

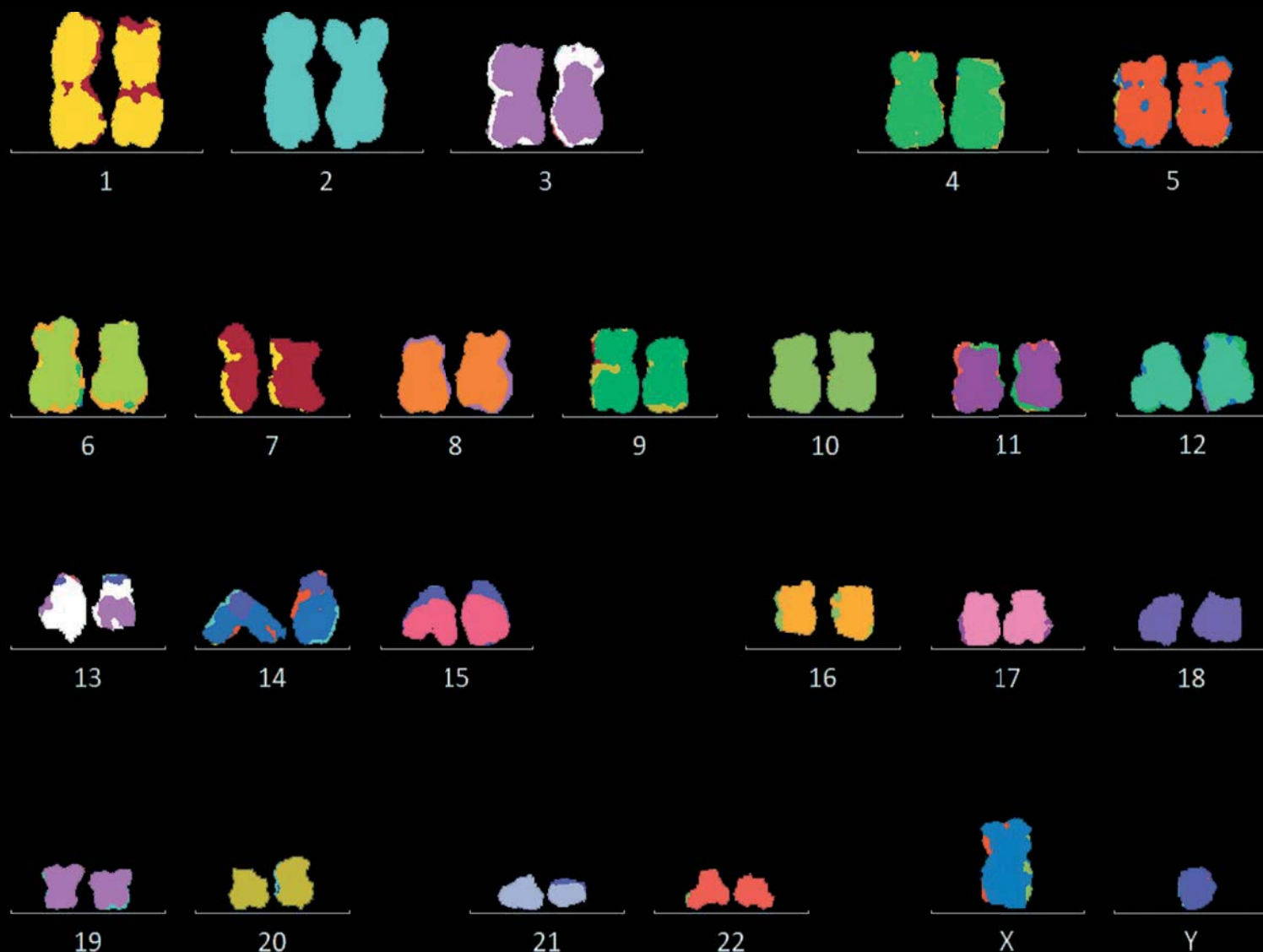
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

65.1. 2020

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



Для пациентов с миелофиброзом

Увеличить выживаемость* Улучшить качество жизни** Выбор очевиден — ДЖАКАВИ®

По данным исследования COMFORT-II у пациентов, получающих Джакави®, отмечено снижение риска смерти на 30 % по сравнению с пациентами, получающими наилучшую доступную терапию (медиана 08 5,3 года по сравнению с 3,8 года соответственно; отношение риска [HR] 0,70 [95 % ДИ: 0,54–0,91]; $p = 0,0065$)¹

** По результатам исследования T.Palandri, через 3 и 6 месяцев после начала лечения Джакави® ответ со стороны симптоматики был отмечен у 315 из 402 (78,4 %) и 294 из 344 (85,5 %) пациентов²

Джакави® одобрен для лечения пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, а также лечение пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости.³

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С КРАТКИМ ОПИСАНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литературные источники: 1. Verstovsek S et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology* (2017) 10:156.
2. F. Palandri et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017 Jun 22;8(45):79073-79088. 3. Инструкция по применению

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



000 «Новartis Фарма», 125315 Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3,
Тел.: +7 495 9671270; Факс: +7 495 9671268
www.novartis.ru



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДЖАКАВИ® Руксолитиниб.
Таблетки 5 мг, 15 мг, 20 мг. РУ: ПП-002028

Примечание. Перед назначением препарата, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

Показания. Лечение пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Лечение пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости.

Способ применения и дозы. До начала лечения препаратом Джакави® должен быть проведен подсчет форменных элементов крови. Абсолютное число форменных элементов крови необходимо контролировать каждые 2,4 недели во время подбора дозы руксолитиниба в зависимости от клинических показаний. Препарат Джакави® применяется внутрь, дважды в сутки, в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® (для пациентов с первичным миелофиброзом) составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов 100-200 × 10⁹/л и 20 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов > 200 × 10⁹/л. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с истинной полицитемией 10 мг 2 раза в день. Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов 50-100 × 10⁹/л составляет 5 мг 2 раза в день, с последующей титрацией дозы, которую проводят с осторожностью. Лечение должно быть приостановлено при выпадении количества тромбоцитов менее 50 × 10⁹/л или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 0,5 × 10⁹/л (для пациентов с первичным миелофиброзом и пациентов с истинной полицитемией) или при снижении концентрации гемоглобина в крови < 80 г/л (для пациентов с истинной полицитемией). Следует рассмотреть возможность снижения дозы при снижении концентрации гемоглобина в крови < 120 г/л у пациентов с истинной полицитемией, при снижении концентрации гемоглобина в крови < 100 г/л — снижение дозы рекомендуется. Рекомендуется снижение дозы при развитии тромбоцитопении и в случае, если препарат Джакави® применяется одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4 или с двойными умеренными ингибиторами изоферментов СYP2C9 и СYP3A4 следует избегать одновременного применения руксолитиниба с фунаказолом в дозе, превышающей 200 мг в день. В случае терапевтической необходимости и, если количество тромбоцитов и нейтрофилов является достаточным, приемлемая доза

Джакави® может быть увеличена максимально на 5 мг 2 раза в день. Начальная доза не должна повышаться в течение первых 4 недель лечения, и затем не чаще чем 1 раз в 2 недели. Максимальная доза препарата Джакави® составляет 25 мг 2 раза в день внутрь. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется положительный терапевтический эффект.

У пациентов с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза, основанная на числе тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Пациенты с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью, получающие Джакави®, должны тщательно наблюдаться, и при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций. У пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы препарата не требуется.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к руксолитинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Возраст младше 18 лет.

Предостережения.

Снижение числа форменных элементов крови: Лечение препаратом Джакави® может приводить к развитию гематологических нежелательных реакций, включающих тромбоцитопению, анемию и нейтропению. Рекомендуется контролировать число форменных элементов крови. Необходимо снижение дозы или временное прекращение приема препарата Джакави® при развитии у пациентов тромбоцитопении, анемии или нейтропении. **Инфекции:** У пациентов, получающих терапию препаратом Джакави®, зарегистрированы серьезные случаи бактериальных, грибковых, вирусных и других оппортунистических инфекций. Перед приемом препарата Джакави® следует оценить риск развития серьезных инфекций. Следует тщательно наблюдать пациентов, получающих препарат Джакави®, для выявления симптомов инфекции и в случае необходимости незамедлительно начинать соответствующее лечение. Следует помнить о возможности развития активной или латентной формы туберкулеза. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациента для выявления активной или латентной формы туберкулеза в соответствии с местными клиническими рекомендациями. Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получающих препарат Джакави®. Врачи должны настороженно относиться к нейтропсихиатрическим сим-

птомам, позволяющим предположить ПМЛ. При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата Джакави® до исключения данного диагноза. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, получающих препарат Джакави®, отмечалось увеличение титра ДНК вируса гепатита. Лечение и контроль состояния пациента с хроническим вирусным гепатитом В следует проводить в соответствии с общепринятыми стандартами клинической практики. Эпидемиологические исследования не выявили, за исключением меланомы: При применении препарата Джакави® сообщалось о случаях развития эпидермальных новообразований кожи, за исключением меланомы. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов. **Изменение липидного профиля:** Отмечено увеличение концентрации липидов, включая увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, ассоциированное с лечением препаратом Джакави®. Рекомендуется контроль липидного профиля и коррекцию дислипидемии в соответствии с местными клиническими рекомендациями. **Леченческие и тяжелые почечные недостаточности:** Вследствие повышения показателя значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) препарата Джакави® у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, доза препарата Джакави® у данной группы пациентов должна быть снижена.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Препарат Джакави® противопоказан к применению в период беременности и грудного вскармливания. Пациенткам фертильного возраста во время терапии препаратом Джакави® рекомендовано использовать методы контрацепции.

Взаимодействие. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4. В случае, если препарат Джакави® применяется одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4 или с двойными умеренными ингибиторами изоферментов СYP2C9 и СYP3A4. Следует избегать одновременного применения руксолитиниба с фунаказолом в дозе, превышающей 200 мг в день.

Побочное действие. Очень часто (>10%): инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, гингивит/пародонтит, головокружение, вертиго, головная боль, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, падение уровня калия, увеличение массы тела, мышечные спазмы, усталость. Часто (>1 до <10%): пневмония, нарушение равновесия, инфекции, воспалительная Негер cоств, метеоризм, запор, повышение АД, астения, отек, артрит. Нечасто: туберкулез, болезнь Меньера.

II КОНГРЕСС ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

26–27 НОЯБРЯ 2020 ГОДА, МОСКВА

Глубокоуважаемые коллеги!

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ
СОВЕТ НГО ПО ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

ПРОВОДЯТ 26–27 НОЯБРЯ 2020 ГОДА В МОСКВЕ II КОНГРЕСС ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

В конгрессе примут участие ведущие российские и зарубежные специалисты в области трансфузиологии, гематологии, трансплантации костного мозга, реаниматологии, клинической лабораторной диагностики, фундаментальных исследований.

**Конгресс будет проходить по адресу: г. Москва, площадь Европы, д. 2;
Деловой центр гостиницы «Рэдиссон Славянская».
Научная программа конгресса будет аккредитована по системе НМО.**

Регистрация участников на II конгресс открыта на сайте НГО <https://npngo.ru>

Участие в конгрессе не предусматривает регистрационных взносов.
Тезисы конгресса будут напечатаны в журнале «Гематология и трансфузиология»
Авторы лучших работ будут приглашены стать участниками постерной экспозиции конгресса.

