and control group at study point 3.

Таблица 9. Характеристики ADAMTS13 в группе 3 (третьи роды) и контрольной группе
Table 9. Characteristics of ADAMTS13 in group 3 (third birth) and control group

Исследуемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 3 точка 1 Group 3 point 1 n = 6	1,61* [1,50–1,93]	0,70* [0,62–0,72]	2,43* [2,34–2,68]	2,19 [1,20–3,03]
Группа 3 точка 2 Group 3 point 2 n = 6	1,64# [1,42–1,76]	0,72# [0,66–0,85]	2,14# [2,04–2,27]	2,38 [1,84–3,31]
Группа 3 точка 3 Group 3 point 3 n = 6	1,57& [1,45–1,60]	0,78& [0,70–0,79]	2,05& [2,03–2,07]	0,93 [0,73–3,35]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36 [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0008	*p = 0,0011	*p = 0,0011	
	#p = 0,0008	#p = 0,0061	#p = 0,0008	
	&p = 0,0008	&p = 0,0026	&p = 0,0008	

Примечания: * статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 3 and control group at study point 1; # statistical differences for group 3 and control group at study point 2; & statistical differences for group 3 and control group at study point 3.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, в процессе физиологического родоразрешения гемостатическая система «P-селектин — vWF — ADAMTS13» находится в стабильном состоянии количественных и качественных показателей, характеризующих vWF и ADAMTS13.

При этом значения показателей P-селектина хотя статистически значимо превышали значения в контрольной группе, но варьировали в широком диапазоне. Это позволяет предположить, что механизм взаимодействия «P-селектин — GPIIb-рецептор тромбоцитов — vWF» не является ведущим при остановке

Таблица 10. Значения P-селектина в изучаемых группах
Table 10. P-selectin values in the studied groups

Изучаемые группы Study groups	P-селектин, нг/мл/P-selectin ng/mL		
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3
Общая группа General group n = 39	953,1* [501,5–1096,3]	791,1* [356,7–1053,5]	979,3* [343,1– 1194,7]
Группа 1 Group 1 n = 15	1071,5# [775,2–1134,7]	925,0# [338,7–1130,8]	979,3# [298,8–1198,6]
Группа 2 Group 2 n = 18	998,7& [538,8–1067,4]	733,2& [309,3–987,6]	956,6& [591,0–1182,7]
Группа 3 Group 3 n = 6	421,8@ [359,3–825,2]	1036,3@ [784,7–1102,4]	1115,5@ [484,4–1167,0]
Контрольная группа Control group n = 25	73*, #, &, @ [61–87]	73*, #, &, @ [61–87]	73*, #, &, @ [61–87]
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001
	@p = 0,0001	@p = 0,0001	@p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной группы; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы; @ статистические различия для группы 3 и контрольной группы.

Notes: * statistical differences for the general and control groups; # statistical differences for group 1 and control group; & statistical differences for group 2 and control group; @ statistical differences for group 3 and control group.

кровотечения в процессе физиологического родоразрешения. В пользу этого предположения также может свидетельствовать выявленное в настоящем исследовании статистически значимое уменьшение медиан показателя vWF:GPIb/vWF:Ag в большинстве исследованных групп по сравнению с контрольной группой, а также известный факт уменьшения количества тромбоцитов у беременных вследствие дилуционного эффекта и, возможно, из-за потребления в плаценте [2].

С другой стороны, повышение адгезивного потенциала vWF за счет увеличения значений показателей vWF:СВАI и vWF:СВАIII свидетельствует о важной роли этого механизма в процессе физиологического гемостаза во время родов. Это представляется также закономерным с точки зрения современной концепции о локализации тромбообразования как основного фактора, разграничивающего физиологическое и патологическое свертывания крови. Презентация коллагена субэндотелиальной выстилки при разрыве маточно-плацентарных сосудов является триггером, запускающим процесс физиологического, локализованного свертывания крови, и не зависит от дилуции крови у беременных.

Статистически значимое повышение показателей vWF:GPIb и vWF:Ag у женщин со вторыми родами по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группе во всех точках исследования свидетельствует о широком диапазоне из-

менений этих показателей в рамках физиологической остановки кровотечения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение активности ADAMTS13 является значимым фактором реализации физиологического свертывания крови в части предотвращения чрезмерного тромбообразования и распространения процесса за пределы триггерного локуса. Несмотря на статистически значимое снижение медиан показателя ADAMTS13:Ag во всех исследованных группах и точках исследования по сравнению с контрольной группой, было обнаружено фактически двукратное по сравнению с контрольной группой увеличение значений показателя ADAMTS13:AC и соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag. Обнаруженное статистически значимое увеличение медиан показателя ADAMTS13:AB в группе первородящих женщин (вторая и третья точки исследования) и группе женщин со вторыми родами (первая и третья точки исследования) по сравнению с контрольной группой может отражать повышенную протеолитическую активность ADAMTS13, которая связана с переходом в специальное конформационное состояние с презентацией сайтов, обладающих свойством иммуногенности. Однако механизмы образования и биологическое значение антител к ADAMTS13 изучены недостаточно. С одной стороны, обсуждается, что повышенная концентрация vWF при воспалительных реакциях или беремен-

ности индуцирует переход ADAMTS13 в активную конформацию с экспозицией иммуногенных сайтов [3]. С другой стороны, описан механизм образования антител с низкой аффинностью, направленных на поверхностные С-концевые домены [4, 5]. В этом аспекте представляют интерес полученные в настоящем исследовании данные об отсутствии статистически значимых различий показателя ADAMTS13:AB между исследуемыми группами, сформированными по количеству родов, а для группы женщин с третьими родами различия отсутствовали и при сравнении с контрольной группой. Данная информация свидетельствует о том, что физиологически протекающие беременности и физиологические роды не приводят к гипериммунизации и/или накоплению высокоаффинных антител, способных значимо ингибировать активность и/или снижать концентрацию ADAMTS13.

Таким образом, система «Р-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» в условиях физиологических родов обладает широкими адаптивными

возможностями, выходящими за пределы стандартных референсных интервалов для здоровых лиц вне гемостатического испытания. Повышение тромбоцит-связывающей и коллаген-связывающей способностей vWF свидетельствует о том, что эти адгезивные свойства гемостатического белка играют важную роль для предотвращения чрезмерной кровоточивости в родах, но с учетом снижения значений соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag по сравнению с контрольной группой адгезия vWF к коллагену имеет в этих условиях большее значение. Несмотря на снижение концентрации ADAMTS13, фактически двукратное нарастание ее активности обеспечивает достаточный антитромботический эффект в условиях повышения концентрации и адгезивных свойств vWF. Взаимодействие между vWF и ADAMTS13 в условиях физиологических родов и без дополнительных факторов риска, по видимому, не приводит к чрезмерному образованию и накоплению высокоаффинных антител, способных значимо ингибировать ADAMTS13.

Литература

1. Колосков А.В., Васильева М.Ю., Филиппова О.И. и др. Частота встречаемости нарушения связывающей способности фактора фон Виллебранда с коллагеном I и III типов у больных болезнью Виллебранда I-го типа. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 62–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69.
2. Othman M., Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: A brief overview. *Methods Mol Biol.* 2023; 2663: 111–25. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
3. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood.* 2016; 127: 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.
4. Deforche L., Roose E., Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J. Thromb Haemost.* 2015; 13: 2063–75. DOI: 10.1111/jth.1314.
5. Grillberger R., Casina V.C., Turecek P.L., et al. Anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies present in healthy individuals share linear epitopes with those in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2014; 99: e58–60. DOI: 10.3324/haematol.2013.100685.

Информация об авторах

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

Ильин Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», e-mail: a-ilyin@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0061>

References

1. Koloskov A.V., Vasileva M.Yu., Philippova O.I., et al. The incidence of impaired binding capacity of von Willebrand factor to collagen types I and III in patients with type 1 von Willebrand disease. *Gematologiya and transfusiologiya.* 2023; 68(1): 62–9. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69.
2. Othman M., Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: A brief overview. *Methods Mol Biol.* 2023; 2663: 111–25. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
3. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood.* 2016; 127: 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.
4. Deforche L., Roose E., Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J. Thromb Haemost.* 2015; 13: 2063–75. DOI: 10.1111/jth.1314.
5. Grillberger R., Casina V.C., Turecek P.L., et al. Anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies present in healthy individuals share linear epitopes with those in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2014; 99: e58–60. DOI: 10.3324/haematol.2013.100685.

Information about the authors

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

Aleksey B. Ilyin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician Specialized Maternity Hospital No. 1, e-mail: a-ilyin@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0061>

Столица Александр Анатольевич, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)»,
e-mail: alexstolica@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5345-3474>

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

Беляева Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

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

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

Савельева Станислава Николаевна, трансфузиолог отделения трансфузиологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: viz05@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3538-2749>

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

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.02.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Aleksandr A. Stolitsa, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Specialized Maternity Hospital No. 1,
e-mail: alexstolica@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5345-3474>

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

Elena L. Belyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

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

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

Stanislava N. Saveleva, transfusiologist of the transfusiology department, St. Petersburg City Hospital No 26,
e-mail: viz05@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3538-2749>

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

* Corresponding author

Received: 06 Feb 2024

Accepted: 01 Jun 2024

Первый и единственный пролонгированный ингибитор
C5-компонента комплемента, который способен
блокировать систему комплемента с первой инфузии
и сохранять действие до 8 недель.^{1-3,*}



ВОЗВРАЩАЕТ СВОБОДНУЮ ЖИЗНЬ**

Каждому пациенту с ПНГ и аГУС

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром.

*Концентрация свободного C5 в сыворотке <0,5 мкг/мл к концу первого инфузионного введения равулизумаба, которое сохранялось на протяжении всего 26-недельного периода лечения у всех пациентов.

**Пациентам с диагнозом ПНГ и аГУС с массой тела от 10 кг поддерживающие дозы препарата вводятся каждые 4 или 8 недель в зависимости от массы тела.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (концентрат для приготовления инфузий, 100 мг/мл). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001862)-(РГ-РУ) от 28.08.2023 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce45f6c3-c80e-48f6-9c4a-d5213bea9afd (дата обращения: 01.09.2023). 2. Rondeau E, et al. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. 3. Государственный реестр лекарственных средств/ Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 17.08.2023).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Номер одобрения: ULT_RU-18480. Дата одобрения: 04.10.2023. Дата истечения: 03.10.2025.

На правах рекламы.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж
Телефон: +7 (495) 799-56-99
Сайт: www.astrazeneca.ru

Общая характеристика
лекарственного препарата
Ултомирис®



ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Кузнецова П.И.^{1*}, Меликян А.Л.², Суборцева И.Н.², Раскуражев А.А.¹, Танашян М.М.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Миелопролиферативные новообразования (МПН) являются редкой, но значимой причиной инсультов.

Цель: поиск и описание факторов риска развития инсульта, а также стратегий профилактики по имеющимся литературным данным у больных МПН.

Основные сведения. В онлайн-базах данных (PubMed, E-Library) был проведен поиск исследований, посвященных церебральным тромботическим осложнениям на фоне МПН. Индукцию специфического циторедуктивного лечения в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты следует рассматривать как неотъемлемый компонент вторичной профилактики некардиоэмболических нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, тромбоз, инсульт, гиперкоагуляция, профилактика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Раскуражев А.А., Танашян М.М. Профилактика ишемического инсульта у больных миелопролиферативными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):190–199. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-190-199>

PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Kuznetsova P.I.^{1*}, Melikyan A.L.², Subortseva I.N.², Raskurazhev A.A.¹, Tanashyan M.M.¹

¹Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a rare but significant cause of strokes.

Aim. To describe risk factors for stroke development, as well as prevention strategies based on available literature data on patients with MPN.

Main findings. Online databases (PubMed, E-Library) were searched for studies on cerebral thrombotic complications in the setting of myeloproliferative disorders. Induction of specific cytoreductive treatment with low doses of acetylsalicylic acid should be considered as a mandatory component of secondary prevention of noncardioembolic stroke.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, thrombosis, stroke, hypercoagulation, prevention

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kuznetsova P.I., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. Prevention of ischemic stroke in patients with myeloproliferative neoplasms. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):190–199 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-190-199>

Введение

Инсульт является глобальной проблемой современной медицины во всех географических регионах, независимо от этнической принадлежности населения. Существуют особенности заболеваемости и исходов, которые важно учитывать для выбора оптимальных подходов как для профилактики ишемического инсульта (ИИ), так и для уменьшения его разрушительных последствий [1]. По данным «Глобального бремени болезней» (Global Burden Disease), в период с 1990 по 2019 г. ИИ являлся второй по частоте причиной летальных исходов как по всему миру (11,59%), так и в России (18,34%) [2].

Неотложная медицинская помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК) включает реперфузионные и реваскуляризационные методики. Однако даже своевременное оказание помощи не позволяет существенно снизить смертность от ИИ. Поиск причин и определение факторов риска развития острых церебральных катастроф позволит выявить категории населения, наиболее подверженные тромбогеморрагическим осложнениям.

Миелопролиферативные новообразования (МПН) характеризуются высоким риском как тромботических, так и геморрагических осложнений. Эта патология является относительно редкой, однако значимой причиной ишемических НМК. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по профилактике венозных и артериальных тромботических осложнений в этой группе больных, до сих пор нет четкого понимания первичной и вторичной профилактики ИИ у больных МПН. Традиционно в категорию классических Rh-негативных МПН включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). В основе патогенеза МПН лежат молекулярно-генетические изменения (мутации в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*), что приводит к клональному кроветворению, качественным и количественным изменениям клеток, высокому риску возникновения артериальных и венозных тромбозов. [3]. В настоящем систематическом обзоре проанализированы публикации, посвященные тактике ведения больных, а также первичной и вторичной

профилактике цереброваскулярной патологии у больных Ph-негативными МПН.

Цель настоящей работы — описание факторов риска развития острой цереброваскулярной патологии, характеристика стратегий профилактики тромботических осложнений при МПН.

Материалы и методы

Поиск соответствующих публикаций проводили в базе данных PubMed по ключевому запросу, включавшему термины MeSH (из MEDLINE), а также ключевые слова: (“Myeloproliferative Disorders” [Mesh] OR “myeloproliferative disease*” [tw] OR “polycythemia vera” [tw] OR “essential thrombocythemia” [tw] OR “primary myelofibrosis” [tw]) AND (“Cerebrovascular Disorders” [Mesh] OR “stroke” [tw] OR “ischemic stroke” [tw] OR “transient ischemic attack” [tw] OR “cerebrovascular disease” [tw] OR “cerebrovascular accident” [tw] OR “cerebral thrombosis” [tw])) AND (“Secondary Prevention” [Mesh] OR “Primary Prevention” [Mesh] OR “Platelet Aggregation Inhibitors” [Mesh] OR “Anticoagulants” [Mesh] OR “prevention” [tw] OR “primary prevention” [tw] OR “secondary prevention” [tw] OR “antiplatelet” [tw] OR “anticoagulant” [tw] OR “therapy” [tw] OR “treatment” [tw]), по результатам которого было получено 325 публикаций.

Также была проанализирована отечественная база РИНЦ (e-Library) с поисковым запросом: «миелопролиферативные заболевания» AND «хронические миелопролиферативные заболевания» AND «Ph-негативные миелопролиферативные заболевания» AND «Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания» AND «истинная полицитемия» AND «эссенциальная тромбоцитемия» AND «первичный миелофиброз», по результатам поиска было получено 122 публикации, из которых вручную отобрали 13 релевантных статей. Однако при более детальном рассмотрении в работах отсутствовали рандомизированные исследования, данные о профилактике инсульта, в связи с чем отечественные статьи не были включены в настоящее исследование.

Для определения риска предвзятости (bias) для когортных исследований применяли шкалу оценки качества Ньюкасла — Оттавы [4].

Критерии включения и исключения

Поиск материалов проводили по названию, аннотации и наличию полнотекстовых документов. Выбор названия осуществлялся двумя независимыми специалистами на основании их общего согласия. Данные: первый автор, год публикации, дизайн исследования, подтип МПН, артериальный и венозный тромбоз, потенциальные факторы риска, инсульт, данные о профилактике инсульта. Разногласия разрешали привлечением независимого третьего рецензента.

При детальном рассмотрении из настоящего списка были исключены описания клинических случаев, публикации, не относящиеся к теме настоящего исследования, с отсутствующим текстом (в наличии только ссылка), а также фундаментальные исследования (в отсутствие клинических данных), исследования на животных, статьи с неподходящей датой исследования (до 2014 г.). По итогам рассмотрения было отображено 4 исследования.

Финальным этапом была оценка содержания статей двумя независимыми экспертами, в случае спорных вопросов привлекалось мнение третьего независимого эксперта. Статьи отбирали по имеющимся данным о профилактике и/или терапии цереброваскулярных заболеваний и/или тромботических осложнений, включающих ИИ у больных МПН (рис. 1).

Результаты

В первоначальный анализ включены 447 публикаций. Проведена проверка на соответствие исследовательским критериям включения, после которой исключили следующие категории исследований: дублирующие; без оценки рисков инсульта; на животных; с неподходящим типом контроля; с отсутствием результатов в виде полнотекстовых работ. В таблице 1 сведены обобщающие данные проанализированных работ.

Истинная полицитемия

Основной причиной инвалидизации и смертности больных ИП являлись тромботические осложнения, включая тромбоз глубоких вен, инфаркт миокарда, легочную эмболию, НМК. В рамках клинического исследования REVEAL (The Prospective Observational Study of Patients with Polycythemia Vera in US Clinical Practices) [6] осуществляли проспективное наблюдение за 2485 больными ИП. На момент включения в исследование у 468 (18,8%) больных были зарегистрированы тромботические осложнения. Частота артериальных тромбозов и НМК составила 46,5% (218 из 468) больных. Возраст являлся специфическим фактором риска тромботических событий у больных ИП. Эти данные свидетельствуют, что у больных МПН, в частности ИП, выявляется высокий риск как венозных, так и артериальных тромбозов. Артериальные тромботические осложнения (инфаркт миокарда, ИИ) оказывали негативное влияние на качество жизни больных.

ИП — это хроническое клональное заболевание системы крови, характеризующееся высоким риском тромбозов и прогрессирования с исходом в постполицитемический (вторичный) миелофиброз. После установления диагноза производится оценка индивидуального риска тромбозов с учетом таких факторов, как возраст, тромботические события в анамнезе, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Выбор метода лечения зависит от отнесения

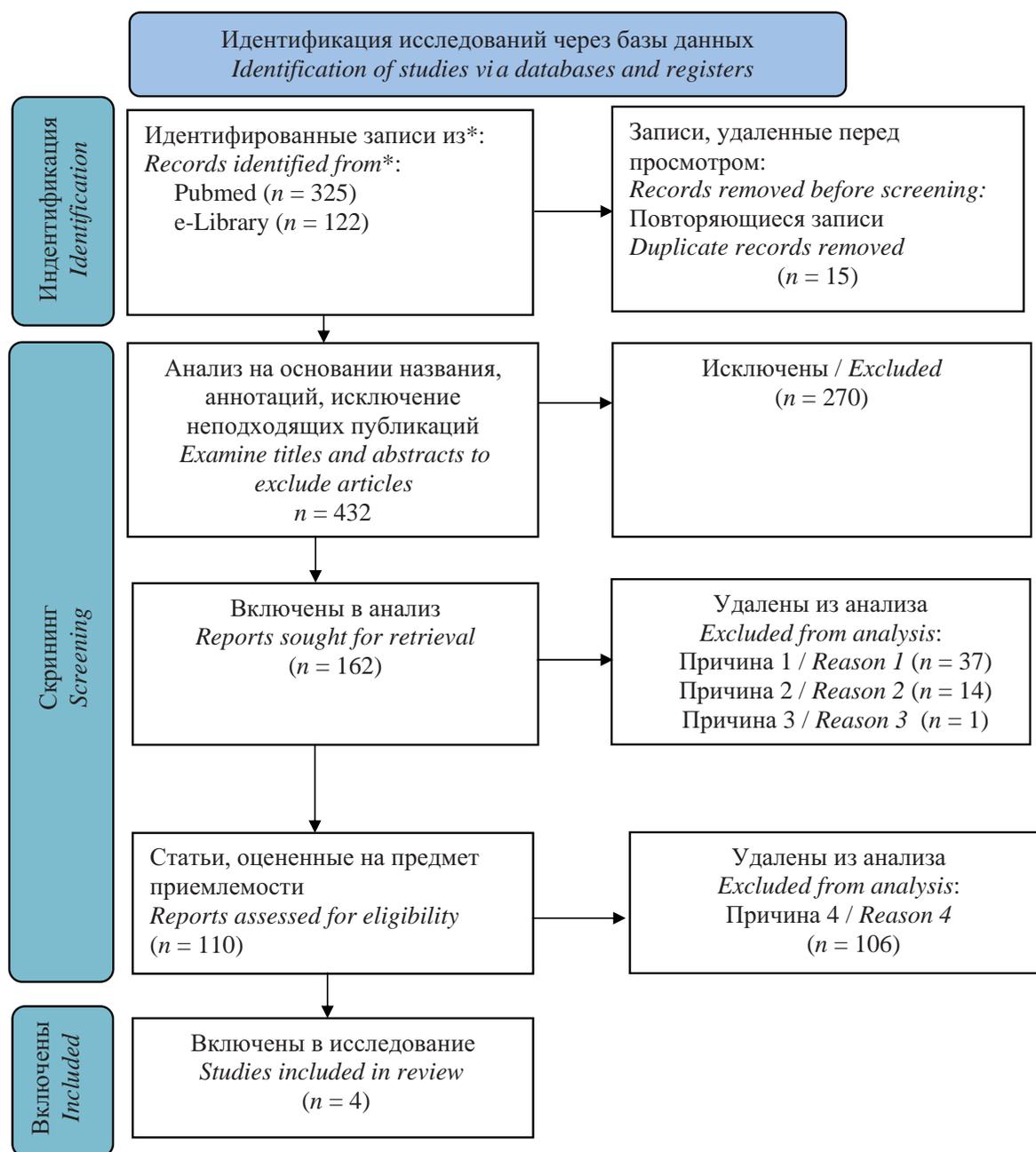


Рисунок 1. PRISMA. Схема отбора публикаций [5]

Причина 1 — клинические случаи, причина 2 — иностранный язык (кроме русского и английского), причина 3 — документ недоступен, причина 4 — нет данных о профилактике инсульта

Figure 1. PRISMA Flow Diagram [5]

Reason 1 — clinical cases, Reason 2 — foreign language (except Russian and English), Reason 3 — document is not available, Reason 4 — no data on stroke prevention

больных ИП к группе риска согласно двухуровневой стратификации, которая делит больных на 2 группы риска: «низкий риск» (возраст <60 лет и отсутствие предшествующих тромбозов) и «высокий риск» (возраст ≥60 лет и/или предшествующий тромбоз) [7]. Лечебная тактика варьирует от наблюдательной для больных группы низкого риска до циторедуктивной терапии для больных высокого риска тромбозов. Основной целью лечения является профилактика тромботических событий. Контроль гематокрита со снижением и поддержанием его менее 45% служит критерием, влияющим на выживаемость без тромбозов. Известно, что количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$

у больных ИП является независимым фактором риска тромбоза. Однако нет убедительных данных, показывающих корреляцию между уменьшением количества лейкоцитов и риском тромбозов. Это связано с неселективным действием циторедуктивной терапии, при проведении которой снижается как количество лейкоцитов, так и гематокрит.

Полиморфизм гена *JAK2* ассоциирован с высоким риском возникновения тромбозов. Аллельная нагрузка *JAK2* представляет собой измерение мутантного аллеля по сравнению с аллелем дикого типа в гемопоэтических клетках. В проспективном исследовании показано, что высокая аллельная нагрузка *JAK2* коррелирует

Таблица 1. Данные о первичной/вторичной профилактике ИИ у больных МПН
Table 1. Data on primary/secondary prevention of stroke in patients with MPN

Источник Source	De Stefano et al. [18]	Pósfai et al. [17]	Stefanou et al. [21]	Košřál et al. [22]
Число больных, n Patient number, n	597	102	17	249
Средний возраст Mean age	69 ИИ/ <i>Stroke</i> 68 ТИА/ <i>TIA</i>	67	66	56
Медикаментозная терапия МПН, n Myeloproliferative neoplasm therapy, n	ГМ/ <i>HU</i> — 452 АНА/ <i>ANA</i> — 18 ИФН/ <i>IFN</i> — 17 РУК/ <i>RUX</i> — 8 ПБ и БУ/ <i>PB&BU</i> — 15	Да/ <i>Yes</i>	Да/ <i>Yes</i>	АНА/ <i>ANA</i>
Антитромботическая терапия Antithrombotic therapy	АСК (моно/двойная) <i>ASA (mono/double)</i> Антагонисты витамина К <i>Vitamin K antagonists</i> ПОАК/ <i>DOAC</i>	АСК/Клопидогрел <i>ASA/Clopidogrel</i>	ПОАК (в 5 случаях в течение 6 мес.) АСК/Клопидогрел <i>DOAC (in 5 cases within 6 months)</i> АСА/ <i>Clopidogrel</i>	60% антиагреганты, 10% антикоагулянты <i>60% antiplatelet agents, 10% anticoagulants</i>
Инсульт <i>Stroke</i>	107 ИП/ <i>PV</i> 174 ЭТ/ <i>ET</i> 46 ПМФ/ <i>PMF</i>	11 ЭТ/ <i>ET</i>	4 ИП/ <i>PV</i> 10 ЭТ/ <i>ET</i>	57 ИП/ <i>PV</i> 145 ЭТ/ <i>ET</i> 47 ПМФ/ <i>PMF</i>
ТИА/ <i>TIA</i>	77 ИП/ <i>PV</i> 163 ЭТ/ <i>ET</i> 30 ПМФ/ <i>PMF</i>	3 ЭТ/ <i>ET</i>	3 ЭТ/ <i>ET</i>	
Профилактика инсульта <i>Stroke prevention</i>	Вторичная <i>Secondary</i>	Первичная <i>Primary</i>	Вторичная <i>Secondary</i>	Первичная <i>Primary</i>
Выводы <i>Conclusion</i>	Сочетание циторедуктивной терапии и АСК эффективно для вторичной профилактики ИИ <i>Combination of cytoreductive therapy and ASA is effective for secondary stroke prevention</i>	Нет корреляции между числом тромбоцитов и риском ИИ <i>There is no correlation between platelet count and stroke risk</i>	Раннее начало циторедуктивной терапии предотвращает повторный инсульт <i>Early initiation of cytoreductive therapy prevents recurrent stroke</i>	Независимые факторы риска ИИ: возраст, мужской пол, мутация JAK2V617F, венозный тромбоз в анамнезе, гипертриглицеридемия <i>Age, male sex, JAK2 V617F mutation, a history of venous thrombosis, hypertriglyceridemia are independent risk factors for stroke</i>

Примечания. АСК — ацетилсалициловая кислота ТИА — транзиторная ишемическая атака, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ИП — истинная полицитемия, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, ПМФ — первичный миелофиброз, ГМ — гидроксимочевина, ИФН — интерферон, АНА — анагрелид, РУК — руксолитиниб, ПБ — пипоброман, БУ — бусульфан.

Notes. ASA — Acetylsalicylic acid, TIA — transient ischemic attack, DOAC — direct oral anticoagulants, PV — Polycythemia Vera, ET — Essential thrombocythemia, PMF — Primary Myelofibrosis, HU — Hydroxyurea, ANA — anagrelide, RUX — ruxolitinib, PB — pipobromane, BU — busulfan.

с повышенным риском тромбоза, сердечно-сосудистых событий и возникновением конституциональных симптомов (опосредованных заболеванием) [8]. Однако говорить о значимости мутаций в гене *JAK2* как о факторе риска возникновения тромбозов при ИП не представляется возможным ввиду того, что у 97% больных с данной патологией выявляется мутация в гене *JAK2* (12 или 14 экзоны) [9].

Кумулятивная частота всех цереброваскулярных событий у больных ИП составляет до 5,5 на 100 человек в год. ИИ представляет собой одно из наиболее грозных проявлений ИП. ИИ является первым проявлением ИП в 16,2% случаев, причиной летальных исходов — в 8,8% случаев. Проблеме ишемических НМК (и в вообще — цереброваскулярной патологии

на фоне МПН) уделяется в современной гематологии недостаточно внимания, вероятно, вследствие низкой распространенности и отсутствия четких выработанных рекомендаций по ведению этой категории больных. С одной стороны, поскольку ИИ — это конечный синдром большого спектра нозологий, представляется достаточным использование существующих (общих) рекомендаций; с другой — парадигма персонифицированной медицины подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к терапии и профилактике в этой группе больных. Ранняя диагностика гематологического новообразования у больных ИИ сопровождается своевременным назначением кровопусканий, циторедуктивной терапии и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для снижения риска

рецидивов. При проведении дифференциальной диагностики криптогенных инсультов должна быть осторожность в отношении МПН как одного из факторов риска развития НМК. Ранняя диагностика может положительно повлиять на лечение больных и клинические исходы [10]. Лучший подход к снижению риска повторного ИИ неясен, хотя результаты большинства исследований свидетельствуют о потенциальной роли снижения и поддержания гематокрита ниже 45 %.

Эссенциальная тромбоцитемия

Оценка риска артериальных тромбозов у больных ЭТ проводится в соответствии с индексом IPSET-revised, согласно которому выделяют четыре группы риска: очень низкий (нет неблагоприятных факторов), низкий (*JAK2 V617F*), промежуточный (возраст >60 лет), высокий (тромбозы в анамнезе или возраст >60 лет и *JAK2 V617F*) [11]. Вероятность тромботического осложнения составляет 0,44; 1,05; 1,59; 2,57 % для каждой группы соответственно. В исследованиях отмечено, что в случае тромбоцитоза более $1000 \times 10^9/\text{л}$ риск артериального тромбоза меньше (отношение рисков (ОР) 0,4 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,2–0,8], $p = 0,007$), а также ниже общий риск тромбозов (ОР 0,5 [95 % ДИ 0,3–0,8], $p = 0,009$). Такую особенность можно объяснить развитием приобретенного синдрома Виллебранда у больных ЭТ с выраженным тромбоцитозом [12].

Оценка значимости тромбоцитоза как фактора риска тромботических осложнений проведена в многоцентровом исследовании, в которое был включен 1201 больной ЭТ. Медиана наблюдения за больными составила 8 лет. Несколько парадоксально, что при отсутствии тромбоцитоза отмечалась невысокая выживаемость без тромбозов ($p = 0,03$). Исходное количество тромбоцитов $944 \times 10^9/\text{л}$ являлось пороговым: тромботические события были у 40 (10,4 %) из 384 больных с количеством тромбоцитов $> 944 \times 10^9/\text{л}$ и у 109 (13,3 %) из 817 больных с тромбоцитозом $< 944 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$). [13] Авторы указывают на необходимость дополнительной оценки таких факторов, как возраст, мутационный статус, вероятность развития вторичного синдрома Виллебранда [14].

Для контроля тромботических событий во всех категориях риска ЭТ, в том числе больных из группы очень низкого риска с вазомоторными/микрососудистыми нарушениями, рекомендовано назначение малых доз АСК (75–100 мг) один раз в день перорально. АСК необратимо ингибирует выработку тромбоцитами тромбоксана А₂ (ТхА₂) путем ацетилирования циклооксигеназы-1. Однако у больных ЭТ группы низкого риска с тромбоцитозом $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ и мутациями в гене *CALR* наблюдение является более предпочтительным, чем назначение АСК. Обычные формы АСК предпочтительнее препарата, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, поскольку у некоторых боль-

ных ЭТ наблюдается низкая чувствительность («резистентность») к последнему. При лечении АСК один раз в день адекватное ингибирование продукции тромбоцитов ТхА₂, измеряемое по концентрации тромбоксана В₂ в сыворотке, у большинства больных сохраняется менее 24 ч. Этот феномен связан с тромбоцитозом, большим количеством циркулирующих незрелых ретикулированных тромбоцитов с неацетилированной циклооксигеназой-1 и является следствием активной продукции тромбоцитов. Прием АСК два раза в день позволил решить эту проблему и оказался безопасным при проведении небольших исследований. Требуется выполнение клинических исследований для получения дополнительной информации о переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта [15, 16]. В настоящей редакции клинических рекомендаций прописано назначение малых доз АСК (100 мг в день, внутрь) однократно [17, 18].

В ретроспективном анализе данных 102 больных Ё. Pósfaiet и соавт. [19] оценили частоту и особенности ИИ у больных ЭТ, наблюдавшихся в период с 1999 по 2012 г. Средний возраст больных составил 67 лет. Количество тромбоцитов у больных без ИИ было $658 \times 10^9/\text{л}$ (от 514 до $1157 \times 10^9/\text{л}$), тогда как у больных с инсультом — $450 \times 10^9/\text{л}$ (от 320 до $885 \times 10^9/\text{л}$). На момент развития ИИ 8 (73 %) из 11 больных получали терапию антиагрегантами, а в части случаев и медикаментозное лечение основного заболевания. С помощью методов визуализации головного мозга в большинстве случаев выявили перивентрикулярные и/или подкорковые, и/или лакуны в области базальных ганглиев, или сливные хронические ишемические поражения белого вещества во всех сосудистых бассейнах головного мозга. Корреляции между количеством тромбоцитов и развитием ИИ не обнаружено. В связи с этим ЭТ может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития ИИ.

Миелопролиферативные заболевания

В исследовании PRIZM [20] проанализирована медицинская документация 597 больных МПН. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) наблюдались у 270 больных, ИИ — у 327. У больных был высокий риск развития повторного сосудистого эпизода (ТИА или ИИ) (ОР: 2,41 и 4,41). Лечение включало АСК, пероральные антикоагулянты и циторедуктивные препараты. Совокупная частота рецидивов ТИА, ИИ, острого инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний через один год и 5 лет после первоначального события составила 4,21 и 19,2 % соответственно. Дополнительными факторами риска повторных ТИА были предшествующая ТИА (ОР: 3,40), микрососудистые нарушения (ОР: 2,30); а повторного ИИ — наличие артериальной гипертензии (ОР: 4,24). Неблагоприятными факторами риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являлись возраст

старше 60 лет (ОР: 3,98), инсульт в анамнезе (ОР: 3,61), сосудистые церебральные эпизоды после установления диагноза МПН (ОР: 2,62). Циторедуктивная терапия оказалась значимым протективным фактором (ОР: 0,24). Риск больших кровотечений аналогичен общей популяции (0,90 на 100 пациенто-лет). Исход после ТИА и ИИ при МПН был более благоприятным, чем в общей популяции, что, вероятно, связано с проводимой антитромботической и циторедуктивной терапией.

В исследовании ECLAP [21] проведен анализ дополнительных клинических и лабораторных факторов риска тромботических осложнений МПН. Количество лейкоцитов выше $15 \times 10^9/\text{л}$ являлось неблагоприятным фактором риска тромбозов, но не сохранило прогностического значения в отношении церебрального события. Влияние количества лейкоцитов на риск тромботических осложнений оценили N. Gangat и соавт. [22] при ретроспективном анализе информации о 407 больных ИП или ЭТ. Они не обнаружили связи между лейкоцитозом и риском развития тромбоза как при ЭТ ($p = 0,54$), так и ИП ($p = 0,26$).

Согласно ретроспективному анализу M. I. Stefanou и соавт. [23] в Тюбингенском университете с 2014 по 2017 г. наблюдались 3318 больных цереброваскулярными заболеваниями, у 17 из которых диагностировано МПН. Первым проявлением МПН был инсульт/ТИА у 58% больных, ТИА — у 24%, ИИ — у 76%. Ранняя диагностика и лечение МПН явились единственными значимыми прогностическими факторами профилактики рецидива ИИ ($p < 0,001$).

Оценка факторов риска развития ИИ у больных МПН на фоне приема анагрелида выполнена M. Košťál и соавт. [24]. Инсульт в анамнезе зарегистрирован у 168 больных, ТИА — у 140, контрольная группа (без тромботических событий в анамнезе) составила 1193 больных. Средний возраст больных МПН и тромбозами был 56 лет (диапазон 34–76 лет), без тромбозов — 53 года (диапазон 26–74 года) ($p < 0,001$). Значимыми факторами риска острого церебрального ишемического события были: мутация V617F в гене JAK2 (ОР 2,106 (95% ДИ 1,458–3,043), $p = 0,006$), возраст (ОР 1,017/год (95% ДИ 1,005–1,029), $p = 0,006$), мужской пол (ОР 1,419, (95% ДИ 1,057–1,903), $p = 0,020$), высокая концентрация триглицеридов (ОР 1,734, (95% ДИ 1,162–2,586, $p = 0,008$), антифосфолипидный синдром (ОР 1,994, (95% ДИ 1,017–3,910), $p = 0,048$). Факторами, снижающими риск ИИ, в этом исследовании, явились: наличие ПМФ (ОР 0,649, (95% ДИ 0,446–0,944), $p = 0,024$), индекс массы тела (ИМТ) (ОР 0,687 для ИМТ > 25 , (95% ДИ 0,473–0,999), $p = 0,05$). Не выявлено существенной разницы между показателями крови больных МПН с ИИ и больных из контрольной группы, что можно объяснить проводимой циторедуктивной терапией [24].

Обсуждение

Со времен триады Вирхова исследования существенно дополнили представления о патологической биологии развития тромбозов. Клетки миелоидного ряда, особенно лейкоциты (в частности, моноциты, макрофаги и нейтрофилы), экспрессируют индукторы агрегации тромбоцитов и непосредственно являются компонентами системы гемостаза. Воспалительный клеточно-зависимый механизм и высвобождаемые лейкоцитами медиаторы все чаще рассматриваются как потенциальные мишени для препаратов в лечении атеросклероза как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Увеличение количества лейкоцитов и других форменных элементов крови является характерным лабораторным маркером МПН и ведет к протромбогенному статусу крови и повышению риска развития острых церебральных событий. Своевременное назначение циторедуктивной терапии, влияющей на все ростки кроветворения, в том числе и на лейкоцитарное звено, выступает в качестве метода профилактики тромботических осложнений за счет подавления количества тромбоцитов и лейкоцитов.

Во всех немногочисленных современных исследованиях по профилактике ИИ у больных с МПН ключевым аспектом является адекватный контроль миелопоэза и поддержание гематокрита ниже 45%. Своевременное назначение медикаментозной терапии, в частности низких доз АСК (100 мг/сут. внутрь), представляет собой адекватный метод вторичной профилактики инсульта, позволяя снизить риск развития повторного ИИ ниже средне-популяционного.

Ограничения/недостатки исследования

В рамках настоящего обзора предпринята попытка оценить эффективность профилактики нарушения мозгового кровообращения у больных Rh-негативными МПН. Ввиду чрезвычайного разнообразия публикаций, затрагивающих тромботические осложнения МПН различной локализации, в том числе ИИ, более подробное рассмотрение факторов предикторов и оценка тактики ведения больных невозможно, что является ограничением настоящего обзора. Относительная редкость МПН частично объясняет малочисленные выборки в проанализированных публикациях, а также отсутствие значимых клинических исследований по первичной/вторичной профилактике ИИ, что затрудняет экстраполяцию данных на более крупные популяции больных. Настоящая статья сфокусирована в первую очередь на ишемических НМК, однако необходимо учитывать, что при МПН выше риск и геморрагических инсультов, что требует отдельного анализа. Следует уточнить, что высокая распространенность «классических» сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе и среди больных

МПН соответствующего возраста, не позволяет однозначно исключить/подтвердить их вклад в развитие ишемических нарушений мозгового кровообращения: по этой причине следует ориентироваться на постоянно обновляющиеся клинические рекомендации по лечению/профилактике инсульта.

Таким образом, больным МПН с высоким риском ИИ рекомендован прием АСК в сочетании с циторедуктивной терапией для первичной профилактики НМК. При наличии иных показаний (например, фибрилляция предсердий) следует ориентироваться на соответствующие клинические рекомендации по первичной профилактике НМК (в случае с фибрилляцией предсердий — это назначение антикоагулянтной терапии в отсутствие высокого риска кровотечений).

МПН представляют собой недостаточно оцененную причину церебральных тромботических событий. Высокая клиническая осведомленность необходима для выявления основного гематологического заболевания у больных с устойчивыми аномальными показателями общего анализа крови, а также у больных с рецидивирующим ИИ. Индукцию специфического циторедуктивного лечения МПН в сочетании с низкими дозами АСК (100 мг в день однократно внутрь) следует рассматривать как неотъемлемый компонент вторичной профилактики некардиологических нарушений мозгового кровообращения у больных Ph-негативными МПН.