Вся информация по II конгрессу трансфузиологов России будет представлена
на сайте НГО <https://npngo.ru>.



1.2020 | RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY (GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA) ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 0,898

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 Чулкова И. Г.

Формат 230x297 мм
Тираж 1500 экз.
Выход в свет: 11.03.2020

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.pressa-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)
2019. Т. 64. №4. 375–516

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

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Савченко Валерий Григорьевич

главный внештатный специалист-гематолог МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокоскоростной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

к.м.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель консультативной трансфузиологической бригады ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)

Гапонова Татьяна Владимировна, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, заместитель генерального директора по трансфузиологии — 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 высокоскоростной 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, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделением высокодозной химиотерапии паралпротенимических 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)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (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 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

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

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

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

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

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

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

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

Гаврилина Ольга Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гармаева Татьяна Цыреновна, д.м.н., заместитель генерального директора по организационно-методической работе и взаимодействию с регионами Российской Федерации, заведующий научно-организационным отделом по гематологии, трансфузиологии, донорству ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Головкина Лариса Леонидовна, д.м.н., заведующая лабораторией трансфузиологической иммуногематологии, 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)

Ефимов Григорий Александрович, д.б.н., заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Исхаков Эльдор Джасурович, к.м.н., научный руководитель отделения гематологии НИИ гематологии и переливания крови (Ташкент, Узбекистан)

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга 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, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии Клиники 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 Высшей школы 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 директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий 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)

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

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

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

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

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, 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 (Gematalogiya i Transfuziologiya) and Russian database RSCI (Russian science citation index)

IF (RISC) — 0,898

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: ht@hjournal.ru

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

Design by Chulkova I. G.

Format 230x297 mm
Printed copies 1500
Publication: 11.03.2020

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-ru.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
(Gematalogiya i Transfuziologiya)
2019. Vol. 64. No.4, 375–516

© 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 specialties.

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

Valery G. Savchenko

Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Hematology Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennadiy M. Galstyan

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

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-Dose Chemotherapy Department for patients with Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Intensive Care Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

Boris V. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Andrei Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Head of the Transfusiology Advisory Team of the City Clinical Hospital No. 52 (Moscow, Russia).

Tatyana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Director for Transfusiology, 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., Deputy Director for Research and Innovations, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

Olga A. Gavrilina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana Ts. Garmaeva, Deputy Director for Organizational and Methodological Work and Cooperation with Regions of the Russian Federation, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Larisa L. Golovkina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Transfusion Immune Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

Mikhail Yu. Drovov, 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).

Grigory A. Efimov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Transplant Immunology Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Eldor D. Iskhakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Director, Department of Hematology, Scientific Research Institute for Hematology and Blood Transfusion (Tashkent, Uzbekistan).

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, 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., Deputy Chief Doctor for Hematology, Oncohematology and Rheumatology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. 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 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).

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. Tsaar, 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).

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- 8–23 Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б., Короткова С.Б., Жилиева М.В., Никитина Е.Г., Маркова О.А., Гапченко Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукина Е.А.
Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа

Обзор литературы

- 24–38 Попова Н.Н., Савченко В.Г.
Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Клинические наблюдения

- 39–51 Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Троицкая В.В., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Клясова Г.А., Райкина Е.В., Масчан М.А.
Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у больного синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте

- 52–60 Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хайруллин Р.М., Минеева Н.В., Хапман М.Э.
Особенности иммуногематологических и гематологических показателей крови донора с редким фенотипом -D-

- 61–69 Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А.
Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца

CONTENTS

Original articles

- Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A., Chavynchak R.B., Korotkova S.B., Zhiliaeva M.V., Nikitina E.G., Markova O.A., Gapchenko E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukina E.A.
Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazyme (imiglucerase) in patients with Gaucher disease type 1

Review articles

- Popova N.N., Savchenko V.G.
Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation

Case reports

- Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V., Obukhova T.N., Kovrigina A.M., Klyasova G.A., Raikina E.V., Maschan M.A.
Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in a patient with Niimegen syndrome first diagnosed in adulthood

- Lamzin I.M., Sokolova M.N., Khayrullin R.M., Mineeva N.V., Khapman M.E.
Features of immunohematological and hematological parameters of a donor with a rare phenotype -D-

- Goncharov A.A., Rybka M.M., Khinchagov D.Ya., Rogalskaya E.A.
A clinical case of protein C deficiency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect

Лекции

70–86

Пшениснов К.В., Александрович Ю.С.
Массивная кровопотеря в педиатрической практике

Клинические рекомендации

87–114

Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., Балашова Е.Н.,
Берковский А.Л., Быстрых О.А., Купряшов А.А.,
Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Рыбка М.М.,
Троицкая В.В., Буланов А.Ю., Журавель С.В., Лубнин А.Ю.,
Мазурок В.А., Недомолкин С.В., Певцов Д.Э.,
Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Трахтман П.Е., Чжао А.В.,
Шерстнев Ф.С., Савченко В.Г.
Клиническое использование криопреципитата

Некролог

115

Геннадий Иванович Козинец
(14.10.1931–23.02.2020)

Lectures

Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S.
Massive blood loss in pediatric practice

Clinical recommendations

Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., Balashova E.N.,
Berkovskiy A.L., Bystrykh O.A., Kupryashov A.A.,
Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Rybka M.M., Troitskaya V.V.,
Bulanov A.Yu., Zhuravel S.V., Lubnin A.Yu., Mazurok V.A.,
Nedomolkin S.V., Pevtcov D.E., Rogachevskiy O.V.,
Salimov E.L., Trakhtman P.E., Chzhao A.V., Sherstnev F.S.,
Savchenko V.G.
Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions

Obituary

Gennadiy Ivanovich Kozinets
(14.10.1931–23.02.2020)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БИОАНАЛОГИЧНОГО ПРЕПАРАТА ГЛУРАЗИМ (ИМИГЛЮЦЕРАЗА) У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ I ТИПА

Сысоева Е. П.^{1,*}, Пономарев Р. В.¹, Лукина К. А.¹, Чавынчак Р. Б.¹, Короткова С. Б.², Жилыева М. В.³, Никитина Е. Г.³, Маркова О. А.², Гапченко Е. В.², Шустер А. М.^{2,3}, Кудлай Д. А.², Лукина Е. А.¹

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

²АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, Москва, Россия

³ООО «МБЦ «Генериум», 601125, Владимирская область, п. Вольгинский, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезнь Гоше (БГ) — редкое наследственное заболевание, являющееся самой распространенной формой лизосомных болезней накопления. Для лечения БГ I и III типов применяется заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. Имиглюцераза (рекомбинантная глюкоцереброзидаза) является первым биотехнологическим лекарственным препаратом ЗФТ с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Цель — сравнение эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим и референтного препарата Церезим при проведении ЗФТ у больных БГ I-го типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 больных в возрасте от 19 до 63 лет ($33 \pm 9,7$ года) со стабильным течением БГ I-го типа, которых рандомизировали в одну из двух групп лечения исследуемым препаратом Глуразим или референтным препаратом Церезим в соотношении 1:1. В обеих группах лекарственные препараты использовались в дозах 15–40 ЕД/кг внутривенно капельно один раз в 14 дней в течение 52 недель.

Результаты. В конце исследования на 52-й неделе в обеих группах отмечалось схожее повышение концентраций гемоглобина (первичная конечная точка эффективности) по сравнению с исходными данными. В популяции всех больных, включенных в исследование, среднее увеличение концентрации гемоглобина на 52-й неделе составило 4,8 г/л, а разность изменения концентрации гемоглобина между группами была равна 0,1 г/л. Нижняя граница рассчитанного 95 %-го доверительного интервала для разности изменения концентрации гемоглобина на 52-й неделе не пересекала границу не меньшей эффективности препарата, заданную на уровне 18 г/л, что позволило сделать вывод о том, что исследуемый препарат Глуразим не уступает по эффективности референтному препарату Церезим.

При сравнении групп лечения по вторичным конечным точкам эффективности не выявлено снижения концентрации гемоглобина более чем на 20 % в обеих группах, отсутствовали отличия между группами по числу больных с изменением концентрации тромбоцитов относительно исходных значений, не отмечено увеличение объема селезенки более 20 % и печени более 10 % у больных в обеих группах. Дозы исследуемого и референтного препаратов были неизменными и не повышались в исследовании. Концентрация хемокина CCL-18 незначительно снижалась в группе Глуразима у 10 больных (64,3 %) и в группе Церезима у 6 больных (40 %). Доли больных с улучшением физического и психического компонентов здоровья составили 57,1 и 57,1 % соответственно в группе Глуразима, а также 73,3 и 60 % соответственно в группе Церезима. Изменения состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге свидетельствовали о схожем снижении степени выраженности инфильтрации костного мозга в обеих группах.

Заключение. Препараты Глуразим и Церезим при проведении долгосрочной заместительной ферментной терапии больных БГ I-го типа были сопоставимы по изучаемым параметрам эффективности и безопасности.

Ключевые слова: болезнь Гоше, заместительная ферментная терапия, имиглюцераза, биоаналог, Глуразим

Конфликт интересов: Короткова С.Б., Маркова О.А., Гапченко Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. являются сотрудниками компании АО «ГЕНЕРИУМ», Жилиева М.В., Никитина Е.Г. и Шустер А.М. являются сотрудниками ООО «МБЦ "Генериум"».

Финансирование: исследование проводилось при поддержке компаний ООО «МБЦ "Генериум"» и АО «ГЕНЕРИУМ».

Для цитирования: Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б., Короткова С.Б., Жилиева М.В., Никитина Е.Г., Маркова О.А., Гапченко Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукина Е.А. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 8–23. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23>

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE BIOSIMILAR DRUG GLURAZYME (IMIGLUCERASE) IN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE 1

Sysoeva E. P.^{1,*}, Ponomarev R. V.¹, Lukina K. A.¹, Chavynchak R. B.¹, Korotkova S. B.², Zhiliaeva M. V.³, Nikitina E. G.³, Markova O. A.², Gapchenko E. V.², Shuster A. M.^{2,3}, Kudlay D. A.², Lukina E. A.¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

²JSC "GENERIUM", 123112, Moscow, Russian Federation

³LLC IBC "Generium", 601125, Vladimir region, Volginsky, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Gaucher disease (GD) is a rare hereditary condition, which represents the most common form of lysosomal storage diseases. Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant glucocerebrosidase is used for the treatment of type 1 and type 3 GD. Imiglucerase (recombinant glucocerebrosidase) is the first biotechnological ERT medication possessing confirmed clinical efficacy and safety.

Aim. To compare the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazyme and the reference drug Cerezyme during ERT therapy in patients with type 1 GD.

Materials and methods. Thirty patients aged from 19 to 63 years (33 ± 9.7 years) with a stable course of type 1 GD were enrolled in the study. The patients were randomly divided into two equal treatment groups, one of which received Glurazyme and the other received the reference drug Cerezyme. In both groups, the drugs were used in doses of 15–40 U/kg intravenously once every 14 days for 52 weeks.

Results. At the end of the study, at week 52 (primary endpoint of efficacy), both groups demonstrated a similar increase in hemoglobin concentration compared to the baseline data. In both groups, the average increase in hemoglobin concentration was 4.8 g/l, with this parameter varying between the groups by 0.1 g/l. At week 52, the calculated 95% confidence interval for the difference in hemoglobin concentration did not cross the non-inferiority margin of 18 g/l, which had been specified as the lower level of drug efficacy. This led to the conclusion that the studied drug Glurazyme is not inferior to Cerezyme in terms of efficacy. A comparison of the treatment groups by secondary endpoints of efficacy revealed: no decrease in hemoglobin concentration by more than 20% in both groups; no differences between the groups by the number of patients with a change in platelet concentration relative to the baseline values; no increase in the spleen and liver volume by more than 20 and 10%, respectively, in both groups. The doses of the drug under study and the reference drug remained unchanged during the research. The concentration of chemokine CCL-18 decreased slightly in 10 patients (64.3%) and 6 patients (40%) in the Glurazyme group and the Cerezyme group, respectively. The proportion of patients with improved physical and mental health components was 57.1 and 57.1%, respectively, in the Glurazyme group compared to 73.3 and 60%, respectively, in the Cerezyme group. Changes in the state of the bone tissue and the reserves of accumulated metabolites in the bone marrow showed a similar decrease in the severity of bone marrow infiltration in both groups.

Conclusions. Glurazyme and Cerezyme showed comparable parameters of efficacy and safety in patients with GD type 1 during long-term enzyme replacement therapy.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, biosimilar, Glurazyme

Financial disclosure: the clinical study of the comparative efficacy and safety of the Glurazyme was conducted with the support of the companies LLC IBC "Generium" and JSC "GENERIUM".

Conflict of interest: Korotkova S.B., Markova O.A., Gapchenko E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. are employees of JSC "GENERIUM", Zhilyaeva M.V., Nikitina E.G. and Shuster A.M. are employees of LLC IBC "Generium".

For citation: Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A., Chavynchak R.B., Korotkova S.B., Zhilyaeva M.V., Nikitina E.G., Markova O.A., Gapchenko E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukina E.A. Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazyme (imiglucerase) in patients with Gaucher disease type 1. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 8–23 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23>

Введение

Применение в клинической практике биопрепаратов — лекарственных средств, произведенных путем биотехнологических процессов, — повышает эффективность терапии и качество жизни больных редкими (орфанными) заболеваниями. Разработка и производство биоаналогичных лекарственных препаратов способствуют снижению производственных затрат и, таким образом, расширяют возможности применения современной патогенетической терапии у больных редкими заболеваниями.

Болезнь Гоше (БГ) — редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое является наиболее частой формой наследственных ферментопатий и встречается в общей популяции с частотой от 1: 40 000 до 1: 60 000 [1, 2]. БГ наследуется по ауто-сомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена *глюкоцереб্রозидазы*, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереб্রозидазы, что приводит к накоплению неутилизованных липидов в цитоплазме макрофагов, аутокринной стимуляции моноцитопоза и увеличению абсолютного числа макрофагов с нарушением их физиологических функций [3, 4]. В зависимости от наличия или отсутствия поражения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют три типа БГ. Самым частым является тип 1 (ненейропатический), при котором нет признаков вовлечения ЦНС [5–8]. Основные клинические проявления БГ 1-го типа включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

Для лечения БГ 1-го типа с 1994 г. применяется заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереб্রозидазой (имиглוצеразой или велаглюцеразой) в виде внутривенных инфузий в стандартном режиме 1 раз в 2 недели. ЗФТ приводит к регрессу цитопении, уменьшению размеров селезен-

ки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы. Лечение носит пожизненный характер, режим поддерживающей терапии находится в стадии разработки [2, 3, 5, 9–12].

Сложность производства биотехнологических лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний обуславливает их высокую стоимость и, соответственно, ограниченную доступность для больных. В связи с этим создание новых лекарственных препаратов, в том числе биоаналогов рекомбинантной глюкоцереб্রозидазы для лечения БГ, является актуальной задачей. Развитие фармацевтического производства биоаналогов оригинальных лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний является одним из ведущих направлений фармацевтической промышленности Российской Федерации в соответствии со стратегией «Фарма-2020». Выводу на рынок и началу применения биоаналогов в клинической практике предшествует сложный многоэтапный процесс, связанный с необходимостью доказать сходство биоаналога с оригинальным препаратом на основе результатов сравнительных исследований [13–19]. Разработка биоаналогов регламентирована документами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейского агентства по лекарственным средствам и Федерального агентства по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США [7, 8, 13]. Согласно регуляторным требованиям ЕАЭС, утвержденным Советом Евразийской экономической комиссии 03.11.2016, разработка биоаналога на всех этапах требует проведения сравнительных с оригинальным (референтным) препаратом исследований, в ходе которых изучаются доказательства эквивалентности препаратов по физико-химическим параметрам, доклиническим данным, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД), эффективности, безопасности и иммуногенности. Такой подход позволяет внедрять

в клиническую практику эффективный и безопасный продукт с доказанным сходством с оригинальным препаратом. После получения надежных доказательств сходства биоподобного и оригинального препаратов по физико-химическим показателям, доклиническим данным, параметрам ФК и ФД клинические исследования могут быть проведены в сокращенном объеме. При этом дизайн, конечные точки и целевая популяция исследования должны обеспечивать достаточную чувствительность. Особенностью разработки и длительного применения биопрепаратов, включая биоподобные, является обязательная оценка иммуногенности в связи с возможностью нежелательного иммунного ответа на введение белкового препарата. Возможность развития клинических последствий выработки антител, нейтрализующих действие биопрепарата, требует длительного контроля за безопасностью, так как временные рамки клинических исследований не позволяют полностью выявить побочные явления и иммуногенность препарата.

Разработанный АО «ГЕНЕРИУМ» препарат Глуразим является первым биоаналогом препарата Церезим («Джензайм Корпорейшн», США). В 2019 г. биоаналогичный препарат Глуразим был зарегистрирован в РФ после проведения полного цикла изучения его сопоставимости референтному препарату. Проведенные на этапе разработки препарата сравнительные доклинические исследования продемонстрировали сопоставимость препаратов Глуразим и Церезим по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам, включая нетоксичность и хорошую переносимость препарата Глуразим [20, 21]. В рамках клинического исследования I фазы была изучена переносимость, безопасность и фармакокинетика препарата у здоровых добровольцев. Полученные доказательства фармакокинетической эквивалентности препаратов Глуразим и Церезим, а также хорошей переносимости и благоприятного профиля безопасности препарата Глуразим явились основанием для проведения сравнительного клинического исследования II–III фазы [22].

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность препаратов Глуразим и Церезим при проведении ЗФТ у больных БГ I-го типа.

Материалы и методы

Клиническое исследование GLZ-GHD-II/III было одобрено Минздравом России 29.02.2016 (разрешение № 145) и проведено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В исследование были включены больные БГ I-го типа в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, получавшие регулярную терапию имиглюцеразой в дозе 15–60 ЕД/кг и давшие согласие на использование методов контрацепции в период исследования. У всех больных было стабильное течение

БГ, подтвержденное перед включением в исследование следующими критериями:

- предшествующее лечение имиглюцеразой в течение как минимум одного года;
- отсутствие изменений дозы имиглюцеразы как минимум в течение 3-х последних месяцев;
- отклонение концентрации гемоглобина крови не более чем на 15 % по сравнению со средним значением концентрации гемоглобина крови по результатам двукратного общего анализа крови в течение предшествующего года;
- отклонение количества тромбоцитов не более чем на 20 % (для среднего количества тромбоцитов $\leq 120 \times 10^9/\text{л}$) и не более, чем на 40 % (для среднего количества тромбоцитов $>120 \times 10^9/\text{л}$), по сравнению со средним значением количества тромбоцитов по результатам двукратного общего анализа в течение предшествующего года;
- отсутствие клинически значимого увеличения печени или селезенки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) перед включением в исследование в сравнении с результатами УЗИ, полученными в течение предшествующего года.

В исследование не включались больные с анемией или цитопенией, не связанными с БГ, а также больные с неконтролируемыми или значимыми сопутствующими заболеваниями и состояниями (включая ВИЧ, активные вирусные гепатиты В или С, психические заболевания и др.).

После проведения процедур скрининга 30 больных, включенных в исследование, были рандомизированы в одну из двух групп лечения в соотношении 1:1 — группу исследуемого препарата Глуразим (15 больных), и группу референтного препарата Церезим (15 больных).

Препараты Глуразим или Церезим вводили в дозе 15–40 ЕД/кг в виде внутривенных инфузий один раз в 14 дней в течение 52 недель. Начальная доза препарата соответствовала дозе имиглюцеразы, которую больной получал до включения в исследование. В исследовании было предусмотрено увеличение дозы имиглюцеразы в случае значительного снижения количества тромбоцитов ($>20\%$ — для исходного количества $\leq 120 \times 10^9/\text{л}$ и $>40\%$ -го снижения для исходного количества $>120 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с исходным средним значением трех измерений количества тромбоцитов (одним измерением непосредственно перед включением в исследование и двумя более ранними измерениями). Увеличение дозы препарата было возможно также при значительном снижении ($>20\%$) концентрации гемоглобина по сравнению с исходным средним значением трех измерений концентрации гемоглобина (одним измерением непосредственно перед включением в исследование и двумя более ранними измерениями).

Для оценки исходного состояния больным выполняли клинический и биохимический анализы крови,

коагулограмму, определение сывороточных показателей метаболизма железа, активности хемокина CCL-18 (C-C motif chemokine ligand-18) [23], исследование иммуногенности, анализ крови на хорионический гонадотропин человека для исключения беременности, исследование антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов В и С, общий анализ мочи. У больных измеряли массу тела и рост, производили физикальное обследование, измерение показателей жизненно важных функций, электрокардиографию (ЭКГ), УЗИ печени и селезенки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени и селезенки для оценки их размеров (объема), наличия или отсутствия клинически значимых отклонений, а также МРТ бедренных костей для контроля состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге [24]. Были собраны данные по сопутствующей терапии и проведена оценка качества жизни по короткому опроснику SF-36, версия 2 (SF-36v2®, OptumInsight Life Sciences, Incorporated, USA) [25]. При выполнении МРТ печени и селезенки оценку объемов органов проводили с использованием рабочей станции GE и мультимодальной рабочей станции «Гамма Мультивокс Д2», версия: 5.5.4975 («Лаборатория медицинских компьютерных систем», Россия).