Литература

1. Markus H.S. The global burden of stroke. *Int J Stroke*. 2023; 18(6): 632–3. DOI: 10.1177/17474930231181677.
2. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013; 122(13): 2176–84. DOI: 10.1182/blood-2013-03-460154.
4. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 3(25): 14–19.
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
6. Grunwald M.R., Stein B.L., Boccia R.V., et al. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(12): 788–95.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2018.08.009.
7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008.
8. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep; 24(9): 1574–9. DOI: 10.1038/leu.2010.148.
9. Waggoner M. Polycythemia Vera: Thinking Beyond the Hematocrit. *J Adv Pract. Oncol*. 2023 Jul; 14(5): 405–13. DOI: 10.6004/jadpro.2023.14.5.5.
10. Burattini M., Falsetti L., Potente E., et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev Neurosci*. 2021; 33(3): 303–11. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066.
11. Haider M., Gangat N., Lasho T., et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 390–4. DOI: 10.1002/ajh.24293.
12. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117(22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002.
13. Latagliata R., Montanaro M., Cedrone M., et al. High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2017; 156: 168–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.023.

References

1. Markus H.S. The global burden of stroke. *Int J Stroke*. 2023; 18(6): 632–3. DOI: 10.1177/17474930231181677.
2. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 26; 122(13): 2176–84. DOI: 10.1182/blood-2013-03-460154.
4. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2016; 3(25): 14–9. (In Russian).
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
6. Grunwald M.R., Stein B.L., Boccia R.V., et al. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(12): 788–95.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2018.08.009.
7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008.
8. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep; 24(9): 1574–9. DOI: 10.1038/leu.2010.148.
9. Waggoner M. Polycythemia Vera: Thinking Beyond the Hematocrit. *J Adv Pract. Oncol*. 2023 Jul; 14(5): 405–13. DOI: 10.6004/jadpro.2023.14.5.5.
10. Burattini M., Falsetti L., Potente E., et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev Neurosci*. 2021; 33(3): 303–11. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066.
11. Haider M., Gangat N., Lasho T., et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 390–4. DOI: 10.1002/ajh.24293.
12. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117(22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002.
13. Latagliata R., Montanaro M., Cedrone M., et al. High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2017; 156: 168–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.023.

14. Das S., Deb A., Pal T. Anti-thrombotic Management in Ischemic Stroke with Essential Thrombocythemia: Current Evidence and Dilemmas. *Med Princ Pract.* 2021; 30(5): 412–21. DOI: 10.1159/000516471.
15. Pascale S., Petrucci G., Dragani A., et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood.* 2012; 119(119): 3595–603.
16. Dragani A., Pascale S., Recchiuti A., et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood.* 2010; 115(5): 1054–61.
17. Dillinger J.G., Sideris G., Henry P., et al. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res.* 2012; 129(129): 91–4.
18. Mital A., Prejzner W., Bieniaszewska M., et al. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(12): 914–20.
19. Pósfai É., Marton I., Szőke A., et al. Stroke in essential thrombocythemia. *J Neurol Sci.* 2014 Jan 15; 336(1–2): 260–2. DOI: 10.1016/j.jns.2013.10.016.
20. De Stefano V., Carobbio A., Di Luzzaro V., et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and anti-thrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J.* 2018; 8(3): 25. DOI: 10.1038/s41408-018-0048-9. PMID: 29535299; PMCID: PMC5849668.
21. Finazzi G.; low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol.* 2004; 52(5): 285–8. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.02.007.
22. Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S.M., et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer.* 2009; 115: 5740–5.
23. Stefanou M.I., Richter H., Härtig F., et al. Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol.* 2019; 26(6): 903–e64. DOI: 10.1111/ene.13907.
24. Košťál M., Schwarz J., Ovesná P., et al. CZEMP–Czech Group for Ph- Myeloproliferative neoplasms. Ph- myeloproliferative neoplasms and the related risk factors for stroke occurrence: Results from a registry of patients treated with Anagrelide. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(1): 112–9. DOI: 10.1007/s11239-020-02175-8.
25. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med.* 2018; 24(6): 711–20. DOI: 10.1038/s41591-018-0064-0.

Информация об авторах

Кузнецова Полина Игоревна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»,

e-mail: kuznetsova@neurology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: anoblood@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Information about the authors

Polina I. Kuznetsova*, Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, 1st neurological department, Research Center of Neurology,

e-mail: kuznetsova@neurology.ru

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), head of the department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: anoblood@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: soubortseva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Раскуражев Антон Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
e-mail: rasckey@live.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Танашян Маринэ Мовсесовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
e-mail: mtanashyan@neurology.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.04.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Irina N. Subortseva, Cand. Sci. (Med.), researcher, hematologist, department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: soubortseva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Anton A. Raskurazhev, Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, 1st neurological department, Research Center of Neurology,
e-mail: rasckey@live.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS, Deputy director for science, Head of the 1st neurological department, Research Center of Neurology,
e-mail: M_Tanashyan2004@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*** Corresponding author**

Received: 17 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024

ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 И ВАКЦИНАЦИИ

Зорникова К.В., Иванова Н.О., Алешина О.А., Шитиков С.А., Давыдова В.Д., Боголюбова А.В.*

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Онкогематологические больные являются одной из наиболее уязвимых групп для инфекционных заболеваний. Нарушения работы иммунной системы, вызванные заболеванием и/или его терапией, негативно влияют на длительность и тяжесть инфекции, приводят к повышенному риску смерти и снижают эффективность вакцинации. Однако компенсаторные механизмы, позволяющие иммунокомпрометированным больным бороться с вирусной инфекцией, не до конца изучены.

Цель: систематизировать знания о формировании иммунного ответа у онкогематологических больных с нарушениями гуморального или клеточного звена.

Основные сведения. Проведен анализ особенностей Т-клеточного иммунного ответа у онкогематологических больных. Обсуждено, как разнообразие репертуара Т-клеточных рецепторов может влиять на эффективную элиминацию и защиту от заражения вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Т-клеточный репертуар, вакцинация, клеточная терапия, ТГСК

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант 20-15-00395.

Для цитирования: Зорникова К.В., Иванова Н.О., Алешина О.А., Шитиков С.А., Давыдова В.Д., Боголюбова А.В. Особенности Т-клеточного иммунного ответа у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и вакцинации. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):200–216. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-200-216>

FEATURES OF THE T-CELL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASES AFTER SARS-CoV-2 INFECTION AND VACCINATION

Zornikova K.V., Ivanova N.O., Aleshina O.A., Sheetikov S.A., Davydova V.D., Bogolyubova A.V.*

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

ABSTRACT

Introduction. Patients with hematological malignancies are one of the most vulnerable groups to infectious diseases. Immune system dysfunction caused by the disease and/or its therapy negatively affects infection disease duration and severity, leads to an increased risk of death, and reduces the efficacy of vaccination. However, the precise compensatory mechanisms that allow patients with deficient cellular or humoral responses to fight viral infections have not been sufficiently studied.

Aim: To systematize the knowledge of immune response formation in patients with hematological malignancies with humoral or cellular dysfunction.

Main findings. In this review the features of the T-cell immune response in patients with hematological malignancies is explored, followed by a discussion on how the diversity of the T-cell receptor repertoire may be important in effective virus elimination and protection against SARS-CoV-2 virus infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, T-cell repertoire, vaccination, cell therapy, HSCT

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

Financial disclosure: the work was financially supported by the Russian Science Foundation, grant 20-15-00395.

For citation: K.V. Zornikova, N.O. Ivanova, O.A. Aleshina, S.A. Sheetikov, V.D. Davydova, A.V. Bogolyubova. Features of the T-cell immune response in patients with hematological diseases after SARS-CoV-2 infection and vaccination. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):200–216 (in Russian). Phttps://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-200-216

Введение

У онкогематологических больных повышен риск развития инфекционных заболеваний, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19, вызванную вирусом SARS-CoV-2, вследствие значительных нарушений иммунной системы, вызванных заболеванием и/или его терапией [1–3]. Летальность от первых штаммов COVID-19 у гематологических больных достигала 55%, у больных солидными новообразованиями — 25%, в то время как у здоровых людей этот показатель сохранялся на уровне 2,7% [4, 5]. Такая разница в летальности от COVID-19 может быть объяснена различиями в адаптивном иммунном ответе у гематологических больных и больных солидными опухолями. В то же время большинство больных солидными новообразованиями имеют клеточный иммунный ответ, приближенный по уровню сероконверсии, титру нейтрализующих антител, количеству вирус-специфич-

ных Т-клеточных клонов и силе Т-клеточного ответа к ответу у здоровых людей [6], в то время как у онкогематологических больных вирус-специфичные CD4⁺ Т-клетки обнаруживают лишь в 58% случаев, а CD8⁺ Т-клетки — в 42% случаев COVID-19, для больных солидными опухолями этот показатель достигает 81 и 51% соответственно. Сниженное количество антител, относящихся к классу иммуноглобулинов IgM и IgG, также наблюдается только у онкогематологических больных, но не у больных солидными опухолями, даже несмотря на трансфузии плазмы переболевших COVID-19 доноров [4].

Во время активной инфекции у больных солидными опухолями наблюдаются значительные изменения в фенотипах Т-клеток и В-клеток иммунной системы, а также в продукции цитокинов, сходное с протеканием COVID-19 у здоровых доноров. После

выздоровления у больных солидными опухолями практически не выявляют различия в состоянии иммунной системы между переболевшими COVID-19 и неинфицированными. Онкогематологические больные, наоборот, демонстрируют незначительные изменения иммунной системы во время активной инфекции, проявляющиеся только увеличением количества Т-клеток с истощенным фенотипом и уменьшением доли В-клеток. Общая несостоятельность иммунной системы при онкогематологических заболеваниях приводит к сбоям в восстановлении доинфекционного состояния, повышению доли активированных CD8⁺ Т-клеток и истощенных CD4⁺ Т-клеток, а также к уменьшению доли наивных Т-клеток [7]. Гематологические больные, особенно с более тяжелым течением COVID-19, имели более высокий риск прогрессии заболевания, чем больные солидными опухолями [7, 8]. В то же время имеются свидетельства того, что в некоторых случаях заражение SARS-CoV-2 способствовало активации иммунитета и приводило к ремиссии гематологического заболевания [9, 10]. При этом тип онкогематологического заболевания оказывал влияние на исход COVID-19: наибольшая смертность отмечалась у больных миелоидными

новообразованиями, а у больных лимфоидными заболеваниями показатели выживаемости были достоверно лучше (рис. 1, табл. 1 (<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-200-216-table1>)). Поскольку известно, что Т-клеточный и В-клеточный репертуары влияют на течение заболевания [11] и даже могут быть использованы для прогноза течения инфекции [12–14], предполагается, что нарушения клеточного состава лимфоцитов у онкогематологических больных и измененное разнообразие репертуара Т-клеток и В-клеток могут быть связаны с недостаточной эффективностью иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2. Таким образом, изучение иммунного ответа на вирусные инфекции у онкогематологических больных может пролить свет на компенсаторные механизмы иммунной системы, принципы формирования противовирусного ответа и помочь в разработке более эффективных стратегий вакцинации.

Цель настоящего обзора — систематизировать знания о формировании иммунного ответа у онкогематологических больных с нарушениями гуморального или клеточного звена.

Особенности Т-клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 при гематологических заболеваниях

Клональная клетка при онкогематологических заболеваниях может развиваться как из ранних клеток-предшественниц, так и из более зрелых дифференцированных клеток. Это может обуславливать различия как клеточного, так и гуморального иммунитета у данной когорты больных. Как правило, репертуар Т-клеточных рецепторов (ТКР) у больных острыми хроническими Т-клеточными лейкозами характеризуется сниженным количеством и разнообразием клонотипов по сравнению с репертуаром здоровых доноров [15] и выраженной экспансией одного или нескольких клонотипов. Публичные клонотипы (то есть те, которые встречаются в эпитоп-специфичном репертуаре двух и более людей) выявляются относительно редко [16]. Больные Т-клеточными острыми лейкозами имеют еще менее разнообразный репертуар, чем больные хроническими лейкозами [15]. Репертуар В-клеточных рецепторов (ВКР) при этом сохраняет свою поликлональность [15]. У больных В-клеточным острым лейкозом наблюдается обратная картина: репертуар ТКР характеризуется высоким разнообразием [17], а В-клеточный репертуар, как правило, моноклонален.

Разнообразие репертуара ТКР и количество клонотипов у больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [18], фолликулярной лимфомой [19] и лимфомой Беркитта [20] снижено по сравнению со здоровыми донорами. Большинство Т-клеточных неходжкинских лимфом также

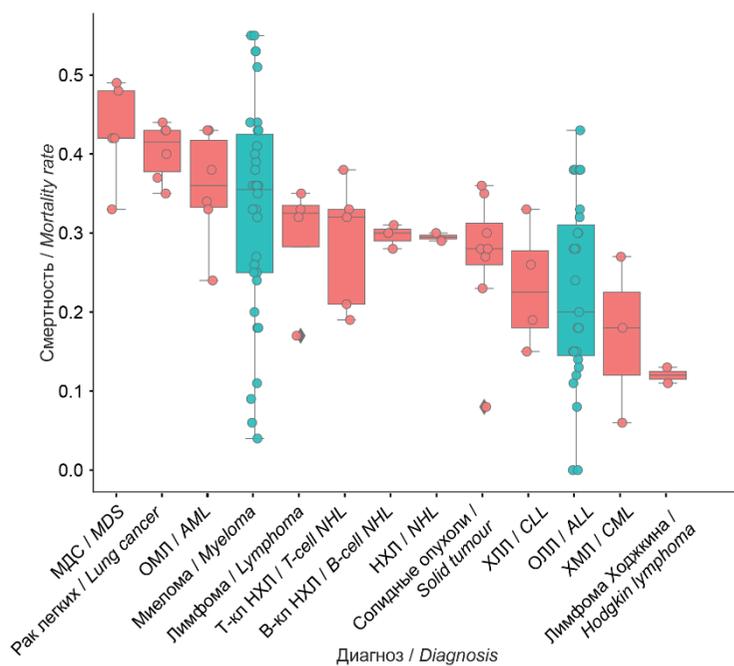


Рисунок 1. Смертность от SARS-CoV-2 у больных различными онкологическими заболеваниями. График построен на основе литературных данных (табл. S1). Значения смертности, полученные на выборке из менее чем 10 человек, исключены из анализа; голубым выделены значения для солидных опухолей. МДС — миелодиспластический синдром, НХЛ — неходжкинская лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз

Figure 1. SARS-CoV-2-associated mortality rate in patients with different hematological malignancies obtained from literature. The plot is based on the literature data (Table. S1) Cohorts with fewer than 10 participants were excluded; mortality rate for solid tumors is highlighted in blue. ALL — acute lymphoblastic leukemia, AML — acute myeloblastic leukemia, CLL — chronic lymphocytic leukemia, CML — chronic myeloid leukemia, MDS — myelodysplastic syndrome, NHL — Non-Hodgkin lymphoma

характеризуются олигоклональным репертуаром ТКР [21]. Больные фолликулярной лимфомой и диффузной В-крупноклеточной лимфомой имеют менее разнообразный репертуар ВКР в отличие от больных периферическими Т-клеточными лимфомами [22].

Таким образом, репертуар ВКР и/или ТКР у большинства онкогематологических больных менее разнообразный и более клональный, чем у здоровых людей [17, 23, 24]. Это может влиять на течение инфекций, поскольку и антитела, и Т-клетки играют важную роль в защите от инфекций: высокий титр антител обеспечивает защиту от инфекции, а клеточный ответ уменьшает тяжесть заболевания [25]. Поэтому низкое разнообразие репертуара может быть связано с повышенной вероятностью развития нейтропении и более тяжелых форм вирусных инфекций, характерных для онкогематологических больных, включая вызванные SARS-CoV-2 [11], гриппом [26], цитомегаловирусом [27, 28], а также увеличением длительности течения инфекции [29–31] и уменьшением выживаемости онкогематологических больных [32]. Кроме того, изначально низкое разнообразие репертуара CD8⁺ Т-клеток также снижает вероятность возникновения кросс-реактивного ответа [33], который может положительно влиять на исход заболевания [34].

Помимо этого, сами злокачественные В-клетки могут способствовать иммуносупрессии. Секретируя интерлейкин-10, они ингибируют цитотоксические CD8⁺ и активированные CD4⁺ эффекторные клетки [35], а также могут способствовать экспансии регуляторных Т-клеток, что приводит к подавлению специфического противовирусного иммунного ответа [36].

Сравнение когорт больных показало, что длительность персистенции вируса SARS-CoV-2 у онкогематологических больных больше, чем у больных солидными опухолями [37]. При этом наиболее тяжелое течение заболевания, большая вирусная нагрузка и наибольшая смертность, достигавшая 71 %, отмечены у больных с деплецией CD8⁺ Т-клеточного звена, но нормальным В-клеточным ответом. В то же время у больных с нарушением только В-клеточного ответа и активным Т-клеточным ответом был лучше прогноз [4, 6], хотя деплеция В-клеток значительно увеличивала продолжительность персистенции вируса [37]. Как правило, у больных с нарушением гуморального иммунитета ответ CD8⁺ Т-клеток обнаруживается чаще, чем ответ, опосредованный CD4⁺ Т-клетками [6]. Однако у больных с преобладанием цитотоксического CD8⁺ Т-клеточного ответа наблюдается более длительная персистенция РНК SARS-CoV-2 по сравнению с больными с равным соотношением CD8⁺/CD4⁺ или преобладанием CD4⁺ Т-лимфоцитов [37]. У таких больных наибольшую долю пула Т-клеток занимают терминально дифференцированные CD8⁺ Т-клетки памяти фенотипа CD27⁺CD45RA⁺CX3CR1⁺T-bet^{high} с высокой клональностью и разнообразием.

Более того, у онкогематологических больных с длительной персистенцией вируса отмечается наибольшее количество интерферон-продуцирующих Т-клеток и постепенное увеличение клональности и разнообразия CD8⁺ Т-клеток на протяжении заболевания COVID-19. При этом суммарная доля репертуара, занимаемая SARS-CoV-2 специфическими Т-клеточными клонами, не увеличивается, что свидетельствует о постоянном привлечении в процесс иммунного ответа новых, но низкоспецифичных CD8⁺ Т-клеток, не способных к эффективной борьбе с вирусом [37]. В случае преобладания ответа CD4⁺ или при равном соотношении CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток у гематологических больных репертуар CD4⁺ Т-клеток характеризуется высокой специфичностью, клональностью и низким разнообразием, что обусловлено основной ролью CD4⁺ Т-клеток в элиминации вируса в отсутствие гуморального ответа [37]. Однако у больных острыми и хроническими лейкозами и множественной миеломой CD4⁺ Т-клетки имеют истощенный фенотип, характеризующийся экспрессией молекул иммунологических контрольных «точек» PD-1, LAG3 и TIM3, что также может негативно отражаться на вовлечении кросс-реактивного ответа на SARS-CoV-2 [38].

Иммунный ответ у гематологических больных на вакцинацию против SARS-CoV-2

Несмотря на то что вакцины против SARS-CoV-2 показали эффективность в предотвращении симптоматической инфекции, уменьшении частоты госпитализации и смертности от COVID-19 [39], у онкогематологических больных частота сероконверсии после вакцинации против SARS-CoV-2 ниже, чем у здоровых лиц или больных солидными опухолями [40–42]. У онкологических больных РНК вакцины против SARS-CoV-2 способствуют лучшему иммунному ответу по сравнению с аденовирусными вакцинами [41]. Кроме того, доза вакцины может влиять на ее эффективность и разнообразие Т-клеточного репертуара: вакцинация препаратом «Moderna mRNA-1273» (2 дозы по 100 мкг в каждой) вызывала формирование более разнообразного репертуара у больных множественной миеломой, чем вакцинация препаратом «Pfizer BNT162b2» (2 дозы по 30 мкг в каждой) [43], что свидетельствует о необходимости многократной вакцинации больных с нарушением иммунной системы.

У гематологических больных средняя частота сероконверсии после вакцинации против SARS-CoV-2 составляет 67,7 %, что ниже, чем у больных солидными новообразованиями. Наименьшая частота сероконверсии характерна для больных хроническим лимфолейкозом (54,1 %), неходжкинскими лимфомами (58,0 %), множественной миеломой (78,0 %), лимфомой Ходжкина (80,1 %), миелодиспластическими синдромами (83,7 %) и острыми лейкозами (88,5 %) [44].

У больных с дефектом В-клеточного звена гуморальный ответ развивается медленнее и слабее, чем у здоровых лиц, вероятно, вследствие меньшего количества В-клеток памяти [45].

Частота детекции клеточного иммунного ответа у гематологических больных после вакцинации составляет 66,6%, в то время как у 20,9% не удается выявить ни гуморальный, ни клеточный иммунный ответ [44]. При этом частота возникновения Т-клеточного ответа у больных при отсутствии гуморального ответа детектируется в 30–75% случаев вне зависимости от диагноза [46]. Т-клеточный иммунный ответ позволяет предотвратить у таких больных тяжелое течение COVID-19 и снизить риск летального исхода [4, 45]. Сила такого ответа была ниже, чем у здоровых людей [47, 48], разнообразие репертуара Т-клеток также меньше [46] и коррелировало с титром антител [43]. Ревакцинация может способствовать сероконверсии среди больных без нее после первичной вакцинации [44] и индуцировать экспансию специфических к шиповидному (S) белку CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток независимо от количества В-клеток. Сила такого ответа у гематологических больных сопоставима с таковой у людей без опухолевых заболеваний, переболевших COVID-19, а эпитоп-специфичный репертуар характеризуется высоким разнообразием [45].

У больных с дефектом В-клеточного ответа может формироваться устойчивый Т-клеточный ответ [49], который, как и у здоровых людей, после вакцинации в основном обеспечивается CD4⁺ Т-клетками и в меньшей степени — CD8⁺ Т-клетками [46, 50]. При этом основной вклад после вакцинации вносят Tfh2/Tfh17 CD4⁺, а не Tfh1 CD4⁺ клетки, как у здоровых людей [45]. Несмотря на то что количество активированных CD8⁺ Т-клеток у них повышено еще до вакцинации и не изменяется после нее, в репертуаре ТКР после вакцинации увеличивается доля клонов, специфических к эпитопам из S-белка [45]. В целом для больных миелолипролиферативными заболеваниями характерно более медленное формирование CD4⁺ опосредованного иммунитета в ответ на вакцинацию [51], в то время как ответ больных другими гематологическими заболеваниями практически не отличается от такового у здоровых людей [52].

CD4⁺ Т-клеточный ответ необходим для генерации нейтрализующих антител с высоким титром после инфекции COVID-19 или вакцинации мРНК препаратом BNT162b2, что подтверждается данными, показывающими отсутствие сероконверсии у больных ВИЧ и чрезвычайно низким количеством CD4⁺ Т-клеток после вакцинации [53] и у больных, получавших Т-клеточно-ориентированную иммуносупрессивную терапию после трансплантации паренхиматозных органов [54].

Для моноклональных заболеваний, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, характеризующихся

пролиферацией дисфункциональных В-клеток и нарушением в работе Т-клеток, показан значительно более медленный ответ на вакцинацию: S-специфичные CD4⁺ Т-клетки появляются только после второй дозы мРНК вакцины, при этом доля CD4⁺ и CD8⁺ S-специфичных клеток и длительность их персистенции ниже, чем при других иммунодефицитных состояниях, включая ВИЧ-инфекцию [55].

Для больных множественной миеломой характерны серьезные нарушения иммунной системы из-за секреции малигнизированными плазматическими клетками TGFβ, интерлейкина-10 [56] и интерлейкина-6 [56], которые подавляют пролиферацию В-клеток и цитотоксичность Т-клеток. Тем не менее более чем у 85% больных множественной миеломой или миелолипролиферативными заболеваниями формируется гуморальный ответ и менее чем у половины — Т-клеточный [57–59]. При этом Т-клеточный ответ у больных множественной миеломой и лимфомами не отличается [48], хотя доля γδТ-клеток и Tfh, продуцирующих интерферон и фактор некроза опухоли в ответ на стимуляцию пептидами из S-белка, у больных множественной миеломой выше [60]. У больных со слабым Т-клеточным ответом на вакцинацию обнаруживается нормальный ответ на другие антигены цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр и вируса гриппа, что связано с неспособностью к формированию иммунного ответа на новые антигены, а не с общей иммуносупрессией, обусловленной болезнью [61].

Влияние лечения онкогематологических заболеваний на формирование иммунного ответа на SARS-CoV-2

Более тяжелое течение COVID-19 отмечается не только у больных с активной фазой онкогематологического заболевания, но также у больных во время или после проведения противоопухолевой терапии [62, 63]. Для лечения онкогематологических заболеваний применяют широкий спектр вариантов терапии: химиотерапию, иммунную и таргетную терапию, трансплантацию аутологичных (ауто-ТГСК) или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также терапию при помощи Т-клеток с химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR). Эти различные виды терапии, как и само гематологическое заболевание, могут по-разному влиять на клеточный состав и состоятельность той или иной ветви иммунного ответа. Кондиционирование и последующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) значительно снижают разнообразие репертуара Т-клеток [64, 65], а его восстановление происходит лишь спустя 6–12 месяцев. Причем в период раннего восстановления после алло-ТГСК эти Т-клетки представлены преимущественно CD45RO⁺ Т-клетками

памяти, а не наивными CD45RA⁺ Т-клетками [66–68], а восстановление субпопуляции CD4⁺ Т-клеток происходит медленнее, чем CD8⁺ Т-клеток [69–71]. Количество В-клеток обычно приходит к нормальным значениям в течение первого года после ТГСК, но полное восстановление их функций может занять до двух лет [72], что значительно повышает риск инфекций [73]. Кроме того, вирусные инфекции могут нарушать восстановление как В-, так и Т-клеточного иммунитета после ТГСК [74].

Зачастую лечение оказывает более негативное влияние на противовирусный иммунный ответ, чем само онкогематологическое заболевание: у больных, получавших лечение по поводу различных гематологических заболеваний, была выявлена значительно более низкая частота сероконверсии после COVID-19 по сравнению с больными, не получавшими лечение (59% по сравнению с 80%) [44], а титр антител к SARS-CoV2 у них был ниже [46]. Особенно выражено это среди больных, получавших терапию, направленную против В-клеток (моноклональные антитела анти-CD20 или CD19) [44, 46], менее чем за 6 месяцев до вакцинации [75], Т-клеточный ответ при этом практически не затрагивался [46, 49].

Другие лекарственные препараты также могут влиять на риск смерти от COVID-19 (рис. 2). Успешная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, такими как PD-1 блокаторы, увеличивает без того высокую клональность Т-клеточного репертуара у больных острым миелоидным лейкозом [76], а также значительно нарушает Т-клеточный ответ, особенно сильно лечение ингибиторами контрольных точек влияет на ответ на SARS-CoV-2, опосредованный CD4⁺ клетками [6, 77]. Терапия ингибиторами контрольных точек ассоциирована с тяжелым течением заболевания больше, чем наличие гематологического заболевания [78].

У больных множественной миеломой количество интерферон-продуцирующих вирус-специфических Т-клеток [61], титр антител [59] и исход COVID-19 [79] практически не зависят от терапии, однако разнообразие Т-клеточного репертуара у больных, получающих анти-CD38 терапию и глюкокортикостероиды, незначительно меньше по сравнению с больными, не получающими лечения, в то время как терапия CAR Т-клетками, направленными на В-клеточный антиген созревания, иммуномодуляторами и протеосомными ингибиторами, не оказывает влияния [43]. Большинство среди больных, заболевших COVID-19 после вакцинации, получали терапию анти-CD38 моноклональными антителами, более тяжелое течение заболевания было у больных с низким разнообразием репертуара [43]. Иммуносупрессивное действие системных химиотерапевтических препаратов влияет на тяжесть заболевания и незначительно повышает

риск смерти [8, 78, 80] по сравнению с таргетными и иммунотерапевтическими препаратами [80, 81], что обусловлено ослаблением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета одновременно.

Анти-В-клеточная терапия

Терапия CAR Т-клетками и другими препаратами, влияющими на В-клеточное звено, ассоциирована с высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 и смерти лишь в некоторых исследованиях. Смертность в среднем составила около 30% [18, 82] (рис. 2, табл. 1), в то время как в других работах такой ассоциации не обнаружено [83–85]. Вакцинация не влияет на персистенцию CAR Т-клеток и вызывает сильный ответ CD4⁺ Т-клеток и более слабый ответ CD8⁺ Т-клеток несмотря на то, что до и после обеих доз вакцины количество CD4⁺ Т-клеток ниже, чем CD8⁺ Т-клеток [86]. Количество специфических CD4⁺ клеток у больных после CAR Т-терапии было больше, чем у больных, не получавших лечение [87, 88]. В целом у больных после CAR Т-терапии частота выявления Т-клеток, специфичных к иммунодоминантным эпитопам S₈₆₅, S₂₆₉, S₃₇₈, S₁₂₀₈, S₉₁₉ и S₃₂₁, была незначительно меньше, чем у здоровых людей, хотя эпитоп-специфичный ответ обеспечивается преимущественно клетками эффекторной памяти [45]. Разнообразие эпитоп-специфичного репертуара не отличается от здоровых лиц, так как у больных обнаруживаются те же публичные мотивы, что и у здоровых доноров [45].

У больных В-клеточными лимфомами, получавших лечение ритуксимабом, вакцинация различными

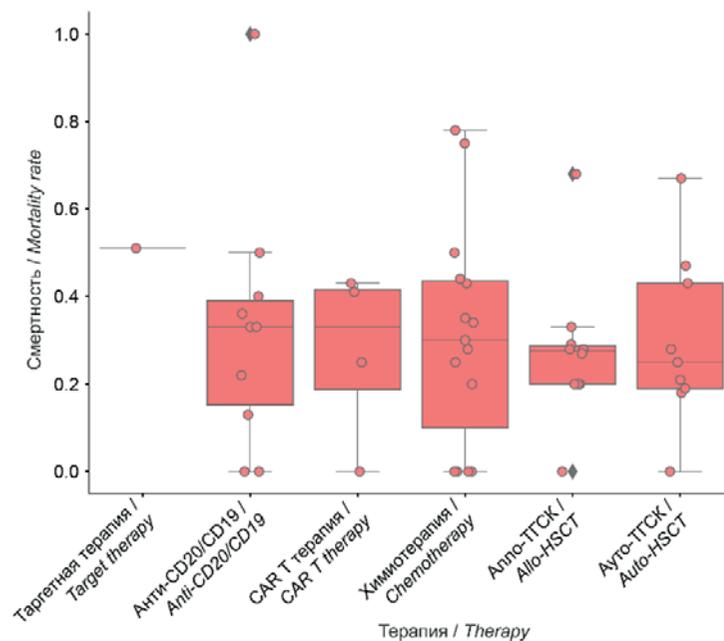


Рисунок 2. Смертность от SARS-CoV-2 у больных, которым проводили различные виды противоопухолевой терапии. График построен на основе данных литературы (табл. S1). ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Figure 2. SARS-CoV-2-associated mortality rate in patients undergoing different types of anti-cancer therapy obtained from the literature. The plot is based on the literature data (Table S1). HSCT — hematopoietic stem cell transplantation

вакцинами (BioNTech/Pfizer, Moderna, Astra-Zeneca) не приводила к формированию гуморального ответа, а иммуносупрессия являлась более серьезной, чем у больных рассеянным склерозом, тоже получавших анти-CD20 моноклональные антитела. Однако у больных лимфомами наблюдались устойчивые CD8⁺ Т-клеточные ответы против конкретных Human Leukocyte Antigens (HLA) — рестрицированных эпитопов класса I из S-белка SARS-CoV-2 с той же частотой и клональностью, что и у здоровых доноров соответствующего возраста. Таким образом, для больных В-клеточными лимфомами, получавших терапию анти-CD20 моноклональными антителами, может быть полезна вакцинация против SARS-CoV-2, несмотря на отсутствие гуморального ответа, с учетом формирования Т-клеточного иммунитета [89, 90].

ТГСК

После проведения ТГСК наблюдалось заметное ослабление клеточного иммунитета, которое было более выраженным у больных, перенесших алло-ТГСК [91, 92]. Для восстановления Т-клеток после алло-ТГСК требуется нескольких месяцев, особенно у пожилых больных и после миелоаблативного кондиционирования, поэтому вакцинация обычно не рекомендуется в течение как минимум 6 месяцев после алло-ТГСК с использованием инактивированных вакцин и как минимум в течение 2 лет после использования живых вакцин [93, 94]. Напротив, после ауто-ТГСК длительная пауза может не потребоваться, о чем свидетельствуют данные исследований, в которых сильный клеточный ответ на вакцинацию наблюдался относительно рано после ауто-ТГСК [95]. Постоянная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после алло-ТГСК также может влиять на эффективность вакцинации, поскольку приводит к ослаблению Т-клеточного ответа, несмотря на адекватные титры вирус-специфических антител. В этом случае у подавляющего большинства больных после вакцинации наблюдается обнаруживаемый серологический ответ, хотя Т-клеточный ответ отмечен только у 20–30% больных [96].

Факторы, связанные с нарушением функции Т-клеток, включая алло-ТГСК (в отличие от ауто-ТГСК), развитие острой РТПХ и одновременно проводимая иммуносупрессивная терапия ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19 [74, 63, 97]. Развитие COVID-19 в течение 12 мес. после ТГСК также связано с высокой смертностью (20–30%) среди реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [98].

Несмотря на то что вакцинация не рекомендуется раньше 3–6 месяцев после ТГСК, титр антител у больных, вакцинированных раньше четырех месяцев после ТГСК, выше, а количество вирус-специфических Т-клеток не отличается от тех, кого вак-

цинировали спустя 4 и 12 месяцев. Разнообразие репертуара повышается после введения второй дозы вакцины и остается стабильным на протяжении 7–9 месяцев [99].

Количество интерферон-продуцирующих вирус-специфических Т-клеток, разнообразие SARS-CoV-2 специфического репертуара и количество уникальных клонотипов значительно меньше у больных после ТГСК и характеризуется большей клональностью, чем у здоровых людей после вакцинации и инфекции [100, 101]. При этом частота ответа CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток на иммунодоминантные пептиды SARS-CoV-2 у больных после ТГСК меньше, чем у здоровых лиц, однако ответ на более широкий набор антигенов практически не отличается [102]. Больные после алло-ТГСК имеют повышенное количество Th1 и Treg, а больные со слабым ответом имеют больше эффекторных клеток памяти [101, 102]. Специфические клонотипы, как публичные, так и уникальные, у больных с хорошим ответом в основном представлены CD8⁺ Т-клетками эффекторной памяти и Treg, а у больных с плохим ответом — практически полностью CD8⁺ Т-клетками эффекторной памяти, в то время как у здоровых лиц специфические клонотипы были равномерно представлены всеми типами Т-клеток [101]. Ауто-ТГСК не оказывает такого значительного эффекта на снижение ответа на вакцину, как алло-ТГСК [101].

Инфузия лимфоцитов донора

В нескольких исследованиях сообщалось об инфузии периферических стволовых клеток от доноров, имевших положительный тест на наличие SARS-CoV-2 во время забора (без криоконсервации) или вскоре после донорства. Несмотря на положительный результат донора, передача вируса у реципиентов не была доказана и все скрининговые тесты на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) были отрицательными в первые дни после инфузии гемопоэтических стволовых клеток [103, 104].

На момент сбора клеток у всех доноров не было никаких симптомов, что могло быть связано с отсутствием виремии или низкой вирусной нагрузкой, а также отсутствием вируса в гемопоэтических стволовых клетках [105]. В литературе описаны клинические наблюдения, в которых больному переливали кровь или гемопоэтические стволовые клетки от донора, у которого был положительный тест, установленный с помощью ПЦР на РНК SARS-CoV-2, на момент сдачи крови или при проведении лейкоцитафереза, однако у самого больного в дальнейшем ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2 не определялись [106–108].

Имеются сообщения об эффективной сероконверсии у 50% серонегативных больных после переливания плазмы, содержавшей IgG SARS-CoV-2. Возраст, пол, индекс массы тела, соматический статус больных и по-

лучение плазмы с высокими титрами не влияли на вероятность сероконверсии. При этом вероятность достижения сероконверсии после переливания плазмы не была связана с выживаемостью больных ($p = 0,17$) [109].

Существует также исследование, в котором обсуждается возможность «пересадки» SARS-CoV-2 специфичных Т-клеток от вакцинированного/переболевшего донора к больному при проведении ТГСК [110]. Согласно этой работе, количество донорских CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток уменьшается к 90 дню после ТГСК, однако потом снова увеличивается, достигая к 6-му месяцу изначального количества в трансплантате. Более того, эти вирус-специфичные клетки способны пролиферировать в организме реципиента в ответ на вакцинацию или инфекцию [110, 111].

В заключение: для онкогематологических больных, находящихся как в активной фазе заболевания, так и во время и после терапии, характерно сниженное разнообразие репертуара Т- и В-клеток, высокий процент активированных и истощенных CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток, а также сниженное количество наивных предшественников и кросс-реактивных клеток памяти. Все это значительно снижает способность иммунной системы таких больных реагировать на новые антигены. Тем не менее исход вирусного заболевания или эффективность вакцинации в большей степени определяется тем, какое звено иммунного ответа нарушено из-за болезни или терапии.

У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и после анти-В-клеточной терапии выявляется крайне слабый гуморальный ответ и низкий процент сероконверсии после инфекции или вакцинации, однако они способны к форми-

рованию Т-клеточного ответа. Такой ответ зачастую формируется медленнее и сохраняется меньшее время, чем у здоровых людей. Несмотря на высокое разнообразие репертуара ТКР, которое, вероятно, приобретено вследствие недостаточной специфичности рецепторов, преобладание CD8⁺ Т-клеток в ответе ассоциировано с более длительным заболеванием. Если преобладает ответ CD4⁺ клеток, то их репертуар характеризуется высокой специфичностью, клональностью и низким разнообразием, что свидетельствует об основной роли CD4⁺ Т-клеток в элиминации вируса в отсутствие гуморального ответа [38]. При вакцинации мРНК вакцинами иммунный ответ, как правило, тоже формируется за счет CD4⁺ Т-клеток [46, 50], однако своего пика он достигает после большего количества вакцинаций. Тем не менее Т-клеточный иммунный ответ позволяет предотвратить у таких больных тяжелое течение COVID-19 и снизить риск летального исхода [4, 45].

У больных с нарушением обоих звеньев иммунного ответа, например после ТГСК, также может формироваться разнообразный и стабильный репертуар ТКР и гуморальный ответ даже в случае вакцинации в течение первого года после ТГСК [98]. Такой иммунный ответ более слабый, чем у здоровых лиц [99], и в основном обеспечивается CD8⁺ Т-клетками [100], вероятно из-за того, что восстановление CD4⁺ Т-клеток происходит медленнее [69–71].

Таким образом, в отсутствие гуморального ответа Т-клеточный ответ может обеспечить достаточную защиту от COVID-19 онкогематологических больных, однако для формирования такого ответа может потребоваться более частая вакцинация.

Литература

1. Wood W.A., Neuberg D.S., Thompson J.C., et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv.* 2020; 4: 5966–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003170.
2. Dhodapkar M.V., Dhodapkar K.M., Ahmed R. Viral Immunity and Vaccines in Hematologic Malignancies: Implications for COVID-19. *Blood Cancer Discov.* 2021; 2: 9–12. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0177.
3. Aleshina O.A., Zakurdaeva K., Vasileva A.N., et al. Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hematologic Disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023; 23: 589–98. DOI: 10.1016/j.clml.2023.04.002.
4. Bange E.M., Han N.A., Wileyto P., et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med.* 2021; 27: 1280–9. DOI: 10.1038/s41591-021-01386-7.
5. Gur I, Giladi A., Isenberg Y.N., Neuberger A., Stern A. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. *Acta Haematol.* 2022; 145: 297–309. DOI: 10.1159/000523872.
6. Fendler A., Au L., Shepherd S.T.C., et al. Functional antibody and T cell immunity following SARS-CoV-2 infection, including by variants of concern, in patients with cancer: the CAPTURE study. *Nat Cancer.* 2021; 2: 1321–37. DOI: 10.1038/s43018-021-00275-9.