Нежелательные явления при проведении ЗФТ в обеих группах оценивали в ходе всего исследования по результатам лабораторных анализов, показателям жизненно важных функций, титру иммуноглобулинов, а также по данным физикального осмотра, ЭКГ и МРТ бедренных костей. Оценки эффективности и безопасности терапии имиглюцеразой по показателям клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы и опросника качества жизни SF-36 (версия 2) проводили на 4, 16, 28, 40 и 52-й неделях лечения. Сывороточные показатели метаболизма железа, активность CCL-18, МРТ печени, селезенки и бедренных костей оценивали исходно перед включением в исследование и через 52 недели лечения.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании являлось изменение концентрации гемоглобина на 52-й неделе наблюдения относительно исходного среднего значения трех измерений концентрации гемоглобина непосредственно перед включением в исследование и двух предшествующих измерений. Исследование планировалось при мощности 80% с целью детектировать разницу не менее 10,2 г/л при двустороннем уровне значимости 0,05 [26].

Вторичные конечные точки эффективности включали: число больных без снижения концентрации гемоглобина более чем на 20% и количества тромбоцитов более чем на 20% (при исходном их значении $\leq 120 \times 10^9/\text{л}$) и более 40% (при исходном их значении $>120 \times 10^9/\text{л}$), число больных с отсутствием увеличения селезенки более чем на 20% и увеличения печени более чем на 10%, частоту увеличения дозы препарата, число больных с отсутствием увеличения concentra-

ции хемокина CCL-18 и ухудшения показателей краткого опросника для оценки качества жизни SF-36, частоту изменений состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге [26].

Анализ эффективности проводился по оценке первичных и вторичных конечных точек эффективности в популяции всех больных, включенных в исследование (full analyses set, FAS). Дополнительно анализ эффективности проводился в популяции больных, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола (per protocol, PP). Все больные, получившие по крайней мере одну дозу препарата Глуразим или Церезим, были включены в анализ параметров безопасности. Из популяции больных, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола, при проведении анализа эффективности были исключены 2 больных БГ в группе Глуразима. В первом случае причиной послужило развитие беременности после начала лечения, во втором случае была затруднена оценка результатов из-за несоблюдения больным режима введения препарата.

Для исследования иммуногенности использовались методы выявления антител против имиглюцеразы (титр антиимиглюцераза IgG и антиимиглюцераза IgE, их нейтрализующая активность) в сыворотке больных, разработанные и валидированные в ООО «МБЦ «Генериум»:

- метод иммуноферментного анализа (ИФА) с мостиковым конъюгированием с кислотной диссоциацией для выявления и подтверждения специфичности антител против имиглюцеразы;
- метод «сэндвич»-ИФА — для определения класса (IgG, IgE) и титра антител;
- ферментативный метод с использованием флуоресцентно меченого субстрата для определения нейтрализующей активности антител к имиглюцеразе.

Количественное определение хемокина CCL-18 в сыворотке больных проводили методом «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческого набора реагентов RayBio® Human PARC ELISA Kit. Нижний предел количественного определения метода составил 10 нг/мл.

Статистический анализ. Для характеристики больных, включенных в исследование, использовали описательную статистику. Для каждого количественного показателя (возраст, масса тела, данные лабораторных анализов, жизненно важные показатели) были вычислены число непропущенных значений (n), минимальное и максимальное значение (min, max), арифметическое среднее (mean), стандартное отклонение (CO), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, медиана (Me), межквартильный интервал (МКИ). Качественные и категориальные показатели (пол, частота наличия отклонений по данным физикального осмотра и др.) были представлены абсолютными значениями, а также долями (%).

При анализе данных проводилось предварительное тестирование количественных переменных на нор-

мальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с указанием значения p при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применялись параметрические тесты: t -тест, парный t -тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты: тест Манна — Уитни, тест Уилкоксона. Для оценки динамики показателей между визитами был использован тест Фридмана. Для сравнения частотных показателей между группами использовался χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера (если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5). Представление данных проводилось с использованием общепринятых рекомендаций [27].

Таблица 1. Демографическая и антропометрическая характеристика больных БГ 1-го типа

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of type I GD patients

Параметры Parameters	Глуразим Glurazyme (n = 15)	Церезим Cerezyme (n = 15)
Возраст (лет), среднее $\pm$ СО (разброс) Age (years), mean $\pm$ SD (range)	32,1 $\pm$ 7,9 (19–53)	33,8 $\pm$ 11,5 (23–63)
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²), среднее $\pm$ СО (разброс), Body mass index (BMI) (kg/m ²), mean $\pm$ SD (range)	22,51 $\pm$ 4,51 (15,8–31,1)	21,73 $\pm$ 3,27 (16,7–27,5)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	4/15 (26,7)	7/15 (46,7)
Женщины, n (%) Women, n (%)	11/15 (73,3)	8/15 (53,3)
Европеоидная раса, n (%) Caucasians, n (%)	15/15 (100,0)	15/15 (100,0)

Таблица 2. Исходные характеристики больных с болезнью Гоше 1-го типа

Table 2. Baseline characteristics of patients with type 1 Gaucher disease

Параметры Parameters	Глуразим Glurazyme (n = 15)	Церезим Cerezyme (n = 15)
Активность β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах ниже нормы, число n (%) The activity of β -glucocerebrosidase in white blood cells below normal, n (%)	13/13 (100,0) ¹	12/12 (100,0) ¹
Мутация гена, кодирующего β-глюкоцереброзидазу, число (%) Mutation of the gene encoding β -glucocerebrosidase, n (%)	2/8 (25,0) ²	1/5 (20,0) ²
Концентрация хемокина CCL-18 (нг/мл), среднее $\pm$ СО Concentration of chemokine CCL-18 (ng/ml), mean $\pm$ SD	233,7 $\pm$ 90,3	335,2 $\pm$ 197,8
Концентрация гемоглобина крови (г/л), среднее $\pm$ СО (разброс) Blood hemoglobin concentration (g/l), mean $\pm$ SD (range)	128,1 $\pm$ 14,0 (105,0–159,7)	129,5 $\pm$ 11,9 (109,3–148,7)
Количество тромбоцитов крови (10⁹/л), среднее $\pm$ СО (разброс) Number of blood platelets (10 ⁹ /L), mean $\pm$ SD (range)	123,5 $\pm$ 62,7 (43,3–252,3)	167,0 $\pm$ 105,8 (45,3–392,3)
Объем селезенки (см³), среднее $\pm$ СО (разброс) Spleen volume (cm ³), mean $\pm$ SD (range) ³	1181,1 $\pm$ 727,0 (435–2561)	977,0 $\pm$ 681,7 (454–2503)
Объем печени (см³), среднее $\pm$ СО (разброс) Liver volume, mean $\pm$ SD (range)	1810,1 $\pm$ 399,7 (1225–2460)	1790,2 $\pm$ 1017,3 (1126–5378)

Примечание. ^{1,2} — диагноз болезни Гоше был подтвержден по данным анамнеза низкой активностью β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах у 25 больных и/или наличием мутации гена, кодирующего β -глюкоцереброзидазу у 3 из 8 больных, по остальным больным данные отсутствовали; ³ — данные по объему селезенки отсутствовали у 4 больных группы Глуразима и у 6 больных группы Церезима в связи с проведенной ранее спленэктомией.

Note. ^{1,2} — the diagnosis of Gaucher disease was confirmed by medical history data: the low activity of β -glucocerebrosidase in leukocytes in 25 patients and / or the presence of the gene mutation encoding β -glucocerebrosidase in 3 of 8 patients; for the rest of the patients data were not available; ³ — data on the spleen volume were not available for 4 patients in the Glurazyme group and for 6 patients in the Cerezyme group due to the previously conducted splenectomy.

Результаты

Анализ групп лечения

В исследование было рандомизировано 30 больных БГ 1-го типа. Группы лечения были сопоставимы по демографическим показателям, антропометрическим данным, анамнезу заболевания и исходным характеристикам больных, включая концентрацию гемоглобина, хемокина CCL-18 и титр антилекарственных антител. Количество тромбоцитов в группе Глуразима было ниже, чем в группе Церезима, на 26,05 % (табл. 1 и 2). Учитывая, что изменение количества тромбоцитов рассчитывалось относительно их исходного значения, это несоответствие между группами было учтено при статистической обработке данных.

Завершили исследование без значимых отклонений от протокола 28 больных. Из данной популяции

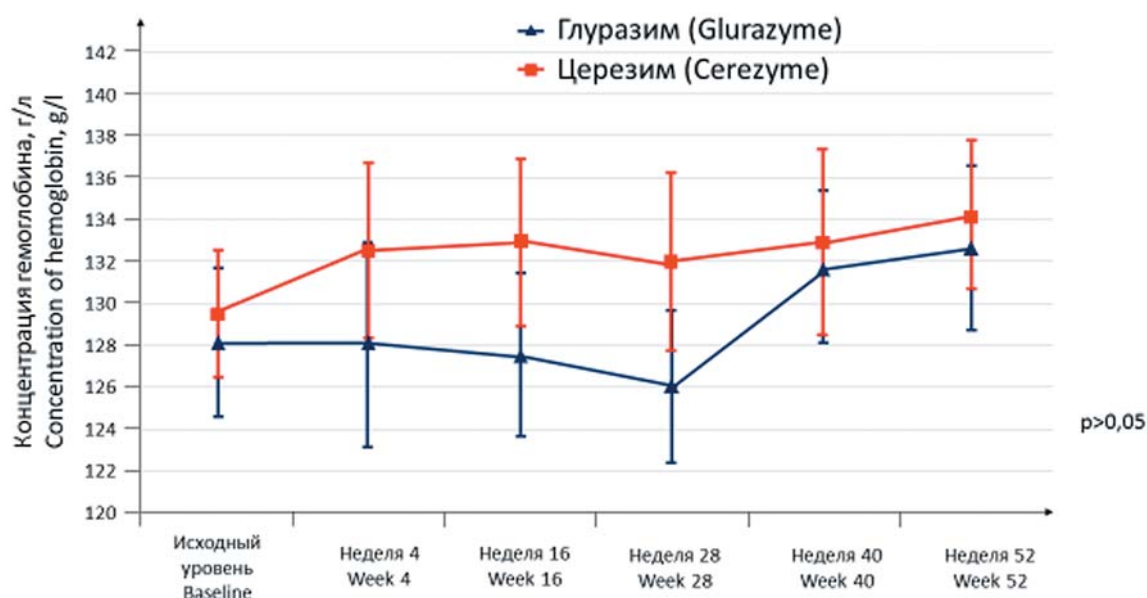


Рисунок 1. Динамика концентрации гемоглобина в группах Глуразима и Церезима за время исследования ($n = 30$). Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки

Figure 1. Dynamics of the hemoglobin concentration in the Glurazyme and Cerezyme groups during the study ($n = 30$). The information is presented as an average value and a standard error

при проведении анализа эффективности были исключены 2 больных БГ в группе Глуразима. В первом случае причиной послужило развитие беременности после начала лечения, во втором случае была затруднена оценка результатов из-за несоблюдения больным режима введения препарата.

Первичная конечная точка эффективности

В обеих группах больных наблюдалось схожее повышение концентрации гемоглобина на 52-й неделе по сравнению с исходными данными. В популяции всех больных, включенных в исследование, среднее увеличение концентрации гемоглобина на 52-й неделе составило 4,8 г/л. Различия в изменении концентраций гемоглобина в группах Глуразима и Церезима

составило 0,1 г/л (95 % ДИ $[-6,3; 6,4]$ г/л). В популяции больных, завершивших исследование без отклонений от протокола, среднее значение изменения концентрации гемоглобина в группе Глуразима, составило 4,6 г/л, в группе Церезима — 4,8 г/л; разность изменения концентрации гемоглобина составила 0,2 г/л (95 % ДИ $[-6,8; 6,5]$ г/л). Среднее значение изменения концентрации гемоглобина на 52-й неделе у всех включенных больных было схожим в обеих группах и составило в группе Глуразима 4,0 % (95 % ДИ $[0,0; 8,0]$), а в группе Церезима — 3,8 % (95 % ДИ $[0,1; 7,6]$). При этом средние значения концентрации гемоглобина к концу исследования увеличились и составили в группе Глуразима 132,6 г/л (95 % ДИ $[124,1; 141,1]$) и в группе Церезима — 134,3 г/л (95 % ДИ $[126,7; 141,9]$) (рис. 1).

При анализе первичной конечной точки было проведено построение 95 % ДИ для разности в изменении концентрации гемоглобина на 52-й неделе наблюдения относительно исходного значения в обеих группах лечения. Нижняя граница рассчитанного 95 % ДИ для разности изменения концентрации гемоглобина на 52-й неделе в обеих популяциях не пересекала границу не меньшей эффективности исследуемого препарата, заданную на уровне 18 г/л относительно исходного значения, что подтвердило не меньшую эффективность Глуразима по сравнению с Церезимом (рис. 2).

Вторичные конечные точки эффективности

Обследование больных на 52-й неделе лечения не выявило ни одного больного со снижением концентрации гемоглобина крови более чем на 20 % от исходных значений. Выраженность изменения концентрации гемоглобина в обеих группах лечения была схожей как в популяции всех включенных в исследование

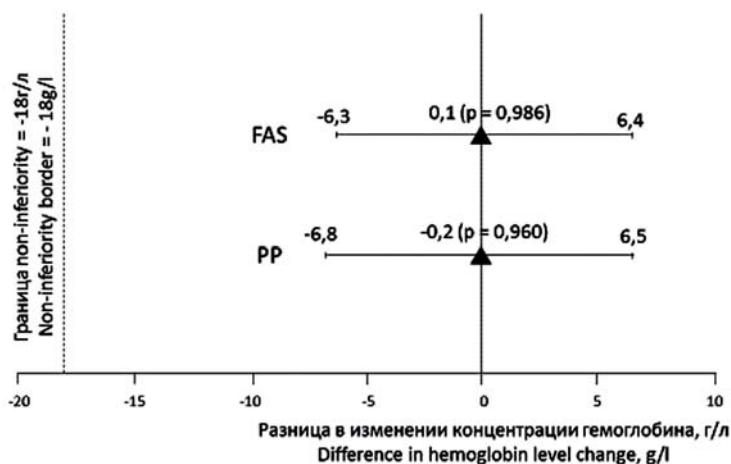


Рисунок 2. Результаты анализа данных по первичной конечной точке эффективности (разница в изменении концентрации гемоглобина на 52-й неделе относительно исходного значения). Показаны точечная оценка и границы 95 % ДИ

Figure 2. Data analysis for the primary efficacy endpoint (the difference in the change of hemoglobin at 52 weeks relative to the initial value). Point estimation and 95 % CI boundaries are shown

больных ($p = 0,826$), так и среди больных, завершивших исследование ($p = 0,718$).

Уменьшение количества тромбоцитов более чем на 20 % (40 % при исходном их количестве $>120 \times 10^9/\text{л}$) было отмечено только у одного больного из всех включенных в исследование (7,1 %) в группе Глуразима. Выраженность изменений количества тромбоцитов между группами статистически значимо не различалась как в популяции всех включенных в исследование больных ($p = 0,072$), так и среди больных, завершивших исследование ($p = 0,125$). Не обнаружено также существенных различий по числу больных с повышением или снижением количества тромбоцитов между группами. Среднее значение изменения количества тромбоцитов всех включенных больных на 52-й неделе в группе Глуразима было выше, чем в группе Церезима, и составило 15,7 % (95 % ДИ $[-7,0; 38,3]$) и 0,5 % (95 % ДИ $[-7,1; 8,1]$) соответственно. Это различие объяснялось исходно более низким значением показателя в группе Глуразима в сравнении с группой Церезима. При этом средние значения показателей количества тромбоцитов незначительно изменялись в ходе лечения и в конце исследования составили в основной группе $123,7 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДИ $[94,2; 153,3]$) и в группе сравнения — $159,9 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДИ $[108,8; 211,1]$) (рис. 3). Статистически значимых отличий в изменении количества тромбоцитов между группами в ходе исследования не выявлено ($p = 0,207$).

Оценка объема селезенки проводилась у 11 больных в группе Глуразима и 9 больных в группе Церезима. У 4 больных в группе Глуразима и 6 больных в группе Церезима до включения в исследование была выполнена спленэктомия. Среднее уменьшение объема селезенки на 52-й неделе относительно исходного объема в обеих группах лечения у всех включенных

в исследование больных было сопоставимым и составило в группе Глуразима 12,1 % (95 % ДИ $[-20,7; -3,4]$), в группе сравнения — 8,6 % (95 % ДИ $[-16,2; -1,0]$). Медиана значения объема селезенки уменьшалась в обеих группах в ходе лечения и на последнем визите составила в группе Глуразима 759 см^3 (МКИ $467\text{--}1820 \text{ см}^3$) и в группе Церезима — 637 см^3 (МКИ $489\text{--}986 \text{ см}^3$) (рис. 4). Статистически значимых отличий между средним изменением объема селезенки в обеих группах больных выявлено не было ($p > 0,05$). Ни у одного из больных, включенных в исследование, не наблюдалось увеличения объема селезенки на 52-й неделе лечения более чем на 20 %. Число больных с увеличением или уменьшением объема селезенки относительно исходного значения не различалось значимо между группами. У большинства больных обеих групп наблюдалось уменьшение объема селезенки в диапазоне от 0 до 35 % от исходного значения, число таких больных составило 9 (81,8 %) в группе Глуразима и 6 (66,7 %) — в группе Церезима.

Среди всех включенных в исследование больных в обеих группах отмечалось схожее уменьшение объема печени, которое составило 4,1 % (95 % ДИ $[-8,8; 0,6]$) в группе Глуразима и 3,3 % (95 % ДИ $[-7,2; 0,7]$) — в группе Церезима. Медиана значения объема печени уменьшилась в обеих группах к концу исследования и составила при лечении Глуразимом 1611 см^3 (МКИ $1497\text{--}2048 \text{ см}^3$) и при лечении Церезимом — 1497 см^3 (МКИ $1217\text{--}1671 \text{ см}^3$) (рис. 5).

Анализ динамики объема печени на 52-й неделе относительно исходного объема выявил отсутствие больных с увеличением объема печени более 10 % в обеих группах. При межгрупповом сравнении число больных с различной степенью изменения объема печени статистически значимых различий не имели

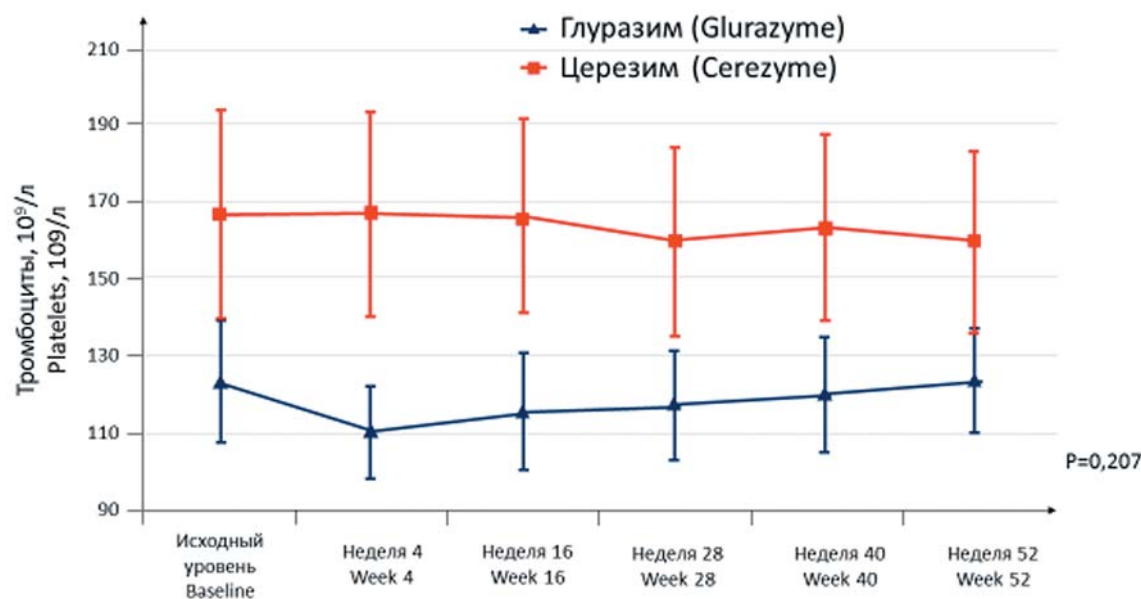


Рисунок 3. Динамика количества тромбоцитов обеих групп за время исследования ($n = 30$). Планка погрешности показывает стандартную ошибку среднего
Figure 3. Dynamics of the number of platelets in both groups during the study ($n = 30$). The error bar shows the standard error of the mean

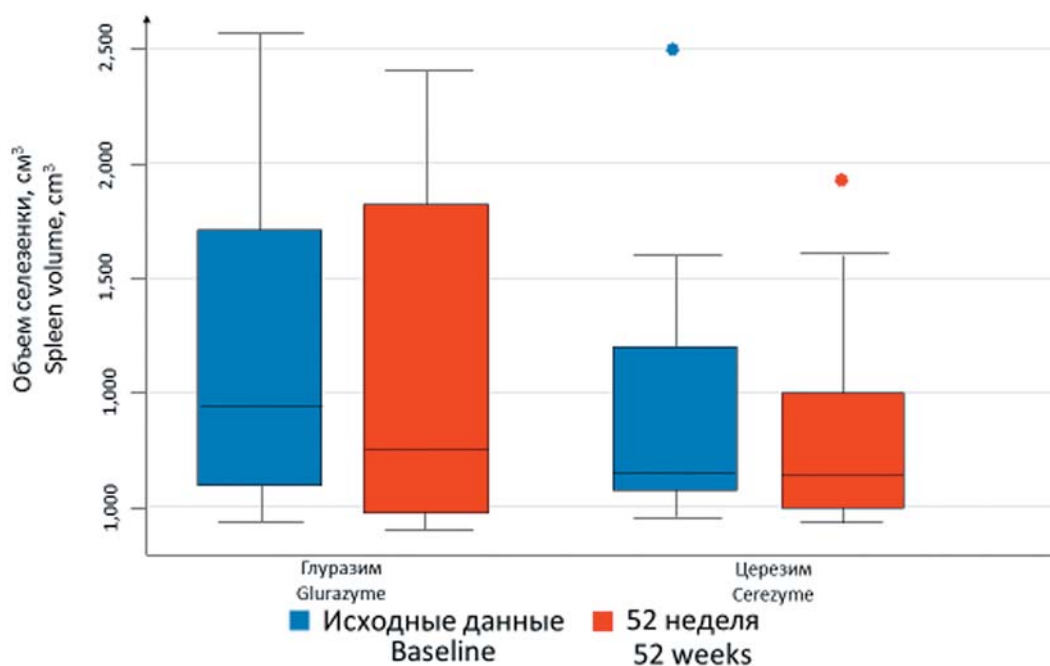


Рисунок 4. Изменение объема селезенки (см³) по данным МРТ в двух группах лечения ($n = 30$)