References

1. Wood W.A., Neuberg D.S., Thompson J.C., et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv.* 2020; 4: 5966–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003170.
2. Dhodapkar M.V., Dhodapkar K.M., Ahmed R. Viral Immunity and Vaccines in Hematologic Malignancies: Implications for COVID-19. *Blood Cancer Discov.* 2021; 2: 9–12. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0177.
3. Aleshina O.A., Zakurdaeva K., Vasileva A.N., et al. Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hematologic Disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023; 23: 589–98. DOI: 10.1016/j.clml.2023.04.002.
4. Bange E.M., Han N.A., Wileyto P., et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med.* 2021; 27: 1280–9. DOI: 10.1038/s41591-021-01386-7.
5. Gur I, Giladi A., Isenberg Y.N., Neuberger A., Stern A. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. *Acta Haematol.* 2022; 145: 297–309. DOI: 10.1159/000523872.
6. Fendler A., Au L., Shepherd S.T.C., et al. Functional antibody and T cell immunity following SARS-CoV-2 infection, including by variants of concern, in patients with cancer: the CAPTURE study. *Nat Cancer.* 2021; 2: 1321–37. DOI: 10.1038/s43018-021-00275-9.

7. Abdul-Jawad S., Baù L., Alaguthurai T., et al. Acute Immune Signatures and Their Legacies in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infected Cancer Patients. *Cancer Cell*. 2021; 39: 257–75.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.01.001.
8. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1907–18.
9. Shin D.H., Gillard A., Van Wieren A., et al. Remission of liquid tumors and SARS-CoV-2 infection: A literature review. *Mol Ther Oncolytics*. 2022; 26: 135–40. DOI: 10.1016/j.omto.2022.06.006.
10. Meo C., Palma G., Bruzzese F., et al. Spontaneous cancer remission after COVID-19: insights from the pandemic and their relevance for cancer treatment. *J Transl Med*. 2023; 21: 273. DOI: 10.1186/s12967-023-04110-w.
11. Zornikova K.V., Sheetikov S.A., Rusinov A.Y., et al. Architecture of the SARS-CoV-2-specific T cell repertoire. *Front Immunol*. 2023; 14: 1070077. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1070077.
12. Xu J., Li X., Yuan N., et al. T cell receptor β repertoires in patients with COVID-19 reveal disease severity signatures. *Front Immunol*. 2023; 14: 1190844. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1190844.
13. Park J.J., Lee K.A.V., Lam S.Z., et al. Machine learning identifies T cell receptor repertoire signatures associated with COVID-19 severity. *Commun Biol*. 2023; 6: 1–13. DOI: 10.1038/s42003-023-04447-4.
14. Galson J.D., Schaetzle S., Bashford-Rogers R.J.M., et al. Deep Sequencing of B Cell Receptor Repertoires From COVID-19 Patients Reveals Strong Convergent Immune Signatures. *Front Immunol*. 2020; 11:605170. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605170.
15. Farmanbar A., Kneller R., Firouzi S. RNA sequencing identifies clonal structure of T-cell repertoires in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *npj Genom Med*. 2019; 4: 1–9. DOI: 10.1038/s41525-019-0084-9.
16. Vardi A., Agathangelidis A., Stalika E., et al. Antigen Selection Shapes the T-cell Repertoire in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 167–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3017.
17. Wang X., Chen Y., Li Z., et al. Single-Cell RNA-Seq of T Cells in B-ALL Patients Reveals an Exhausted Subset with Remarkable Heterogeneity. *Adv Sci*. 2021; 8: 2101447. DOI: 10.1002/advs.202101447.
18. Keane C., Gould C., Jones K., et al. The T-cell Receptor Repertoire Influences the Tumor Microenvironment and Is Associated with Survival in Aggressive B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017; 23: 1820–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1576.
19. Liu X., Venkataraman G., Lin J., et al. Highly clonal regulatory T-cell population in follicular lymphoma – inverse correlation with the diversity of CD8+ T cells. *Oncoimmunology*. 2015; 4: e1002728. DOI: 10.1080/2162402X.2014.1002728.
20. Rieken J., Bernard V., Witte H.M., et al. Exhaustion of tumour-infiltrating T-cell receptor repertoire diversity is an age-dependent indicator of immunological fitness independently predictive of clinical outcome in Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2021; 193: 138–49. DOI: 10.1111/bjh.17083.
21. Iyer A., Hennessey D., Gniadecki R. Clonotype pattern in T-cell lymphomas map the cell of origin to immature lymphoid precursors. *Blood Adv*. 2022; 6: 2334–45. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005884.
22. Jiang W., Zhou S., Li J., et al. The BCR repertoire comparison, lymphoma typing model and OS predicted model in 5 different pathological lymphomas: T-LBL/ALL, PTCL-NOS, B-MCL, B-FL, and DLBCL. *JCO*. 2020; 38: 8059. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8059.
23. Zhang J., Hu X., Wang J., et al. Immune receptor repertoires in pediatric and adult acute myeloid leukemia. *Genome Med*. 2019; 11: 73. DOI: 10.1186/s13073-019-0681-3.
24. Fozza C., Longinotti M. T-cell receptor repertoire usage in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 86: 201–11. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.11.005.

25. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine*. X. 2020; 6: 100076. DOI: 10.1016/j.jvacx.2020.100076.
26. Vilar-Compte D., Shah DP, Vanichanan J., et al. Influenza in Patients with Hematological Malignancies: Experience at Two Comprehensive Cancer Centers. *J Med Virol*. 2018; 90: 50–60. DOI: 10.1002/jmv.24930.
27. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol*. 2018; 36: 381–91. DOI: 10.1002/hon.2453.
28. Manna A., Pronzato P., Cordani S., Canessa P. CMV infection and pneumonia in hematological malignancies. *J Infect Chemother*. 2003; 9: 265–67. DOI: 10.1007/s10156-003-0251-9.
29. Atkins S., He F. *Chemotherapy and Beyond*. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33: 289–309. DOI: 10.1016/j.idc.2019.01.001.
30. Busca A. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Leukemia Suppl*. 2012; 1: S24–5. DOI: 10.1038/leusup.2012.15.
31. Wade J.C. Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Hematology*. 2006: 368–74. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.368.
32. Sato K., Igarashi S., Tsukada N., et al. Cytomegalovirus infection in patients with malignant lymphomas who have not received hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2022; 22: 944. DOI: 10.1186/s12885-022-10008-5.
33. Shimizu K., Iyoda T., Sanpei A., et al. Identification of TCR repertoires in functionally competent cytotoxic T cells cross-reactive to SARS-CoV-2. *Commun Biol*. 2021; 4: 1–13. DOI: 10.1038/s42003-021-02885-6.
34. Mallajosyula V., Ganjavi C., Chakraborty S., et al. CD8 + T cells specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in patients with COVID-19. *Sci Immunol*. 2021; 6: eabg5669. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg5669.
35. DiLillo D.J., Weinberg J.B., Yoshizaki A., et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function. *Leukemia*. 2013; 27: 170–82. DOI: 10.1038/leu.2012.165.
36. D’Arena G., Laurenti L., Minervini M.M., et al. Regulatory T-cell number is increased in chronic lymphocytic leukemia patients and correlates with progressive disease. *Leuk Res*. 2011; 35: 363–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.08.010.
37. Lyudovik O., Kim J.Y., Qualls D., et al. Impaired humoral immunity is associated with prolonged COVID-19 despite robust CD8 T cell responses. *Cancer Cell*. 2022; 40: 738–53.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.013.
38. Bilich T., Roerden M., Maringer Y., et al. Preexisting and Post-COVID-19 Immune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Cancer. *Cancer Discov*. 2021; 11: 1982–95. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0191.
39. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384: 403–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
40. Thakkar A., Gonzalez-Lugo J.D., Goradia N., et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39: 1081–90.e2. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.002.
41. Fendler A., Shepherd S.T.C., Au L., et al. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: The CAPTURE study. *Nat Cancer*. 2021; 2: 1321–37. DOI: 10.1038/s43018-021-00274-w.
42. Peeters M., Verbruggen L., Teuwen L., et al. Reduced humoral immune response after BNT162b2 coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccination in cancer patients under antineoplastic treatment. *ESMO Open*. 2021; 6: 100274. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100274.
43. Chung A., Banbury B., Vignali M., et al. Antibody and T-cell responses by ultra-deep T-cell receptor immunosequencing after COVID -19 vaccination in patients with plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2022; 199: 520–8. DOI: 10.1111/bjh.18434.
25. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine*. X. 2020; 6: 100076. DOI: 10.1016/j.jvacx.2020.100076.
26. Vilar-Compte D., Shah DP, Vanichanan J., et al. Influenza in Patients with Hematological Malignancies: Experience at Two Comprehensive Cancer Centers. *J Med Virol*. 2018; 90: 50–60. DOI: 10.1002/jmv.24930.
27. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol*. 2018; 36: 381–91. DOI: 10.1002/hon.2453.
28. Manna A., Pronzato P., Cordani S., Canessa P. CMV infection and pneumonia in hematological malignancies. *J Infect Chemother*. 2003; 9: 265–67. DOI: 10.1007/s10156-003-0251-9.
29. Atkins S., He F. *Chemotherapy and Beyond*. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33: 289–309. DOI: 10.1016/j.idc.2019.01.001.
30. Busca A. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Leukemia Suppl*. 2012; 1: S24–5. DOI: 10.1038/leusup.2012.15.
31. Wade J.C. Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Hematology*. 2006: 368–74. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.368.
32. Sato K., Igarashi S., Tsukada N., et al. Cytomegalovirus infection in patients with malignant lymphomas who have not received hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2022; 22: 944. DOI: 10.1186/s12885-022-10008-5.
33. Shimizu K., Iyoda T., Sanpei A., et al. Identification of TCR repertoires in functionally competent cytotoxic T cells cross-reactive to SARS-CoV-2. *Commun Biol*. 2021; 4: 1–13. DOI: 10.1038/s42003-021-02885-6.
34. Mallajosyula V., Ganjavi C., Chakraborty S., et al. CD8 + T cells specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in patients with COVID-19. *Sci Immunol*. 2021; 6: eabg5669. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg5669.
35. DiLillo D.J., Weinberg J.B., Yoshizaki A., et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function. *Leukemia*. 2013; 27: 170–82. DOI: 10.1038/leu.2012.165.
36. D’Arena G., Laurenti L., Minervini M.M., et al. Regulatory T-cell number is increased in chronic lymphocytic leukemia patients and correlates with progressive disease. *Leuk Res*. 2011; 35: 363–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.08.010.
37. Lyudovik O., Kim J.Y., Qualls D., et al. Impaired humoral immunity is associated with prolonged COVID-19 despite robust CD8 T cell responses. *Cancer Cell*. 2022; 40: 738–53.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.013.
38. Bilich T., Roerden M., Maringer Y., et al. Preexisting and Post-COVID-19 Immune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Cancer. *Cancer Discov*. 2021; 11: 1982–95. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0191.
39. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384: 403–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
40. Thakkar A., Gonzalez-Lugo J.D., Goradia N., et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39: 1081–90.e2. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.002.
41. Fendler A., Shepherd S.T.C., Au L., et al. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: The CAPTURE study. *Nat Cancer*. 2021; 2: 1321–37. DOI: 10.1038/s43018-021-00274-w.
42. Peeters M., Verbruggen L., Teuwen L., et al. Reduced humoral immune response after BNT162b2 coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccination in cancer patients under antineoplastic treatment. *ESMO Open*. 2021; 6: 100274. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100274.
43. Chung A., Banbury B., Vignali M., et al. Antibody and T-cell responses by ultra-deep T-cell receptor immunosequencing after COVID -19 vaccination in patients with plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2022; 199: 520–8. DOI: 10.1111/bjh.18434.

44. Uaprasert N., Pitakkitnukun P., Tangcheewinsirikul N., et al. Immunogenicity and risks associated with impaired immune responses following SARS-CoV-2 vaccination and booster in hematologic malignancy patients: an updated meta-analysis. *Blood Cancer J.* 2022; 12: 1–13. DOI: 10.1038/s41408-022-00776-5.
45. Nguyen T.H.O., Rowntree L.C., Allen L.F., et al. Robust SARS-CoV-2 T cell responses with common TCR $\alpha\beta$ motifs toward COVID-19 vaccines in patients with hematological malignancy impacting B cells. *Cell Rep Med.* 2023; 4: 101017. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101017.
46. Greenberger L.M., Saltzman L.A., Gruenbaum L.M., et al. Anti-spike T-cell and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3: 481–9. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0077.
47. Marasco V., Carniti C., Guidetti A. et al. T-cell immune response after mRNA SARS-CoV-2 vaccines is frequently detected also in the absence of seroconversion in patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol.* 2022; 196(3): 548–58. DOI: 10.1111/bjh.17877.
48. Keppler-Hafkemeyer A., Greil C., Wratil P.R., et al. Potent high-avidity neutralizing antibodies and T cell responses after COVID-19 vaccination in individuals with B cell lymphoma and multiple myeloma. *Nat Cancer.* 2023; 4: 81–95. DOI: 10.1038/s43018-022-00502-x.
49. Goel S., Griffiths E.A., Segal B., et al. Antigen-Specific T-Cell Repertoire Responses Following COVID-19 Vaccination Are Intact in Majority of Patients with B-Cell Lymphoid Malignancies on Active Therapy. *Blood.* 2023; 142: 5714. DOI: 10.1182/blood-2023-190914.
50. Painter M.M., Mathew D., Goel R.R., et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity.* 2021; 54: 2133–42.e3. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.001.
51. Alimam S., Ann Timms J., Harrison C.N., et al. Altered immune response to the annual influenza A vaccine in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021; 193: 150–4. DOI: 10.1111/bjh.17096.
52. Mariotti J., Spina F., Carniti C., et al. Long-term patterns of humoral and cellular response after vaccination against influenza A (H1N1) in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2012; 89: 111–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01793.x.
53. Touizer E, Alrubayyi A., Rees-Spear C., et al. Failure to seroconvert after two doses of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in a patient with uncontrolled HIV. *Lancet HIV.* 2021;8:e317–8. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00099-0.
54. Kamar N., Abravanel F., Marion O., et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385: 661–2. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
55. Gao Y., Cai C., Wullimann D., et al. Immunodeficiency syndromes differentially impact the functional profile of SARS-CoV-2-specific T cells elicited by mRNA vaccination. *Immunity.* 2022; 55: 1732–46.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.07.005.
56. Brown R.D., Pope B., Murray A., et al. Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor- β 1 and interleukin-10. *Blood.* 2001; 98:2992–8. DOI: 10.1182/blood.V98.10.2992.
57. Ramasamy K., Sadler R., Jeans S., et al. Immune response to COVID -19 vaccination is attenuated by poor disease control and antimyeloma therapy with vaccine driven divergent T-cell response. *Br J Haematol.* 2022; 197: 293. DOI: 10.1111/bjh.18066.
58. Abdul-Jawad S., Beatson R., Lechmere T., et al. BNT162b2 COVID-19 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2022; 107: 1181–4. DOI: 10.3324/haematol.2021.280337.
44. Uaprasert N., Pitakkitnukun P., Tangcheewinsirikul N., et al. Immunogenicity and risks associated with impaired immune responses following SARS-CoV-2 vaccination and booster in hematologic malignancy patients: an updated meta-analysis. *Blood Cancer J.* 2022; 12: 1–13. DOI: 10.1038/s41408-022-00776-5.
45. Nguyen T.H.O., Rowntree L.C., Allen L.F., et al. Robust SARS-CoV-2 T cell responses with common TCR $\alpha\beta$ motifs toward COVID-19 vaccines in patients with hematological malignancy impacting B cells. *Cell Rep Med.* 2023; 4: 101017. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101017.
46. Greenberger L.M., Saltzman L.A., Gruenbaum L.M., et al. Anti-spike T-cell and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3: 481–9. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0077.
47. Marasco V., Carniti C., Guidetti A. et al. T-cell immune response after mRNA SARS-CoV-2 vaccines is frequently detected also in the absence of seroconversion in patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol.* 2022; 196(3): 548–58. DOI: 10.1111/bjh.17877.
48. Keppler-Hafkemeyer A., Greil C., Wratil P.R., et al. Potent high-avidity neutralizing antibodies and T cell responses after COVID-19 vaccination in individuals with B cell lymphoma and multiple myeloma. *Nat Cancer.* 2023; 4: 81–95. DOI: 10.1038/s43018-022-00502-x.
49. Goel S., Griffiths E.A., Segal B., et al. Antigen-Specific T-Cell Repertoire Responses Following COVID-19 Vaccination Are Intact in Majority of Patients with B-Cell Lymphoid Malignancies on Active Therapy. *Blood.* 2023; 142: 5714. DOI: 10.1182/blood-2023-190914.
50. Painter M.M., Mathew D., Goel R.R., et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity.* 2021; 54: 2133–42.e3. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.001.
51. Alimam S., Ann Timms J., Harrison C.N., et al. Altered immune response to the annual influenza A vaccine in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021; 193: 150–4. DOI: 10.1111/bjh.17096.
52. Mariotti J., Spina F., Carniti C., et al. Long-term patterns of humoral and cellular response after vaccination against influenza A (H1N1) in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2012; 89: 111–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01793.x.
53. Touizer E, Alrubayyi A., Rees-Spear C., et al. Failure to seroconvert after two doses of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in a patient with uncontrolled HIV. *Lancet HIV.* 2021;8:e317–8. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00099-0.
54. Kamar N., Abravanel F., Marion O., et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385: 661–2. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
55. Gao Y., Cai C., Wullimann D., et al. Immunodeficiency syndromes differentially impact the functional profile of SARS-CoV-2-specific T cells elicited by mRNA vaccination. *Immunity.* 2022; 55: 1732–46.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.07.005.
56. Brown R.D., Pope B., Murray A., et al. Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor- β 1 and interleukin-10. *Blood.* 2001; 98:2992–8. DOI: 10.1182/blood.V98.10.2992.
57. Ramasamy K., Sadler R., Jeans S., et al. Immune response to COVID -19 vaccination is attenuated by poor disease control and antimyeloma therapy with vaccine driven divergent T-cell response. *Br J Haematol.* 2022; 197: 293. DOI: 10.1111/bjh.18066.
58. Abdul-Jawad S., Beatson R., Lechmere T., et al. BNT162b2 COVID-19 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2022; 107: 1181–4. DOI: 10.3324/haematol.2021.280337.

59. Chuleerax N., Manothummetha K., Moonla C., et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022; 6: 6198–207. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008530.
60. Pfannes R., Pierzchalski A., Maddalon A., et al. Characterization of post-vaccination SARS-CoV-2 T cell subtypes in patients with different hematologic malignancies and treatments. *Front Immunol.* 2023; 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1087996.
61. Enßle J.C., Campe J., Schwenger A., et al. Severe impairment of T-cell responses to BNT162b2 immunization in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2022; 139: 137–42. DOI: 10.1182/blood.2021013429.
62. Booth S., Willan J., Wong H., et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol* 2020; 105: 476–83. DOI: 10.1111/ejh.13469.
63. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2021; 20(4): 89–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99.
64. Akatsuka Y., Cerveny C., Hansen J.A. T cell receptor clonal diversity following allogeneic marrow grafting. *Human Immunol.* 1996; 48: 125–34. DOI: 10.1016/0198-8859(96)00082-1.
65. Bomberger C., Singh-Jairam M., Rodey G., et al. Lymphoid Reconstitution After Autologous PBSC Transplantation With FACS-Sorted CD34+ Hematopoietic Progenitors. *Blood.* 1998; 91: 2588–600. DOI: 10.1182/blood.V91.7.2588.
66. Roux E., Helg C., Dumont-Girard F., et al. Analysis of T-Cell Repopulation After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Significant Differences Between Recipients of T-Cell Depleted and Unmanipulated Grafts. *Blood.* 1996; 87: 3984–92. DOI: 10.1182/blood.V87.9.3984.bloodjournal8793984.
67. Sugita K., Soiffer R.J., Murray C., et al. The phenotype and reconstitution of immunoregulatory T cell subsets after T cell-depleted allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1994; 57: 1465–73.
68. Dumont-Girard F., Roux E., van Lier R.A., et al. Reconstitution of the T-Cell Compartment After Bone Marrow Transplantation: Restoration of the Repertoire by Thymic Emigrants. *Blood.* 1998; 92: 4464–71. DOI: 10.1182/blood.V92.11.4464.
69. Keever C.A., Small T.N., Flomenberg N., et al. Immune Reconstitution Following Bone Marrow Transplantation: Comparison of Recipients of T-Cell Depleted Marrow With Recipients of Conventional Marrow Grafts. *Blood.* 1989; 73: 1340–50. DOI: 10.1182/blood.V73.5.1340.1340.
70. Porman S.J., Nöcker P., Gallagher M., et al. Pattern of T cell reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation for acute hematological malignancy. *Transplantation.* 1982; 34: 96. DOI: 10.1097/00007890-198208000-00007.
71. Small T.N., Papadopoulos E.B., Boulad F., et al. Comparison of Immune Reconstitution After Unrelated and Related T-Cell–Depleted Bone Marrow Transplantation: Effect of Patient Age and Donor Leukocyte Infusions. *Blood.* 1999; 93: 467–80. DOI: 10.1182/blood.V93.2.467.
72. Park B.G., Park C-J, Jang S., et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of hematologic malignancies and donor types in event-free patients. *Leuk Res.* 2015; 39: 1334–41. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.010.
73. Abdel-Azim H., Elshoury A., Mahadeo K.M., et al. Humoral Immune Reconstitution Kinetics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Maturation Block of IgM Memory B Cells May Lead to Impaired Anti-
59. Chuleerax N., Manothummetha K., Moonla C., et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022; 6: 6198–207. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008530.
60. Pfannes R., Pierzchalski A., Maddalon A., et al. Characterization of post-vaccination SARS-CoV-2 T cell subtypes in patients with different hematologic malignancies and treatments. *Front Immunol.* 2023; 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1087996.
61. Enßle J.C., Campe J., Schwenger A., et al. Severe impairment of T-cell responses to BNT162b2 immunization in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2022; 139: 137–42. DOI: 10.1182/blood.2021013429.
62. Booth S., Willan J., Wong H., et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol* 2020; 105: 476–83. DOI: 10.1111/ejh.13469.
63. Solopova G.G., Tsyganova E.V., Kondrashova A.V., et al. The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2021; 20(4): 89–99. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99.
64. Akatsuka Y., Cerveny C., Hansen J.A. T cell receptor clonal diversity following allogeneic marrow grafting. *Human Immunol.* 1996; 48: 125–34. DOI: 10.1016/0198-8859(96)00082-1.
65. Bomberger C., Singh-Jairam M., Rodey G., et al. Lymphoid Reconstitution After Autologous PBSC Transplantation With FACS-Sorted CD34+ Hematopoietic Progenitors. *Blood.* 1998; 91: 2588–600. DOI: 10.1182/blood.V91.7.2588.
66. Roux E., Helg C., Dumont-Girard F., et al. Analysis of T-Cell Repopulation After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Significant Differences Between Recipients of T-Cell Depleted and Unmanipulated Grafts. *Blood.* 1996; 87: 3984–92. DOI: 10.1182/blood.V87.9.3984.bloodjournal8793984.
67. Sugita K., Soiffer R.J., Murray C., et al. The phenotype and reconstitution of immunoregulatory T cell subsets after T cell-depleted allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1994; 57: 1465–73.
68. Dumont-Girard F., Roux E., van Lier R.A., et al. Reconstitution of the T-Cell Compartment After Bone Marrow Transplantation: Restoration of the Repertoire by Thymic Emigrants. *Blood.* 1998; 92: 4464–71. DOI: 10.1182/blood.V92.11.4464.
69. Keever C.A., Small T.N., Flomenberg N., et al. Immune Reconstitution Following Bone Marrow Transplantation: Comparison of Recipients of T-Cell Depleted Marrow With Recipients of Conventional Marrow Grafts. *Blood.* 1989; 73: 1340–50. DOI: 10.1182/blood.V73.5.1340.1340.
70. Porman S.J., Nöcker P., Gallagher M., et al. Pattern of T cell reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation for acute hematological malignancy. *Transplantation.* 1982; 34: 96. DOI: 10.1097/00007890-198208000-00007.
71. Small T.N., Papadopoulos E.B., Boulad F., et al. Comparison of Immune Reconstitution After Unrelated and Related T-Cell–Depleted Bone Marrow Transplantation: Effect of Patient Age and Donor Leukocyte Infusions. *Blood.* 1999; 93: 467–80. DOI: 10.1182/blood.V93.2.467.
72. Park B.G., Park C-J, Jang S., et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of hematologic malignancies and donor types in event-free patients. *Leuk Res.* 2015; 39: 1334–41. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.010.
73. Abdel-Azim H., Elshoury A., Mahadeo K.M., et al. Humoral Immune Reconstitution Kinetics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Maturation Block of IgM Memory B Cells May Lead to Impaired Anti-

- body Immune Reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 1437–46. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.005.
74. Mushtaq M.U., Shahzad M., Chaudhary S.G., et al. Impact of SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27: 796.e1–e7. DOI: 10.1016/j.tict.2021.07.005.
75. Fox T.A., Kirkwood A.A., Enfield L., et al. Low seropositivity and suboptimal neutralisation rates in patients fully vaccinated against COVID-19 with B-cell malignancies. *Br J Haematol.* 2021; 195: 706–9. DOI: 10.1111/bjh.17836.
76. Abbas H.A., Hao D., Tomczak K., et al. Single cell T cell landscape and T cell receptor repertoire profiling of AML in context of PD-1 blockade therapy. *Nat Commun.* 2021; 12: 6071. DOI: 10.1038/s41467-021-26282-z.
77. Kagamu H., Kitano S., Yamaguchi O., et al. CD4+ T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8: 334–44. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574.
78. Robilotti E.V., Babady N.E., Mead P.A., et al. Determinants of Severity in Cancer Patients with COVID-19 Illness. *Nat Med.* 2020; 26: 1218–23. DOI: 10.1038/s41591-020-0979-0.
79. Chari A., Samur M.K., Martinez-Lopez J., et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood.* 2020; 136: 3033–40. DOI: 10.1182/blood.2020008150.
80. Lin W-L, Nguyen T-H-Y, Wu L-M, et al. Anticancer Therapy and Mortality of Adult Patients with Hematologic Malignancy and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life.* 2023; 13: 381. DOI: 10.3390/life13020381.
81. Liu H., Yang D., Chen X., et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2020; 10: 1043–56. DOI: 10.1002/cam4.3692.
82. Duléry R., Lamure S., Delord M., et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021; 96: 934–44. DOI: 10.1002/ajh.26209.
83. Booth S., Curley H.M., Varnai C., et al. Key findings from the UKCCMP cohort of 877 patients with haematological malignancy and COVID-19: disease control as an important factor relative to recent chemotherapy or anti-CD20 therapy. *Br J Haematol.* 2022; 196: 892–901. DOI: 10.1111/bjh.17937.
84. Basquiera A.L., García M.J., Martínez Rolón J., et al. Clinical characteristics and evolution of hematological patients and COVID-19 in Argentina: a report from the Argentine Society of Hematology. *Medicina.* 2021; 81: 536–45. DOI: 10.21203/rs.3.rs-162289/v1.
85. Bange E., Han N., Wileyto E.P., et al. CD8 T cells compensate for impaired humoral immunity in COVID-19 patients with hematologic cancer. *Nat Med.* 2021; 27: 1280–9. DOI: 10.1038/s41591-021-01386-7.
86. Jarisch A., Wiercinska E., Huenecke S., et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 Vaccination in Young Patients with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced B Cell Aplasia. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28: 366.e1–e7. DOI: 10.1016/j.tict.2022.04.017.
87. Atanackovic D., Luetkens T., Omili D., et al. Vaccine-induced T-cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in patients with B cell–depleted lymphoma after CART therapy. *Blood.* 2022; 140: 152–6. DOI: 10.1182/blood.2022016175.
88. Parvathaneni K., Torres-Rodriguez K., Meng W., et al. SARS-CoV-2 Spike-Specific T-Cell Responses in Patients With B-Cell Depletion Who Received Chimeric Antigen Receptor T-Cell Treatments. *JAMA Oncol.* 2022; 8: 164. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6030.
89. Atanackovic D., Kreitman R.J., Cohen J., et al. T cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in a patient with B cell lymphoma after multiple doses of a COVID-19 mRNA vaccine. *J Immunother Cancer.* 2022; 10: e004953. DOI: 10.1136/jitc-2022-004953.
- body Immune Reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 1437–46. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.005.
74. Mushtaq M.U., Shahzad M., Chaudhary S.G., et al. Impact of SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27: 796.e1–e7. DOI: 10.1016/j.tict.2021.07.005.
75. Fox T.A., Kirkwood A.A., Enfield L., et al. Low seropositivity and suboptimal neutralisation rates in patients fully vaccinated against COVID-19 with B-cell malignancies. *Br J Haematol.* 2021; 195: 706–9. DOI: 10.1111/bjh.17836.
76. Abbas H.A., Hao D., Tomczak K., et al. Single cell T cell landscape and T cell receptor repertoire profiling of AML in context of PD-1 blockade therapy. *Nat Commun.* 2021; 12: 6071. DOI: 10.1038/s41467-021-26282-z.
77. Kagamu H., Kitano S., Yamaguchi O., et al. CD4+ T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8: 334–44. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574.
78. Robilotti E.V., Babady N.E., Mead P.A., et al. Determinants of Severity in Cancer Patients with COVID-19 Illness. *Nat Med.* 2020; 26: 1218–23. DOI: 10.1038/s41591-020-0979-0.
79. Chari A., Samur M.K., Martinez-Lopez J., et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood.* 2020; 136: 3033–40. DOI: 10.1182/blood.2020008150.
80. Lin W-L, Nguyen T-H-Y, Wu L-M, et al. Anticancer Therapy and Mortality of Adult Patients with Hematologic Malignancy and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life.* 2023; 13: 381. DOI: 10.3390/life13020381.
81. Liu H., Yang D., Chen X., et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2020; 10: 1043–56. DOI: 10.1002/cam4.3692.
82. Duléry R., Lamure S., Delord M., et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021; 96: 934–44. DOI: 10.1002/ajh.26209.
83. Booth S., Curley H.M., Varnai C., et al. Key findings from the UKCCMP cohort of 877 patients with haematological malignancy and COVID-19: disease control as an important factor relative to recent chemotherapy or anti-CD20 therapy. *Br J Haematol.* 2022; 196: 892–901. DOI: 10.1111/bjh.17937.
84. Basquiera A.L., García M.J., Martínez Rolón J., et al. Clinical characteristics and evolution of hematological patients and COVID-19 in Argentina: a report from the Argentine Society of Hematology. *Medicina.* 2021; 81: 536–45. DOI: 10.21203/rs.3.rs-162289/v1.
85. Bange E., Han N., Wileyto E.P., et al. CD8 T cells compensate for impaired humoral immunity in COVID-19 patients with hematologic cancer. *Nat Med.* 2021; 27: 1280–9. DOI: 10.1038/s41591-021-01386-7.
86. Jarisch A., Wiercinska E., Huenecke S., et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 Vaccination in Young Patients with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced B Cell Aplasia. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28: 366.e1–e7. DOI: 10.1016/j.tict.2022.04.017.
87. Atanackovic D., Luetkens T., Omili D., et al. Vaccine-induced T-cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in patients with B cell–depleted lymphoma after CART therapy. *Blood.* 2022; 140: 152–6. DOI: 10.1182/blood.2022016175.
88. Parvathaneni K., Torres-Rodriguez K., Meng W., et al. SARS-CoV-2 Spike-Specific T-Cell Responses in Patients With B-Cell Depletion Who Received Chimeric Antigen Receptor T-Cell Treatments. *JAMA Oncol.* 2022; 8: 164. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6030.
89. Atanackovic D., Kreitman R.J., Cohen J., et al. T cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in a patient with B cell lymphoma after multiple doses of a COVID-19 mRNA vaccine. *J Immunother Cancer.* 2022; 10: e004953. DOI: 10.1136/jitc-2022-004953.

90. Riise J., Meyer S., Blaas I., et al. Rituximab-treated patients with lymphoma develop strong CD8 T-cell responses following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol.* 2022; 197: 697–708. DOI: 10.1111/bjh.18149.
91. Nucci M., Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1211–25. DOI: 10.1086/605664.
92. Seggewiss R., Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood.* 2010; 115: 3861–68. DOI: 10.1182/blood-2009-12-234096.
93. Rieger C.T., Liss B., Mellingshoff S., et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2018; 29: 1354–65. DOI: 10.1093/annonc/mdy117.
94. Ullmann A.J., Schmidt-Hieber M., Bertz H., et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1435–55. DOI: 10.1007/s00277-016-2711-1.
95. Hata A., Asanuma H., Rinki M., et al. Use of an Inactivated Varicella Vaccine in Recipients of Hematopoietic-Cell Transplants. *N Engl J Med.* 2002; 347: 26–34. DOI: 10.1056/NEJMoa013441.
96. Lindemann M., Klisanin V., Thümmel L. et al. Humoral and Cellular Vaccination Responses against SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccine.* 2021; 9: 1075. DOI: 10.3390/vaccines9101075.
97. Миронова Д.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю. и др. Инфекция COVID-19 у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология.* 2024;69(1):8–19. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19.
98. Sharma A., Bhatt N.S., St Martin A., et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematol.* 2021; 8: e185–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4.
99. Hill J.A., Martens M.J., Young J-A.H., et al. SARS-CoV-2 vaccination in the first year after allogeneic hematopoietic cell transplant: a prospective, multicentre, observational study. *eClinicalMedicine.* 2023; 59: 101983. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101983.
100. Pradier A., Mamez A.C., Stephan C., et al. T cell receptor sequencing reveals reduced clonal breadth of T-cell responses against SARS-CoV-2 after natural infection and vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Oncol.* 2022; 33: 1333–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.153.
101. VanOudenhove J., Liu Y., Nelakanti R., et al. Impact of Memory T Cells on SARS-COV-2 Vaccine Response in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *BioRxiv.* 2023.10.26.564259. DOI: 10.1101/2023.10.26.564259.
102. Federico L., Tvedt T.H.A., Gainullin M., et al. Robust spike-specific CD4+ and CD8+ T cell responses in SARS-CoV-2 vaccinated hematopoietic cell transplantation recipients: a prospective, cohort study. *Front Immunol.* 2023; 14: 1210899. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210899.
103. Lázaro Del Campo P., De Paz Arias R., Ramírez López A., et al. No transmission of SARS-CoV-2 in a patient undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation from a matched-related donor with unknown COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020; 59: 102921. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102921.
104. Leclerc M., Fourati S., Menouche D., et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. *Lancet Haematol.* 2021;8:e167–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00025-9.
105. Anurathapan U., Apiwattanakul N., Pakakasama S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation from an infected SARS-CoV2 donor sibling. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 2359–60. DOI: 10.1038/s41409-020-0969-3.
90. Riise J., Meyer S., Blaas I., et al. Rituximab-treated patients with lymphoma develop strong CD8 T-cell responses following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol.* 2022; 197: 697–708. DOI: 10.1111/bjh.18149.
91. Nucci M., Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1211–25. DOI: 10.1086/605664.
92. Seggewiss R., Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood.* 2010; 115: 3861–68. DOI: 10.1182/blood-2009-12-234096.
93. Rieger C.T., Liss B., Mellingshoff S., et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2018; 29: 1354–65. DOI: 10.1093/annonc/mdy117.
94. Ullmann A.J., Schmidt-Hieber M., Bertz H., et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1435–55. DOI: 10.1007/s00277-016-2711-1.
95. Hata A., Asanuma H., Rinki M., et al. Use of an Inactivated Varicella Vaccine in Recipients of Hematopoietic-Cell Transplants. *N Engl J Med.* 2002; 347: 26–34. DOI: 10.1056/NEJMoa013441.
96. Lindemann M., Klisanin V., Thümmel L. et al. Humoral and Cellular Vaccination Responses against SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccine.* 2021; 9: 1075. DOI: 10.3390/vaccines9101075.
97. Mironova D.A., Vasilyeva V.A., Drovkov M.Yu., et al. COVID-19 infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2024; 69(1): 8–19. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19.
98. Sharma A., Bhatt N.S., St Martin A., et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematol.* 2021; 8: e185–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4.
99. Hill J.A., Martens M.J., Young J-A.H., et al. SARS-CoV-2 vaccination in the first year after allogeneic hematopoietic cell transplant: a prospective, multicentre, observational study. *eClinicalMedicine.* 2023; 59: 101983. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101983.
100. Pradier A., Mamez A.C., Stephan C., et al. T cell receptor sequencing reveals reduced clonal breadth of T-cell responses against SARS-CoV-2 after natural infection and vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Oncol.* 2022; 33: 1333–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.153.
101. VanOudenhove J., Liu Y., Nelakanti R., et al. Impact of Memory T Cells on SARS-COV-2 Vaccine Response in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *BioRxiv.* 2023.10.26.564259. DOI: 10.1101/2023.10.26.564259.
102. Federico L., Tvedt T.H.A., Gainullin M., et al. Robust spike-specific CD4+ and CD8+ T cell responses in SARS-CoV-2 vaccinated hematopoietic cell transplantation recipients: a prospective, cohort study. *Front Immunol.* 2023; 14: 1210899. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210899.
103. Lázaro Del Campo P., De Paz Arias R., Ramírez López A., et al. No transmission of SARS-CoV-2 in a patient undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation from a matched-related donor with unknown COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020; 59: 102921. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102921.
104. Leclerc M., Fourati S., Menouche D., et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. *Lancet Haematol.* 2021;8:e167–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00025-9.
105. Anurathapan U., Apiwattanakul N., Pakakasama S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation from an infected SARS-CoV2 donor sibling. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 2359–60. DOI: 10.1038/s41409-020-0969-3.

106. Cho H.J., Koo J.W., Roh S.K., et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health*. 2020; 13: 1678–9. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.05.001.
107. Katz L.M. Is SARS-CoV -2 transfusion transmitted? *Transfusion*. 2020; 60: 1111–4. DOI: 10.1111/trf.15831.
108. Langhi D.M., De Souza R.C., Barros M., et al. SARS-COV-2: is it a risk for blood transfusion? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022; 44: 100–3. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.001.
109. Pannu S.R., Cardone M., Doraiswamy M., et al. SARS-CoV-2 IgG Seroconversion After Convalescent Plasma Transfusion Does Not Improve Hospital Outcomes in COVID-19. *Chest Crit Care*. 2024; 100048. DOI: 10.1016/j.chstcc.2024.100048.
110. La Rosa C., Chiuppesi F., Park Y., et al. Functional SARS-CoV-2-specific T cells of donor origin in allogeneic stem cell transplant recipients of a T-cell-replete infusion: A prospective observational study. *Front Immunol*. 2023; 14: 1114131. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114131.
111. La Rosa C., Chiuppesi F., Park Y., et al. Adoptive transfer of functional SARS-COV-2-specific immunity from donor graft to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol*. 2022; 97: E404–7. DOI: 10.1002/ajh.26691.
112. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
113. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F., et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021; 14: 168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0.
114. García-Suárez J., De La Cruz J., Cedillo Á., et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7.
115. Ribera J-M, Morgades M., Coll R., et al. Frequency, Clinical Characteristics and Outcome of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia and COVID 19 Infection in the First vs. Second Pandemic Wave in Spain. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21: e801–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024.
116. Azhdari Tehrani H., Ramezaninejad S., Mardani M., et al. Hematologic malignancies and COVID-19 infection: A monocenter retrospective study. *Health Sci Rep* 2022; 5: e638. DOI: 10.1002/hsr2.638.
117. Fox T.A., Troy-Barnes E., Kirkwood A.A., et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol* 2020; 191: 194–206. DOI: 10.1111/bjh.17027.
118. Palanques-Pastor T., Megías-Vericat J.E., Martínez P., et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62: 2928–38. DOI: 10.1080/10428194.2021.1948031.
119. Stahl M., Narendra V., Jee J., et al. Neutropenia in adult acute myeloid leukemia patients represents a powerful risk factor for COVID-19 related mortality. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62: 1940–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1885664.
120. Buyuktas D., Acar K., Sucak G., et al. COVID-19 infection in patients with acute leukemia; Istanbul experience. *Am J Blood Res*. 2021; 11: 427–37.
121. Mato A.R., Roeker L.E., Lamanna N., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020; 136: 1134–43. DOI: 10.1182/blood.2020006965.
122. Scarfò L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. 2020; 34: 2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x.
106. Cho H.J., Koo J.W., Roh S.K., et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health*. 2020; 13: 1678–9. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.05.001.
107. Katz L.M. Is SARS-CoV -2 transfusion transmitted? *Transfusion*. 2020; 60: 1111–4. DOI: 10.1111/trf.15831.
108. Langhi D.M., De Souza R.C., Barros M., et al. SARS-COV-2: is it a risk for blood transfusion? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022; 44: 100–3. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.001.
109. Pannu S.R., Cardone M., Doraiswamy M., et al. SARS-CoV-2 IgG Seroconversion After Convalescent Plasma Transfusion Does Not Improve Hospital Outcomes in COVID-19. *Chest Crit Care*. 2024; 100048. DOI: 10.1016/j.chstcc.2024.100048.
110. La Rosa C., Chiuppesi F., Park Y., et al. Functional SARS-CoV-2-specific T cells of donor origin in allogeneic stem cell transplant recipients of a T-cell-replete infusion: A prospective observational study. *Front Immunol*. 2023; 14: 1114131. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114131.
111. La Rosa C., Chiuppesi F., Park Y., et al. Adoptive transfer of functional SARS-COV-2-specific immunity from donor graft to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol*. 2022; 97: E404–7. DOI: 10.1002/ajh.26691.
112. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
113. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F., et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021; 14: 168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0.
114. García-Suárez J., De La Cruz J., Cedillo Á., et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7.
115. Ribera J-M, Morgades M., Coll R., et al. Frequency, Clinical Characteristics and Outcome of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia and COVID 19 Infection in the First vs. Second Pandemic Wave in Spain. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21: e801–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024.
116. Azhdari Tehrani H., Ramezaninejad S., Mardani M., et al. Hematologic malignancies and COVID-19 infection: A monocenter retrospective study. *Health Sci Rep* 2022; 5: e638. DOI: 10.1002/hsr2.638.
117. Fox T.A., Troy-Barnes E., Kirkwood A.A., et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol* 2020; 191: 194–206. DOI: 10.1111/bjh.17027.
118. Palanques-Pastor T., Megías-Vericat J.E., Martínez P., et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62: 2928–38. DOI: 10.1080/10428194.2021.1948031.
119. Stahl M., Narendra V., Jee J., et al. Neutropenia in adult acute myeloid leukemia patients represents a powerful risk factor for COVID-19 related mortality. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62: 1940–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1885664.
120. Buyuktas D., Acar K., Sucak G., et al. COVID-19 infection in patients with acute leukemia; Istanbul experience. *Am J Blood Res*. 2021; 11: 427–37.
121. Mato A.R., Roeker L.E., Lamanna N., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020; 136: 1134–43. DOI: 10.1182/blood.2020006965.
122. Scarfò L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. 2020; 34: 2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x.

123. Chatzikonstantinou T., Kapetanakis A., Scarfò L., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia*. 2021; 35: 3444–54. DOI: 10.1038/s41375-021-01450-8.
124. Herishanu Y., Perry C. COVID-19 in patients with CLL: how can we change the odds? *Blood*. 2021; 138: 1652–3. DOI: 10.1182/blood.2021013286.
125. Blixt L., Bogdanovic G., Buggert M., et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. *Leukemia*. 2022; 36: 476–81. DOI: 10.1038/s41375-021-01424-w.
126. Visco C., Marcheselli L., Mina R., et al. A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study. *Blood Adv*. 2022; 6: 327–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005691.
127. Mehta V., Goel S., Kabarriti R., et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020; 10: 935–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
128. Lee L.Y.W., Cazier J-B, Angelis V., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1919–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
129. 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: 1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
130. Lamure S., Duléry R., Di Blasi R., et al. Determinants of outcome in COVID-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 27: 100549. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100549.
131. Wang B., Van Oekelen O., Mouhieddine T.H., et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 94. DOI: 10.1186/s13045-020-00934-x.
132. Mossuto S., Attardi E., Alesiani F., et al. SARS CoV2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From Early Italian Experience. *HemaSphere*. 2020; 4: e483. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000483.
133. Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10: 783–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
134. Wu M., Liu S., Wang C., et al. Risk factors for mortality among lung cancer patients with covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023; 18: e0291178. DOI: 10.1371/journal.pone.0291178.
135. Spanjaart A.M., Ljungman P., De La Camara R., et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021; 35: 3585–8. DOI: 10.1038/s41375-021-01466-0.
136. Busca A., Salmanton-García J., Corradini P., et al. COVID-19 and CAR T cells: a report on current challenges and future directions from the EPICOVIDEHA survey by EHA-IDWP. *Blood Adv*. 2022; 6: 2427–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005616.
137. Piñana J.L., Martino R., García-García I., et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z.
138. Strasfeld L. COVID-19 and HSCT (Hematopoietic stem cell transplant). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022; 35: 101399. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101399.
139. Zaki A., Soomar S.M., Khan D.H., et al. Outcomes of COVID-19 infection in patients with hematological malignancies- A multicenter analysis from Pakistan. *PLoS ONE*. 2022; 17: e0267139. DOI: 10.1371/journal.pone.0267139.
123. Chatzikonstantinou T., Kapetanakis A., Scarfò L., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia*. 2021; 35: 3444–54. DOI: 10.1038/s41375-021-01450-8.
124. Herishanu Y., Perry C. COVID-19 in patients with CLL: how can we change the odds? *Blood*. 2021; 138: 1652–3. DOI: 10.1182/blood.2021013286.
125. Blixt L., Bogdanovic G., Buggert M., et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. *Leukemia*. 2022; 36: 476–81. DOI: 10.1038/s41375-021-01424-w.
126. Visco C., Marcheselli L., Mina R., et al. A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study. *Blood Adv*. 2022; 6: 327–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005691.
127. Mehta V., Goel S., Kabarriti R., et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020; 10: 935–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
128. Lee L.Y.W., Cazier J-B, Angelis V., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1919–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
129. 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: 1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
130. Lamure S., Duléry R., Di Blasi R., et al. Determinants of outcome in COVID-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 27: 100549. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100549.
131. Wang B., Van Oekelen O., Mouhieddine T.H., et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 94. DOI: 10.1186/s13045-020-00934-x.
132. Mossuto S., Attardi E., Alesiani F., et al. SARS CoV2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From Early Italian Experience. *HemaSphere*. 2020; 4: e483. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000483.
133. Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10: 783–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
134. Wu M., Liu S., Wang C., et al. Risk factors for mortality among lung cancer patients with covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023; 18: e0291178. DOI: 10.1371/journal.pone.0291178.
135. Spanjaart A.M., Ljungman P., De La Camara R., et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021; 35: 3585–8. DOI: 10.1038/s41375-021-01466-0.
136. Busca A., Salmanton-García J., Corradini P., et al. COVID-19 and CAR T cells: a report on current challenges and future directions from the EPICOVIDEHA survey by EHA-IDWP. *Blood Adv*. 2022; 6: 2427–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005616.
137. Piñana J.L., Martino R., García-García I., et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z.
138. Strasfeld L. COVID-19 and HSCT (Hematopoietic stem cell transplant). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022; 35: 101399. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101399.
139. Zaki A., Soomar S.M., Khan D.H., et al. Outcomes of COVID-19 infection in patients with hematological malignancies- A multicenter analysis from Pakistan. *PLoS ONE*. 2022; 17: e0267139. DOI: 10.1371/journal.pone.0267139.

140. Lee C.M., Choe P.G., Kang C.K., et al. Impact of T-Cell Engagers on COVID-19-Related Mortality in B-Cell Lymphoma Patients Receiving B-Cell Depleting Therapy. *Cancer Res Treat.* 2024; 56: 324–33. DOI: 10.4143/crt.2023.738.
141. Levavi H., Lancman G., Gabrilove J. Impact of rituximab on COVID-19 outcomes. *Ann Hematol.* 2021; 100: 2805–12. DOI: 10.1007/s00277-021-04662-1.

Информация об авторах

Зорникова Ксения Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kvzornikova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9568-2109>

Иванова Наталия Олеговна, молекулярный биолог лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4725-6391>

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Шитиков Савелий Андреевич, научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sheetikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0975-0938>

Давыдова Васса Дмитриевна, лаборант лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: davydova.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9983-3225>

Боголюбова Аполлиналия Васильевна*, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 27.11.2023

Принята к печати: 01.06.2024

140. Lee C.M., Choe P.G., Kang C.K., et al. Impact of T-Cell Engagers on COVID-19-Related Mortality in B-Cell Lymphoma Patients Receiving B-Cell Depleting Therapy. *Cancer Res Treat.* 2024; 56: 324–33. DOI: 10.4143/crt.2023.738.
141. Levavi H., Lancman G., Gabrilove J. Impact of rituximab on COVID-19 outcomes. *Ann Hematol.* 2021; 100: 2805–12. DOI: 10.1007/s00277-021-04662-1.

Information about the authors

Ksenia V. Zornikova, Cand Sci (Biol.), Researcher, Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kvzornikova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9568-2109>

Natalia O. Ivanova, Molecular biologist, Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4725-6391>

Olga A. Aleshina, Cand Sci (Med), Head of the Laboratory of cell and immune therapy, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Sheetikov A. Saveliy, Researcher, Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: sheetikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0975-0938>

Vassa D. Davydova, laboratory assistant, Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: davydova.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9983-3225>

Apollinariya V. Bogolyubova*, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

* Corresponding author

Received: 27 Nov 2023

Accepted: 01 Jun 2024

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>



ТРОМБОЗЫ У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

Флоринский Д.Б.^{*}, Жарков П.А.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Основным проявлением наследственных коагулопатий являются кровотечения, однако больные данными заболеваниями не защищены от тромботических событий.

Цель: оценить частоту и характер тромботических осложнений при различных коагулопатиях.

Основные сведения. При некоторых коагулопатиях, как, например, при болезни Виллебранда, тромбозы встречаются редко, при других же, например при дисфибриногемиях, тромбозы являются одним из ключевых проявлений. Для гемофилии А в последнее время наблюдается существенное расширение опций терапии. Применение некоторых новых препаратов уже на фазе клинических исследований было ассоциировано с тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, гемофилия, тромбоз, редкие коагулопатии, болезнь Виллебранда

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Флоринский Д. Б., Жарков П. А. Тромбозы у больных наследственными коагулопатиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69 (2):217–225. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>

THROMBOSIS IN PATIENTS WITH INHERITED COAGULATION FACTOR DISORDERS

Florinskiy D.B.*, Zharkov P.A.

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

ABSTRACT

Introduction. The main manifestation of hereditary coagulopathies is bleeding, but patients with these diseases are not protected from thrombotic complications.

Aim: to evaluate the frequency and nature of thrombotic complications in various bleeding disorders.

Main findings. In some bleeding disorders, such as von Willebrand disease, thromboses are extremely rare, while in others, such as dysfibrinogenemias, thrombosis is one of the key manifestations. For hemophilia A, there has recently been a significant expansion of treatment options. The use of some new drugs has already been associated with thrombotic complications in the clinical trial phase.

Keywords: rare bleeding disorders, hemophilia, thrombosis, von Willebrand disease

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

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Thrombosis in patients with inherited coagulation factor disorders. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):217–225 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>

Введение

Наследственные нарушения свертывания крови являются редкой патологией, их распространенность составляет от 1 на 5000 до 1 на 2 000 000 населения или даже реже [1, 2]. Общеизвестным проявлением данной группы заболеваний являются кровотечения различной степени тяжести и интенсивности [1, 2]. Однако у этой категории больных могут возникать и тромботические осложнения, обусловленные возрастом, коморбидностью, терапией основного заболевания и дефицитом фактора свертывания [3].

Целью данного литературного обзора является оценка частоты и характера тромботических осложнений при различных коагулопатиях.

Венозные и артериальные тромбозы в общей популяции

Частота встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей в общей популяции ежегодно составляет порядка 1–1,5 случая на 1000 взрослого населения [4]. На 2021 г. в США зарегистрировано 1 220 000 случаев тромбозов, из них 857 000 случаев (70%) составили тромбозы глубоких вен, а тромбоз эмболия легочной

артерии (ТЭЛА) составила около 370 000 (30%) случаев. Известными факторами риска венозных тромбозов являются возраст больного, оперативные вмешательства, травмы, тяжелое течение инфекционного процесса и некоторые другие [4].

Артериальные тромботические эпизоды в общей популяции встречаются чаще, например инфаркт миокарда (ИМ) регистрируется приблизительно у 3,8% людей в возрасте до 60 лет и 9,5% — в возрасте старше 60 лет [5]. Частота встречаемости острого нарушения мозгового кровообращения составляет приблизительно 3,27 случая на 1000 человек в год, смертность от данного состояния — 0,96 случая на 1000 больных в год, и из них более 80% приходится на ишемический инсульт [6]. Частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 1655 случаев на 100 000 населения в год, или около 1,72% всего населения земного шара [7].

Венозные тромбозы при гемофилии

Гемофилия А и гемофилия В являются наиболее часто встречающимися наследственными заболеваниями

ми свертывания крови с распространенностью около 1:5000 и 1:30000 лиц мужского пола соответственно. Особенности течения данных заболеваний хорошо изучены [1]. Длительное время считали, что данные больные естественным образом «антикоагулированы» и у них не возникают тромботические события [8]. Однако с развитием терапии и увеличением продолжительности жизни больных стали регистрировать тромбозы у больных гемофилией А и гемофилией В [8]. С другой стороны, расширяются возможности лечения больных гемофилией, в особенности гемофилией А [2]. Это обусловлено, во-первых, широким применением концентратов фактора свертывания крови (F) VIII в профилактическом режиме, при этом используются концентраты не только плазматических факторов, но и рекомбинантных факторов, а также факторов с удлинённым периодом полувыведения. Во-вторых, увеличению возможностей лечения гемофилии способствовала разработка нефакторной терапии, позволяющей проводить профилактическое лечение больных гемофилией [2]. Значимым представителем этого направления является эмицизумаб — биспецифичное моноклональное антитело, которое связывает FIXа и FX, а также препарат Mim8 — биспецифичное моноклональное антитело, которое связывает FIXа и FX, в том числе у больных ингибиторной формой гемофилии [2, 9, 10].

Известно, что частота тромбозов увеличивается с возрастом, так же как и частота ИБС и ИМ. Таким образом, с увеличением возможностей лечения увеличивается и частота тромботических осложнений у больных гемофилией [11]. Есть немало количество публикаций [12–14], описывающих возникновение тромбозов у больных гемофилией. Тем не менее оценить реальную распространенность тромботических эпизодов сложно, так как данные сообщения представлены у больных с различными сопутствующими заболеваниями [12–14]. В то же время описаны случаи спонтанных тромбозов, в том числе у молодых больных [12–14].

А. Girolami и соавт. описали 27 больных с тромбозами, из них 15 больных гемофилией А и 12 больных гемофилией В. В 10 случаях произошел тромбоз глубоких вен (ТГВ), в 8 — ТЭЛА и в 9 случаев — тромбоз другой локализации. В данной работе в основном были представлены сведения о больных гемофилией А, осложненной ингибиторами, получавших лечение антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК), а больные гемофилией В получали терапию не концентратом FIX, а концентратом факторов протромбинового комплекса [8]. В данном исследовании не представлены размеры выборки всех больных и продолжительность наблюдения, поэтому оценить реальную распространенность тромботических эпизодов не представляется возможным [8].

Отдельной проблемой является развитие тромбозов в послеоперационном периоде. Несмотря на достигнутый прогресс в терапии, большому числу больных гемофилией требуются обширные ортопедические вмешательства, в том числе протезирование суставов. В ортопедии у взрослых больных разработан стандарт антикоагулянтной терапии после оперативных вмешательств, однако для больных гемофилией он не разработан [15]. При анализе различных групп больных гемофилией, которым проводили оперативные вмешательства, получена кардинально различная частота развития тромбозов в послеоперационном периоде (табл. 1).

В популяции больных без наследственных коагулопатий развитие венозных тромбозов без применения первичной антитромботической антикоагулянтной профилактики составляет 2,8% для ТГВ и 1,5% — для ТЭЛА [15].

Артериальные тромбозы у больных гемофилией

По результатам работы S. L. Sood и соавт. [11], артериальные тромбозы у больных гемофилией происходят нередко. В исследование были включены 200 больных в возрасте от 54 до 73 лет с базовой

Таблица 1. Частота тромбозов в послеоперационном периоде у больных гемофилией

Table 1. Frequency of post-surgery thrombosis in hemophilic patients

Tyler и соавт. [15] <i>Tyler et al. [15]</i>	51 больной гемофилией <i>51 hemophilia patients</i>	4,4% тромбозов. ТГВ (35 лет гемофилия А среднетяжелая, без ингибиторов) и ТЭЛА (32 года гемофилия А, тяжелая, без ингибиторов) <i>4.4 % thrombosis. DVT (35 years Hemophilia A moderate, no inhibitors). PE (32 years Hemophilia A severe, no inhibitors)</i>
Perez и соавт. [16] <i>Perez et al. [16]</i>	98 больных гемофилией <i>98 hemophilia patients</i>	1% тромбозов <i>1 % thrombosis</i>
Raza и соавт. [17] <i>Raza et al. [17]</i>	42 больных гемофилией <i>42 hemophilia patients</i>	1,4% тромбозов <i>1.4 % thrombosis</i>
Krekeler и соавт. [18] <i>Krekeler et al. [18]</i>	184 больных различными коагулопатиями <i>184 patients with different bleeding disorders</i>	Тромбозы не обнаружены <i>No thrombosis detected</i>

Примечания: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

Notes: DVT — deep vein thrombosis, PE — pulmonary embolism.

активностью FVIII или FIX менее 5%. Событиями считали ИМ, инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ИБС. Анализ показал, что у 30 человек зарегистрированы артериальные события: у 15 человек — ИМ, у 3 — ТИА, у 1 — ишемический инсульт, у 8 человек — ИБС, при этом больные получали различные виды терапии, она и вид гемофилии не оказывали влияния на частоту развития тромбозов. Частота артериальных событий оказалась ниже, чем в популяции: 15% против 25,8% ($p < 0,001$), однако все равно оставалась значительной [11]. В отечественной литературе также описан случай развития ИМ у пожилого больного гемофилией А на фоне терминальной стадии хронической почечной недостаточности [19].

Тромбозы при применении новых препаратов для лечения гемофилии

Отдельного внимания заслуживает вопрос возникновения тромботических событий при проведении терапии эмицизумабом. На сегодняшний день в мире более 15 000 больных получают нефакторную терапию данным препаратом, при этом данных о наличии тромботических осложнений представлено крайне мало. На 2022 г. известно, что при проведении клинических испытаний HAVEN [20] имело место развитие тромботической микроангиопатии при превышении дозы АИКК более 100 мг/кг/сут. Зарегистрировано 88 тромботических событий, из них 57 тромботических событий не связаны с использованием АИКК, у 41 больного имелись факторы риска тромбоза. При детальном рассмотрении установлены следующие данные: средний возраст больных составил 48 лет (0,8–84 года), 4 случая были фатальными, и у каждого пятого больного с тромбозом (18,7%) тромботическое событие являлось основанием показанием для смены терапии гемофилии А. Таким образом, частота тромбоза на данной терапии составила

0,15 событий на 100 человек в год, что гораздо ниже, чем в популяции [21].

Объяснением может служить тот факт, что либо данная терапия назначается более молодым больным, у которых и так меньше риск возникновения тромбозов, либо врачи не назначают данный препарат некоторым группам больных в связи с потенциальным риском возникновения тромбозов. С другой стороны, нельзя исключить, что не все лечащие врачи сообщают о данных событиях или не осведомлены о том, как это сделать. Таким образом, истинная распространенность тромботических осложнений в данной группе больных остается не до конца изученной. В то же время средний возраст 48 лет не является пожилым, а разброс тромботических событий, представленный в отчете [21], также включает больных детского возраста, в том числе младше года, что, в свою очередь, ставит вопрос о безопасности данной терапии. Представленные общие данные без распределения по возрастам, характеру тромбоза, предполагаемой причине требуют более детального анализа с целью установления этиопатогенеза тромботических событий.

На стадии клинических испытаний находится препарат фитузирин, ребалансирующий механизм действия которого заключается в снижении активности антитромбина (АТIII) и, таким образом, повышении генерации тромбина. Однако на стадии клинических испытаний было выявлено 5 случаев тромбоза, которые потребовали коррекции дозы препарата с целью поддержания активности АТIII в пределах 15–35% (табл. 2).

Схожая ситуация сложилась и с препаратом концизумаб — антителу к ингибитору пути тканевого фактора. На стадии клинических испытаний зарегистрировано 3 случая тромбоза (у больного гемофилией А развился ИМ, ренальный тромбоз у больного с ингибиторной гемофилией В и ТГВ и ТЭЛА у больного гемофилией А), потребовавших изменения дозы

Таблица 2. Случаи тромбоза на фоне терапии фитузиринаном [22]

Table 2. Cases of thrombosis under fitusiran treatment [22]

Возраст больного, годы Age of patients, years	Диагноз Diagnosis	Тромбоз Thrombosis	Активность АТIII ATIII activity
30–40	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Артериальный Arterial	<10%
>60	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Инсульт Stroke	<10%
20–30	Гемофилия А ингибиторная Hemophilia A with inhibitors	Артериальный Arterial	<10%
20–30	Гемофилия В ингибиторная Hemophilia B without inhibitors	Тромбоз предсердия Atrial thrombosis	10–20%
20–30	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Тромбоз синусов головного мозга Sinus thrombosis	10–20%

Примечание: АТ — антитромбин.

Note: AT — antithrombin.

препарата [23]. Клинические испытания препарата бифовацимаб (антитело к ингибитору пути тканевого фактора) вообще были прекращены в связи с развитием 3 эпизодов нефатального тромбоза при проведении 2-й стадии испытаний [24].

В отношении препарата эптаког альфа активированный, который применяют уже длительное время у больных с ингибиторной формой гемофилии А, в инструкции к препарату указано, что только 0,2% эпизодов кровоточивости, потребовавших введения данного препарата, осложнились тромбозами. М. Shima [25] установил, что за период с 1996 по 2013 г. после введения более 4 миллионов стандартных доз эптакога альфа активированного описано только 138 случаев тромботических осложнений, однако детально оценить, насколько велика частота тромботических событий, невозможно, поскольку число больных в его работе не указано. Спекулируя, можно предположить, что на лечение одного эпизода гемартроза у больного с ингибиторной формой гемофилии А может потребоваться не менее 3–5 введений эптакога альфа активированного, а частота гемартрозов у больных с ингибиторной формой гемофилии А в эпоху до широкого внедрения терапии эмицизумабом, как правило, составляла не менее 4 в год. Продолжая математические действия, можно понять, что больному с ингибиторной формой гемофилии А требуется не менее 20 введений эптакога альфа активированного в год. К сожалению, авторами не было представлено информации, позволяющей оценить, как часто и, главное, у каких больных встречались тромботические осложнения.

Отдельно стоит упомянуть о регистре по наблюдению за безопасностью терапии гемофилии, который собирает данные в Европе по безопасности терапии гемофилии. На момент написания статьи в данном регистре была представлена информация о 384 случаях тромбозов, что составляет 8% из 4804 нежелательных явлений в регистре [26]. Однако данных о способах сбора данных и характеристики больных в источнике не указано. Нет данных о распространенности тромбоза у молодых больных и у детей, включались ли в регистр венозные и артериальные тромбозы.

Тромбозы при болезни Виллебранда

В отличие от гемофилии, в настоящее время нет глобальных прорывов в лечении болезни Виллебранда, и терапия данного заболевания сводится к использованию концентратов фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF), в основном, в режиме «по требованию» и в некоторых случаях, — в профилактическом режиме [27]. Венозные тромботические осложнения при этом заболевании встречаются крайне редко и в основном связаны с использованием концентрата vWF [28]. По результатам анализа историй болезни 486 больных болезнью Виллебранда, наблюдавшихся в гемофильном центре Падуа с 1972 по 2010 г., не было

выявлено ни одного случая тромбоза. При этом при ретроспективном анализе данных литературы на 2015 г. было описано около 33 случаев венозных тромбозов, и почти все они (28 случаев) были связаны с использованием концентрата vWF. Артериальные тромботические события у больных болезнью Виллебранда также являются крайне редким осложнением, описано около 7 человек с артериальными тромбозами [28].

Сходная картина наблюдается и в другой обзорной работе. По данным V. Y. Sanders и соавт. [29], больные болезнью Виллебранда имеют более низкую частоту артериальных тромбозов по сравнению с общей популяцией, что, по-видимому, связано с самой структурой vWF. Высокие же концентрации vWF являются известным значимым фактором риска возникновения артериальных тромбозов (табл. 3).

По данным работы, проведенной в ГНЦ РАМН в 2005 г., за 10 лет наблюдения было проанализировано 45 госпитализаций в отделении интенсивной терапии больных болезнью Виллебранда, и у 2 (4,4%) больных отмечено развитие ТЭЛА [30]. Один случай развился на фоне терапии тяжелого желудочно-кишечного кровотечения у молодой больной 24 лет, второй наблюдался у больной в возрасте 53 лет после автомобильной катастрофы с переломом грудных позвонков и ребер, потребовавшим крупного оперативного вмешательства в связи с развитием гематомы спинномозгового канала. Надо подчеркнуть, что в данной работе не учитывались амбулаторные больные, а также то, что на тот момент концентрат vWF был еще не доступен в нашей стране, и терапия проводилась свежемороженой плазмой, криопреципитатом и концентратом FVIII [30].

Тромбозы при редких коагулопатиях

Одной из особенностей редких коагулопатий является их крайне низкая распространенность, она составляет 3–5% от общего числа коагулопатий [2]. Клиническая картина характеризуется кровоточивостью различной степени выраженности: от полностью бессимптомного течения до тяжелых, жизнеугрожающих кровотечений [2]. При этом для некоторых дефицитов характерны также и тромботические осложнения. В основном они описаны у больных с дефицитом фибриногена, FXI, FVII, дисфибриногемиях. В литературе не встретилось данных о наличии тромбозов у больных с дефицитом FII и FX [31].

При дефиците FVII — наиболее частой из редких коагулопатий, 3–4% больных имеют тромботические осложнения. При этом, как правило, тромбозы возникают у больных с минимально выраженными проявлениями геморрагического синдрома с базовой активностью FVII менее 30%. Описаны как артериальные, так и венозные тромбозы. Более половины тромбозов не являлись спонтанными, а были связаны с применением концентратов факторов свертывания: эптакога

Таблица 3. Артериальные тромбозы у больных болезнью Виллебранда [29]
Table 3. Arterial thrombosis in patients with von Willebrand disease [29]

635 больных, 29 эпизодов у 21 человека (3,3%) 635 patients, 29 episodes by 21 patients (3.3%)	Сравнение с популяционными данными Comparison with population data
ИБС СКС 0,6 CAD SDR 0.6	На 40% ниже популяции 40% lower than in population
Ишемический инсульт СКС 0,33 Ischemic stroke SDR 0.33	На 60% ниже популяции 60% lower than in population
Инфаркт миокарда СКС 0,4 Myocardial infarction SDR 0.4	На 67% ниже популяции 67% lower than in population

Примечания: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Notes: CAD — coronary artery disease, SDR — standardized death rate.

альфа активированного или концентрата факторов протромбинового комплекса [32, 33].

У больных с дефицитом FXI также описаны редкие случаи тромбоза, однако в основной своей массе больные скорее естественным образом «защищены» от тромботических осложнений [34]. Экспериментальные исследования на животных показали, что глубокий дефицит FXI защищает от артериального тромбоза [35]. В исследовании, проведенном в Израиле [36], сравнили больных с тяжелым дефицитом FXI (менее 15%) и здоровую популяцию. Было установлено, что у больных с дефицитом FXI частота инсульта в 8 раз ниже, чем в общей популяции, однако для ИМ частота составила 17%, что сопоставимо с общепопуляционным результатом. Таким образом был сделан вывод, что дефицит FXI может проявлять протективный эффект в отношении развития артериальных событий [36].

Тромбозы при афибриногенемии

Афибриногенемия является крайней редкой коагулопатией, при которой в плазме определяется следовое количество фибриногена. Для нее характерны выраженные проявления кровоточивости, потенциально летальные [37]. Парадоксальным образом примерно у 20% больных развиваются как артериальные, так и венозные тромботические осложнения при отсутствии известных предрасполагающих к тромбозу факторов [38]. Одним из объяснений данного феномена является тот факт, что, несмотря на отсутствие фибриногена, тромбин у данных больных генерируется, однако процесс его разрушения замедлен и, соответственно, тромбин циркулирует в крови, вызывая активацию тромбоцитов и формирование тромба [39]. В любом случае высокая частота тромботических осложнений (каждый пятый больной, в том числе и в молодом возрасте) остается очевидным фактом на сегодняшний день [39].

Тромбозы при дисфибриногенемии

Одним из известных нарушений функции фибриногена является дисфибриногенемия — состояние, при котором концентрация фибриногена может быть сниженной или нормальной, но при этом активность фибриногена снижена. По литературным данным, большая часть больных не имеют симптомов кро-

воточивости или тромбоза [39], 25% имеют в той или иной степени выраженный геморрагический синдром и около 20% имеют тромботические осложнения [40]. Это достаточно высокий показатель при условии, что истинная распространенность дисфибриногенемии неизвестна в связи с тем, что исследование антигена фибриногена не является стандартизованным и выполняется в крайне ограниченном количестве лабораторий [41]. Доказано, что для аномальных фибриногенов Caracas V, Vlissingen, Melun, Naples, Dusart характерны венозные тромботические осложнения, но встречаются и артериальные тромбозы, что, по всей видимости, связано с конкретным строением данных фибриногенов [42]. Существуют несколько теорий, объясняющих склонность к тромбообразованию у больных с дисфибриногенемией: 1) высокий уровень циркулирующего тромбина в результате нарушения связывания фибриногена; 2) нарушенное строение и стабильность фибринового сгустка; 3) сниженный фибринолиз в результате нарушенного связывания плазминогена с аномальным фибриногеном. Риск тромбоза в данной группе больных остается крайне высоким и составляет около 13,9 на 1000 больных в год, кумулятивная вероятность тромбоза составляет 30,1% (95% доверительный интервал 20,1–43,5) к возрасту 50 лет. Пол не оказывает статистического значимого влияния на развитие тромбоза у больных с дисфибриногенемией [43–45].

Заключение

Таким образом, несмотря на то что основным проявлением различных коагулопатий был и остается геморрагический синдром, ни одна группа больных не защищена от артериальных или венозных тромботических событий. Для отдельных групп заболеваний, таких как болезнь Виллебранда, некоторые виды редких коагулопатий, частота данных осложнений крайне низка и, учитывая отсутствие новых опций терапии, не является актуальной проблемой. Однако для больных гемофилией, в частности гемофилией А, за счет улучшения качества медицинской помощи отмечается повышение продолжительности жизни и, соответственно, рост тромботических осложнений, характерный для популяции в целом. В то же время наличие тромбоза у молодых больных,

в особенности до 40 лет, вызывает большие вопросы к безопасности проводимой терапии. Увеличение продолжительности жизни больных с коагулопатиями, применение новых методов терапии, в том числе ребалансирующих методов лечения, требует повышенного внимания к оценке риска тромботических событий у данных больных. Кроме того, ряд коагулопатий

(дисфибриногенемия/афибриногенемия) ввиду особенностей патогенеза обладает повышенным риском тромбозов. Данная проблема требует дальнейшего глубокого изучения и анализа, и любые тромботические события должны сообщаться как больным, так и лечащими врачами для выработки универсальных подходов к их профилактике и терапии.

Литература

1. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006; 3: 18–74.
2. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7(3): 54–63. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
3. Larsen J.B., Nielsen K.B.J., Poulsen L.H., et al. Arterial and Venous Thrombosis in Haemophilia Patients: Experiences from a Danish Haemophilia Centre. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 91–5. DOI: 10.1159/000477928.
4. Lutsey P.L., Zakai N.A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(4): 248–62. DOI: 10.1038/s41569-022-00787-6.
5. Salari N., Morddarvanjoghi F., Abdolmaleki A., et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 206–15. DOI: 10.1186/s12872-023-03231-w.
6. <https://npcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>
7. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020; 12(7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349.
8. Girolami A., Scandellari R., Zanon E., et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21: 279–84. DOI: 10.1007/s11239-006-6556-7.
9. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Mim8>
10. Tagliaferri A., Rivolta G.F., Iorio A., et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia.* 2010; 16: 437–46. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x.
11. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2: 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
12. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res.* 2012; 130: 30–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.274.
13. Kashyap R., Sharma L.M., Gupta S., et al. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2006; 12: 87–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x.
14. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю. и др. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив.* 2017; 89(7): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh201789776-84.
15. Buckner T.W., Leavitt A.D., Ragni M., et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 42–9. DOI: 10.1160/TH15-10-0802.
16. Perez Botero J., Spoon D.B., Patnaik M.S., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res.* 2015; 135(1): 109–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.010.
17. Raza S., Kale G., Kim D., et al. Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-

References

1. Vorobiev A.I., Plush O.P., Barkagan Z.S., et al. Protocol of hemophilia patient treatment. *Problemy standartizatsii v Zdravoochranenii.* 2006; 3: 18–74. (In Russian).
2. Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. *Rossiyskiy zurnal detskoj gematologii i onkologii.* 2020; 7(3): 54–63. (In Russian). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
3. Larsen J.B., Nielsen K.B.J., Poulsen L.H., et al. Arterial and Venous Thrombosis in Haemophilia Patients: Experiences from a Danish Haemophilia Centre. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 91–5. DOI: 10.1159/000477928.
4. Lutsey P.L., Zakai N.A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(4): 248–62. DOI: 10.1038/s41569-022-00787-6.
5. Salari N., Morddarvanjoghi F., Abdolmaleki A., et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 206–15. DOI: 10.1186/s12872-023-03231-w.
6. <https://npcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>
7. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020; 12(7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349.
8. Girolami A., Scandellari R., Zanon E., et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21: 279–84. DOI: 10.1007/s11239-006-6556-7.
9. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Mim8>
10. Tagliaferri A., Rivolta G.F., Iorio A., et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia.* 2010; 16: 437–46. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x.
11. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2: 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
12. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res.* 2012; 130: 30–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.274.
13. Kashyap R., Sharma L.M., Gupta S., et al. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2006; 12: 87–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x.
14. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavriash A.Yu., et al. Thrombotic events in patients with hemophilia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89(7): 76–84. (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789776-84.
15. Buckner T.W., Leavitt A.D., Ragni M., et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 42–9. DOI: 10.1160/TH15-10-0802.
16. Perez Botero J., Spoon D.B., Patnaik M.S., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res.* 2015; 135(1): 109–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.010.
17. Raza S., Kale G., Kim D., et al. Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-

- Risk Orthopedic Surgeries. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 161–5. DOI: 10.1177/1076029614543139.
18. Krekeler S., Alesci S., Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. *Hamostaseologie.* 2012; 32 (Suppl 1): S45–7.
19. Шагдурова Б.В., Кудрявцева Л.М., Тенцова И.А. и др. Острый инфаркт миокарда у больного с тяжелой формой гемофилии А и терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2003; 5(4): 405–9.
20. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood.* 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.
21. Koparkar S., Barlera S., Nissen F., et al. Evaluation of the safety of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A: an updated summary of thrombotic events and thrombotic microangiopathies, European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Annual Meeting (7–10 February 2023) Manchester, UK. 2023.
22. Young G., Lenting P.J., Croteau S.E., Nolan B., et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7(4): 100179. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100179.
23. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J., et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022; 6(11): 3422–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006403.
24. Mahlangu J.N. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. *Front Med.* 2021; 5(8): 670526. DOI: 10.3389/fmed.2021.670526.
25. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven®, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. *Ann Hematol.* 2023; 30: 33–45. DOI: 10.1007/s00277-023-05287-2.
26. <https://web.euhass.org/>
27. Weyand A.C., Flood V.H. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(6): 1085–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.004.
28. Girolami A., Tasinato V., Sambado L, et al. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26(1): 54–8. DOI: 10.1097/MBC.000000000000179.
29. Sanders Y.V., Eikenboom J., de Wee E.M., et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(5): 845–54. DOI: 10.1111/jth.12194.
30. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С., и др. Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. *Терапевтический архив.* 2005; 12: 33–9.
31. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
32. Marty S., Barro C., Chatelain B., et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia.* 2008; 14(3): 564–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01647.x.
33. Mariani G., Napolitano M., Dolce A., et al. Adverse events in treatment of inherited factor VII deficiency: final analysis of the STER. *ASH Annual Meeting Abstracts 2012;* 120.
34. Girolami A., Ruzzon E., Tezza F., et al. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. *Haemophilia.* 2006; 12(4): 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01299.x.
35. Salomon O., Steinberg D.M., Koren-Morag N., et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood.* 2008; 111(8): 4113–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-120139.
- Risk Orthopedic Surgeries. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 161–5. DOI: 10.1177/1076029614543139.
18. Krekeler S., Alesci S., Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. *Hamostaseologie.* 2012; 32 (Suppl 1): S45–7.
19. Шагдурова Б.В., Кудрявцева Л.М., Тенцова И.А., et al. Acute myocardial infarction in a patient with severe hemophilia A and terminal stage of chronic renal failure. *Nephrologiya I Dialys.* 2003; 5(4): 405–9. (In Russian).
20. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood.* 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.
21. Koparkar S., Barlera S., Nissen F., et al. Evaluation of the safety of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A: an updated summary of thrombotic events and thrombotic microangiopathies, European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Annual Meeting (7–10 February 2023). Manchester, UK. 2023.
22. Young G., Lenting P.J., Croteau S.E., Nolan B., et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7(4): 100179. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100179.
23. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J., et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022; 6(11): 3422–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006403.
24. Mahlangu J.N. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. *Front Med.* 2021; 5(8): 670526. DOI: 10.3389/fmed.2021.670526.
25. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven® in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. *Ann Hematol.* 2023; 30: 33–45. DOI: 10.1007/s00277-023-05287-2.
26. <https://web.euhass.org/>
27. Weyand A.C., Flood V.H. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(6): 1085–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.004.
28. Girolami A., Tasinato V., Sambado L, et al. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26(1): 54–8. DOI: 10.1097/MBC.000000000000179.
29. Sanders Y.V., Eikenboom J., de Wee E.M., et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(5): 845–54. DOI: 10.1111/jth.12194.
30. Galstyan G.M., Vasilev S.A., Galuzyak V.S., et al. Thromboembolism of the pulmonary artery in Willebrand's disease. *Terapevicheskiy archiv.* 2005; 12: 33–9. (In Russian).
31. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
32. Marty S., Barro C., Chatelain B., et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia.* 2008; 14(3): 564–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01647.x.
33. Mariani G., Napolitano M., Dolce A., et al. Adverse events in treatment of inherited factor VII deficiency: final analysis of the STER. *ASH Annual Meeting Abstracts 2012;* 120.
34. Girolami A., Ruzzon E., Tezza F., et al. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. *Haemophilia.* 2006; 12(4): 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01299.x.
35. Salomon O., Steinberg D.M., Koren-Morag N., et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood.* 2008; 111(8): 4113–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-120139.

36. Salomon O., Steinberg D.M., Zucker M., et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 269–73. DOI: 10.1160/TH10-05-0307.
37. Lak M., Keihani M., Elahi F., Peyvandi F., et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol.* 1999; 107(1): 204–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01681.x.
38. Simsek I., de Mazancourt P., Horellou M.H., et al. Afibrinogenemia resulting from homozygous nonsense mutation in A alpha chain gene associated with multiple thrombotic episodes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(3): 247–53. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f564fd.
39. de Moerloose P., Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(4): 356–66. DOI: 10.1055/s-0029-1225758.
40. Haverkate F., Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995; 73(1): 151–61.
41. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(11): 1387–90.
42. Shen Y.M., Trang V., Sarode R., et al. Fibrinogen Dusart presenting as recurrent thromboses in the hepatic portal system. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(4): 392–4. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000045.
43. Casini A., Neerman-Arbez M., Ariëns R.A., et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 909–19. DOI: 10.1111/jth.12916.
44. Sugo T., Endo H., Matsuda M., et al. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(8): 1738–46. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02043.x.
45. Casini A., Blondon M., Lebreton A., et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015; 125(3): 553–61. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582866.