Figure 4. Change in the spleen volume (cm³) according to MRI data in two treatment groups ($n = 30$)

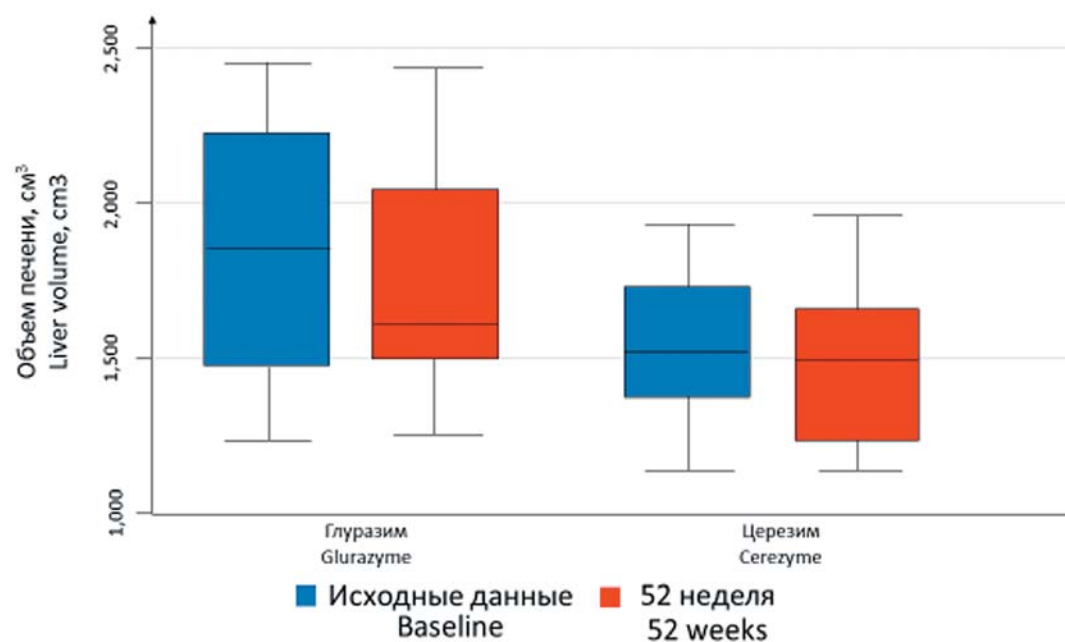


Рисунок 5. Изменение объема печени (см³) по данным МРТ в двух группах лечения ($n = 30$)

Figure 5. Change in the liver volume (cm³) according to MRI data in two treatment groups ($n = 30$)

как в популяции всех включенных в исследование больных ($p = 0,537$), так и среди больных, завершивших исследование без существенных отклонений от протокола ($p = 0,670$).

Средняя концентрация хемокина CCL-18 в популяции всех больных, включенных в исследование, в группе Глуразима уменьшилась и составила 1,74% (95% ДИ [-26,58; 23,09]); в группе Церезима увеличилась и составила 5,92% (95% ДИ [-11,36; 23,19]). По данному показателю не было отмечено статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) как среди

всех больных, включенных в исследование, так и среди больных, завершивших исследование (рис. 6).

Стабилизация или уменьшение концентрации хемокина CCL-18 были незначительно более выражены в группе Глуразима и наблюдались у 9 (64,3%) больных в сравнении с группой Церезима — 6 (40%) больных. Повышение концентрации хемокина CCL-18 отмечалось у 5 (35,7%) больных в группе Глуразима и у 9 (60%) больных в группе Церезима.

Стабилизация или улучшение физического компонента здоровья, по данным краткого опросника

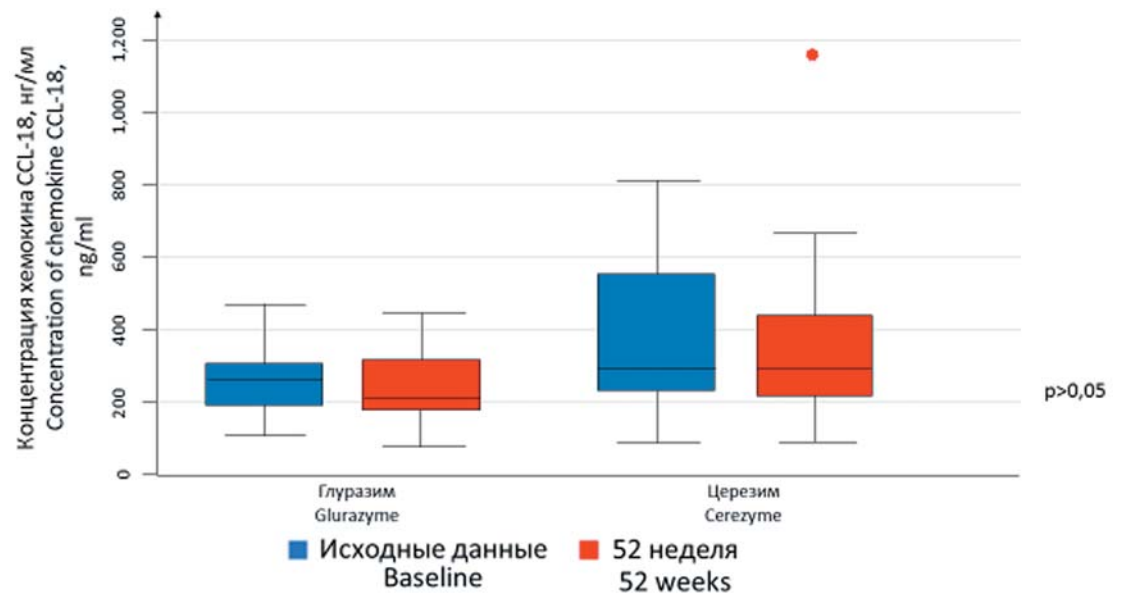


Рисунок 6. Изменение концентрации хемокина CCL-18 в двух группах лечения ($n = 30$)
Figure 6. Changes in the concentration of CCL-18 chemokine in two treatment groups ($n = 30$)

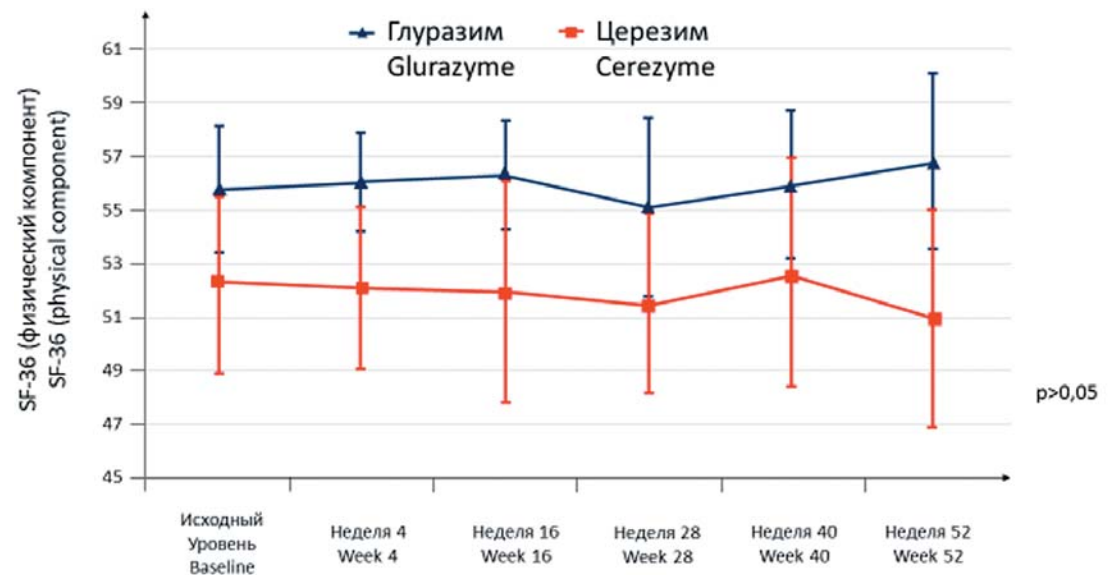


Рисунок 7. Динамика изменений физического компонента здоровья краткого опросника для оценки качества жизни SF-36 (версия 2) в обеих группах ($n = 30$)
Figure 7. Dynamics of changes in the physical health component in both groups ($n = 30$) according to the SF-36 (version 2) questionnaire for assessing the quality of life

для оценки качества жизни SF-36 (версии 2), отмечались у 8 (57,1%) больных в группе Глуразима и у 11 (73,3%) — в группе Церезима. При этом ухудшение физического компонента здоровья было зарегистрировано у 6 (42,9%) больных в группе Глуразима и у 4 (26,7%) — в группе Церезима. Статистически значимых различий данного показателя между группами не отмечено ($p > 0,05$). Изменение среднего показателя физического компонента здоровья краткого опросника для оценки качества жизни SF-36 (версия 2) в обеих группах было незначительным и характеризовалось статистически недостоверным повышением или снижением показателя в пределах 1,3 балла от исходных значений (рис. 7).