Информация об авторах

Флоринский Дмитрий Борисович*, кандидат медицинских наук, гематолог консультативного отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mitia94@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.02.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Information about the authors

Dmitriy B. Florinskiy*, Cand. Sci. (Med.), hematologist of Outpatient Consultative Unit, Daily hospital department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: mitia94@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

Pavel A. Zharkov, Dr. Sci. (Med.), hematologist of Outpatient Consultative Unit, Head of Laboratory of Hemostasis Pathology, Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

* Corresponding author

Received: 06 Feb 2024

Accepted: 01 Jun 2024

РАДИОСИНОВЭКТОМИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКИХ АРТРОПАТИЯХ. АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВ

Крылов В.В.^{1*}, Железнов А.А.¹, Зоренко В.Ю.², Ким А.Ю.²

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Характерными симптомами гемофилии являются кровоизлияния в суставы (гемартрозы).

Цель: оценить возможности применения радиосинонвэктомии для лечения гемофилических артропатий.

Основные сведения. Радиосинонвэктомия — метод, позволяющий достичь стойкого эффекта при хроническом синовите и гемофилической артропатии. Он заключается во внутрисуставном введении радиофармацевтических лекарственных препаратов в виде коллоидных растворов, макроагрегатов или микросфер, содержащих радиоактивные изотопы, которые быстро фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, после такого захвата синовиальная оболочка подвергается интенсивному «внутреннему» облучению, результатом которого становится поверхностный фиброз синовиальной ткани и стойкое подавление суставного воспаления.

Ключевые слова: гемофилия, гемофилическая артропатия, радиосинонвэктомия, радиофармпрепараты, Re-188, Re-186, P-32, Y-90

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Крылов В.В., Железнов А.А., Зоренко В.Ю., Ким А.Ю. Радиосинонвэктомия при гемофилических артропатиях. Анализ возможностей и перспектив. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):226–235. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-226-235>

RADIOSYNOVECTOMY FOR HEMOPHILIC ARTHROPATHIES. ANALYSIS OF OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Krylov V.V.^{1*}, Zheleznov A.A.¹, Zorenko V.Yu.², Kim A.Yu.²

¹ Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 249036, Obninsk, Russian Federation

² National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. A characteristic symptom of hemophilia is joint hemorrhage (hemarthroses).

Aim: to evaluate the possibilities of radiosynovectomy in hemophilic arthropathies.

Main findings. Radiosynovectomy (RSE) or radiosynoviorthesis (RSO) is a technique that achieves a long-lasting effect in chronic synovitis and hemophilic arthropathy. It consists of intra-articular injection of radiopharmaceuticals (RFLP) in the form of colloidal solutions, macroaggregates or microspheres containing radioactive isotopes, which are rapidly phagocytized by the covering cells of the synovial membrane. After such capture, the synovial sheath is subjected to intensive “internal” irradiation, which results in superficial fibrosis of synovial tissue and persistent suppression of joint inflammation.

Keywords: hemophilia, hemophilic arthropathy, radiosynovectomy, radiopharmaceuticals, Re-188, Re-186, P-32, Y-90

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Krylov V.V., Zheleznov A.A., Zorenko V.Yu., Kim A.Yu. Radiosynovectomy for hemophilic arthropathies. Analysis of opportunities and prospects. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):226–235 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-226-235>

Введение

Гемофилия является редким врожденным нарушением системы свертывания крови, которое характеризуется недостаточностью фактора свертывания крови (F) VIII при гемофилии А или FIX при гемофилии В. Заболевание передается по принципу рецессивного наследования, связанного с X-хромосомой, но также возможны случаи спорадических мутаций без наследственного анамнеза. Примерно у 70% больных имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30–35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания [1, 2].

Гемофилия в основном реализуется у мужчин, так как обычно наследуется через пораженную материнскую X-хромосому. У женщин гемофилия является редким явлением, и в таких случаях должны пострадать одновременно обе X-хромосомы. Женщина с од-

ной пораженной X-хромосомой является носителем гемофилии. Основным симптомом гемофилии является геморрагический синдром различного характера: экхимозы и гематомы в раннем детстве, характер которых не соответствует тяжести полученной травмы, возникновение спонтанных кровотечений, особенно гемартрозов и гематом, продолжительные кровотечения после травматических повреждений или хирургических вмешательств. Проявления геморрагического синдрома имеют различную выраженность и локализацию [1, 2].

1. Гемартрозы: чаще в крупных — шарнирных (в коленных — 44%, локтевых — 25%, голеностопных — 15%) суставах, реже — в многоосевых суставах (тазобедренных, плечевых, лучезапястных) 70–80%.

2. Межмышечные гематомы: 10–20%.

3. Гематурия, кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, забрюшинные гематомы: 5–10%.

4. Кровоизлияния в центральную нервную систему: до 5% [1].

Лечение больных гемофилией включает в себя заместительную терапию концентратами FVIII или FIX или применение новых препаратов с иными механизмами действия (нефакторную терапию). При поражении опорно-двигательного аппарата возможно применение локальной инъекционной терапии или хирургических методов лечения [2].

Как правило, острые кровоизлияния в суставы возникают в результате повреждений. При отсутствии заместительной терапии они могут возникать и без видимой травмы. Единичные эпизоды небольших кровоизлияний в суставы относительно безвредны для больного. Кровь реабсорбируется, отек спадает, восстанавливается нормальная подвижность и функция сустава. Рентгенологические изменения после однократного кровоизлияния практически не отмечаются. Если же кровоизлияния повторяются, то могут поражаться различные структуры сустава [3, 4].

При отсутствии адекватной заместительной терапии может развиваться необратимое поражение сустава — гемофилическая артропатия. Артропатия развивается постепенно, поражая суставную капсулу, хрящ, а также прилегающие к суставу кости и мягкие ткани. После неоднократных кровоизлияний суставная капсула становится утолщенной и меняет свою структуру и цвет под действием гемосидерина. В результате прогрессирующего воспаления в суставной капсуле появляются участки разрастания ворсин, которые активно васкуляризируются, и кровоточивость тканей становится неконтролируемой. Очаги хронического воспаления создают основу для новых эпизодов кровотечений, что придает заболеванию рецидивирующий характер [3–5]. Когда порочный круг «гемартроз — синовит — гемартроз» становится замкнутым, гемостатическое лечение препаратами фактора свертывания крови становится недостаточным. Появляется необходимость в проведении активной локальной терапии. Синовэктомия (СЭ) в таких случаях является процедурой выбора. Существуют несколько вариантов проведения СЭ:

- Химическая СЭ с использованием рифампицина. Данный препарат вызывает химический ожог синовиальной оболочки, что приводит к ее деваскуляризации и склерозированию. Проблемами данного метода являются выраженная болезненность при выполнении, необходимость проведения нескольких пункций (4–6 введений с интервалом в 1 неделю) и опасность некроза тканей при попадании в периартикулярную область, что требует значительного опыта от специалиста, проводящего процедуру [6, 7];

- Оперативный метод. Ограничением является послеоперационный период, требующий длительной усиленной гемостатической терапии, а также травматизация периартикулярных тканей [6];

- Радиосиновэктомия (РСЭ) — это метод лечения воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся активными синовитами, основанный на введении в полость сустава радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), содержащих радионуклиды, испускающие бета-частицы, в виде коллоидных растворов, макроагрегатов или микросфер [6, 8].

Преимущества РСЭ перед хирургическим методом и применением других препаратов обусловлены минимальным требованием к введению дефицитного фактора свертывания крови, возможностью выполнения в амбулаторных условиях, а также возможностью одновременного лечения нескольких суставов и низким риске кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии [9–11]. Для РСЭ применяются различные РФЛП, имеющие в своей основе бета-излучающие радионуклиды с различными ядерно-физическими характеристиками (табл. 1). Для введения в крупные суставы (коленные, голеностопные) применяют препараты на основе ^{90}Y , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re . В средние суставы (плечевые, локтевые, лучезапястные) вводят препараты на основе ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{165}Dy . В мелкие суставы (пястнофаланговые плюснефаланговые, межфаланговые) — препараты на основе ^{169}Er [8, 12].

Цель настоящей работы — оценить возможности применения РСЭ для лечения гемофилических артропатий.

История РСЭ

Идея использовать облучение суставов с терапевтической целью была впервые высказана в 1924 г. [13]. Однако первое исследование по использованию РСЭ для лечения хронического синовита было опубликовано лишь в 1952 г. [14]. В 1963 г. было проведено первое клиническое испытание РФЛП (радиоактивного коллоида ^{198}Au). Метод был использован в Великобритании для лечения синовита коленного сустава при ревматоидном артрите [15]. В 1968 г. F. Delbarge и соавт. [16] впервые использовали термин «синовиортез», обосновывая это тем, что при введении ^{198}Au в полость сустава как такового удаления синовии не происходит, а производится индуцирование фиброза синовиальной оболочки. РСЭ при гемофилических артритах впервые была использована в 1977 г. A. Ahlberg [17]. Метод показал значительное улучшение в 90% случаев, при отсутствии нежелательного влияния на подвижность сустава и рост костей. Отдельное исследование для изучения долгосрочного эффекта метода A. Ahlberg провел вместе с H. Pettersson в Швеции [18]. Целью исследования было изучение влияния инъекции коллоидного раствора ^{198}Au на рентгенологические изменения при гемофилических артропатиях. В исследовании участвовали 27 больных (26 больных гемофилией А и В и 1 больной болезнью Виллебранда). В результате трехлетнего наблюдения был сделан вы-

Таблица 1. Характеристика РФЛП, применяемых для РСЭ
Table 1. Characteristics of radiopharmaceuticals for Radiosynovectomy

Радионуклиды и радиофармпрепараты на их основе Radionuclides and radiopharmaceuticals based on them	T _{1/2} сут day	Максимальная энергия β-излучения β-radiation maximum energy keV	Средняя энергия β-излучения β-radiation Medium energy keV	Энергия γ-излучения γ-radiation energy keV	Максимальный пробег β-частиц, мм Maximum mileage of β-particles, mm
¹⁹⁸ Au-коллоид ¹⁹⁸ Au-colloid	2,7	960	365	412	4,0 (средн. — 1,2)
³² P-коллоид (фосфат хрома) ³² P-colloid (chromium phosphate)	14,3	1700	695	-	8,0 (средн. — 3,3)
⁹⁰ Y-коллоид (цитрат, силикат, гидроксид железа, оксалат кальция) ⁹⁰ Y-colloid (citrate, silicate, iron hydroxide, calcium oxalate)	2,7	2270	890	-	11 (средн. — 3,6)
¹⁸⁶ Re-коллоид (сульфид) ¹⁸⁶ Re is a colloid (sulfide)	3,7	1076 (71%) 939 (21,5%)	349	137 (9,4%)	4,2 (средн. — 0,45)
¹⁶⁹ Er-коллоид (цитрат) ¹⁶⁹ Er-colloid (citrate)	9,4	340	136	-	(средн. — 0,45)
¹⁸⁸ Re-коллоид (сульфид) ¹⁸⁸ Re-микросферы ¹⁸⁸ Re-colloid (sulfide) ¹⁸⁸ Re-microspheres	0,71	2120	780	155 (15%)	10 (средн. — 3,5)
¹⁵³ Sm-коллоид (гидроксиапатит) ¹⁵³ Sm-colloid (hydroxyapatite)	1,95	640 (30%) 710 (50%) 820 (20%)	233	103 (28%)	3,1 (средн. — 0,7)
¹⁶⁶ Ho-FHMA (макроагрегат гидроокиси железа) ¹⁶⁶ Ho-ИНПП гидроксиапатит ¹⁶⁶ Ho-FHMA (iron hydroxide macroaggregate) ¹⁶⁶ Ho-ИНПП hydroxyapatite	1.1	1880	752	81 (5,4%)	8,4 (среднее — 3,3) (mean 3.3)
¹⁶⁵ Dy-макроагрегаты и микросферы гидроксида железа ¹⁶⁵ Dy-macroaggregates and microspheres of iron hydroxide	0,1	1280	510	95	6,0 (среднее 1,3) (mean 1.3)

вод о том, что лечение уменьшало частоту кровотечений и останавливало прогрессию артропатии, если оно применялось на ранней стадии, когда поражение сустава было еще обратимо. В случае начала лечения на более поздней стадии прогрессия артропатии не зависела от частоты кровотечений. В результате наблюдения авторы [18] не выявили негативного воздействия ¹⁹⁸Au на сустав или на зону роста кости.

Опыт использования радиофармпрепарата на основе ³²P

Согласно исследованиям, проведенным в Аргентине, США, Иране и других странах, препараты с ³²P оказывали как обезболивающий эффект, так и уменьшали частоту кровотечений [19–21]. Одна процедура РСЭ у больных гемофилией обеспечивала облегчение симптомов более чем на 3 месяца после введения препаратов на основе ³²P. Метод обладает высоким потенциалом в качестве альтернативы доступным в настоящее

время методам лечения. Данная процедура безопасна, экономична и может быть особенно рекомендована к широкому применению в странах, где затруднена доступность концентратов FVIII и FIX [19]. В исследовании участвовало 36 больных мужского пола с гемофилией в возрасте от 4 до 28 лет. Из них 26 больным была проведена РСЭ коленного сустава с коллоидом ³²P, а 10 больным — с антибиотиком рифампицином. РСЭ с применением ³²P обладала преимуществом, т.к. процедура была однократной, она не вызывала ни местных, ни системных осложнений. Лечение рифампицином и глюкокортикостероидами потребовало частых внутрисуставных инъекций. Данные сцинтиграфии в динамике через 3 месяца доказали преимущество РСЭ. При последующей оценке установлено увеличение подвижности суставов и уменьшение объема воспаления после РСЭ с ³²P.

В другое исследование [20] был включен 81 больной в возрасте от 4 до 58 лет (средний возраст — 23,8 года),

было выполнено 125 процедур РСЭ (50 коленных суставов, 55 локтевых, 14 голеностопных, 6 плечевых). У всех был хронический синовит с рецидивирующим гемартрозом. Больным была назначена процедура РСЭ, поскольку у них были спонтанные кровотечения, приводившие к хроническому синовиту с рецидивирующим гемартрозом. Всем больным перед лечением вводили концентраты FVIII или FIX. Наблюдение за больными осуществляли в течение нескольких лет, и оно включало в себя анализ частоты повторных гемартрозов, оценку качества жизни, сцинтиграфическую визуализацию суставов. Были также оценены общие затраты на лечение. Из 125 процедур 67 (54%) привели к полному прекращению кровотечения в пролеченных суставах. При этом 60 (73%) больных сообщили об улучшении подвижности. Снижение частоты кровотечений более чем на 75% в группе больных 18 лет и моложе было отмечено у 79% больных (37 из 47), а у больных старше 40 лет аналогичное снижение было отмечено в 56% случаев (37 из 51).

Признаков значительной утечки радиоколлоида из пролеченных суставов не наблюдалось. Фармакоэкономический анализ показал, что РСЭ с ^{32}P стоит менее 5% от стоимости хирургической СЭ. Она является клинически эффективной, безопасной и экономически обоснованной амбулаторной процедурой при лечении больных с хроническим гемартрозом и синовитом.

В еще одной работе приведены данные об отдаленных результатах РСЭ с применением ^{32}P (фосфат хрома) [21]. Целью этого исследования было продолжение наблюдения за когортой больных, получивших РСЭ, которым была выполнена оценка эффективности за период 31-месячного наблюдения. Средний срок наблюдения за 44 больными (52 процедуры) в этом исследовании составил 15 лет (14,6–15,5 года). Средний возраст на момент переоценки составлял 31 год (диапазон от 18 до 43 лет). Частота гемартрозов в отдаленном периоде статистически значимо не отличалась от наблюдения на этапе 31 мес. (0,8 против 0,4 эпизода в неделю, $p = 0,3$). Не произошло существенных изменений в клинической тяжести гемофилической артропатии ($p = 0,5$). Эффект РСЭ для контроля кровотечения в целевом суставе сохраняется в течении длительного времени. При этом рентгенологические изменения, характерные для остеоартроза, также сохранялись. Однако более раннее выполнение РСЭ позволило отсрочить необходимость в эндопротезировании. В отдаленном периоде случаев развития опухолей, индуцированных РСЭ, отмечено не было.

Опыт использования радиофармпрепаратов на основе ^{90}Y и ^{186}Re

В исследовании E.C. Rodriguez-Merchan, H. De La Corte-Rodriguez было проведено сравнение процедуры РСЭ с изотопами ^{90}Y и ^{186}Re у больных гемофилией

с хроническим синовитом. РСЭ были выполнены в 70 суставах (44 локтевых сустава, 26 голеностопных суставов) [22]. В 21 случае использовали ^{90}Y , а в 49 случаях применяли ^{186}Re . В результате процедуры отмечалось снижение количества эпизодов гемартроза (на 67,8%) и уменьшение толщины синовиальной оболочки (на 43,8%). Авторы не обнаружили существенных статистических различий между результатами РСЭ с ^{90}Y и ^{186}Re в отношении количества гемартрозов и динамики толщины синовиальной оболочки в течение 6 месяцев.

В другом исследовании была проведена оценка эффективности РСЭ препаратами на основе ^{90}Y и ^{186}Re у больных с гемофилическими артропатиями и синовитами [9]. РСЭ была выполнена в 32 суставах у 20 больных с гемофилическим синовитом с использованием ^{90}Y (для коленных суставов) и ^{186}Re (для локтевых, плечевых и голеностопных). Показанием к РСЭ было постоянное наличие внутрисуставных кровоизлияний (три или более кровоизлияния в один и тот же сустав в течение последних 6 месяцев). Оценка эффективности терапии проводили клинически по частоте кровотечений в суставы, а также с использованием диапазона измерений движений с интервалом в 6 месяцев в среднем в течение 1 года (диапазон 9–15 месяцев). Значительное уменьшение (на 80–100%) эпизодов кровотечения наблюдалось в 24 из 32 (75%) суставов, умеренное уменьшение на 51–79% — в 1 суставе (3%) и умеренное уменьшение на 30–50% — в 3 суставах (9%). Частота внутрисуставных кровотечений после лечения не изменилась только в 4 суставах (12,5%). Количество гемартрозов значительно уменьшилось после терапии ($p < 0,05$). Средняя частота кровотечений из суставов составила $1,7 \pm 0,9$ и $0,3 \pm 0,7$ раза в месяц до и после терапии соответственно. Количество суставов, состояние которых заметно улучшилось после терапии, составило: 86% в голеностопных суставах, 73% — в локтевых и 58% в коленных суставах. Не выявлено существенной разницы между степенью ограничения подвижности суставов, измеренной до и после терапии ($p > 0,05$).

Корреляция между терапевтическим результатом (уменьшение частоты гемартрозов) и разницей показателей до и после терапевтической сцинтиграфии с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ была достоверной ($r = 0,594$; $p < 0,05$), в то время как корреляция между терапевтическим результатом и рентгенологическими показателями по шкале Арнольда — Хилгартнера была недостоверной ($r = 0,095$; $p > 0,05$), как и корреляция между терапевтическим результатом и предтерапевтической сцинтиграфией с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($r = -0,089$; $p = 0,05$). В исследовании было показано, что суставы с более тонкой синовиальной оболочкой могут лучше поддаваться РСЭ, поскольку у таких больных частота удаления синовиальной оболочки будет выше, чем у больных с утолщенной синовиальной оболочкой.

В случаях, когда имеется выраженная гипертрофия, может потребоваться выполнение нескольких последовательных процедур.

Пятнадцатилетний опыт использования ^{90}Y в Индии был обобщен Христианским медицинским колледжем Веллор [23]. В ретроспективный анализ был включен анализ процедуры РСЭ на 155 суставах у 115 больных. Распределение по возрасту было следующим: 74 больных были моложе 20 лет, 38 — в возрастной группе 20–40 лет и 3 больных старше 40 лет. Было обнаружено, что в течение 6-месячного периода наблюдения из 155 суставов у 61 (39,3%) был полный ответ, у 87 (56,5%) — частичный ответ и у 7 (5%) не было ответа. Авторы отметили, что в некоторых случаях терапевтическая эффективность сохранялась до 10 лет и более, а качество жизни больных значительно улучшилось.

Опыт использования радиофармпрепаратов на основе ^{188}Re

В связи с тем что источником ^{188}Re является вольфрам (^{188}W), который производится всего несколькими странами, включая Российскую Федерацию, этот изотоп менее распространен, чем ^{90}Y , ^{32}P и другие радионуклиды. Особенный интерес представляет возможность его получения генераторным способом, на базе медицинского учреждения. Опыт использования представлен несколькими странами, включая Иран и Китай [10, 24].

В исследовании иранских авторов участвовали 20 больных — мужчин с диагнозами гемофилия А и В [24]. Средний возраст составлял $22,9 \pm 13,9$ года (от 8 до 55 лет). Введение было проведено в 8 голеностопных, 9 коленных, 1 плечевой и 2 локтевых суставах. Эффективность оценивали по таким показателям, как визуальная аналоговая шкала оценки боли (VAS), оценка функциональной независимости при гемофилии (FISH), рентгенографическая шкала по Петтерссону, также измеряли толщину синовиальной оболочки с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) по шкале Denvera. В результате исследования было отмечено уменьшение количества эпизодов кровотечений, показателей боли по VAS и толщины синовиальной оболочки. Выраженный клинический эффект и минимальный риск делают этот метод хорошим вариантом лечения для больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами, особенно когда гипертрофия синовиальной оболочки еще не является массивной.

В другом исследовании [10] участвовали 29 больных, у которых были гемартрозы и боли в коленных суставах. Частота кровотечений составляла не менее двух эпизодов в месяц, а заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови и физиоте-

рапия были неэффективны. В это исследование также были включены больные с ингибиторами фактора свертывания крови. Были определены три группы активности в соответствии с толщиной синовиальной оболочки (555 МБк — менее 4 мм, 687 МБк — от 4 до 5 мм и 917 МБк — свыше 5 мм). Визуализацию распределения ^{188}Re проводили с помощью гамма-камеры с низкоэнергетическим коллиматором, распределение ^{188}Re было сконцентрировано в суставе, а активность в крови была незначительной. Признаков радиоактивного распространения в мочевом пузыре, костном мозге, печени, селезенке и местных лимфатических узлах не обнаружено. В результате анализа было выявлено уменьшение синовиальной оболочки и количества пролиферирующих ворсинок у 22 из 29 больных. При сравнении результатов не было обнаружено существенной разницы между тремя группами больных. Частоту гемартрозов оценивали путем сравнения среднего количества кровотечений в суставах в месяц до и после лучевой СЭ. Регистрацию случаев гемартрозов выполняли на 3, 12 и 18 месяцах. Полное отсутствие гемартрозов (100%) было оценено как отличное. Уменьшение частоты гемартрозов от 75 до 99% было оценено как хорошее, от 50 до 74% — как приемлемое и ниже 50% — как плохое. Отличные результаты были получены в 74,2% случаев на шестом месяце наблюдения. Со временем это число уменьшилось, составив 67,4% к 18-му месяцу. Хорошие результаты были обнаружены в 13,2% случаев на шестой месяц и в 10,2% случаев на 18-й месяц. Плохие и приемлемые результаты были обнаружены в 12,6 и 22,4% случаев через полгода и к 18-м месяцам соответственно. Исходя из результатов этого предварительного клинического исследования, исследователи пришли к выводу, что ^{188}Re -сульфид эффективен при гемофильном синовите, уменьшая его симптомы и частоту кровотечений. По сравнению с хирургической СЭ РСЭ является экономически эффективной и менее травматичной методикой.

Анализ безопасности процедуры РСЭ

С началом применения РСЭ возник вопрос о безопасности этого метода лечения. Безопасность РСЭ была оценена в исследовании, проведенном в Венесуэле [25]. Цитогенетический анализ хромосомных структурных изменений (ХСИ) был проведен у 79 больных гемофилией получавших РСЭ с ^{198}Au , ^{186}Re и ^{90}Y . Больных обследовали через 1, 2, 5 и 6 лет после РСЭ при помощи методов хромосомного бэндинга и флуоресцентной гибридизации. Исследование включало 79 больных гемофилией, получавших РСЭ, 31 больного гемофилией без лечения и 110 человек без гемофилии, сопоставимых по возрасту и полу, в качестве контрольной группы. У 14 больных, получавших ^{198}Au , были обнаружены 1,69% предраковых и 17,23%

неспецифических ХСИ, 1,69% предраковых изменений исчезли после второго исследования, проведенного через 4 года, но 1,7% неспецифических изменений сохранилось в течение 2 лет. У 31 больного, получавшего ^{186}Re , были выявлены 1,25% неспецифических изменений через 6 мес., которые исчезли через 1 год. У 39 больных, получавших ^{90}Y , были выявлены 0,89% неспецифических изменений через 6 месяцев, которые также исчезли через 1 год. У группы контроля, не подвергавшейся облучению, были обнаружены 0,79% неспецифических изменений. Авторы заключили, что независимо от используемого радиоактивного изотопа ХСИ исчезают со временем, не достигая опасной частоты 2%. Кроме того, радиоколлоид не проникал даже в растущий слой поверхностного хряща, что делает этот метод безопасным для использования.

Показания к проведению РСЭ

Показаниями к проведению РСЭ являются: хронический синовит у больных гемофилией, вызывающий рецидивирующие гемартрозы, не поддающиеся профилактической гемостатической терапии [8, 10]. Показания устанавливают на основе клинических данных, ультразвукового, сцинтиграфического и/или магнитно-резонансного методов исследования. При наличии показаний процедура инъекции может проводиться в стационарных или амбулаторных условиях. Лечение назначается консилиумом специалистов в составе гематолога, радиолога, ортопеда [3, 8, 10, 26].

Противопоказания к РСЭ

Абсолютными противопоказаниями являются: беременность, кормление грудью, местная инфекция кожи в месте инъекции, инфекционный артрит, острый гемартроз, разрыв кисты Бейкера или кисты с клапанным механизмом и дефект вращательной манжеты плеча [19]. Относительные противопоказания включают обширную нестабильность сустава с разрушением кости или хряща в пораженном суставе. РФЛП следует применять детям и больным моложе 20 лет только в том случае, если польза от лечения превышает потенциальные риски [8, 26].

Подготовка больного к процедуре

При подготовке к процедуре больные должны получить достаточную информацию о ее проведении до начала терапии, включая важность иммобилизации пораженного сустава в течение 48 часов после инъекции. От больного должно быть получено информированное письменное согласие [19]. Больным следует сообщить, что ответ маловероятен в течение 14 дней после инъекции и может быть отложен до 1 мес. [8]. Больные должны быть проинформированы о потенциальных осложнениях лечения. В слу-

чае необходимости могут использоваться дополнительные методы визуализации:

- сцинтиграфическая оценка состояния мягких тканей и тяжести активного воспаления [8];
- ультразвуковое исследование для оценки структуры и толщины синовиальной оболочки и исключения разрыва кисты Бейкера [8];
- магнитно-резонансная томография пораженного сустава [3, 8, 19, 20].

Выполнение процедуры

Процедуру выполняют в условиях обеспечения достаточного гемостаза. Необходимо учитывать, какую профилактическую терапию получает больной. Инъекция концентрата FVIII или FIX должна быть выполнена за 2 ч до внутрисуставной инъекции, чтобы достичь >50% от нормальной активности фактора в плазме крови. В случае ингибиторной формы гемофилии доза может быть увеличена. После обработки кожи антисептическим раствором выполняют пункцию с помощью иглы, подходящей для пункции конкретного сустава, по ходу продвижения иглы вводят местный анестетик. При необходимости пункцию суставов можно проводить под рентгеновским или ультразвуковым контролем. При наличии в суставе воспалительного выпота и/или геморрагической жидкости ее эвакуируют. Для профилактики лучевого синовита перед введением РФЛП рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикостероида (дипроспан, кеналог, гидрокортизон и др.). Вводят РФЛП с необходимой активностью. После внутрисуставного введения РФЛП выполняют иммобилизацию сустава на 2–3 суток. После процедуры проводят сцинтиграфическое исследование сустава для проверки качества инъекции и распределения препарата [8, 26].

Осложнения и побочные эффекты

Осложнения при РСЭ встречаются редко. Они могут быть связаны, в основном, с дефектами при введении РФЛП и его экстраартикулярном распространении. В редких случаях у больных могут отмечаться экхимоз, припухлость, болезненность, которые самостоятельно проходят в течение нескольких дней [8, 26].

Таким образом, РСЭ эффективна при гемофилической артропатии. Этот метод способствует уменьшению частоты гемартрозов и выраженности болевого синдрома, а также улучшению качества жизни больного. На более ранних стадиях заболевания РСЭ препятствует образованию стойкой гемофилической артропатии, что позволяет сохранить сустав, предохраняя больного от преждевременного эндопротезирования. Метод РСЭ имеет преимущества перед введением рифампицина в удобстве применения и эффективности, а перед хирургическим методом — в простоте при-

менения и безопасности. Незначительное количество осложнений, простота выполнения, низкая лучевая нагрузка на больного позволяют широко использовать этот метод в медицинской практике. Также стоит отметить ее экономическую эффективность по сравнению

с хирургическими методами лечения и возможность одновременного введения РФЛП в несколько пораженных суставов. Приведенный обзор является предпосылкой для внедрения и накопления опыта применения РСЭ в Российской Федерации.

Литература

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Зозуля Н.И., Андреева Т.А., Галстян Г.М. и др. Клинические рекомендации. Гемофилия (нарушение гемостаза, наследственный дефицит факторов FVIII и FIX) — 2023–2025 (04.05.2023) — Утверждены Минздравом РФ.
3. Солодовникова И.С. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике гемофилической артропатии: дисс ... канд. мед. наук. Томск. 2020. 154 с.
4. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. Современные представления о патогенезе гемофилической артропатии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14(3): 5–12. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12.
5. Bhat V., Olmer M., Joshi S., et al. Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol.* 2015; 90(11): 1027–35. DOI:10.1002/ajh.24133.
6. Van Vulpen L.F.D. Thomas S., Keny S.A., Mohanty S.S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27(Suppl 3): 96–102. DOI: 10.1111/hae.14025.
7. Шпилевский И.Э., Волкова Л.И., Малюк Б.В. Профилактика и лечение гемофилической артропатии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019; 17(5): 506–11. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-506-511.
8. Kampen W.U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., et al. The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; 49(2): 681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
9. Türkmen C., Zülflkar B., Taşer O., Tokmak H., et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 363–70. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.363.
10. Li P., Yu J., Chen G., et al. Applied radioactivity in radiation synovectomy with [188Re] rhenium sulfide suspension. *Nucl Med Commun.* 2006; 27(8): 603–9. DOI: 10.1097/00006231-200608000-00002.
11. Rodriguez-Merchan, E.C. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev.* 2019; 35: 1–6. DOI: 10.1016/j.blre.2019.01.002.
12. Зверев А.В., Крылов В.В., Ханов А.Г., Кочетова Т.Ю. Радиосиноэктомия — метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2017; 1: 36–41.
13. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenge. *Strahlentherapie.* 1924; 27: 188–96.
14. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Zeitschrift Inn Medn Ire Grenzgebiete.* 1952; 33(9): 351–63.
15. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters EG. Evaluation of intra-articular colloidal gold AU 198 in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis.* 1963; 22(6):435–9. DOI: 10.1136/ard.22.6.435.
16. Delbarre F. La synoviorthèse (définition, buts et moyens). *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1968; 35(1): 1–5.
17. Ahlberg A. Synoviorthèse avec l'or radioactif dans l'hémophilie. *Rev Rhum Mala Osteoartic.* 1977; 44(1): 41–4.

References

1. Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russian).
2. Zozulya N.I., Andreeva T.A. Galstyan G.M., et al. Clinical recommendations — Hemophilia (hemostasis disorder, hereditary deficiency of factors FVIII and FIX) — 2023–2025 (05.04.2023). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian).
3. Solodovnikova I.S. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of hemophilic arthropathy. Thesis of Cand. Sci. (Med.). Tomsk. 2020: 154 (In Russian).
4. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Karpov E.E. Modern concepts of the pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2015; 14(3): 5–12 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12.
5. Bhat V., Olmer M., Joshi S., et al. Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol.* 2015; 90 (11): 1027–35. DOI: 10.1002/ajh.24133.
6. Van Vulpen L.F.D. Thomas S., Keny S.A., Mohanty S.S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27 (Suppl 3): 96–102. DOI: 10.1111/hae.14025.
7. Shpilevskiy I, Volkova L, Maluk B. The prevention and treatment of haemophilic arthropathy. *Zurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta.* 2019; 17(5): 506–11 (In Russian). DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-506-511.
8. Kampen W.U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., et al. The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; 49(2): 681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
9. Türkmen C., Zülflkar B., Taşer O., Tokmak H., et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 363–70. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.363.
10. Li P., Yu J., Chen G., et al. Applied radioactivity in radiation synovectomy with [188Re] rhenium sulfide suspension. *Nucl Med Commun.* 2006; 27(8): 603–9. DOI: 10.1097/00006231-200608000-00002.
11. Rodriguez-Merchan E.C. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev.* 2019; 35: 1–6. DOI: 10.1016/j.blre.2019.01.002.
12. Zverev A.V., Krylov V.V., Khanov A.G., Kochetova T.Y. Radiosynovectomy is a method of treating inflammatory joint diseases using isotopes. *Rossiyskiy meditsinskiy zurnal.* 2017; 1: 36–41 (In Russian).
13. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenge. *Strahlentherapie.* 1924; 27: 188–96.
14. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Zeitschrift Inn Medn Ire Grenzgebiete.* 1952; 33(9): 351–63.
15. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters EG. Evaluation of intra-articular colloidal gold AU 198 in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis.* 1963; 22(6): 435–9. DOI: 10.1136/ard.22.6.435.
16. Delbarre F. La synoviorthèse (définition, buts et moyens). *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1968; 35(1): 1–5.
17. Ahlberg A. Synoviorthèse avec l'or radioactif dans l'hémophilie. *Rev Rhum Mala Osteoartic.* 1977; 44(1): 41–4.

18. Ahlberg A., Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand.* 1979; 50(5): 513–7. DOI: 10.3109/17453677908989797.
19. Soroa V.E., del Huerto Velázquez Espeche M., Giannone C., et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 344–8. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.344.
20. Siegel H.J., Luck J.V. Jr, Siegel M.E., Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 409–17. DOI: 10.1097/00003086-200111000-00054.
21. Ebrahimpour A., Ebrahimasab M., Kaseb M., et al. Chromic phosphate-32 colloid radiosynovectomy for the treatment of haemophilic synovitis: A long-term follow-up study. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 136–41. DOI: 10.1111/hae.13879.
22. Rodriguez-Merchan E.C., De La Corte-Rodriguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res.* 2016; 140: 41–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.007.
23. Sunny S.S., Hephzibah J., Shanthly N., et al. Yttrium-90 Synovectomy in Hemophilic Arthropathy: An Institutional Experience for 15 Years. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(2): 143–6. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_141_19.
24. Kachooei A.R., Heidari A., Divband G., et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 142–50. DOI: 10.1111/hae.13880.
25. Fernández-Palazzi F., Viso R., Boadas A., Ruiz-Saez A., Falcon de Vargas A., de Bosch N.B. Radiosynoviorthesis in haemophilia: how safe? *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138 (Suppl 1): 39–42. DOI: 10.2298/sarh10s1039f. PMID: 20229681.
26. Крылов В.В., Лиепе К. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(6): 714–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-714-20.
18. Ahlberg A., Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand.* 1979; 50(5): 513–7. DOI: 10.3109/17453677908989797.
19. Soroa V.E., del Huerto Velázquez Espeche M., Giannone C., et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 344–8. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.344.
20. Siegel H.J., Luck J.V. Jr, Siegel M.E., Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 409–17. DOI: 10.1097/00003086-200111000-00054.
21. Ebrahimpour A., Ebrahimasab M., Kaseb M., et al. Chromic phosphate-32 colloid radiosynovectomy for the treatment of haemophilic synovitis: A long-term follow-up study. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 136–41. DOI: 10.1111/hae.13879.
22. Rodriguez-Merchan E.C., De La Corte-Rodriguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res.* 2016; 140: 41–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.007.
23. Sunny S.S., Hephzibah J., Shanthly N., et al. Yttrium-90 Synovectomy in Hemophilic Arthropathy: An Institutional Experience for 15 Years. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(2): 143–6. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_141_19.
24. Kachooei A.R., Heidari A., Divband G., et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 142–50. DOI: 10.1111/hae.13880.
25. Fernández-Palazzi F., Viso R., Boadas A., Ruiz-Saez A., Falcon de Vargas A., de Bosch N.B. Radiosynoviorthesis in haemophilia: how safe? *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138 (Suppl 1): 39–42. DOI: 10.2298/sarh10s1039f. PMID: 20229681.
26. Krylov V.V., Liepe K. Radiosynoviorthesis in therapy for inflammatory joint disorders. *Nauchno prakticheskaya revmatologiya.* 2013; 51(6): 714–20 (In Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-714-20.

Информация об авторах

Крылов Валерий Васильевич*, доктор медицинских наук, радиолог, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: krylov.mrrc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Железнов Александр Андреевич, ординатор отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», e-mail: aleksander.zheleznov2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7552-4095>

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

Information about the authors

Valery V. Krylov*, Dr. Sci. (Med.), radiologist, head of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, e-mail: krylov.mrrc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Alexander A. Zheleznov, Resident of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, t-mail: aleksander-zheleznov2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7552-4095>

Vladimir Yu. Zorenko, Dr. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist, Head of the Department of traumatology and reconstructive orthopedics for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

Ким Александр Юрьевич, травматолог-ортопед, аспирант отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
e-mail: lex.kim05@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8626-9351>

Alexander Yu. Kim, traumatologist-orthopedist, postgraduate student of traumatology and reconstructive orthopedics for patients with hemophilia of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lex.kim05@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8626-9351>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 21.01.2024

Принята к печати: 01.06.2024

*** Corresponding author**

Received: 21 Jan 2024

Accepted: 01 Jun 2024

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, ПРОТЕКАВШЕГО С ИНИЦИАЛЬНЫМ ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ, ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫМ СИНДРОМОМ И МАССИВНЫМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ У РЕБЕНКА

Горячева С.В.¹, Батманова Н.А.^{1*}, Валиев Т.Т.¹, Матинян Н.В.^{1,2}, Кашанина А.Л.¹, Смирнова Д.С.¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитие геморрагического синдрома в дебюте заболевания у больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) является одной из основных причин неудач терапии и наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукции ремиссии. Риск развития тяжелых геморрагических осложнений возрастает при микрогранулярном варианте ОПЛ, нередко сопровождающемся гиперлейкоцитозом.

Цель: представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения первично диагностированного ОПЛ, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом.

Основные сведения. Приведено клиническое наблюдение диагностики и лечения ОПЛ у больной 13 лет, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом. Представлены данные о переменных проявлениях геморрагического синдрома у больных ОПЛ, его влиянии на результаты выживаемости. Приведены критерии диагностики и подходы в лечении дифференцировочного синдрома на примере клинического наблюдения, когда ранняя клиническая диагностика и своевременное начало специального противоопухолевого лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии позволили достичь клинко-гематологической и молекулярной ремиссии, избежав фатальных последствий массивного внутричерепного кровоизлияния.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, дети, гиперлейкоцитоз, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горячева С.В., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Кашанина А.Л., Смирнова Д.С. Успешное лечение острого промиелоцитарного лейкоза, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, дифференцировочным синдромом и массивным внутричерепным кровоизлиянием у ребенка. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):236–246. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-236-246>

SUCCESSFUL TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH INITIAL HYPERLEUKOCYTOSIS, DIFFERENTIATED SYNDROME AND MASSIVE INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN A CHILD

Goryacheva S.V.¹, Batmanova N.A.^{1*}, Valiev T.T.¹, Matinyan N.V.^{1,2}, Kashanina A.L.¹, Smirnova D.S.¹

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

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

ABSTRACT

Introduction. The development of hemorrhagic syndrome at the onset of the disease in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) is one of the main causes of therapy failures and the most common cause of death in the early stages of remission induction. The risk of severe hemorrhagic complications increases in patients with the microgranular APL variant, often accompanied with hyperleukocytosis.

Aim — to present a clinical case of successful diagnosis and treatment of primary APL with initial hyperleukocytosis in a patient with massive intracranial hemorrhage and differentiated syndrome.

Main findings. A clinical observation of the diagnosis and treatment of APL in a 13-year-old patient with initial hyperleukocytosis, massive intracranial hemorrhage and differentiation syndrome is presented. Data on the variable manifestations of hemorrhagic syndrome in patients with APL and its effect on survival outcomes are also given. Diagnostic criteria and approaches in the treatment of differentiation syndrome are presented on the example of a clinical observation, when early clinical diagnosis and timely initiation of special antitumor treatment in the intensive care unit made it possible to achieve clinical, hematological and molecular remission, avoiding the fatal consequences of massive intracranial hemorrhage.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, children, hyperleukocytosis, diagnosis, treatment

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Goryacheva S.V., Batmanova N.A., Valiev T.T., Matinyan N.V., Kashanina A.L., Smirnova D.S. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with initial hyperleukocytosis, differentiated syndrome and massive intracranial hemorrhage in a child. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):236–246 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-236-246>

Введение

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — это особый вариант острых миелоидных лейкозов с преобладанием аномальных промиелоцитов, относящийся к М3 по международной FAB-классификации [1]. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, ОПЛ определяется как острый миелолейкоз с t(15;17) (q22; q12); (PML-RARα) [2]. Морфологическим субстратом ОПЛ являются лейкоэмические промиелоциты — крупные клетки с яркой специфической зернистостью, обильными палочками Ауэра, нередко располагающимися скоплениями. Помимо классического М3-варианта выделяют также гипо(микро-)гранулярный вариант ОПЛ (М3V-вариант по FAB-классификации), при котором

лейкемические клетки имеют моноцитоподобный вид с бобовидным ядром и скудной пылевидной азурофильной зернистостью [2].

Среди клинических проявлений ОПЛ в дебюте заболевания преобладают симптомы, схожие с дебютом остальных вариантов острых миелоидных лейкозов, такие как астенический и интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы. Отличительной особенностью клинической картины ОПЛ является выраженный геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией тяжелой степени и коагулопатией, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В патогенезе коагулопатии лежит протеолиз факторов свертывания

и фибриногена, который усиливается активацией фибринолиза, опосредованной аннексином-II. Этот белок усиливает продукцию плазмина вместе с тканевым активатором плазминогена. Гиперпродукция аннексина-II обуславливает увеличение частоты внутричерепных и внутримозговых кровоизлияний у больных ОПЛ [3].

Геморрагический синдром является одной из причин неудач терапии больных ОПЛ. На момент инициальной диагностики геморрагический синдром является в 89% случаев ОПЛ и варьирует от петехий, экхимозов и гематом до жизнеугрожающих осложнений: внутричерепных, легочных, маточных и других кровотечений [3]. Фатальные кровоизлияния являются не только наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии [4]. Среди вариабельных проявлений геморрагического синдрома у больных ОПЛ наиболее жизнеугрожающими являются внутричерепные кровоизлияния, риск которых пропорционален степени тяжести тромбоцитопении и количеству лейкоцитов. В мультицентровом исследовании С. У. Chen и соавт. [5] среди 841 больного острым миелоидным лейкозом, включая больных ОПЛ, внутричерепные кровоизлияния были диагностированы у 6,1% больных, среди которых 67% случаев были фатальными.

Среди факторов риска внутричерепных кровоизлияний исследователи [5] выделили тяжелую степень тромбоцитопении (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), женский пол, снижение концентрации фибриногена. В ретроспективном исследовании Kulkarni U. P. и соавт. [6], в которое был включен 451 больной ОПЛ, была проведена оценка влияния кровоизлияний в центральную нервную систему на выживаемость больных. Наличие данного клинического проявления не влияло на развитие рецидива, однако достоверно было ассоциировано с более высокой ранней летальностью. A. Worowska и соавт. [7] описали случай массивного внутричерепного кровоизлияния у больного ОПЛ в возрасте 1 год 9 месяцев, закончившийся летальным исходом. Крайне тяжелое общее состояние больного, обусловленное течением синдрома острого лизиса опухоли и полиорганной недостаточностью, послужили препятствием к раннему началу терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (третииноном).

Сложность диагностики кровоизлияний при ОПЛ в случаях подострого субдурального кровоизлияния с небольшими паренхиматозными очагами на фоне течения неспецифических симптомов интоксикации у больной 15 лет представлены М. Elshazzly и соавт. [8]. Клинические симптомы ОПЛ включали лихорадку, диарею, рвоту, головную боль. По данным общего анализа крови у ребенка выявлена тромбоцитопения до $13 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 55 г/л) при нормаль-

ном количестве лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле присутствовали атипичные промиелоциты. В связи с рецидивирующей головной болью была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, по данным которой выявлена левосторонняя подострая субдуральная гематома, приведшая к смещению срединных структур на 4 мм. По данным цитогенетического исследования костного мозга обнаружена транслокация $t(15;17)(q22;q12)$. Начата терапия третииноном, достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Таким образом, своевременное начало программной терапии с использованием третиинона по жизненным показаниям может обеспечить стабилизацию общего состояния больного и улучшить исход заболевания.

Программная химиотерапия ОПЛ у детей в настоящее время включает третиинон и химиотерапию (антрациклины ± цитарабин). Такая тактика доказала высокую эффективность при умеренной токсичности [1]. Помимо стандартных осложнений химиотерапии, таких как миелотоксический агранулоцитоз, орофарингеальный мукозит, нейтропенический энтероколит и другие инфекционные осложнения, уникальным и грозным осложнением терапии ОПЛ является дифференцировочный синдром. Частота встречаемости составляет 14–16%, смертность при развитии данного осложнения около 2% [9]. Дифференцировочный синдром характеризуется следующими признаками и симптомами: дыхательная недостаточность, лихорадка, прибавка в весе, необъяснимая гипотензия, острая почечная недостаточность, подтвержденная рентгенографически инфильтрация легких или плевроперикардальный выпот. При тяжелом дифференцировочном синдроме выявляют 4 и более клинических признаков/симптомов его, при умеренном — 2–3 [9]. С целью лечения дифференцировочного синдрома назначают дексаметазон в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки до полного исчезновения клинических проявлений с быстрой отменой после разрешения дифференцировочного синдрома в связи с крайне высоким риском инфекционных осложнений, в частности, грибковой этиологии.

Отмена третиинона показана лишь при тяжелом течении дифференцировочного синдрома, например при развитии острой почечной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме, требующем проведения интенсивной терапии в отделении реанимации, а также при рефрактерности к терапии глюкокортикостероидами. Учитывая тяжесть течения и потенциальную летальность при дифференцировочном синдроме, стандартной клинической тактикой является назначение дексаметазона даже при малейшем подозрении на развитие данного осложнения. У больных с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ химиотерапию обычно начинают в течение нескольких часов

после приема первой дозы полностью транс-ретиноевой кислоты. Это позволяет контролировать показатели свертывающей системы крови при одновременном снижении риска развития дифференцировочного синдрома, частота которого особенно высока у этих больных [10].

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения первично диагностированного ОПЛ, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом.

Клиническое наблюдение

Больная С., 13 лет, заболела в феврале 2022 г., когда заметила появление экхимозов на коже нижних конечностей, повышение температуры тела до 38,2 °С. В клиническом анализе крови при обследовании по месту жительства выявлены гиперлейкоцитоз ($140 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$), бластные клетки составляли 99%. По результатам цитологического, иммунологического и цитогенетического исследований костного мозга (выявлена транслокация $t(15;17)(q22;q12)$) был установлен клинический диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз с коэкспрессией CD2, CD19». Для дальнейшего лечения 16.02.2022 г. больная была направлена в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Во время объективного осмотра в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» обращали на себя внимание выраженные вялость, сонливость. Простые команды и инструкции выполняла, но быстро истощалась. Выявлены сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, сниженные конвергенция и аккомодация, ограниченные в крайних отведениях движения глазных яблок (не выводила за среднюю линию). Лицо было симметричное в покое, при мимике — легкая асимметрия носогубных складок, легкая слабость мимической мускулатуры верхней трети лица. Речь была дизартричная, атрофий мышц и контрактур не было, мышечный тонус рук был несколько выше слева, на ногах — тенденция к гипотонии. Мышечная сила ориентировочно была сохранена, в руках — минимально ниже в левой руке. Сухожильные рефлексы были живые на руках, справа больше, чем слева, на ногах — снижены, слева больше, чем справа. Пальце-носовую пробу выполняла с легкой дисметрией с двух сторон. Аппетит был резко снижен. Кожа — бледная, на нижних и верхних конечностях имелись единичные экхимозы разной степени зрелости. Видимые слизистые были бледно-розовые, на слизистой ротовой полости — единичные экхимозы. Отмечалась пастозность верхних и нижних конечностей. Пальпировались мелкие, до 1,5 см в диаметре, лимфатические узлы всех групп, подвиж-

ные, не спаянные друг с другом и с окружающими тканями, пальпаторно безболезненные. При аускультации дыхание было жесткое, ослаблено по всем полям, больше слева, хрипы не выслушивались, частота дыханий — 21–23 в минуту, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия до 90–100 в минуту, АД 115/75 мм рт. ст. Живот — мягкий, пальпации доступен во всех отделах, безболезненный. Печень, селезенка пальпировались по краю реберной дуги. Мочеиспускание — самостоятельное, с тенденцией к задержке диуреза, стул 1 раз в сутки, оформленный. Отмечалась лихорадка до фебрильных цифр, в связи с чем начата эмпирическая антимикробная терапия — пиперациллин/тазобактам 90 мг/кг каждые 6 часов, инфузионная терапия кристаллоидными растворами из расчета 2 л/м², профилактика синдрома лизиса опухоли — аллопуринол 300 мг/м², заместительные трансфузии компонентов крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат).

По данным обследования был подтвержден диагноз ОПЛ: в крови от 16.02.2022 лейкоциты $229 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 92 г/л, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы сегментоядерные 1%, бластные клетки 98%, лимфоциты 1%. Коагулограмма от 16.02.2022: активированные частичное тромбопластиновое время 28,9 сек, фибриноген 1,0 г/л, протромбиновое время 14,2 сек, международное нормализованное отношение 1,33, протромбин по Квику 57,3%. При цитологическом исследовании костного мозга от 17.02.2022 пунктат костного мозга был клеточный, мноморфный, бластные клетки составляли 95%, имелись макро- и мезоформы с умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, характерными лопастными двудольчатыми ядрами, умеренной базофилией цитоплазмы, в большинстве бластных клеток содержалась зернистость, в единичных — палочки Ауэра.

При цитохимическом исследовании костного мозга миелопероксидаза и липиды содержались в большинстве бластных клеток; PAS-реакция в большинстве бластных клеток была в диффузной и диффузно-гранулярной форме; неспецифическая эстераза отмечена в части бластных на (+) и (++) , не подавляется NaF. По морфоцитохимическим данным бластные клетки относились к миелобластам. Картина костного мозга соответствовала ОПЛ, варианту M3v. Иммунофенотипирование бластной популяции клеток костного мозга (17.02.2022) позволило выявить следующий антигенный спектр: CD2⁺ CD13⁺ CD19⁺ CD33⁺ CD34⁺ CD38⁺ CD45⁺ CD64⁺ CD99⁺ CD117⁺ CD123⁺ CD371⁺ MPO⁺ Lysozyme⁺, что позволило диагностировать острый миелоидный лейкоз с коэкспрессией CD2, CD19. Цитогенетическое исследование костного мозга (16.02.2022), выполненное методом флуоресцентной

гибридизации *in situ*, позволило обнаружить транслокацию t(15;17) (q22; q12) в 100% ядер.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) от 17.02.2022 выявлены двусторонний гидроторакс (в правой плевральной полости жидкость в объеме около 10 см³, слева — около 260 см³), асцит (244 см³), выпот в перикардиальной сумке (8 см³), гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, очаговые изменения селезенки. По данным КТ от 17.02.2022 установлены изменения в легких, которые соответствовали поражению легких при вирусной инфекции, возможно, в сочетании с бактериальной инфекцией, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, утолщение брюшины, спленомегалия.

После проведенных дополнительных методов исследования выполнена коррекция антимикробной терапии: отменен пиперациллин/тазобактам, назначен меропенем 60 мг/кг/сутки в 3 приема, вориконазол 12 мг/кг/сут, 2 введения — 1 день, далее 8 мг/кг/сут, 2 введения. Учитывая высокую вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, химиотерапия по протоколу «ОПЛ 2008» [11] начата в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, фаза индукция ремиссии: третиноин 25 мг/м²/сут. перорально в течение 45 дней, цитарабин 100 мг/м² внутривенно за 1 час каждые 12 ч (всего 14 введений), даунорубин 60 мг/м² внутривенно за 30 мин., всего 3 введения.

Ребенок 18.02.2022 был осмотрен офтальмологом, выявленная картина глазного дна не позволяла исключить начальные явления преламинарной инфильтрации диска зрительного нерва, имелись признаки застойного диска. 18.02.2022 повторно проведено УЗИ для оценки свободной жидкости, отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности двустороннего гидроторакса (в правой плевральной

полости — около 20 см³, в левой — около 90 см³ жидкости), установлено увеличение количества асцитической жидкости до 411 см³. Больная была осмотрена хирургом, показаний к хирургической эвакуации жидкости не было.

Состояние больной оставалось тяжелым, стабильным. В результате проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения лейкоцитоза до 46×10⁹/л (от 21.02.2022), в неврологическом статусе — больная стала более активной, ориентирована во времени и пространстве, узнавала окружающих, отвечала на вопросы более длинными фразами, при этом сохранялась фебрильная лихорадка, в связи с чем к антимикробной терапии добавлен ванкомицин 10 мг/кг внутривенно каждые 6 ч. При УЗИ плевральных полостей и малого таза выявлен выпот: в нижних отделах правой плевральной полости определяется скопление жидкости размерами 55×22×53 мм (объем 33,3 мл), в нижних отделах левой плевральной полости определяется скопление жидкости размерами 107×20×102 мм (объем 113,5 мл), в полости малого таза определяется скопление жидкости размерами 117×96×87 мм (объем 508,1 мл).

В связи технической невозможностью более раннего выполнения исследования 21.02.2022 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением (рис. 1) — в режимах T2 и FLAIR определялись участки кровоизлияний с перифокальным отеком в веществе головного мозга левой теменной, правой теменной и левой височной долей. В режиме DWI отмечены участки петехиальных кровоизлияний в веществе головного мозга. Срединные структуры были смещены влево на 0,6 см.

21.02.2022 больная была консультирована неврологом, нейрохирургом, согласно заключению которых

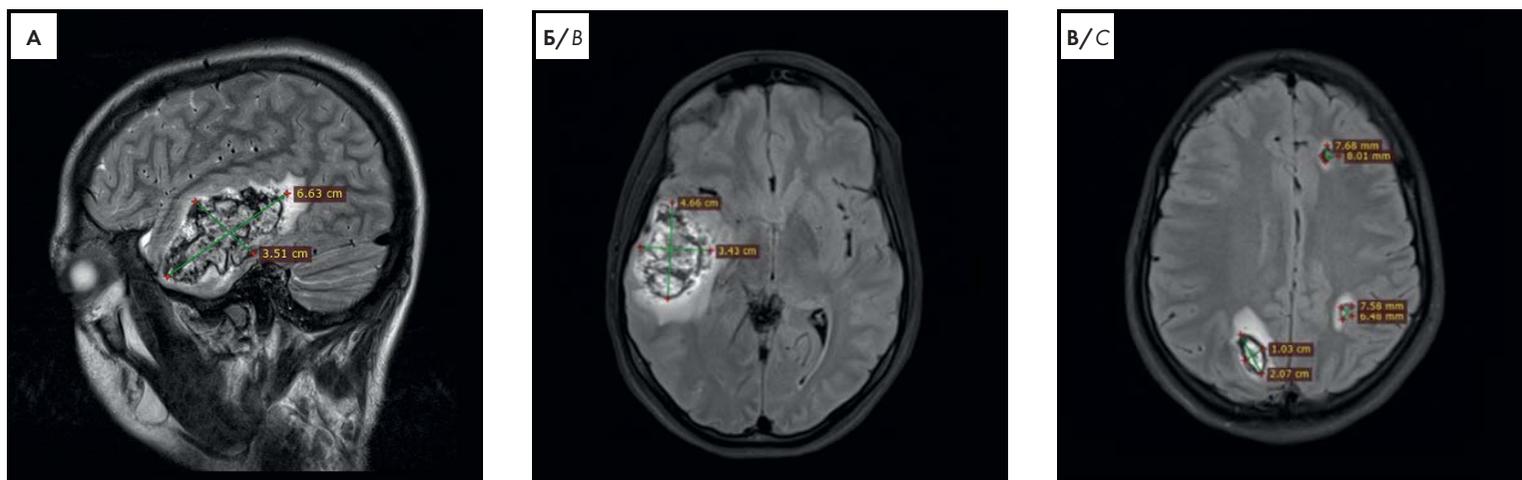


Рисунок 1. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: А — режим T2, сагиттальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле с перифокальным отеком; Б — режим FLAIR, аксиальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле с перифокальным отеком, смещение срединных структур влево на 0,6 см; В — режим FLAIR, аксиальная проекция. Участки кровоизлияния в веществе головного мозга: в обеих теменных и в левой лобной долях

Figure 1. MRI of the brain with intravenous contrast agent: A — T2 regimen, sagittal plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with perifocal edema, midline shift in left side in 0.6 cm; C — FLAIR regimen, axial plane. Parts of hemorrhage in both temporal lobes and in left parietal lobe

показаний для проведения экстренного оперативного вмешательства не было, рекомендован строгий постельный режим, позиционная терапия — возвышенный головной конец кровати на 30°, наблюдение невролога. По данным микробиологического исследования крови роста микрофлоры не отмечено.

Учитывая сохраняющуюся лихорадку на фоне антимикробной терапии, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 138,9 мг/л, 22.02.2022 проведена коррекция антимикробной терапии — ванкомицин отменен, назначен линезолид в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 12 ч, амикацин 15 мг/кг один раз в сутки внутривенно. В результате проведенной терапии отмечена нормализация температуры тела.

25.02.2022 больная была повторно осмотрена офтальмологом, который на основании данных осмотра, а также учитывая выявленные при МРТ множественные кровоизлияния в веществе головного мозга, смещение центральных структур влево, отсутствие нарушения оттока ликвора, диагностировал у ребенка оптическую нейропатию обоих глаз, абсолютный афферентный зрачок, ангиопатию сетчатки с кровоизлияниями обоих глаз, нистагм, поражение глазодвигательного нерва. По данным УЗИ от 25.02.2022 в правой плевральной полости сохранялось скопление жидкости размерами 44×25×41 мм (объем 23 мл), в левой плевральной полости — 78×46×74 мм (объем 138 мл), в полости малого таза 109×95×79 мм (объем 425 мл), в области верхушки сердца имелся слой жидкости до 12 мм. Отмечена гепатоспленомегалия.

Учитывая возобновление лихорадки на фоне проводимой антимикробной терапии (линезолид, меропенем, вориконазол, амикацин), снижение гематологических показателей (лейкоциты $2,05 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,44 \times 10^9$ /л), 25.02.2022 решено провести коррекцию противогрибковой терапии: вориконазол отменен, назначен амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут., начата ингаляционная терапия колистиметатом натрия 2 млн ед/сут. Учитывая высокую вероятность абсцедирования участков кровоизлияний в веществе головного мозга, доза меропенема была увеличена до 120 мг/кг/сутки в виде трех продленных трехчасовых инфузий. Несмотря на это сохранялась лихорадка, сывороточная концентрация СРБ повысилась до 150 мг/л, вследствие чего 27.02.2022 к терапии был добавлен полимиксин В 4 мг/кг/сут. внутривенно в 2 приема, амикацин — отменен.

По данным микробиологических исследований крови из центрального венозного катетера, слизистых, перианального мазка — рост патологической микрофлоры не выявлен. На фоне проводимой терапии сохранялась волнообразная лихорадка с плохим ответом на антипиретическую терапию, при этом концентрация СРБ в крови уменьшилась до 116 мг/л,

общее состояние больной было с положительной динамикой — девочка стала более активной, по данным УЗИ от 28.02.2022 — существенное уменьшение признаков плеврита и перикардита.

Был продолжен диагностический поиск потенциального очага инфекции, Для исключения энцефалита и/или менингита 01.03.2022 проведена люмбальная пункция с последующим цитологическим, бактериологическим и вирусологическим исследованием полученного материала. По данным цитологического исследования ликвора: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, примеси крови нет, белок 0,06 г/л, цитоз 4 кл/мм^3 . В препарате, приготовленном с помощью цитоспина, обнаружены немногочисленные лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы. Ликвор исследован с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК вирусов герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр в ликворе не обнаружена.

Несмотря на проводимую терапию у больной сохранялась лихорадка, при этом содержание в крови провоспалительных маркеров существенно не менялось (СРБ 97 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) 0,31 нг/мл), общее состояние больной оставалось стабильным, новых очагов инфекции не было.

По данным КТ органов грудной полости от 04.03.2022 отмечалось увеличение количества жидкости в левой плевральной полости, в полости перикарда увеличился слой жидкости с 1,4 до 1,7 см, произошло разрешение воспалительного процесса в правом легком и язычковых сегментах слева, разрешение правостороннего гидроторакса. По данным УЗИ плевральных полостей, перикарда от 04.03.2022: в левой плевральной полости в задне-базальных отделах 380 мл жидкости, в ней имелись единичные перегородки. В правой плевральной полости — незначительный слой жидкости, в нижних отделах — 3 мм. В полости перикарда — слой жидкости 7–14 мм.

Учитывая положительную динамику течения инфекции в виде снижения концентрации в крови провоспалительных маркеров, положительную динамику по данным КТ органов грудной полости (разрешение воспалительного процесса в правом легком и язычковых сегментах слева, разрешение правостороннего гидроторакса), но сохраняющуюся лихорадку, нарастание гидроторакса слева, гидроперикарда, у ребенка был диагностирован дифференцировочный синдром. С 04.03.2022 начата терапия дексаметазоном из расчета 20 мг/м^2 /сут внутривенно согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ [12].

В результате проводимого лечения к 06.03.2022 отмечена выраженная положительная динамика в состоянии больной: температура тела нормализовалась, концентрация СРБ снизилась до 18,53 мг/л, ПКТ — менее 0,05 нг/мл, количество жидкости в левой плевральной

полости уменьшилось до 350–400 мл, а спустя еще 2 суток — до 66 мл. Улучшение состояния больной позволило перевести ее 09.03.2022 в отделение онкологии и гематологии № 2. С 09.03.2022 произведена полная редукция антимикробной терапии. С 06.03.2022 начато постепенное снижение дозы дексаметазона в течение 8 дней, и 14.03.2022 дексаметазон был полностью отменен.

По данным КТ органов грудной полости, выполненной 14.03.2022, по сравнению с исследованием от 04.03.2022 правый гемиторакс — без особенностей, левое легкое расправлено полностью, с единичными участками уплотнения в базальных отделах, в левой плевральной полости незначительное количество жидкости слоем 0,8 см, в полости перикарда — незначительное количество жидкости слоем 0,5 см.

Восстановление гематологических показателей произошло к 36 дню от начала химиотерапии (25.03.2022). По данным костномозговой пункции от 25.03.2022, пунктат костного мозга был среднеклеточный, полиморфный, бластные клетки составляли 1,4%, количество лимфоцитов — 12,8%, гранулоцитарный росток был уменьшен (52,8%), преобладали зрелые формы; эритроидный росток — сохранен (25,6%), мегакариоциты были в достаточном количестве. Констатирована морфологическая ремиссия.

Проведена повторная МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением 24.03.2022, при которой по сравнению с данными от 21.02.2022 отмечена положительная динамика в виде сокращения в размерах участков кровоизлияний в веществе головного мозга: правой височной доле с выраженным перифокальным отеком вещества височной доли, внутренней капсулы справа, в левой височной доле; в левой теменной доле;

в правой теменной области; левой лобной доле. В режиме DWI сохранялись мелкие участки петехиальных кровоизлияний в веществе больших полушарий. Новые участки ишемии и кровоизлияний не выявлены, смещения срединных структур не было (рис. 2).

Учитывая восстановление гематологических показателей, необходимость соблюдения тайминга противоопухолевого лекарственного лечения, 25.03.2022 принято решение о продолжении терапии по протоколу «ОПЛ 2008» и 25.03.2022 начат этап консолидации: цитарабин 100 мг/м² внутривенно за 1 час каждые 12 ч, всего 14 введений; даунорубин 45 мг/м² внутривенно за 30 мин, всего 3 введения. Произведены спинномозговые пункции с эндолумбальным введением: метотрексат 12 мг, цитарабин 40 мг, преднизолон 10 мг — 25.03.2022, 01.04.2022, 08.04.2022. В ликворе бластные клетки не обнаружены. По результатам костномозговой пункции сохранялась морфологическая ремиссия ОПЛ. С 20.04.2022 начат третий курс химиотерапии (этап интенсификации) в рамках протокола «ОПЛ 2008»: третиноин 25 мг/м²/сут. перорально, в течение 14 дней, цитарабин 3000 мг/м² — внутривенно в течение 3 часов каждые 12 часов, всего 8 введений, даунорубин 30 мг/м² внутривенно в течение 30 мин., всего 3 введения; Произведена спинномозговая пункция с эндолумбальным введением: цитарабин 40 мг, метотрексат 12 мг, преднизолон 10 мг — 20.04.2022. В ликворе бластные клетки не обнаружены.

После химиотерапии инфекционных осложнений не было. Восстановление гематологических показателей произошло к +20 дню от начала химиотерапии. Состояние пациентки было удовлетворительным. Жалоб активных не предъявляла, самочувствие было хорошее. Кожа и видимые слизистые — бледно-розо-



Рисунок 2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: А — режим T2, сагиттальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле головного мозга с выраженным перифокальным отеком; Б — T2, аксиальная проекция, участок кровоизлияния в правой височной доле головного мозга с выраженным перифокальным отеком; В — режим T2, аксиальная проекция, участок кровоизлияния в правой теменной доле головного мозга

Figure 2. MRI of the brain with intravenous contrast agent: A — T2 regimen, sagittal plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with significant perifocal edema; B — T2 regimen, axial plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with significant perifocal edema; C — T2 regimen, axial plane. Part of hemorrhage in right parietal lobe

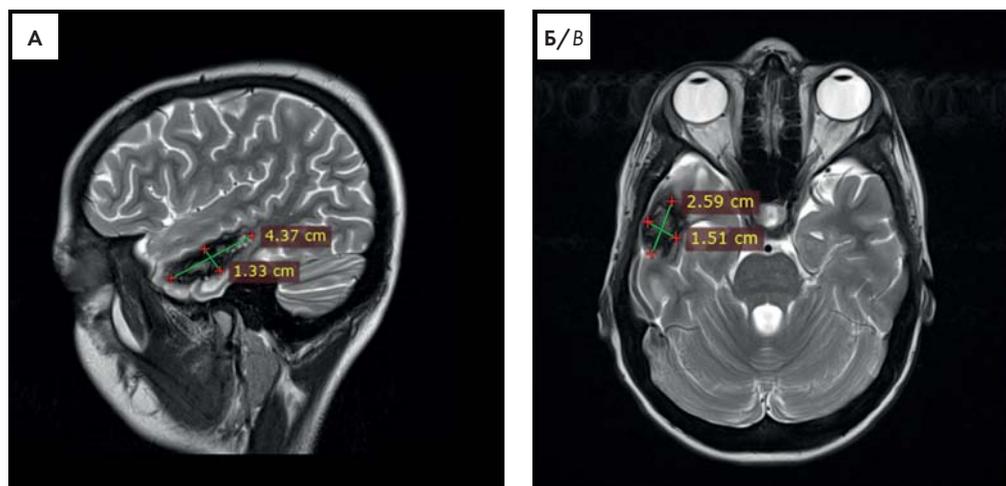


Рисунок 3. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, режим T2, сагиттальная (А) и аксиальная (Б) проекции — в веществе правой височной доли «старое» кровоизлияние размерами до 4,3×1,9×1,9 см со значительным сокращением перифокального отека

Figure 3. MRI of the brain with intravenous contrast agent, T2 regimen, sagittal (A) and axial (B) planes — in right temporal lobe long-term hemorrhage up to 4,3×1,9×1,9 cm with significant perifocal edema decrease

вые, чистые. В легких дыхание везикулярное, проводилось с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Тоны сердца — громкие, ритмичные. Живот — мягкий, безболезненный. Нарушения тазовых функций не было, физиологические отправления — в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное, глаза открывала самостоятельно, простые команды и инструкции выполняла, на вопросы отвечала. Рвоты, судорог при осмотре не было. Менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц стала меньше, симптомы Кернига — сомнительные с обеих сторон. Глазные щели S ≥ D, анизокория минимальная, D ≥ S, зрачки 3–4 мм. Отмечалось сходящееся косоглазие обоих глаз, больше слева. Нистагм — горизонтальный при слежении, вызывались конвергенция и аккомодация. Движения глазных яблок были ограничены кнаружи — минимально выводила за среднюю линию левый глаз, правый — минимально не доводила вправо. Фотореакции (прямая и содружественная) — живые, симметричные с двух сторон. Лицо — симметричное в покое, при мимике — легкая асимметрия носогубных складок за счет левой стороны. Язык в полости рта по средней линии. Небные, глоточные рефлексы — живые, симметричные с двух сторон. Речь в динамике стала лучше. Двигательно-рефлекторная сфера: атрофий мышц и контрактур не было. Мышечный тонус рук и ног — с тенденцией к гипотонии справа. Мышечная сила — минимально ниже в проксимальном отделе правой руки и ноги, впечатление о некотором ограничении тыльного сгибания стоп. Сухожильные рефлексы — снижены на руках, D ≥ S, на ногах — резко снижены. Патологические рефлексы — Бабинского сомнительный справа. Чувствительность сохранена. Координаторная сфера: в позе Ромберга была устойчива. Пальце-носовую пробу выполняла удовлетворительно. Походка в динамике с улучшением.

На МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением от 17.05.2022 по сравнению с исследованием от 24.03.2022 отмечена дальнейшая положительная динамика в виде сокращения в размерах участков кровоизлияний в веществе головного мозга: правой височной доле со значительным сокращением перифокального отека вещества; в правой теменной доле. Ранее определявшиеся очаги кровоизлияния трансформировались в кистозные участки: в левой височной доле; левой теменной доле; левой лобной доле, новые участки ишемии и кровоизлияний не выявлены, смещения срединных структур не отмечено (рис. 3).

По данным миелограммы от 13.05.2022 сохранялась морфологическая ремиссия. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* транслокация t(15;17) (q24; q12) не выявлена, и при ПЦР-исследовании костного мозга химерный транскрипт PML-RARα не определялся. По результатам контрольного обследования у больной подтверждена клиничко-гематологическая ремиссия, после проведения интенсивной фазы лечения ребенок выписан из отделения химиотерапии гемобластозов № 2 для проведения поддерживающей терапии по месту жительства с 23.05.2022 по 17.02.2024. При осмотре 16.04.2024 признаки правостороннего гемипареза не выражены. По данным контрольных обследований сохранялась клиничко-гематологическая и молекулярная ремиссия ОПЛ.

Обсуждение

Геморрагический синдром у больных ОПЛ остается одной из основных причин летальности в период проведения индукции ремиссии, при этом внутричерепные кровоизлияния часто приводят к летальному исходу больных ОПЛ еще до начала терапии третиноином. Помимо геморрагического синдрома угрозу жизни больного могут представлять инфекционные осложнения, развивающиеся в период индукции

ремиссии у больных ОПЛ. Инфекции мочевыводящих путей регистрируются у 63,6% больных ОПЛ, мукозиты — у 54,6%, пневмонии — 27,3% и септицемия — 22,7% [13]. Тактика антибактериальной терапии должна учитывать микробиологический ландшафт стационара и начинаться с антибиотиков широкого спектра действия, а затем при получении микробиологически идентифицированного возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам модифицироваться в этиотропную терапию [14].

Актуальным направлением дальнейшего совершенствования подходов в терапии ОПЛ является снижение токсичности, в связи с чем разрабатываются лечебные подходы, сочетающие третиноин с триоксидом мышьяка. Показано, что подобный подход в лече-

нии взрослых больных позволил достичь общей выживаемости у 100% больных группы низкого риска и у 73% — высокого риска [15].

Больным ОПЛ в первые сутки после установления диагноза абсолютно необходимо выполнение МРТ или КТ головного мозга для исключения внутрочерепных кровоизлияний, особенно в случаях ОПЛ, сопровождающимися гиперлейкоцитозом.

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует, что своевременное начало терапии третиноином с последующей химиотерапией на фоне интенсивной сопроводительной терапии и наблюдения смежными специалистами позволило добиться регресса крупного внутрочерепного кровоизлияния, а также достичь стойкой клинико-гематологической и молекулярной ремиссии.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого промиелоцитарного лейкоза у детей. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Хачатрян Л.А. и др. 2015. <http://nodgo.org/sites/default/files/35%5E%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B8%CC%86.pdf>
2. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Полеводова О.А., Галстян Г.М., Троицкая В.В. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(2): 231–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238.
4. Peddi K., Wiggins B., Choudhury O., et al. Intracranial Hemorrhage Secondary to Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Cautionary Tale. *Cureus*. 2022; 14(3): e23252. DOI: 10.7759/cureus.23252.
5. Chen C.Y., Tai C.H., Tsay W., et al. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2009; 20(6): 1100–4. DOI: 10.1093/annonc/mdn755.
6. Kulkarni U.P., Selvarajan S., Fouzia N.A., et al. Intracranial bleeding in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide based regimens is associated with induction mortality but not with relapse. *Blood Cancer J*. 2023; 13(1): 94. DOI: 10.1038/s41408-023-00873-z.
7. Borowska A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Central nervous system haemorrhage causing early death in acute promyelocytic leukaemia. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40(4): 486–8. DOI: 10.5114/cej.2015.56975.
8. Elshazzly M.E., Hammo B., Buhtoiarov I.N. A Case of Subacute Brain Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Acute Promyelocytic Leukemia in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2019; 13(5): e14922. DOI: 10.7759/cureus.14922.
9. Patatanian E., Thompson D.F. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(4): 331–8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00935.x.
10. Острый промиелоцитарный лейкоз. Клинические рекомендации МЗ РФ. Под ред. В.Г. Савченко, 2014. <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/22.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-opl.pdf>
11. Протокол терапии промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков комбинацией химиотерапии и транс-ретиноевой кислоты с включением

References

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Hachtryan L.A. et al. 2015. (In Russian). <http://nodgo.org/sites/default/files/35%5E%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B8%CC%86.pdf>
2. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Polevodova O.A., Galstyan G.M., Troitskaya V.V. et al. Hemostasis Disorders in Patients with De Novo Acute Leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(2): 231–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238.
4. Peddi K., Wiggins B., Choudhury O., et al. Intracranial Hemorrhage Secondary to Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Cautionary Tale. *Cureus*. 2022; 14(3): e23252. DOI: 10.7759/cureus.23252.
5. Chen C.Y., Tai C.H., Tsay W., et al. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2009; 20(6): 1100–1104. Doi:10.1093/annonc/mdn755.
6. Kulkarni U.P., Selvarajan S., Fouzia N.A., et al. Intracranial bleeding in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide based regimens is associated with induction mortality but not with relapse. *Blood Cancer J*. 2023; 13(1): 94. DOI: 10.1038/s41408-023-00873-z.
7. Borowska A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Central nervous system haemorrhage causing early death in acute promyelocytic leukaemia. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40(4): 486–8. DOI: 10.5114/cej.2015.56975.
8. Elshazzly M.E., Hammo B., Buhtoiarov I.N. A Case of Subacute Brain Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Acute Promyelocytic Leukemia in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2019; 13(5): e14922. DOI: 10.7759/cureus.14922.
9. Patatanian E., Thompson D.F. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(4): 331–8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00935.x.
10. Acute promyelocytic leukaemia. Clinical guideline. Ed. Savchenko V.G. 2014. (In Russian). <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/22.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-opl.pdf>
11. Protocol for the treatment of promyelocytic leukemia in children and adolescents with a combination of chemotherapy and trans-retinoic acid with the inclu-

препаратов триоксида мышьяка. Под ред. Е.В. Самочатовой, 2008. https://npngo.ru/uploads/media_document/383/d11c660e-d437-4aef-a2ffc7cf460a7bbc.pdf

12. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/132_1

13. Никитин Е.Н., Кузяев М.В., Грязева Е.М., Ходырев К.Л. Инфекции индукционного периода химиотерапии у больных острым промиелоцитарным лейкозом. Дневник казанской медицинской школы. 2021; 31(1): 18–22.

14. Ly W.J., Brown E.E., Pedretti Z. et al. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29(2): 305–10. DOI: 10.1177/10781552211067776.

15. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А. и др. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66(2): 168–91. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191.

Информация об авторах

Горячева Светлана Владимировна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: svetunchik95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Батманова Наталья Андреевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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>

Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: n9031990633@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

tion of arsenic trioxide preparations. Ed Samochatova E.V. 2008. (In Russian). https://npngo.ru/uploads/media_document/383/d11c660e-d437-4aef-a2ffc7cf460a7bbc.pdf

12. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/132_1

13. Nikitin E.N., Kzyzaev M.V., Gryazeva E.M., Hodirev K.L. Infections during the induction period of chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2021; 31(1): 18–22 (In Russian).

14. Ly W.J., Brown E.E., Pedretti Z. et al. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29(2): 305–10. DOI: 10.1177/10781552211067776.

15. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A. et al. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Gematologiya i Transfusiologiya* 2021; 66(2): 168–91 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191.

Information about the authors

Svetlana V. Goryacheva, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: svetunchik95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Natalya A. Batmanova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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>

Nune V. Matinyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation 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 the FDPO of the Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: n9031990633@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Кашанина Александра Леонидовна, рентгенолог отделения детской рентгенодиагностики НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: a.kashanina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

Смирнова Дарья Сергеевна, детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: d.smirnova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 16.04.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Alexandra L. Kashanina, radiologist of the Department of pediatric X-ray diagnostics of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: a.kashanina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

Darya S. Smirnova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: d.smirnova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

* **Corresponding author**

Received: 16 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>



ТРОМБОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКА

Савчук Е.А.^{1*}, Мельниченко С.А.², Куртаджиева А.В.³, Савчук Е.О.¹, Максимова П.Е.⁴, Зяблицкая Е.Ю.¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

² ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», 295017, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

³ ГБУЗ РК «Городская клиническая больница № 7», 295024, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбофилия является частой причиной развития неврологических осложнений.

Цель: представить клиническое наблюдение развития ишемического инсульта (ИИ) у больного наследственной тромбофилией.

Основные сведения. Сообщается о мужчине, у которого в возрасте 30 лет развился ИИ в бассейне левой средне-мозговой артерии. Диагностическое исследование позволило установить, что развитию ИИ способствовала тромбофилия, обусловленная сочетанием полиморфных вариантов генов фибриногена (G-455A (G-467A)), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T). Таким образом, наследственная тромбофилия явилась фактором риска развития ИИ у больного в молодом возрасте, поэтому при отсутствии традиционных факторов риска развития ИИ необходимо проведение генетического анализа на тромбофилию.

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, полиморфизм генов, тромбоз, факторы тромбогенного риска, ишемический инсульт, антикоагулянты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа не имела финансовой поддержки.

Для цитирования: Савчук Е.А., Мельниченко С.А., Куртаджиева А.В., Савчук Е.О., Максимова П.Е., Зяблицкая Е.Ю. Тромбофилия как причина развития ишемического инсульта в молодом возрасте. Особенности клинических проявлений и диагностика. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):247–259. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>

THROMBOPHILIA AS A REASON FOR THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE AT YOUNG AGE. FEATURES OF THE CLINIC AND DIAGNOSIS

Savchuk E.A.¹, Melnichenko S.A.², Kurtadzhieva A.V.³, Savchuk E.O.¹, Maksimova P.E.⁴, Zyablitskaya E.Yu.¹

¹ Medical Institute named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

² Semashko Republican Clinical Hospital, 295017, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 7, 295024, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombophilia is a common cause of neurological complications.

Aim. to present a clinical observation of the development of ischemic stroke in a patient with hereditary thrombophilia.

Main findings. A case is presented of a man, aged 30, who developed an ischemic stroke in the basin of the left medial artery. A diagnostic study revealed that the development of the ischemic stroke was facilitated by thrombophilia caused by a combination of polymorphic variants of the fibrinogen genes (G-455A(G-467A)) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T). Thus, hereditary thrombophilia was a risk factor for the development of ischemic stroke in the patient at a young age. Therefore, in the absence of traditional risk factors for the development of ischemic stroke, a genetic analysis for thrombophilia is necessary.