Стабилизация или улучшение психического компонента здоровья по данным краткого опросника

для оценки качества жизни SF-36 (версии 2) отмечались у 8 (57,1%) больных в группе Глуразима и у 9 (60%) — в группе Церезима. При этом ухудшение психического компонента здоровья отмечалось у 6 (42,9%) больных в группе Глуразима и у 6 (40,0%) больных — в группе Церезима (рис. 10). Статистически значимых различий данного показателя между группами среди всех больных, включенных в исследование, и больных, завершивших исследование, не установлено ($p > 0,05$). Изменение среднего показателя психического компонента здоровья краткого опросника для оценки качества жизни SF-36 (версия 2) в обеих группах было волнообразным и характеризовалось статистически недостоверным повышением и снижением показателя в диапазоне от 0,1 до 3,8 балла относительно предшествующих значений. В конце исследования показатель

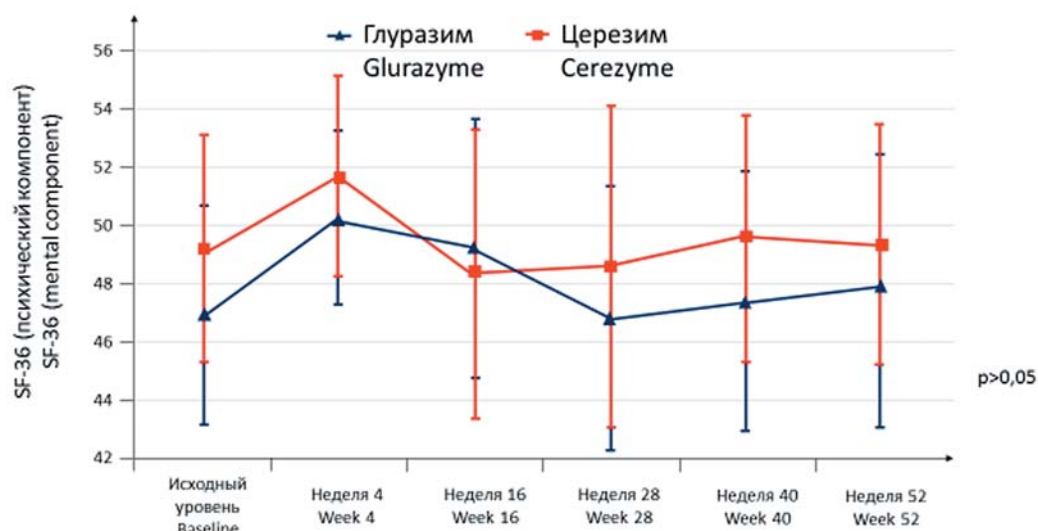


Рисунок 8. Динамика изменений психического компонента здоровья краткого опросника для оценки качества жизни SF-36 (версия 2) в обеих группах (n = 30)

Figure 8. Dynamics of changes in the mental health component in both groups (n = 30) according to the SF-36 (version 2) questionnaire for assessing the quality of life

Таблица 3. Результаты оценки состояния костной ткани по данным МРТ в двух группах лечения

Table 3. Assessment results of the bone tissue according to MRI data in two treatment groups

Результат оценки Assessment result	Глуразим (n = 15) Glurazyme (n = 15)	Церезим (n = 15) Cerezyme (n = 15)	p (тест Фишера) p (Fisher's test)
Неблагоприятные изменения костной ткани, n Adverse changes in the bone tissue, n	0	0	–
Благоприятные изменения костной ткани, n (%) Favourable changes in the bone tissue, n (%)	3/14 (21,4 %)	2/15 (13,3 %)	0,459
Отсутствие изменений костной ткани у больных без патологии, n (%) Lack of changes in the bone tissue in patients without pathology, n (%)	3/14 (21,4 %)	1/15 (6,7 %)	
Отсутствие изменений костной ткани у больных с патологией (инфильтрация/остеонекрозы), n (%) Lack of changes in the bone tissue in patients with pathology (infiltration/osteonecrosis), n (%)	8/14 (57,1 %)	12/15 (80,0 %)	

был аналогичен исходным значениям в обеих группах (рис. 8).

Изменения в состоянии костной ткани по данным МРТ на 52-й неделе были отмечены у 3 больных (21,4%) в группе Глуразима и 2 больных (13,3%) в группе Церезима. Все изменения были благоприятными и сопровождалось уменьшением инфильтрации костного мозга. Неблагоприятные изменения костной ткани отсутствовали у больных в обеих группах. Межгрупповой анализ по частоте изменения состояния костной ткани не выявил статистически значимых различий в обеих группах лечения ($p = 0,459$) (табл. 3).

В ходе проведенного исследования за 52 недели лечения ни одному из больных не потребовалось увеличения дозы имиглюцеразы.

Таким образом, эффективность препаратов Глуразим и Церезим при проведении ЗФТ у взрослых больных БГ I-го типа по всем изученным показателям была сходной как в популяции всех включенных в иссле-

дование больных, так и среди больных, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола.

Безопасность

На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одной нежелательной реакции, что указывало на безопасность применения препарата в лечении больных БГ I-го типа. Были отмечены нежелательные явления максимальной степени тяжести 1 или 2, которые у большинства больных были связаны с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта или относились к транзиторным изменениям лабораторных или инструментальных данных. Доля больных с нежелательными явлениями была сходной в обеих группах лечения. Было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление (синдром «раздраженного кишечника»), которое не имело связи с исследуемым препаратом, потребовало госпитализации больного и разрешилось без последствий.

Беременность больной, получившей одно введение Глуразима и исключенной из исследования, отслеживалась до момента родоразрешения на сроке 38 недель. В период беременности у больной не было зарегистрировано нежелательных явлений, ребенок родился здоровым.

Иммуногенность. В процессе проведения исследования ни у одного из больных в обеих группах лечения не было обнаружено нейтрализующей активности антител к имиглюцеразе. Антилекарственные антитела — антиимиглюцераза IgG в титре 1:20 — были выявлены перед включением в исследование у одного больного из группы Церезима, они не обладали нейтрализующей активностью и сохранялись в том же титре на протяжении всего исследования. В ходе исследования антиимиглюцераза IgE у всех больных отсутствовала, нейтрализующую активность антител к имиглюцеразе не обнаружили.

Обсуждение

Эффективное лечение рекомбинантными препаратами ведет к стабилизации течения заболевания, увеличению продолжительности и качества жизни больных БГ [28]. Развитие биотехнологий и создание высокоэффективных биоаналогичных лекарственных препаратов отечественного производства повышает доступность лечения и расширяет сферу их применения у больных редкими метаболическими заболеваниями.

В данном исследовании впервые сравнены эффективность и безопасность первого в мире биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) с референтным препаратом Церезим у больных БГ I-го типа.

Нормативные требования, предъявляемые на всех этапах разработки и производства биоаналогичного препарата, направлены на обеспечение максимальной сопоставимости разрабатываемого продукта с референтным препаратом и позволяют обосновать подобие препаратов по качеству, безопасности и эффективности в сравнительных исследованиях. Необходимым условием является доказательство сопоставимости биоаналога с оригинальным препаратом по эффективности и безопасности, что, согласно регуляторным нормам, требует использования наиболее информативных критериев для оценки динамики лечения конкретного заболевания [16–18].

По результатам исследования был проведен анализ данных в отношении показателя первичной конечной точки эффективности — увеличения концентрации гемоглобина, который показал схожее его повышение на 52-й неделе по сравнению с исходными данными в обеих группах. При этом разность изменения концентрации гемоглобина между группами составила 0,1 г/л, а 95% ДИ для разности изменения концентрации гемоглобина составил (–6,3; 6,4) г/л и не вышел за границу не меньшей эффективности препарата, за-

данную на уровне –18 г/л, что указывало на не меньшую эффективность исследуемого препарата Глуразим по сравнению с препаратом Церезим.

При оценке вторичных конечных точек эффективности были выявлены сопоставимые изменения в обеих группах. В исследовании не было выявлено больных со снижением концентрации гемоглобина крови более чем на 20% от исходных значений, а снижение количества тромбоцитов более чем на 20% (40% при исходном их количестве $>120 \times 10^9/\text{л}$) было отмечено только у одного больного из всех включенных в исследование (7,1%) в группе Глуразима. Вместе с тем выраженность изменений концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, а также число больных с изменением данных показателей между группами статистически значимо не различались, что подтверждало стабильность течения БГ аналогично другим исследованиям [9].

В результате лечения отмечалось уменьшение объемов печени и селезенки по результатам МРТ у большинства больных, сопоставимое в обеих группах. Случаев увеличения объема селезенки более чем на 20% и печени более чем на 10% на фоне лечения в обеих группах не зарегистрировано.

В обеих группах на фоне лечения отмечались схожие незначительные колебания концентрации хемокина CCL-18, которая была исходно характерно повышена для БГ I-го типа [24]. В группе Глуразима у 10 больных (64,3%) отмечалась тенденция к снижению концентрации хемокина CCL-18, тогда как в группе Церезима у большинства больных (60%) отмечалось его незначительное повышение, не сопровождавшееся статистически значимыми отличиями между группами, что могло указывать на стабильное течение болезни в результате эффективного лечения [23].

Сохранение стабильности течения заболевания в обеих группах лечения подтверждалось также стабилизацией или улучшением физического и психического компонентов здоровья по данным SF-36v2® у большей части больных в обеих группах, уменьшением инфильтрации костного мозга или отсутствием изменений костной ткани по данным МРТ у больных в группах лечения, отсутствием потребности в увеличении дозы имиглюцеразы в исследовании.

На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одной нежелательной реакции, в том числе не отмечено образования антилекарственных антител в обеих группах, что указывало на безопасность применения препарата Глуразим в лечении больных БГ I-го типа и подтверждало данные полученные в клиническом исследовании I фазы [22].

Таким образом, в результате проведенного клинического исследования II–III фазы течение болезни Гоше у всех больных, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола, оставалось стабильным при лечении обоими препаратами в дозе

15–40 ЕД/кг. Была установлена не меньшая эффективность биоаналогичного препарата Глуразим в сравнении с референтным препаратом Церезим по первичной конечной точке эффективности — разности изменения концентрации гемоглобина, а также отсутствие значимых различий по вторичным конечным точкам эффек-

тивности. Показана безопасность и отсутствие иммуногенности препарата Глуразим в течение 52 недель. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости препарата Глуразим и препарата Церезим по эффективности и безопасности при проведении долгосрочной ЗФТ у больных болезнью Гоше I-го типа.

Литература

1. Давыдова А.В. Лизосомные болезни накопления: болезнь Гоше. Сибирский медицинский журнал. 2009; (5): 9–15.
2. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. Практическое руководство. М.: Литтерра, 2014. 64 с.
3. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2009; (2): 196–8.
4. Лукина Е.А. Протокол ведения пациентов с болезнью Гоше. Онкогематология. 2009; (1): 65–71.
5. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1182–90.
6. Camelo Jr. J.S., Cabello J.F., Drelichman G.G. et al. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *BMC Hematol*. 2014; 14: 1–10.
7. Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics*. 2010; 4: 299–313. DOI: 10.2147/BTT.S7582.
8. Drelichman G., Ponce E., Basack N. et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 197–201.
9. Pastores G.M., Petakov M., Giraldo P. et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53: 253–60.
10. Mistry P.K., Weinreb N.J., Kaplan P. et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 46(1): 66–72.
11. Gaucher disease. A Strategic Collaborative Approach from EMA and FDA. 2014; 9. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration_en.pdf.
12. Пономарев Р.В., Лукина К.А., Сысоева Е.П. и др. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(3): 331–41. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341.
13. Expert committee on biological standardization. Guidelines of evolution of similar biotherapeutic product. WHO. Geneva. 2009; 34. WWW document. URL: https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO-THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
14. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/ 2012; 9. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf.
15. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/

References

1. Davydova A.V. Lysosomal accumulation diseases: Gaucher's disease. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2009; (5): 9–15 (In Russian).
2. Lukina E.A. Gaucher's Disease. Practical guide. Moscow: Litterra, 2014. 64 p. (In Russian).
3. Lukina E. A. Gaucher's Disease: modern diagnostics and treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009; (2):196–8 (In Russian).
4. Lukina E.A. Protocol for managing patients with Gaucher's disease. *Onkogematologiya*. 2009; (1): 65–71 (In Russian).
5. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1182–90.
6. Camelo Jr. J.S., Cabello J.F., Drelichman G.G. et al. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *BMC Hematol*. 2014; 14: 1–10.
7. Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics*. 2010;4: 299–313. DOI: 10.2147/BTT.S7582.
8. Drelichman G., Ponce E., Basack N. et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 197–201.
9. Pastores G.M., Petakov M., Giraldo P. et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53: 253–60.
10. Mistry P.K., Weinreb N.J., Kaplan P. et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 46(1): 66–72.
11. Gaucher disease. A Strategic Collaborative Approach from EMA and FDA. 2014; 9. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration_en.pdf.
12. Ponomarev R.V., Lukina K.A., Sysoeva E.P. et al. Supporting regimen of enzyme replacement therapy in adult patients with Gaucher type I disease: preliminary results. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019; 64(3): 331–41. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341 (In Russian).
13. Expert committee on biological standardization. Guidelines of evolution of similar biotherapeutic product. WHO. Geneva. 2009; 34. WWW document. URL: https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO-THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
14. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/ 2012; 9. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf.
15. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/