Keywords: hereditary thrombophilia, thrombosis, ischemic stroke, thrombogenic risk factors, hemostasis, anticoagulants, gene polymorphism

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship

For citation: Savchuk E.A., Melnichenko S.A., Kurtadzhieva A.V., Savchuk E.O., Maksimova P.E., Zyablitskaya E.Yu. Thrombophilia as a reason for the development of ischemic stroke at young age. Features of the clinic and diagnosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):247–259 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>

Введение

Ежегодно в Российской Федерации (РФ) развивается до 450 000 случаев инсульта. Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидности в РФ. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в 2018 г. составила 31 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения (263 600 человек) [1]. Чаще развивается ишемический инсульт (ИИ), который представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения головного мозга [1]. Общепризнанной патогенетической классификацией ИИ является классификация TOAST [2]. Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: вследствие атеросклероза крупных артерий — атеротромбоэмболический ИИ (АТИ), кардиоэмболический ИИ (КЭИ), вследствие окклюзии мел-

кого сосуда — лакунарный ИИ (ЛИ), ИИ другой установленной этиологии и ИИ неустановленной этиологии [2]. Если ранее инсульт считался заболеванием, которое встречается у людей пожилого возраста, имеющих такие факторы риска, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, кардиальная патология, то в последние десятилетия частота его выявления у людей молодого возраста ежегодно растет. Частота возникающих ИИ у людей молодого возраста возросла до 20 % среди инсультов всех возрастных групп, 25–43 % инсультов имеют неясные причины [3]. Возможной причиной ИИ у молодых людей может быть тромбофилия.

Тромбофилия остается мало изученной проблемой как причина развития ИИ, несмотря на высокий риск

летального исхода, формирование значимого неврологического дефицита и значительную склонность к рецидивирующему течению. Тромбофилия часто не является у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), т.к. ее диагностика требует проведения дополнительных (генетических) методов исследования, и как следствие гиподиагностики тромбофилии больным назначаются неэффективные препараты для вторичной профилактики ИИ. Все вышперечисленное подчеркивает актуальность изучения тромбофилии как причины развития ИИ.

Термин «тромбофилия» заимствован из греческого языка, означает склонность (-philia: φίλια) к тромбообразованию (θρομβο) [4], венозной и/или артериальной тромбоэмболии [5] как следствие взаимодействия множественных факторов, наследственно обусловленных и/или приобретенных [6]. Термин «тромбофилия» был введен в 1998 г., и его использование в качестве поискового термина в базе данных PubMed в настоящее время достигает более 16 500 публикаций, подавляющее большинство из которых связано с наследственными формами этого состояния.

Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином «наследственная тромбофилия». Среди наследственных тромбофилий наиболее изученными являются дефицит антитромбина, дефицит протеина С и протеина S, мутация фактора V Лейдена и мутация G20210A гена протромбина — их объединяют термином «классическая» наследственная тромбофилия. Первый случай наследственной тромбофилии был описан Olav Egeberg в 1965 г. в публикации о норвежской семье со склонностью к развитию венозных тромбозов, которая явилась результатом дефицита физиологического антикоагулянта антитромбина [7]. Впоследствии были идентифицированы различные формы наследственной тромбофилии, был изучен риск венозной тромбоэмболии каждого из этих тромбофилических состояний [7].

Патогенез тромбоза при тромбофилии включает сложные динамические взаимодействия каскада факторов свертывания крови с клетками крови, тромбоцитами и эндотелиоцитами, то есть тромбофилия является и многофакторным заболеванием [8], и проявлением взаимодействия одного или нескольких генетических, эпигенетических и/или приобретенных предрасполагающих факторов [9]. В развитии наследственной тромбофилии принимают участие гены факторов свертывания крови и фибринолиза, а также гены ферментов, контролирующих обмен фолиевой кислоты. Однако факт наличия у человека генетической предрасположенности не означает обязательного развития тромботического события в течение жизни.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение развития ИИ у больного наследственной тромбофилией.

Клиническое наблюдение

Мужчина 1992 года рождения находился на лечении в неврологическом отделении для больных с ОНМК регионарного сосудистого центра (РСЦ) ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» с 25.12.22 по 20.01.23. При поступлении жалоб не предъявлял ввиду сенсомоторной афазии. Анамнез заболевания собран со слов брата: заболел остро, около 20:00 25.12.2023 г., когда внезапно нарушилась речь и возникла слабость в правой руке. Родственниками была вызвана скорая медицинская помощь, больной доставлен в РСЦ, осмотрен неврологом, реаниматологом, проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, и с диагнозом ИИ в левой средней мозговой артерии (СМА) госпитализирован в неврологическое отделение для больных с ОНМК. При сборе анамнеза было установлено, что в марте 2022 г. у него развился тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, по поводу которого больной длительно принимал ривароксабан, последний прием был за 2 недели до госпитализации.

При поступлении состояние больного было тяжелым: дыхание — спонтанное, эффективное, частота дыхательных движений — 16 в мин, насыщение гемоглобина кислородом, по данным пульсоксиметрии, 99%. Артериальное давление при поступлении — 140/80 мм рт. ст., пульс — 72 удара в минуту, ритмичный, индекс массы тела — 23. Сознание было ясное, по шкале комы Глазго — 12 баллов из-за афазии. Контакт с больным был резко затруднен ввиду выраженной моторной, легковыраженной сенсорной афазии. На простые вопросы в формате «да/нет» отвечал кивками, просьбы выполнял после неоднократных повторений и с ошибками, исправлял после демонстрации. Лицо было асимметрично, сглажена носогубная складка справа, девиация языка вправо, афония, глоточный рефлекс сохранен. Выявлен выраженный парез правой руки (сила правой руки в проксимальном отделе снижена до 3 баллов, в кисти до 2 баллов), правосторонняя гемипарезия. Сухожильные рефлексы с конечностей — в норме, симметричны, симптом Бабинского справа. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно слева, справа проверить было невозможно ввиду пареза. Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — 12 баллов, оценка состояния по шкале Рэнкин — 3 балла [10, 11]. При КТ головного мозга были выявлены изменения, соответствовавшие ранним признакам ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА: сглаженность борозд, извилин, утрата контраста между серым и белым веществом головного мозга (рис. 1 А).

Учитывая поступление больного в период «терапевтического окна», отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, был проведен внутривенный тромболитический активатором плазминогена (препарат «фортелизин») однократно в дозе

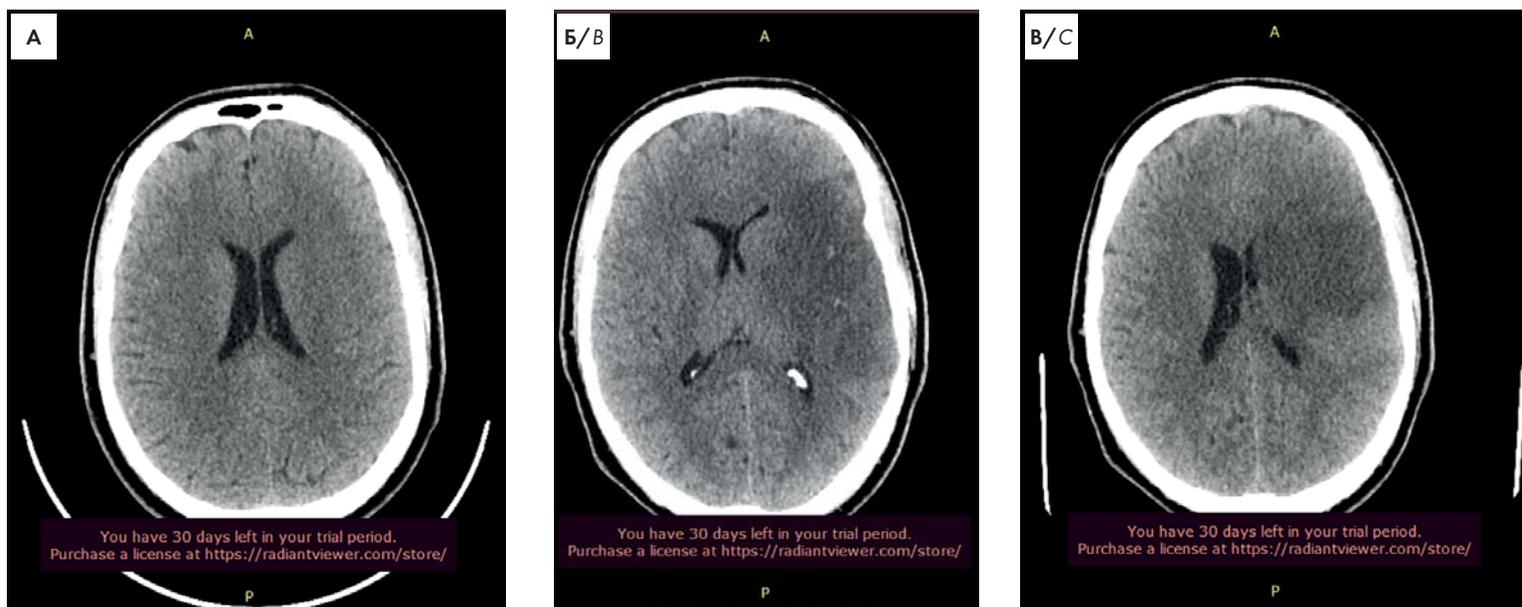


Рисунок 1. КТ головного мозга с признаками ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА: А — в момент поступления больного; Б, В — после тромболиза на второй день пребывания в стационаре

Figure 1. CT scan of the brain with signs of acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the left middle cerebral artery: A — at the time of admission of the patient; B, C — after thrombolysis on the second day of hospital stay

10 мг. После тромболиза состояние больного незначительно улучшилось — выросла сила в правой кисти до 3 баллов, уменьшилась оценка по шкале NIHSS до 11 баллов. Однако продолжала сохраняться сенсорная афазия легкой степени выраженности, выраженная моторная афазия, правосторонний умеренно выраженный гемипарез, правосторонняя гемигипестезия. 26.12.22 при КТ в левой лобно-теменно-височной области определялся гиподенсивный участок (19–23 HU) размерами 86×44×68 мм с нечеткими неровными контурами. Левая СМА была гиперденсивна в сегментах М1–М2–М3, срединные структуры головного мозга смещены до 1 мм вправо (рис. 1 Б, В). Полученная гиперденсивность левой СМА свидетельствовала о вероятном внутрисосудистом тромбозе на уровне сегментов М1–М2–М3.

Больной был обследован в соответствии с клиническими рекомендациями для выявления причин развития ИИ. В общем анализе крови, биохимических анализах патологии не было выявлено за исключением повышения концентраций аланинаминотрансферазы до 69 ед/л, аспартатаминотрансферазы до 95,1 ед/л. При повторном исследовании концентрации трансаминаз соответствовали референтным значениям. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. В липидограмме: общий холестерин 2,8 ммоль/л, триглицериды 1,01 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,11 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,15 ммоль/л. При исследовании гемостаза выявлено увеличение в плазме концентраций фибриногена, D-димера, свидетельствующее о процессе тромбообразования, незначительное повышение активности

протеина С, антитромбина III, указывавшее на включение компенсаторных противосвертывающих механизмов тромбообразования, что сопровождалось удлинением протромбинового времени (табл. 1).

Таким образом, у больного с ИИ неуточненного подтипа преобладала активность тромбообразования, что требовало исключения антифосфолипидного синдрома (АФС). У больного отмечались нормальные значения лабораторных показателей (антител к фосфолипидам классов IgM, IgG, кардиолипину) за исключением слабоположительного волчаночного антикоагулянта (1,09 у.е. при норме <1 у.е). Позитивный волчаночный антикоагулянт свидетельствовал о высоком риске тромбоэмболических осложнений. Повторное исследование волчаночного антикоагулянта было нецелесообразно, учитывая возобновленный прием ривароксабана.

При электрокардиографии (ЭКГ) ритм был синусовый. При холтеровском ЭКГ мониторинге ритм сохранялся синусовый, выявлены единичные экстрасистолы, сегмент ST был без клинически значимой динамики. При эхокардиографии была выявлена митральная регургитация I степени, подклапанная трикуспидальная регургитация, полости сердца были не расширены, тромбы в полостях сердца не выявлены. При УЗИ сосудов головы и шеи комплекс «интима-медиа» с обеих сторон был не утолщен, дифференциация на слои сохранена, гемодинамически значимых препятствий кровотоку не выявлено. При УЗИ вен нижних конечностей тромботических масс в просвете вен не обнаружено.

После проведенного обследования больному был установлен диагноз: «ИИ в бассейне левой СМА,

Таблица 1. Данные исследований гемостаза
Table 1. Data from hemostasis studies

Показатель Indicator	Результат Result	Референсные значения Reference values
АЧТВ, сек/APTT, s	30,9	25,1–36,6
ТВ, сек/TT, s	20,7	15,8–24,9
Протромбин по Квику, % Quick prothrombin, %	79	69–143
Фибриноген, г/л Fibrinogen g/L	4,55	1,8–4,0
МНО/INR	1,8	0,8–1,14
D-димер, нг/мл/D-dimer ng/mL	347	<243
АТ III, %	128	75–125
Протеин С/Protein C, %	142	70–140
Протеин S/Protein S, %	118	74,1–146,1

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, АТ III — антитромбин III.

Notes: APTT Activated partial thromboplastin time, TT — Thrombin time, INR — International normalized ratio, AT III — antithrombin III.

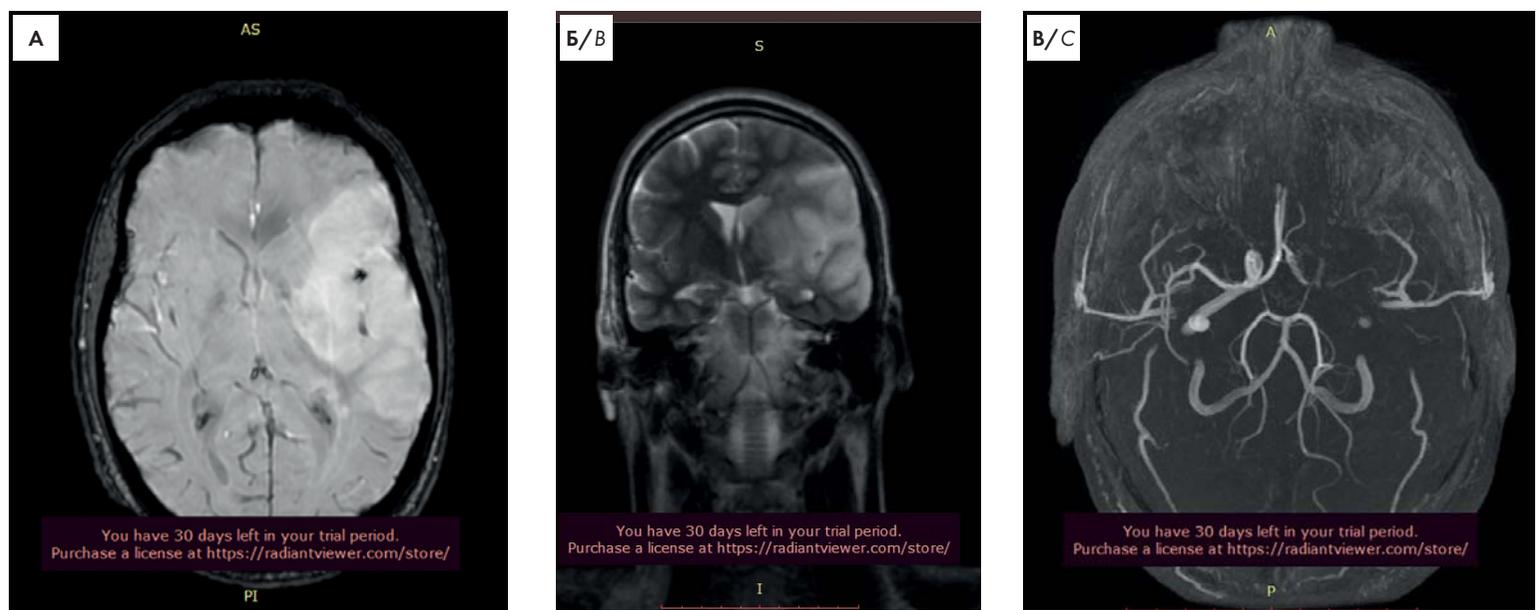


Рисунок 2. Результаты МРТ головного мозга и КТ в ангиорежиме: А, Б — МРТ картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. Вероятно, гипоплазия левых внутренних сонных артерий и средней мозговой артерии; В — КТ в ангиорежиме — окклюзия левой средней мозговой артерии

Figure 2. Visualization (MRI and CT) of the brain and its vessels: A, B — MRI picture of acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the left middle cerebral artery. Most likely hypoplasia of the left internal carotid arteries and the middle cerebral artery; C — CT with the phenomena of occlusion of the arteries of the brain

неуточненный подтип». Поскольку были исключены такие факторы риска развития инфаркта мозга, как атеросклероз, патология сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, был продолжен поиск причин ИИ.

29.12.2022 была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением, при которой выявлена в левой лобно-височной области (с распространением на базальные ядра) зона неравномерно повышенного сигнала на T2 и FLAIR, сниженного сигнала на T1W, размерами 61×97×69 мм, с признаками ограничения диффузии. Определялась зона выпадения сигнала на SWAN от сегментов M1 и M2 левой СМА; определялось смещение срединных структур вправо до 3,5 мм, асимметрия боковых желудочков. На МРТ

ангиограммах артерий мозга определили уменьшение диаметра и снижение сигнала от левых внутренних сонных артерий (ВСА) и СМА (рис. 2 А, Б), что свидетельствовало о вероятной окклюзии данных артерий.

С целью уточнения состояния сосудов головного мозга 31.12.22 была выполнена КТ-ангиография сосудов головы и шеи (рис. 2 В). По Европейскому методу расчета степени стеноза (European Carotid Surgery Trial, ESCT) [12], согласно которому диаметр просвета в наиболее узкой части стенозированного участка соотносится с расчетной величиной диаметра просвета сосуда, в устье левой ВСА выявлен 30% локальный стеноз, также выявлены гипоплазии левой ВСА, окклюзии левой ВСА в супраклиноидном отделе, окклюзии левой СМА.

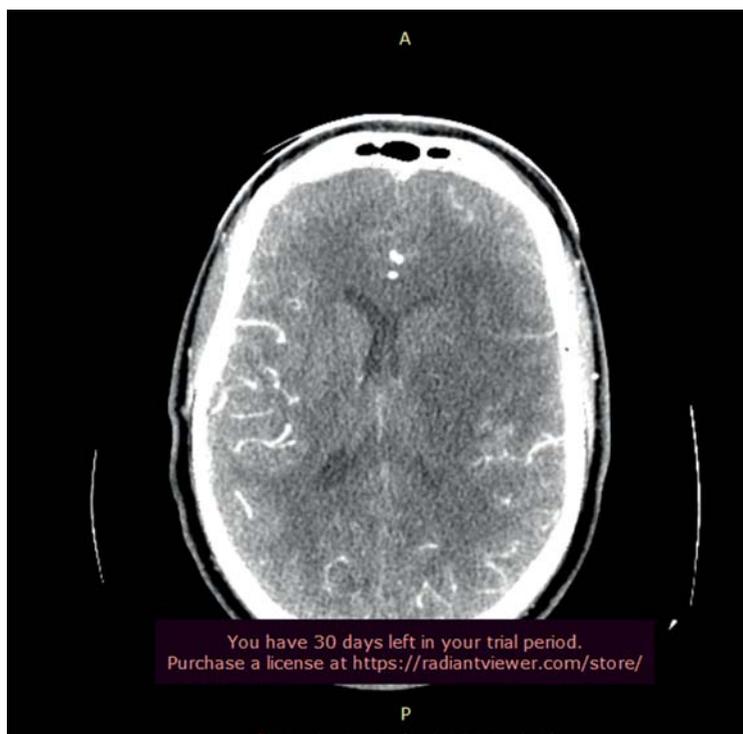


Рисунок 3. КТ картина гипоперфузии левого полушария головного мозга
Figure 3. CT picture of hypoperfusion of the left hemisphere of the brain

В устье левой ВСА определялась пристеночная мягкотканая атеросклеротическая бляшка, вызывавшая локальный стеноз просвета левой ВСА на 30% по ESCT (минимальный диаметр 3,9 мм). Левая СМА в сегменте М1 контрастировалась слабее правой, была меньшего

диаметра, в устье нитевидная; в области бифуркации и М2 сегменте не контрастировалась. Передние мозговые артерии были расположены обычно, не изменены. Базилярная и задние мозговые артерии были не изменены. Передняя и обе задние соединительные артерии прослеживались. Таким образом, при проведении исследования сосудов был выявлен тромбоз левой СМА в сегментах М1 и М2.

С целью изучения церебрального кровотока 03.01.23 была выполнена КТ-перфузия головного мозга. Перфузия исследована на 8 последовательных срезах толщиной 5 мм на уровне базальных ганглиев. Параметры кровотока: МТТ (среднее время транзита): в правом полушарии 6,1 с, в левом — 14,5 с. Скорость мозгового кровотока: в правом полушарии — 35 мл/100 г/мин., в левом полушарии — 22,5 мл/100 г/мин. Объем мозгового кровотока: в правом полушарии — 2,7 мл/100 г, в левом полушарии — 3,2 мл/100 г (рис. 3). Полученные результаты свидетельствовали о распространенности очага ишемии в левой гемисфере.

Учитывая наличие тромбоза вен нижних конечностей в анамнезе, проведен генетический анализ на тромбофилию (табл. 2) и концентрацию гомоцистеина.

У больного было выявлено сочетание полиморфизма генов тромбофилии: генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР): С677Т, FGB: G-455A (G-467A) в гетерозиготной форме и ITGA2: С807Т в гомозиготной форме, что свидетельствовало о мультигенной

Таблица 2. Результаты генетического исследования от 30.12.22
Table 2. Results of the genetic study dated 30.12.22

Показатель/Indicator	Результат/Result
Ген FII/Gene FII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FV/Gene FV	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FVII/Gene FVII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FXIII/Gene FXIII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген SERPINE/Gene SERPINE	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген МТГФР: С677Т (Ala222Val) Gene MTHFR: C677T (Ala222Val)	Полиморфизм в гетерозиготной форме Polymorphism in heterozygous form
Ген МТГФР А1298 (Glu429Ala) Gene MTHFR: A1298 (Glu429Ala)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген метионин-синтаза: Asp919Gly (A2756 P) Gene Methionine synthase: Asp919Gly (A2756 P)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген метионин-синтаза-редуктаза LLe22Met (A66G) Gene Methionine synthase reductase LLe22Met (A66G)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген фибриногена: G-455A (G-467A) Gene of Fibrinogen	Полиморфизм в гетерозиготной форме Polymorphism in heterozygous form
Ген интегрин альфа-2: С807Т Gene Integrin alpha-2: C807T	Полиморфизм в гомозиготной форме Polymorphism in homozygous form

Примечания: F — фактор свертывания.
 Note: F — coagulation factor.

тромбофилии. Гетерозиготная форма носительства полиморфизма гена *МТГФР* может приводить к незначительному повышению концентрации гомоцистеина. Концентрация гомоцистеина составила 13,11 мкмоль/л (в норме — до 15 мкмоль/л).

Полиморфизм гена *фибриногена G-455A (G-467A)* в гетерозиготной форме предрасполагает к повышению концентрации фибриногена в крови, ИИ. У больного была выявлена гиперфибриногенемия. Полиморфизм *интегрин альфа-2: С807Т* в гомозиготной форме ассоциирован с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, формированием тромбов, риском инфарктов миокарда и ИИ. Таким образом, выявленное сочетание полиморфизмов генов тромбофилии — генов *МТГФР (С677Т)*, *фибриногена (G-455A (G-467A))* в гетерозиготной форме и *интегрин альфа-2: С807Т* в гомозиготной форме (мультигенная тромбофилия) явилось причиной развития нарушений в системе гомеостаза (гиперфибриногенемии, повышения концентрации D-димера) и тромбозов в молодом возрасте. На основании проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования, исключения кардиальных источников эмболии и атеросклеротического поражения церебральных артерий был установлен уточненный подтип ИИ: «тромбофилия — носительство полиморфизмов генов: *МТГФР*, *фибриногена*, *интегрин альфа-2*». Учитывая анамнез, рецидивирующие тромбозы крупных сосудов, наличие полиморфизма генов, больному было рекомендовано продолжить начатую с третьих суток развития ИИ терапию эноксапарином натрия 8000 анти-Ха МЕ (0,8 мл) подкожно, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут. длительно, контроль гемограммы, коагулограмма в динамике. При выписке из стационара рекомендован пожизненный прием антикоагулянтов, дезагрегантов: ривароксабана 20 мг/сут., ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут., фолиевой кислоты 2–5 мг/сут.

За время нахождения в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» было проведено лечение: сульфат магнесии, калия аспарагината гемигидрат, магния аспарагината тетрагидрат, цитиколин, церебролизин, эноксапарин натрия, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, амитриптилин, периндоприл, метоклопрамид. Реабилитационные мероприятия включали в себя: позиционирование, кинезотерапия, эрготерапия, лечебная ходьба (с опорой); массаж правой верхней конечности (щадящий). Когнитивные тренировки, пальцевая гимнастика и упражнения на межполушарную координацию. За время лечения отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, выросла сила в правой руке и ноге, расширился объем понимаемой речи. Шкала Рэнкин — 4 балла, Бартела — 35 баллов, Ривермид — 3 балла, модифицированная шкала — 4 балла [10, 11]. Переведен в компенсированном состоянии для дальнейшего лечения в отделение

медицинской реабилитации для больных с нарушением функции головного мозга на базе ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко». Рекомендовано: продолжить постоянный прием ривароксабана 20 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, аторвастатина 20 мг; холина альфосцерата 800 мг/сут в течение 2 месяцев.

Обсуждение

В настоящее время наиболее часто тестируемые наследственные тромбофилии включают дефицит антитромбина, протеина С или протеина S, а также мутации усиления функции фактора V Лейдена (FVL) и протромбина G20210A (PGM). Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1, которые являются лабораторными признаками АФС, также включают в панель тестирования на тромбофилию. Факторы доказанных и предполагаемых причин наследственных тромбофилий приведены в таблице 3 [3–6, 9].

В таблице 3 упомянуты дефекты, которые ассоциированы с тромбофилией, но доказательства для которых сомнительны, например дефицит фактора XII, снижение фибринолиза из-за дефектного высвобождения активаторов плазминогена, мутации тромбомодулина [13]. Это связано с небольшим количеством исследований и продолжением активного научного поиска в настоящее время.

Интерес представляет взаимосвязь тромбофилии и ИИ. Наличие мутации генов фактора V Лейдена и протромбина 20210 достоверно связано с развитием ИИ у детей и взрослых в возрасте до 40 лет, в женской популяции прием контрацептивов существенно повышает риск ИИ такой категории больных [14]. Гипергомоцистенемия является основным фактором риска ИИ, болезни Альцгеймера, а дефицит витамина B₁₂ или B₉ повышает риск ишемических осложнений [15]. Гипергомоцистенемия может возникать в результате мутации гена *МТГФР*. Фермент *МТГФР* картирован на хромосоме 1 на конце короткого плеча (1p36.6). Этот фермент важен для метаболизма фолиевой кислоты, который является неотъемлемым процессом клеточного метаболизма при метилировании ДНК, РНК и белков.

Мутация гена *МТГФР*, вызывающая полиморфизм С677Т, расположена в экзоне 4, что приводит к превращению валина в аланин в кодоне 222, полиморфизм, который снижает активность этого фермента [16]. Наиболее распространенными полиморфизмами генов *МТГФР* в общей популяции являются варианты С677Т (rs1801133) и А1298С (rs1801131), которые влияют на термостабильность *МТГФР* [15]. Гомозиготные формы мутации связаны с более выраженным изменением синтеза гомоцистеина и ростом его концентрации по сравнению с гетерозиготными формами мутации [16]. Гипергомоцистенемия упоминается как признанный фактор риска тромбоза [17].

Таблица 3. Доказанные и предполагаемые причины наследственных тромбофилий
Table 3. Proven or Postulated Causes of Inherited Thrombophilia

Доказанные причины <i>Proven reasons</i>	Предполагаемые причины и предрасполагающие факторы <i>Suspected causes and predisposing factors</i>
Дефицит антитромбина <i>Antithrombin deficiency</i>	Дефицит плазминогена <i>Plasminogen deficiency</i>
Дефицит протеина С <i>Protein C deficiency</i>	Беременность <i>Pregnancy</i>
Дефицит протеина S <i>Protein S deficiency</i>	Сниженное высвобождение активатора плазминогена <i>Reduced release of plasminogen activator</i>
Фактор V Лейдена (устойчивый к активации протеином С) (F5) <i>Factor V Leiden (resistant to activation by protein C) (F5)</i>	Повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена <i>Elevated levels of plasminogen activator inhibitor</i>
Мутация гена протромбина 20210A (F2) <i>Prothrombin gene mutation 20210A (F2)</i>	Мутации тромбомодулина <i>Thrombomodulin mutations</i>
Дисфибриногенемия (редко) <i>Dysfibrinogenemia (rare)</i>	Дефицит фактора XII <i>Factor XII deficiency</i>
Повышенная активность фактора VIII (этиология подлежит уточнению) <i>Elevated levels of factor VIII (etiology to be determined)</i>	Повышенное содержание обогащенного гистидином гликопротеина <i>Increased content of histidine-enriched glycoprotein</i>
Мутация V617F гена JAK 2 <i>Mutation V617F of the JAK 2 gene</i>	Прием эстрогенов <i>Estrogen intake</i>
Полиморфизм гена МТГФР <i>MTHFR gene polymorphism</i>	
Антифосфолипидный синдром <i>Antiphospholipid syndrome</i>	
Миелопролиферативные заболевания <i>Myeloproliferative diseases</i>	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>	

Функциональные генетические вариации МТГФР, которые могут привести к нарушению метаболизма гомоцистеина и гипергомоцистеинемии, участвуют в развитии тромботических нарушений [16]. Однако представители Американской коллегии медицинской генетики и геномики предлагают отказаться от определения полиморфизмов генов фолатного цикла, т.к. некоторые метаанализы не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом этих генов и рисками венозных и артериальных тромбозов [18].

С точки зрения вклада генетически обусловленных факторов риска развития ИИ особое внимание направлено на наследственные тромбофилии, которые возникают из-за мутаций в генах, участвующих в выработке прокоагулянтов (мутации усиления функции) или антикоагулянтов (мутации потери функции) [19]. К первой категории относятся мутации в генах, кодирующих факторы свертывания крови (F): FII, FV, FVIII, FIX и FXII (F2, F5, F8, F9, F12), а ко второй категории относятся гены антитромбина и белков С, S и Z. Наиболее часто наследственная тромбофилия обусловлена заменой оснований в положении 1691 в гене, кодирующем фактор V — фактор V Лейдена [20]. Эта мутация встречается примерно у 5% населения европеоидной расы, гораздо реже встречается у афроамериканцев и редко — у азиатов. Мутация делает активированный фактор V более устойчивым

к протеолитическому расщеплению активированным протеином С [20].

Другой наследственной мутацией является мутация в промоторной области гена протромбина 20210, которая кодирует увеличение синтеза протромбина; у людей с этой мутацией содержание протромбина в среднем на 130% выше нормы [13]. Риск венозного тромбоза при этой мутации аналогичен увеличению концентрации протромбина. Мутация наблюдается у 1–3% лиц европейского происхождения; как и FV Лейдена, он редко встречается у коренных жителей Африки или Азии [21]. Как и в случае с FV Лейдена, наблюдается повышенная частота этой мутации при инсульте у детей.

У больных, гетерозиготных по дефициту протеина С, наблюдается повышенная частота венозных тромбозов. М. Camerlingo и соавт. [21] наблюдали дефицит протеина С у 3 из 50 больных с ИИ в возрасте до 45 лет. Все были мужчинами, ни у кого не было гипертонии или мигрени, но анамнез курения не был собран.

Дефицит протеина S может быть наследственным или обусловлен повышенным связыванием с С4b-связывающим белком [22]. Последнее может наблюдаться у больных сепсисом, наличием антифосфолипидных антител, при беременности или при приеме гормонов. Описаны тромбозы церебральных сосудов у больных с дефицитом протеина S. Авторы [23] со-

общили, что у 13 из 33 молодых больных с ИИ наблюдалось сниженное содержание белка S. В крупном исследовании R. L. Sacco и соавт. [24] наблюдали, что у 21 из 103 больных с церебральным инфарктом наблюдалось значительное снижение ($p < 0,0001$) содержания свободного белка S.

Протеин Z — еще один витамин K-зависимый белок, обладающий антикоагулянтными свойствами. Он служит кофактором ингибитора Z-зависимой протеазы; вместе они инактивируют фактор Ха. M. Vasse и соавт. [25] изучили 169 больных с ИИ. Содержание протеина Z анализировали через 3 месяца после острого события, 20% больных, перенесших ИИ, имели низкую концентрацию в плазме белка Z (<1 мг/л), тогда как среди здоровых и больных с предшествующим венозным тромбозом доля лиц с плазменной концентрацией протеина Z <1 мг/л составила лишь 5%. Был сделан вывод, что дефицит белка Z является фактором риска ИИ, но не венозной тромбоэмболии.

Таким образом, наследственные тромбофилии, такие как мутации генов FV Лейдена и протромбина 20210, а также дефицит белков C, S и Z, повышают риск ИИ у лиц в возрасте до 40 лет.

Предрасположенность к тромботическим событиям может быть также обусловлена полиморфизмом в генах фибриногена, интегрин бета-3, интегрин альфа-2, SERPINE1 (кодирующего ингибитор активатора плазминогена типа 1), метионин-синтаза-редуктазы (кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза-редуктазу), метионин-синтазы (кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтазу) [26]. Однако их связь с тромбозом не всегда является убедительной, так как при одиночных мутациях эффект может быть слишком мал и сильно не повлияет на тактику лечения [27]. При этом одновременное выявление нескольких генетических факторов предрасположенности к тромбофилическим состояниям значительно увеличивает риск развития тромбозов [26, 27]. Рутинное генетическое тестирование вариантов этих генов без клинически значимой связи с тромбозом не рекомендуется [28].

При мутации в гене фибриногена, кодирующего бета-субъединицу фибриногена, повышается синтез фибриногена, вследствие чего возрастает риск периферических и коронарных тромбозов, риск тромбоэмболических осложнений [28]. Исследовали [29, 30] взаимосвязь между полиморфизмом $-148C> T$ в гене β -фибриногена и риском ИИ. Результаты метаанализа показали, что полиморфизм $-148C> T$ в гене фибриногена является маркером предрасположенности к ИИ [29, 30].

Среди факторов, повышающих риск развития тромбозов, важны гены тромбоцитарных рецепторов. При дефекте гена рецептора к коллагену усиливается прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов и друг к другу, что ведет к повышенному тромбо-

образованию. При нарушениях, обусловленных мутациями в этих генах, повышается риск тромбозов, инфаркта миокарда, ИИ [31]. В одном исследовании изучалась связь полиморфизма VglII в гене интегрин $\alpha 2\beta 1$ (ITGA2) и полиморфизмов (894G/T и $-786T/C$) с ИИ. Исследование предполагает, что вариант VglII в ITGA2 связан с предрасположенностью к ИИ. Кроме того, полиморфизмы 894G/T и $-786T/C$ могут рассматриваться как генетические факторы риска развития ИИ [31]. В метаанализе изучена связь полиморфизма гена интегрин альфа2 (ITGA2)-C807T (rs1126643) с предрасположенностью к ИИ. Суммарно были включены 15 исследований с 2242 случаями и 2408 наблюдениями в контрольных группах. Результаты данного метаанализа показали, что полиморфизм C807T гена ITGA2 может быть чувствительным предиктором риска ИИ [32].

Высокий риск развития ИИ наблюдается у больных с коагулопатией, вызванной серповидноклеточной анемией, АФС, умеренный риск — у больных с дефицитом протеина S, мутацией FV (Лейдена), мутацией гена протромбина, гипергомоцистеинемией, низкий риск — с дефицитом протеина C, антитромбина III плазминогена, дисфибриногенемией [3]. Среди приобретенных тромбофилий актуальна взаимосвязь АФС с транзиторными ишемическими атаками, инфарктом мозга, синдромом Снеддона и деменцией [14].

По данным А. П. Момота [33], обследование на тромбофилию необходимо проводить у больных с ИИ неуточненного генеза при развитии в возрасте моложе 45 лет, при рецидивирующих тромбозах в анамнезе, с нетипичной локализацией тромбоза, при немотивированных тромбозах, у родственников больных с установленной тромбофилией при подготовке к операции, перед назначением гормональной контрацепции, гормонотерапии. Диагностика тромбофилий включает исследования количества тромбоцитов, коагулограммы, продукты деградации фибрина, Д-димера, растворимые фибрин-мономерные комплексы, концентрацию гомотеина, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидные антитела к кардиолипину и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1, относящихся к классу иммуноглобулинов (Ig) G и M, а также оценку противосвертывающей системы: активность протеинов C, S, антитромбина III. В остром периоде тромбоза в связи с повышенным потреблением таких факторов, как: протеин C, протеин S и антитромбин, могут быть колебания их значений. В связи с этим исследование данных факторов нецелесообразно [33, 34].

Для проведения тестирования больных с тромбозами существует двухступенчатый алгоритм: первый этап включает в себя проведение генетического тестирования на наличие лейденской мутации и полиморфизма G20210A гена протромбина, а также тестирование на АФС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину) на фоне

приема антикоагулянтов; при отрицательных результатах назначается отмена антикоагулянтов (варфарин на 2–4 недели, а прямые оральные антикоагулянты на 5 периодов полувыведения). Второй этап заключается в оценке активности антитромбина, протеина С и S. При этом запрещается проведение второго этапа ранее 3 месяцев после эпизода тромбоза. Если проводится тестирование здоровых лиц, то в проведении двухступенчатого алгоритма нет необходимости [33, 34].

Выявление и скрининг наследственной тромбофилии как фактора развития ИИ должны представлять собой всестороннюю оценку протромботического состояния больного, а не только лабораторные методы диагностики. Однако в настоящее время в клинических рекомендациях по ведению больных с тромбофилией подбор антикоагулянтов часто определяется клинической ситуацией, а не причиной тромбофилии. Вне зависимости от результатов наследственного тестирования эпизод венозной тромбоэмболии при низком геморрагическом риске является основанием для назначения антикоагулянтной терапии [35], длительность которой определяется клинической ситуацией [34].

В представленном клиническом наблюдении больного молодого возраста с ИИ в бассейне левой СМА отмечено отсутствие критериев атеротромботического патогенетического подтипа ИИ (отсутствие по данным дуплексного сканирования стеноза более 50%, окклюзии интракраниальной или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию, нестабильной атеросклеротической бляшки). Также исключен кардиоэмболический подтип ИИ, к факторам высокого риска которого относят механические протезы клапанов сердца, фибрилляцию предсердий, митральный стеноз с фибрилляцией предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, синдром слабости синусового узла, «свежий» инфаркт миокарда (менее 4 недель), дилатационную кардиомиопатию, глобальную патологию

движений стенки миокарда, миксому, инфекционный эндокардит, наличие в анамнезе тромбоза вен нижних конечностей. При этом генетическое исследование выявило сочетание полиморфизма генов тромбофилии: *МТТФР* (С677Т), *фибриногена* (G-455A (G-467A)) в гетерозиготной форме и *интегрин альфа 2* (С807Т) в гомозиготной форме (мультигенная тромбофилия), которые, вероятно, явились причиной развития нарушений в системе гомеостаза, тромбозов вен нижней конечности, инфаркта мозга в молодом возрасте.

После проведенного обследования был установлен диагноз: «Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (25.12.2022), другой уточненный подтип (тромбофилия — носительство полиморфизмов генов: *МТТФР*, *фибриногена*, *интегрин альфа 2*). Системный тромболизис от 25.12.22. Нарушение свертывания крови. Рецидивирующие тромбозы крупных сосудов».

Таким образом, наследственная тромбофилия является фактором высокого риска развития ИИ в молодом возрасте. При отсутствии традиционных факторов риска развития ИИ, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз, патология сердца, необходимо проведение расширенного диагностического исследования, в том числе генетического анализа на тромбофилию с целью коррекции методов вторичной профилактики. В рассмотренном клиническом наблюдении развитие ИИ обусловлено тромбофилией с сочетанием полиморфных вариантов генов *фибриногена*, *МТТФР* и *интегрин альфа 2* и с нарастанием неврологического дефицита, а также с утяжелением общего состояния больных к концу острого периода заболевания. Генетически обусловленная тромбофилия способствуют раннему дебюту ИИ и определяет ведущий патогенетический подтип болезни. Носительство двух и более генных комбинаций повышает риск развития ИИ.

Литература

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2021: 14–5. http://disuria.ru/_ld/11/1106_kr21G45G46163MZ.pdf?ysclid=luusllem7g693445775
2. Пизова Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 34–8.
3. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(4): 71–6. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8.
4. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
5. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. Hamostaseologie. 2008; 28(1–2): 16–20.
6. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit Care Med. 2010; 38(2 Suppl): S3–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.

References

1. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2021: 14–5. http://disuria.ru/_ld/11/1106_kr21G45G46163MZ.pdf?ysclid=luusllem7g693445775. (In Russian).
2. Pizova N.V. Subtypes of ischemic cerebrovascular accidents at a young age: diagnosis and treatment. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika. 2012; 4: 34–8. (In Russian).
3. Pizova N.V. Ischemic stroke and hereditary thrombophilic conditions. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2017; 11(4): 71–6. (In Russian). DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8.
4. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
5. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. Hamostaseologie. 2008; 28(1–2): 16–20.
6. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit Care Med. 2010; 38(2 Suppl): S3–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.

7. Abildgaard U. Olav Egeberg--arvelig antiitrombinmangel og trombofili. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001; 121(5): 604–5.
8. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999; 353(9159): 1167–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
9. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88(10): 3698–703.
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.* 1999; 30(8): 1538–41. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
11. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud.* 1991; 13(2): 50–4. DOI: 10.3109/03790799109166684.
12. Максимова А.С., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э. и др. Клиническое применение ультразвуковой оценки градиента сужения просвета внутренней сонной артерии при атеросклеротическом поражении. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2022; 28(2): 27–35. DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-2-27-35.
13. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E., Vandenbroucke J.P. John Hagemann's factor and deep-vein thrombosis: Leiden Thrombophilia Study. *Br J Haematol.* 1994; 87(2): 422–4.
14. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2003; 10(3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK.
15. Liew S.C., Gupta E.D. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
16. Simonenko M. What is the association between MTHFR gene polymorphisms and venous thromboembolism? *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(2): 118–9. DOI: 10.1177/2047487318806576.
17. Zeng J., Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(2): 120–34. DOI: 10.1177/2047487318799467.
18. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013; 15(2): 153–56. DOI: 10.1038/gim.2012.165.
19. Rosendaal F.R. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 1–2.
20. Dahlback R. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor V: factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med.* 1999; 133: 415–22.
21. Camerlingo M., Fnazzi G., Casto L., et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology.* 1991; 41: 1371–3.
22. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med.* 1992; 119(6): 596–7.
23. Schafer H.P., von Felten A. Protein S deficiency in young patients with thrombotic cerebral stroke. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989; 119: 489–92.
24. Sacco R.L., Owen J., Mohr J.P., Tatemichi T.K., et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke.* 1989; 20: 1657–61.
25. Vasse M., Guegan-Massardier E., Borg J-Y., et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke. *Lancet.* 2001; 357: 933–4.
26. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019; 90(10-S): 44–6. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
27. Arachchilage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022; 198(3): 443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239.
7. Abildgaard U. Olav Egeberg--arvelig antiitrombinmangel og trombofili. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001; 121(5): 604–5.
8. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999; 353(9159): 1167–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
9. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88(10): 3698–703.
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.* 1999; 30(8): 1538–41. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
11. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud.* 1991; 13(2): 50–4. DOI: 10.3109/03790799109166684.
12. Maksimova A.S., Bukhovets I.L., Bobrikova E.E., et al. Clinical application of ultrasound assessment of the gradient of narrowing of the lumen of the internal carotid artery in atherosclerotic lesions. *Angiologiya I Sosudistaya chirurgiya.* 2022; 28(2): 27–35. (In Russian). DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-2-27-35.
13. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E., Vandenbroucke J.P. John Hagemann's factor and deep-vein thrombosis: Leiden Thrombophilia Study. *Br J Haematol.* 1994; 87(2): 422–4.
14. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2003; 10(3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK.
15. Liew S.C., Gupta E.D. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
16. Simonenko M. What is the association between MTHFR gene polymorphisms and venous thromboembolism? *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(2): 118–9. DOI: 10.1177/2047487318806576.
17. Zeng J., Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(2): 120–34. DOI: 10.1177/2047487318799467.
18. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013; 15(2): 153–6. DOI: 10.1038/gim.2012.165.
19. Rosendaal F.R. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 1–2.
20. Dahlback R. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor V: factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med.* 1999; 133: 415–22.
21. Camerlingo M., Fnazzi G., Casto L., et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology.* 1991; 41: 1371–3.
22. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med.* 1992; 119(6): 596–7.
23. Schafer H.P., von Felten A. Protein S deficiency in young patients with thrombotic cerebral stroke. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989; 119: 489–92.
24. Sacco R.L., Owen J., Mohr J.P., Tatemichi T.K., et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke.* 1989; 20: 1657–61.
25. Vasse M., Guegan-Massardier E., Borg J-Y., et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke. *Lancet.* 2001; 357: 933–4.
26. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019; 90(10-S): 44–6. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
27. Arachchilage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022; 198(3): 443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239.

28. Simurda T., Brunclikova M., Asselta R., et al. Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4616. DOI: 10.3390/ijms21134616.
29. Zhang L.J., Li H.H., Tao S.B., et al. FGB gene – 148C>T polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in a Chinese population: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(6): 377–82. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0501.
30. Zhang X.F., Luo T.Y. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(1): 1741–7. DOI: 10.4238/2015.
31. Jalel A., Midani F, Fredj S.H., et al. Association of BgIII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene with Stroke Susceptibility in Tunisian Patients $\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke. *Biol Res Nurs.* 2021; 23(3): 408–17. DOI: 10.1177/1099800420977685.
32. Wu G., Xi Y., Yao L., et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2014; 124(11): 841–51. DOI: 10.3109/00207454.2013.879718.
33. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; 2(1): 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
34. Зотова И.В., Затеишчиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоемболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(S3): 4024. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4024.
35. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ТЭЛА. 2019. <https://congress-med.ru/assets/files/2019/esc-tela-rus.pdf?ysclid=luusi0meff3601590>
28. Simurda T., Brunclikova M., Asselta R., et al. Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4616. DOI: 10.3390/ijms21134616.
29. Zhang L.J., Li H.H., Tao S.B., et al. FGB gene – 148C>T polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in a Chinese population: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(6): 377–82. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0501.
30. Zhang X.F., Luo T.Y. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(1): 1741–7. DOI: 10.4238/2015.
31. Jalel A., Midani F, Fredj S.H., et al. Association of BgIII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene with Stroke Susceptibility in Tunisian Patients $\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke. *Biol Res Nurs.* 2021; 23(3): 408–17. DOI: 10.1177/1099800420977685.
32. Wu G., Xi Y., Yao L., et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2014; 124(11): 841–51. DOI: 10.3109/00207454.2013.879718.
33. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015; 2(1): 36–48. (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
34. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020; 25(S3): 4024. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4024.
35. European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the treatment of PE; 2019. (In Russian). <https://congress-med.ru/assets/files/2019/esc-tela-rus.pdf?ysclid=luusi0meff3601590>

Информация об авторах

Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>

Мельниченко Софья Александровна, невролог ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: csrl@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6073-5682>

Куртаджиева Анастасия Викторовна, невролог, ГБУЗ РК «Городская клиническая больница № 7», e-mail: nastyavorobei@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9673-8641>

Савчук Елена Олеговна, ассистент кафедры неврологии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского, e-mail: e.o.savhuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

Information about the authors

Elena A. Savchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>

Sofia A. Melnichenko, neurologist, Semashko Republican Clinical Hospital, e-mail: csrl@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6073-5682>

Anastasia V. Kurtadzhieva, neurologist, City Hospital No. 7, e-mail: nastyavorobei@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9673-8641>

Elena O. Savchuk, assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute. S.I. Georgievsky, e-mail: e.o.savhuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

Максимова Полина Евгеньевна, ординатор по специальности «гематология» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: pmaksq@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной анатомии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского,
e-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 09.07.2023

Принята к печати: 01.06.2024

Polina E. Maksimova, resident doctor in the specialty "Hematology" Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
e-mail: pmaksq@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Evgenia Yu. Zyablitskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Professor of Normal Anatomy Department, Medical Institute. S.I. Georgievsky,
e-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

* **Corresponding author**

Received: 09 Jul 2023

Accepted: 01 Jun 2024

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТЕНОЗА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ЕДИНСТВЕННОЙ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ ПОЧКИ У БОЛЬНОГО ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

Попов Д.Ю.¹, Киселев Н.С.², Столяр А.Г.^{2*}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», нефрологическое отделение, 620102, г. Екатеринбург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Стеноз почечной артерии — распространенная патология, обусловленная в основном атеросклерозом почечных артерий. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) является редкой причиной стеноза почечной артерии.

Цель: описать клиническое наблюдение больного ЭТ, осложнившейся стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки, успешно скорректированным эндоваскулярными методами.

Основные сведения. Мужчина 32 лет с ЭТ, осложнившейся окклюзией брюшной аорты, левой почечной артерии, со сморщиванием левой почки, субтотальным стенозом правой почечной артерии и хронической болезнью почек 3 А стадии, а также реноваскулярной гипертензией, перенес органосохраняющее вмешательство — эндоваскулярную коррекцию стеноза почечной артерии (ЭКСПА). В результате проведения ЭКСПА, назначения антикоагулянтно-антиагрегантной терапии и специфической терапии ЭТ интерфероном наблюдались положительные эффекты в виде улучшения функции почки, достижения целевых значений артериального давления, а также в отношении основных гематологических показателей.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, почечная артерия, стеноз, эндоваскулярная коррекция, стентирование, ангиопластика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Попов Д.Ю., Киселев Н.С., Столяр А.Г. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии единственной функционирующей почки у больного эссенциальной тромбоцитемией. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):260–268. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-260-268>

ENDOVASCULAR CORRECTION OF RENAL ARTERY STENOSIS OF THE SOLITARY FUNCTIONING KIDNEY IN A PATIENT WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Popov D.Yu.¹, Kiselev N.S.², Stolyar A.G.^{2*}

¹ Ural State Medical University, 620028, Ekaterinburg, Russian Federation

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Renal artery stenosis is a common pathology associated mainly with atherosclerosis of the renal arteries. Essential thrombocythemia (ET) is a rare cause of renal artery stenosis.

Aim: to describe a clinical observation of a patient with ET, complicated by renal artery stenosis of a solitary functioning kidney, successfully corrected endovascularly.

Main findings. A 32-year-old male with ET, complicated by occlusion of the abdominal aorta, left renal artery, with shrinkage of the left kidney, subtotal stenosis of the right renal artery and chronic kidney disease stage 3A, as well as renovascular hypertension, underwent an organ-preserving intervention — endovascular correction of renal artery stenosis (ECRAS). As a result of ECRAS, the prescription of anticoagulant-antiplatelet therapy and specific therapy for ET with interferon, positive effects were observed in the form of improved kidney function, achievement of target blood pressure level, as well as in relation to basic hematological parameters.

Keywords: essential thrombocythemia, renal artery, stenosis, endovascular correction, stenting, angioplasty

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Popov D.Yu., Kiselev N.S., Stolyar A.G. Endovascular correction of renal artery stenosis of the solitary functioning kidney in a patient with essential thrombocythemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(2):260–268 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-260-268>

Введение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), или первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия — это клональное миелопролиферативное заболевание (МПЗ) с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным количеством крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (более $450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов и/или кровотечений [1]. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности ЭТ в России отсутствуют [1]. Первичная заболеваемость ЭТ, по данным зарубежных регистров [1, 2], составляет 1–2,5 случая на 100 тысяч населения в год. ЭТ является редким (орфанным) заболеванием, распространенность которым составляет не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [3].

Пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет и встречается в основном у женщин [4].

Тромбоцитоз при ЭТ — результат точечной мутации в генах *JAK2* (более 50% случаев), *CALR* или *MPL*, вызывающей миелопролиферативный эффект [1, 4]. Гипертромбоцитоз с количеством тромбоцитов $1000–3000 \times 10^9/\text{л}$, обусловленный гиперплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга, является характерным признаком ЭТ. Диагноз ЭТ устанавливают в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей, данных биопсии костного мозга и генетического тестирования для определения генных мутаций (табл. 1) [1, 5].

Наиболее распространенное и опасное осложнение ЭТ — рецидивирующие тромбозы венозной

Таблица 1. Диагностические критерии ЭТ [1, 5]
Table 1. Diagnostic criteria for essential thrombocythemia [1, 5]

Критерий Criterion	Описание Description
Большие критерии Big criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Количество тромбоцитов > 450×10⁹/л. 2. Морфологические особенности трепанобиоптата костного мозга: пролиферация в основном линии мегакариоцитов с ростом числа увеличенных, зрелых мегакариоцитов с гиперлобулированными ядрами. Нет значительного увеличения или левого сдвига в гранулопоэзе или эритропоэзе, и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон. 3. Нет критериев ВОЗ для BCR-ABL1-позитивного хронического миелоидного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, миелодиспластических синдромов или других миелоидных новообразований. 4. Наличие мутации JAK2, CALR или MPL <ol style="list-style-type: none"> 1. Platelet count > 450×10⁹/L. 2. Morphological features of bone marrow trepanobiopstat: proliferation of mainly megakaryocyte lineage with an increase in the number of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. There is no significant increase or left shift in granulopoiesis or erythropoiesis, and very rarely a slight (grade 1) increase in reticulin fibers. 3. There are no WHO criteria for BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, myelodysplastic syndromes or other myeloid neoplasms. 4. The presence of a JAK2, CALR or MPL mutation
Малый критерий Small criterion	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств реактивного тромбоцитоза Presence of a clonal marker or lack of evidence of reactive thrombocytosis

и артериальной систем: крупных сосудов брюшной полости, вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Частым физикальным симптомом при ЭТ является умеренная сплено-мегалия [4, 6].

Лечение при ЭТ включает дезагрегантную, циторедуктивную терапию, препараты интерферона-альфа, ингибиторы фосфодиэстеразы III (анагрелид), ингибиторы янус-киназ, ингибиторы теломераз с целями минимизировать риски тромботических осложнений и прогрессии заболевания (миелофиброз или острый миелоидный лейкоз), контролировать симптомы интоксикации и предупредить осложнения в случае хирургических манипуляций. Целевое количество тромбоцитов составляет 150–400×10⁹/л [1, 6, 7].

Стеноз почечной артерии (СПА) встречается при атеросклеротической ренальной болезни (90%), а также при фибромускулярной дисплазии, артериите Такаюсу и является серьезной патологией, приводящей к рено-васкулярной гипертензии, ишемической нефропатии, хронической почечной и сердечной недостаточности [8–10]. Эндоваскулярная коррекция СПА (баллонная ангиопластика и стентирование) — метод выбора при гемодинамически значимом СПА для реваскуляризации почки и коррекции реноваскулярной гипертензии [11, 12]. Артериальные тромбозы, сопряженные с ЭТ, бывают очень редкой причиной СПА. До настоящего времени описано всего несколько случаев сочетания данных патологий [13].

Цель — описать клиническое наблюдение больного ЭТ, осложнившейся стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки, успешно корригированным эндоваскулярными методами.

Клиническое наблюдение

Больной Ш., 32 лет, в апреле 2018 г. обратился в приемное отделение ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» с жалобами на головные боли, выраженную общую слабость. При сборе анамнеза было выяснено, что мужчина с 30 лет страдает артериальной гипертензией с повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. Нерегулярно принимал различные антигипертензивные препараты с временным эффектом. Курил в течение 20 лет до 2018 г. по 1 пачке сигарет в день. Наследственность — не отягощена. По поводу жалоб на головные боли, повышение АД в 2017 г. было проведено амбулаторное обследование, при котором выявлен гемодинамически значимый (>70% просвета [14]) стеноз правой почечной артерии (ПА) и уменьшение размеров левой почки, начальные атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий, гипертрофия миокарда левого желудочка. Концентрация креатинина сыворотки была 115 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 72,6 мл/мин (СКД-EPI) [15]. В течение последних 6 мес. артериальная гипертензия у больного приняла злокачественный характер, отмечались повышения АД до 250/150 мм рт. ст. Больной принимал эналаприл без значительного гипотензивного эффекта и неоднократно вызывал бригаду скорой медицинской помощи. В день обращения не смог выйти на работу из-за плохого самочувствия.

При поступлении общее состояние было расценено как тяжелое. Кожа, видимые слизистые — бледные. В легких выслушивалось везикулярное дыхание. Тоны сердца — ритмичные, частота сердечных сокращений — 88 в минуту. АД — 240/120 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, пе-

чень — не увеличена. Отмечалась пастозность стоп, голеней. Больной был нормостенического телосложения, обычного питания (масса тела — 76 кг, рост — 171 см, индекс массы тела — 27).

Был госпитализирован в нефрологическое отделение в экстренном порядке с диагнозом: артериальная гипертензия сложного генеза, преимущественно вазоренальная (стеноз правой почечной артерии), степень 3, риск 4. При обследовании была констатирована почечная недостаточность: концентрация креатинина сыворотки — 155 мкмоль/л, СКФ — 50 мл/мин, что соответствовало 3 А стадии хронической болезни почек (ХБП) по СКД-ЕРІ [15]. В общем анализе мочи обнаружено уменьшение относительной плотности 1,009 (норма 1,015–1,025), а также минимальная протеинурия (0,10 г/л). Кроме того, был выявлен тромбоцитоз $551 \times 10^9/\text{л}$.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявили

незначительную спленомегалию (площадь селезенки = 53 кв. см). Размеры правой почки 107×38 мм, левой 77×43 мм, форма почек была овальная, контуры ровные, четкие, толщина паренхимы правой почки — 15 мм, левой почки — 8 мм, дифференцировка слоев почек сохранена, эхоплотность паренхимы — обычная, синусы (чашечки, лоханка) — без особенностей, области надпочечников и паранефральная клетчатка — без особенностей, дыхательная подвижность была сохранена, позиционная подвижность не изменена, мочеточники не расширены. Было сделано предположение о сморщивании левой почки вследствие окклюзии почечной артерии. Данные лабораторного исследования больного приведены в таблицах 2, 3.

Показатели общего анализа мочи в течение дальнейшего периода наблюдения были в пределах нормы (цвет светло-желтый, прозрачная, относительная плотность 1,014–1,1018, рН 5,5–6,0; глюкоза, белок, уробилиноген, билирубин, кетоновые тела, гемогло-

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови в динамике
Table 2. Parameters of biochemical blood tests in dynamics

Показатель Parameter	Норма Norm	18.04.18	25.04.18	04.05.18	02.11.18	04.06.19	11.06.19
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	62–106	146	155	140	122	130	127
СКФ, мл/мин GFR, ml/min (СКД-ЕРІ)	80–125	54	50	57	67	62	64
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	2,8–8,3	9,4	8,3	6,3	5,4	4,7	4,5
Общий белок, г/л Total protein, g/L	66–85	71			73	70	
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,0–6,5	4,6			6,1	5,0	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	3,8–5,2	4,0			4,0	4,9	
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	<2,3	1,09				2,54	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	>1,5	0,89				0,84	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	2,5–4,0	2,61				2,89	
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л VLDL cholesterol, mmol/L	0,27–1,04	0,5				1,17	
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	<3,1	3,5				4,8	
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric Acid, $\mu\text{mol/L}$	<430	404			372	379	
АСТ, ед/л AST, U/L	0–38	19			18	24	
АЛТ, ед/л ALT, U/L	0–40	16			16	23	
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	0,0–20,0	18,3			17,3	14,5	

Примечания: ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Notes: HDL — High-density lipoproteins, LDL — Low-density lipoproteins, VLDL — Very-low-density lipoproteins, AST — Aspartate aminotransferase, ALT — Alanine transaminase.

Таблица 3. Показатели общего анализа крови в динамике
Table 3. Parameters of general blood tests in dynamics

Показатель Parameter	Норма Norm	18.04.18	25.04.18	04.05.18	02.11.18	04.06.19	11.06.19	17.06.19
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{L}$	180–320	551	650	728	417	392	472	375
PDW, %	15–17	17,3	17,1	11,6	16,9	11,2	11,3	17,2
MPV, Фл/fl	7,2–11	8,3	8,0	9,7		9,5	9,7	8,4
P-LCR, %	13–45			23,2		22,6	22,7	
Тромбокрит, % PCT, %	0,108–0,282	0,457	0,518	0,710	0,334	0,370	0,450	0,316
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ RBC, $\times 10^{12}/\text{L}$	4–5	4,61	4,73	5,49	5,31	5,68	5,81	5,28
Гемоглобин, г/л HGB, g/L	130–160	133	136	148	149	153	154	146
НСТ, %	40–48	39	41,4	45,1		45,4	46,2	44,2
MCV, Фл/fl	80–100	84,5	87,5	82,1		79,9	79,5	83,8
MCH, пг/pg	27–34	28,9	28,7	27		26,9	26,5	27,7
MCHC, г/л/g/L	330–370	342	328	328	342	337	333	331
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	4–9	8,1	7,4	10,4	6,2	5,25	7,19	5,5

бин, нитриты, лейкоциты, эритроциты отсутствовали). В коагулограмме у больного были выявлены: гиперфибриногенемия 4,48 г/л (норма 2–4 г/л), растворимые фибрин-мономерные комплексы 11 мг/100 мл (норма до 4,5 мг/100 мл). Больному была назначена антигипертензивная терапия: моксонидин 600 мг/сут., нифедипин-ретард 40 мг/сут., бисопролол 10 мг/сут. а также антиагрегантная терапия клопидогрелем 75 мг/сут. и ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут. [16]. 03.05.2018 г. в связи с гемодинамически значимым СПА с явлениями злокачественной артериальной гипертензии, проявлявшимся нарушением функции почки, больному была выполнена брюшная аортография, при которой были выявлены окклюзия инфраренального отдела аорты с восстановлением кровотока на уровне общих бедренных артерий через коллатерали, субтотальный стеноз устья правой почечной артерии (рис. 1 А), окклюзия левой почечной артерии, сморщенная левая почка. Проведена процедура эндоваскулярной коррекции СПА (ЭКСПА), т. е. стентирование правой почечной артерии (рис. 1 Б). Достигнут оптимальный ангиографический результат — восстановление просвета артерии (рис. 1 В).

После ЭКСПА общее состояние больного улучшилось. На 3-и сутки после ЭКСПА получена положительная динамика в виде уменьшения сывороточной концентрации креатинина со 155 до 140 мкмоль/л и АД со 190/110 до 130/80 мм рт. ст. Учитывая сохраняющийся тромбоцитоз, были выполнены тромбоэластография, коагулограмма, определение мутации V617F в гене *JAK2* в крови, онкомаркеры крови, пункция и трепанобиопсия костного мозга. Обнаружена мутация V617F в гене *JAK2* в крови (доля мутантного аллеля 13,15%). Диагностирована

ЭТ, осложнением которой явились тромбозы инфраренального отдела аорты, почечных артерий, артерий нижних конечностей. Трепанобиопат костного мозга был клеточный, мегакариоциты (МКЦ) — в большом количестве, встречались дисплазийные двудольчатые МКЦ и микроМКЦ, часто встречались огромные скопления тромбоцитов; морфология тромбоцитов: большинство тромбоцитов были малых размеров, единичные крупные пластинки с узкой наружной мембраной. При выписке больного диагноз был сформулирован следующим образом: «ЭТ, осложнившаяся окклюзией брюшного отдела аорты, окклюзией левой почечной артерии со сморщиванием левой почки, субтотальным стенозом правой почечной артерии; хроническая болезнь почек 2 стадии, вазоренальная гипертензия».

Через 2 мес. после ЭКСПА больному была назначена терапия интерфероном альфа2 а в дозе 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. Через 6 мес. после ЭКСПА состояние больного оставалось удовлетворительным, АД составляло 130/80 мм рт. ст. с редкими подъемами до 150/80 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии, при этом дозы антигипертензивных препаратов были уменьшены в 2 раза. Функция почек улучшилась: концентрация креатинина сыворотки составила 122 мкмоль/л, СКФ 67 мл/мин, а количество тромбоцитов — $417 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 1, 2). При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных артерий от 02.11.2018 обнаружена окклюзия брюшной аорты ниже уровня отхождения почечных артерий, а также установлено, что в области устья правой почечной артерии линейная скорость кровотока (ЛСК) была 221 см/с, резистивный индекс (РИ) — 0,55, кровоток магистральный, просвет полностью прокрашивался

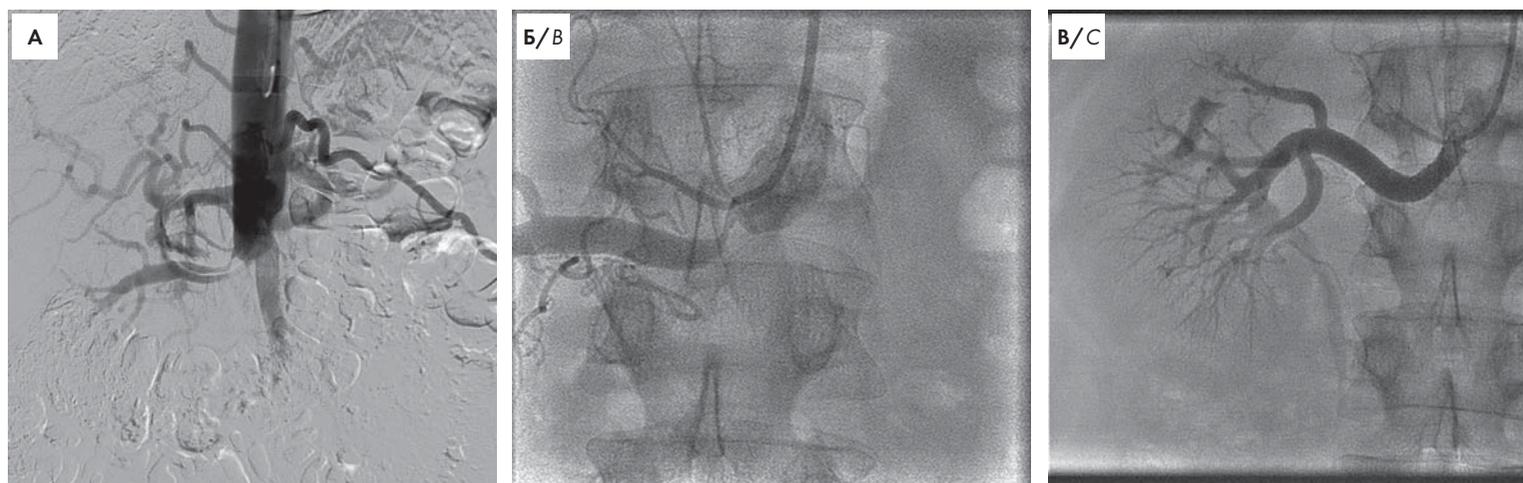


Рисунок 1. Эндovasкулярная коррекция стеноза почечной артерии: А — окклюзия инфраренального отдела аорты с восстановлением кровотока на уровне общих бедренных артерий через коллатерали, субтотальный стеноз устья правой почечной артерии; Б — селективная ангиография почечных артерий; В — оптимальный ангиографический результат — восстановление просвета правой почечной артерии

Figure 1. Endovascular correction of renal artery stenosis: A — occlusion of the infrarenal aorta with restoration of blood flow at the level of the common femoral arteries through collaterals, subtotal stenosis of the right renal artery; B — selective angiography of renal arteries; C — optimal angiographic result — restoration of the lumen of the right renal artery

при цветном доплеровском картировании, дистальнее стента ЛСК — 310 см/с, РИ — 0,58; в области ворот почки ЛСК — 68 см/с, РИ — 0,57; в сегментарных артериях ЛСК — 34 см/с, РИ — 0,49; в паренхиме ЛСК — 24 см/с, РИ — 0,47. В левой почечной артерии кровотоков не определялся, добавочные артерии не визуализировались в обеих почках. Заключение: окклюзия брюшной аорты ниже уровня отхождения почечных артерий, окклюзия левой почечной артерии, состояние после стентирования правой почечной артерии, кровотоков по стенту — без гемодинамически значимых нарушений. По данным УЗДГ нельзя исключить гемодинамически значимый стеноз дистальнее стента. Было продолжено наблюдение за больным, через 3, 6, 12 мес. отмечались стабильные показатели АД, сывороточной концентрации креатинина, тромбоцитов. Проподимость почечной артерии оценивали в сроки 6 и 12 мес. Через 12 мес. при УЗДГ почечных артерий от 07.06.2019 определено, что в правой ПА в области устья ЛСК 219–240 см/с, РИ 0,53; в области ворот почки ЛСК 62 см/с, РИ 0,52; в паренхиме ЛСК 31 см/с, РИ 0,50. В левой почке кровотоков не лоцирован, добавочные артерии не визуализировались в обеих почках. Заключение: состояние после стентирования правой почечной артерии, рестенозирование правой почечной артерии, окклюзия левой почечной артерии.

При УЗДГ артерий нижних конечностей от 05.06.2019 сканированы общие и наружные подвздошные артерии (ОПА и НПА), общие и поверхностные бедренные артерии (ОБА и ПБА), подколенные артерии (ПКА), задние и передние большеберцовые артерии (ЗББА и ПББА), артерии тыла стопы (АТС). Обнаружена окклюзия ПКА справа, тип кровотока в остальных артериях — коллатеральный. Дистальный отдел аорты и ОПА с обеих сторон не лоцировался,

ретроградное заполнение НПА с обеих сторон, сеть коллатеральных сосудов в проекции бифуркации аорты. Заключение: Окклюзия правой ПКА. Косвенные признаки окклюзии брюшного отдела аорты на уровне бифуркации.

По поводу обнаруженного гемодинамически значимого рестеноза правой почечной артерии выполнена повторная ЭКСПА — ангиопластика правой ПА. Больной был выписан с рекомендациями продолжить антиагрегантную, антигипертензивную терапию, а также терапию интерфероном. Продолжено наблюдение за больным.

Обсуждение

Согласно стратификации риска тромбозов [6], при ЭТ больные моложе 60 лет без предшествующих тромбозов и с наличием мутации в гене *JAК2* относятся к категории низкого риска. А. Carobbio и соавт. [17] привели данные, что из 891 больного ЭТ, определенной по критериям ВОЗ, средний период наблюдения которых составил 6,2 г., у 109 (12%) наблюдался артериальный ($n = 79$) или венозный ($n = 37$) тромбоз. По данным многофакторного анализа предикторами артериального тромбоза явились: возраст > 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска, включая курение, артериальную гипертензию или сахарный диабет, лейкоцитоз > $11 \times 10^9/\text{л}$ и наличие *JAК2V617F* мутации. Напротив, только мужской пол являлся предиктором венозного тромбоза. При этом количество тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ было связано с более низким риском артериального тромбоза [6].

В обзоре E. Mishima и соавт. [13] приведены описания 18 наблюдений тромбоцитемии, сочетавшихся со стенотическим поражением почечных артерий. Среди них 16 женщин и 2 мужчины в возрасте от 20 до 74 лет

(средний возраст — 45 лет). Первое описание приведено в 1979 г., последние два — в 2018 г. В данной группе было диагностировано 9 случаев ЭТ (50%), 8 случаев истинной полицитемии и 1 случай МПЗ. Наличие мутации в гене *ЈАК2* было подтверждено у 7 больных, при этом до 2009 г. больные не обследовались на наличие указанной мутации. Количество тромбоцитов у больных составляло от 238 до $1500 \times 10^9/\text{л}$, в среднем $652,7 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитемия была впервые выявлена у 16 больных, у 1 больного наблюдалась в течение 7 лет, еще у 1–12 лет. У 13 больных было диагностировано одностороннее поражение почечных артерий, у 5 — билатеральное поражение. Нефрэктомия была выполнена у 1 мужчины. Антигипертензивные лекарственные препараты получали 4 больных. Реимплантация почечной артерии была произведена у 3 больных, ЭКСПА была выполнена 10 больным. В качестве клинического эффекта был выбран контроль артериальной гипертензии. Описан 1 неблагоприятный исход у женщины 72 лет в виде окклюзии почечной артерии после внутривенного тромбоза [13].

Среди приведенных случаев сочетания ЭТ со СПА только 1 описание совпадает с приведенным в настоящей работе по основным характеристикам больного и течению заболевания: мужчина 36 лет с тромбоцитозом $828 \times 10^9/\text{л}$ и резистентной к лечению артериальной гипертензией с АД 170/115 мм рт. ст. При почечной ангиографии были выявлены билатеральный СПА (95% проксимальный стеноз левой почечной артерии и 90% устьевой стеноз правой почечной артерии), окклюзия верхней брыжеечной артерии. Больному была выполнена ЭКСПА с хорошим эффектом: концентрация креатинина сыворотки снизилась с 250 до 138 мкмоль/л через 2 нед. после вмешательства, АД снизилось, количество антигипертензивных препаратов уменьшено с 3 до 2. По поводу ЭТ получал терапию бусульфаном 4 мг/сут. в течение 12 нед. Почечная ангиография через 12 мес. после ЭКСПА показала двустороннюю регрессию СПА. Через 12 мес. также наблюдались

снижение концентрации креатинина сыворотки, количества тромбоцитов до $214 \times 10^9/\text{л}$, нормализация АД — 120/80 мм рт. ст. [13, 18].

По мнению Н. Hasselbalch [19], для МПЗ характерно состояние хронического воспаления, которое является фактором развития «преждевременного атеросклероза», увеличивая тяжесть бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Возможным механизмом возникновения артериальных стенозов также может быть гиперактивация *ЈАК2*, стимулирующая промотор ангиогенеза *STAT5*, который ускоряет гиперплазию эндотелия сосудов, что приводит к появлению атеросклеротической бляшки [20].

Можно предположить, что в основе окклюзии крупных артериальных сосудов у наблюдаемого больного лежат такие механизмы, как прогрессирующий атеросклероз на фоне артериальной гипертензии, действие основного заболевания, заключающееся в развитии тромбоцитоза и тромбозов крупных артерий, а также воздействие никотина (стаж курения 20 лет в анамнезе).

С учетом этих предположений данному больному, возможно, следовало кроме антиагрегантной терапии назначить антикоагулянтную терапию, хотя согласно принятым протоколам после эндоваскулярного вмешательства назначаются только антиагреганты на срок не менее 6 мес. [16].

Таким образом, у 32-летнего больного с ЭТ наблюдалось развитие тромбозов аорты и ее ветвей с окклюзией аорты и почечной артерии, что способствовало формированию злокачественной артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. В результате проведенной эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии, назначения антиагрегантной терапии, а также специфической терапии ЭТ интерфероном наблюдались положительные эффекты в виде улучшения функции почки, достижение целевых значений АД, нормализации основных гематологических показателей.

Литература

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018; 3(63): 275–315. DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
2. Meier B., Burton J.H. Myeloproliferative Disorders. Hematol Oncol Clin North Am. 2017; 31(6): 1029–44. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.007.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Статья 44, ч. 1.
4. Ashorobi D., Gohari P. Essential Thrombocytosis (Essential Thrombocythemia, ET). StatPearls Publishing; 2020 Jan. Bookshelf ID: NBK539709. PMID: 30969531.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

References

1. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pH-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (2018 edition). Gematologiya i transfuziologiya. 2018; 3(63): 275–315. (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
2. Meier B., Burton J.H. Myeloproliferative Disorders. Hematol Oncol Clin North Am. 2017; 31(6): 1029–44. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.007.
3. Federal Law № 323-FL “On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation”. Article 44, part 1. (In Russian).
4. Ashorobi D., Gohari P. Essential Thrombocytosis (Essential Thrombocythemia, ET). StatPearls Publishing; 2020 Jan. Bookshelf ID: NBK539709. PMID: 30969531.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

6. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94: 133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303.
7. Tefferi A., Vannucchi A., Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8: 2. DOI: 10.1038/s41408-017-0041-8.
8. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.
9. Weber B.R, Dieter R.S. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 169–81. DOI: 10.2147/IJNRD.S40175.
10. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(6): 1239–312. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.009.
11. Шилов Е.М., Батюшин М.М., Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Научное общество нефрологов России. М., 2015. 17 с.
12. Шарафеев А.З., Халирахманов А.Ф., Харисова Э.Х. Сложности принятия решения о реваскуляризации почечных артерий. *Практическая медицина.* 2016; 4(96): 187–90.
13. Mishima E., Suzuki T., Takeuchi Y., et al. Renovascular hypertension associated with JAK2 V617F positive myeloproliferative neoplasms treated with angioplasty: 2 cases and literature review. *J Clin Hypertens.* 2018; 20: 798–804. DOI: 10.1111/jch.13257.
14. Parikh S.A., Shishehbor M.H., Gray B.H., et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84(7): 1163–71. DOI: 10.1002/ccd.25559.
15. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
16. Карпов Ю.А. Двойная антитромбоцитарная терапия: области клинического применения. *Русский медицинский журнал.* 2013; 27: 1343.
17. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011; 117: 5857–9.
18. Arnar D., Petursson M.K., Jonmundsson E., Bjornsdottir D.J. Renovascular hypertension and coronary heart disease complicating essential thrombocythemia. *Eur Heart J.* 1993; 14: 576–8.
19. Hasselbalch H.C. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood.* 2012; 119(14): 3219–25. DOI: 10.1182/blood-2011-11-394775.
20. Cucuianu A., Stoia M., Farcas A., et al. Arterial stenosis and atherothrombotic events in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Rom J Intern Med.* 2006; 44: 397–406.
6. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94: 133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303.
7. Tefferi A., Vannucchi A., Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8: 2. DOI: 10.1038/s41408-017-0041-8.
8. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nephrology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 816 p. (In Russian).
9. Weber B.R, Dieter R.S. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 169–81. DOI: 10.2147/IJNRD.S40175.
10. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(6): 1239–312. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.009.
11. Shilov E.M., Batyushin M.M., Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of renovascular hypertension and ischemic kidney disease. Scientific Society of Nephrologists of Russia. Moscow, 2015. 17 p. (In Russian).
12. Sharafeyev A.Z., Khalirakhmanov A.F., Kharisova E.KH. Difficulties in deciding on renal arterial revascularization. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; 4(96): 187–90 (In Russian).
13. Mishima E., Suzuki T., Takeuchi Y., et al. Renovascular hypertension associated with JAK2 V617F positive myeloproliferative neoplasms treated with angioplasty: 2 cases and literature review. *J Clin Hypertens.* 2018; 20: 798–804. DOI: 10.1111/jch.13257.
14. Parikh S.A., Shishehbor M.H., Gray B.H., et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84(7): 1163–71. DOI: 10.1002/ccd.25559.
15. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
16. Karpov Yu.A. Dual antiplatelet therapy: clinical areas. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 27: 1343. (In Russian).
17. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011; 117: 5857–9.
18. Arnar D., Petursson M.K., Jonmundsson E., Bjornsdottir D.J. Renovascular hypertension and coronary heart disease complicating essential thrombocythemia. *Eur Heart J.* 1993; 14: 576–8.
19. Hasselbalch H.C. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood.* 2012; 119(14): 3219–25. DOI: 10.1182/blood-2011-11-394775.
20. Cucuianu A., Stoia M., Farcas A., et al. Arterial stenosis and atherothrombotic events in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Rom J Intern Med.* 2006; 44: 397–406.

Информация об авторах

Попов Дмитрий Юрьевич, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dp_usmu@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0965-396X>

Киселев Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: drnsk@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-1384>

Столяр Алексей Геннадьевич*, доктор медицинских наук, заведующий нефрологическим отделением ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: ambr375@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2485-9464>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 11.01.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Information about the authors

Dmitry Yu. Popov, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ural State Medical University,
e-mail: dp_usmu@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0965-396X>

Nikolay S. Kiselev, Cand. Sci. (Med.), physician of the X-ray endovascular diagnostic and treatment Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: drnsk@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-1384>

Aleksey G. Stolyar*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Nephrology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: ambr375@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2485-9464>

* Corresponding author

Received: 11 Jan 2024

Accepted: 01 Jun 2024

ISSN 0234-5730



9 770234 573007