- 2010; 16. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf.
16. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product CDER/CBER/ 2015; 24. WWW document. URL: <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
17. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014. 1: 21–36.
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Астана, 2016. 714 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. 2007. London. Doc. Ref. CHMP/EWP/89249/ 2004; 11. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf.
20. Вассарайс Р.А., Чашчинова Д.В., Шамонов Н.А. и др. Современные подходы к обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, произведенных по технологии рекомбинантной ДНК в клетках млекопитающих / Биотехнология: состояние и перспективы развития Материалы международного конгресса. 2019. С. 288–289.
21. Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишневецкий А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами / Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса. 2019. С. 302–303.
22. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14(4): 73–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83.
23. Boot R.G., Verhoek M., de Fost M., Hollak C.E. et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. Blood. 2004; 103(1): 33–9. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1612.
24. Соловьёва А.А., Яцык Г.А., Пономарев Р.В. и др. Обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(1): 49–59. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-49-59.
25. Ware J. E. Jr, Kosinski M., Bjorner J. B. et al. SF-36v2® health survey: Administration guide for clinical trial investigators. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2008.
26. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin. Hematol. 2004; 41: 4–14.
27. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с.
28. Serratrice C., Carballo S., Serratrice J., Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016; 11: 37–47. DOI: 10.2147/CE.S93717.
- 2010; 16. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf.
16. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product CDER/CBER/ 2015; 24. WWW document. URL: <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
17. Ivanov R., Sekaryova G., Kravtsova O. et al. Rules for conducting research on biosimilar medicines (biosimilars). Farmakokinetika i farmakodinamika. 2014; 1: 21–36 (In Russian).
18. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 89 dated November 3, 2016 “On the approval of the rules for conducting research on biological medicines of the Eurasian economic union”. Astana, 2016. 714 p. WWW document. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116> (In Russian).
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. 2007. London. Doc. Ref. CHMP/EWP/89249/ 2004; 11. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf.
20. Vassarays R.A., Chashchinova D.V., Shamonov N.A. et al. Modern approaches to ensuring viral safety of drugs produced using recombinant DNA technology in mammalian cells. In: Biotechnology: state and development prospects. Materials of the international congress, 2019. P. 282–289 (In Russian).
21. Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physicochemical characterization of an original and biosimilar imiglucerase by mass spectrometry methods. In: Biotechnology: state and development prospects. Materials of the international congress, 2019. P. 302–303 (In Russian).
22. Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebnova I.I. et al. Results of an open randomized comparative cross-sectional clinical trial of phase I to assess the safety and pharmacokinetics of the drug Glurazyme (imiglucerase) in comparison with the reference drug in healthy volunteers. Onkogematologiya. 2019; 14(4): 73–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83 (In Russian).
23. Boot R.G., Verhoek M., de Fost M. et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. Blood. 2004; 103(1): 33–9. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1612.
24. Solovyova A.A., Yatsyk G.A., Ponomarev R.V. et al. Reversible and irreversible changes in the bone and joint system in Gaucher type I disease. Gematologiya i transfuziologiya. 2019; 64(1): 49–59 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-49-59.
25. Ware J. E. Jr, Kosinski M., Bjorner J. B. et al. SF-36v2® health survey: Administration guide for clinical trial investigators. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2008.
26. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin. Hematol. 2004; 41: 4–14.
27. Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and research. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. 39 p. (In Russian).
28. Serratrice C., Carballo S., Serratrice J., Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016; 11: 37–47. DOI: 10.2147/CE.S93717.

Информация об авторах

Сысоева Елена Павловна*, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Лукина Кира Анатольевна, научный сотрудник, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kira1404@gmail.com, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Чавынчак Роланда Бопуй-ооловна, врач-гематолог, заместитель заведующей отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chrol@mail.ru, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4898-2819>

Пономарев Родион Викторович, научный сотрудник, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ponomarev.r.v@icloud.com, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Лукина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenalukina02@gmail.com, тел. +7 (495) 612-09-23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Короткова Светлана Борисовна, кандидат медицинских наук, младший менеджер проектов клинических исследований АО «ГЕНЕРИУМ»,
e-mail: sbkorotkova@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9631-5183>

Жилыева Мария Владимировна, научный сотрудник отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум»,
e-mail: zhiliaeva@ibcgenerium.ru, тел. +7 (49243) 7-31-04;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9880-1724>

Никитина Елена Григорьевна, химик отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум»,
e-mail: nikitina@ibcgenerium.ru, тел. +7 (49243) 7-31-04
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8642-2850>

Маркова Оксана Анатольевна, начальник научного отдела АО «ГЕНЕРИУМ»,
e-mail: oamarkova@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

Information about the authors

Elena P. Sysoeva*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Research Centre for Hematology,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Kira A. Lukina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Research Centre for Hematology,
e-mail: kira1404@gmail.com, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Rolanda B. Chavynchak, Hematologist, Deputy Head, Department of Orphan Diseases, National Research Centre for Hematology,
e-mail: chrol@mail.ru, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4898-2819>

Rodion V. Ponomarev, Researcher, Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Research Centre for Hematology,
e-mail: ponomarev.r.v@icloud.com, тел. +7 (495) 612-43-32;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Orphan Diseases, National Research Centre for Hematology,
e-mail: elenalukina02@gmail.com, тел. +7 (495) 612-09-23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Svetlana B. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Junior Project Manager of Clinical trials Department, JSC "GENERIUM",
e-mail: sbkorotkova@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9631-5183>

Maria V. Zhilyaeva, Research Associate, Analytical Methods Department, LLC IBC «GENERIUM»,
e-mail: zhiliaeva@ibcgenerium.ru, тел. +7 (49243) 7-31-04;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9880-1724>

Elena G. Nikitina, Chemist, Analytical Methods Department, LLC IBC «GENERIUM»,
e-mail: nikitina@ibcgenerium.ru, тел. +7 (49243) 7-31-04
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8642-2850>

Oksana A. Markova, Head of the Scientific Department, JSC "GENERIUM",
e-mail: oamarkova@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

Гапченко Елена Васильевна, заместитель генерального директора АО «ГЕНЕРИУМ» по вопросам клинических исследований, фармаконадзора и регистрации,
e-mail: evgapchenko@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6817-5531>

Шустер Александр Михайлович, советник генерального директора АО «ГЕНЕРИУМ» по научным разработкам, президент, член Совета директоров ООО «МБЦ «Генериум»,
e-mail: shuster@ibcgenerium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-7190>

Кудлай Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ»,
e-mail: dakudlay@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 26.08.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Elena V. Gapchenko, Deputy General Director for Clinical Research, Pharmacovigilance and Registration, JSC "GENERIUM"
e-mail: evgapchenko@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6817-5531>

Alexander M. Shuster, Advisor to the General Director for Research, JSC "GENERIUM"; President, Member of the Board of Directors, LLC IBC «GENERIUM»
e-mail: shuster@ibcgenerium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-7190>

Dmitry A. Kudlay, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director, JSC "GENERIUM",
e-mail: dakudlay@generium.ru, тел. +7 (495) 988-47-94;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

*** Corresponding author**

Received 26 Aug 2019

Accepted 25 Dec 2019

РЕКОНСТИТУЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Попова Н. Н.^{*}, Савченко В. Г.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Своевременное восстановление донорской иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток является важнейшим фактором, с которым связано развитие таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина», рецидивы или вторичные опухолевые заболевания и различные инфекции, что в конечном счете влияет на выживаемость больных.

Цель — описать основные этапы восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Основные сведения. Защита от инфекционных агентов и противоопухолевый контроль зависят от реконституции Т-клеточного звена иммунной системы. В раннем посттрансплантационном периоде восстановление лимфоцитов происходит по тимус-независимому пути, то есть за счет зрелых донорских Т-клеток, которые были перелиты реципиенту вместе с кроветворными стволовыми клетками при трансплантации, и в меньшей степени — за счет экспансии ранее существовавших хозяйских наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые «выжили» после проведенного кондиционирования. Тимус-зависимый путь заключается в образовании *de novo* наивных Т-клеток в тимусе и в дальнейшем в формировании пула Т-клеток памяти, которые реализуют главные иммунологические реакции — «трансплантат против опухоли» и «трансплантат против хозяина». Понимание основных этапов реконституции Т-клеточного звена иммунной системы позволит еще на этапе планирования трансплантации выбрать оптимальные режимы предтрансплантационного кондиционирования и профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина», что уменьшит риски развития посттрансплантационных осложнений и улучшит выживаемость пациентов.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, реконституция Т-клеточного звена иммунной системы, Т-клетки памяти, адаптивный иммунитет

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Выражаем благодарность Дрокову М.Ю.

Для цитирования: Попова Н.Н., Савченко В.Г. Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 24–38. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38>

RECONSTITUTION OF T-CELL-MEDIATED IMMUNITY IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Popova N. N.¹, Savchenko V. G.

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

ABSTRACT

Background. The timely reconstitution of the donor-derived immune system is a key factor in the prevention of such post-transplant complications as graft versus host disease, relapse or secondary tumours and various infections. These complications affect the long-term survival of patients after allogeneic stem cell transplantation.

Aim — to describe the main stages of T Cell-mediated immune recovery in patients after allogeneic stem cell transplantation.

General findings. T-cell-mediated immunity is responsible for anti-infective and anti-tumour immune response. The early post-transplant period is characterized by the thymus-independent pathway of T-cell recovery largely involving proliferation of mature donor T cells, which were transplanted to the patient together with hematopoietic stem cells. To a lesser extent, this recovery pathway is realized through the expansion of host naïve and memory T cells, which survived after conditioning. Thymus-dependent reconstitution involves generation of *de novo* naïve T cells and subsequent formation of a pool of memory T-cells providing the main immunological effects — graft versus tumour and graft versus host reactions. A better understanding of the T-cell immune reconstitution process is important for selecting optimized pre-transplant conditioning regimens and patient-specific immunosuppressive therapy approaches, thus reducing the risks of post-transplant complications and improving the long-term survival of patients after allogeneic stem cell transplantation.

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, immune reconstitution, T-cell-mediated immunity, T memory cells, adaptive immunity

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Mikhail Yu. Drovok.

For citation: Popova N.N., Savchenko V.G. Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(1): 24–38 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38>

Введение

В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом лечения, позволяющим достичь биологического излечения больных различными гемобластозами, аплазиями кроветворения, первичными иммунодефицитами. В ее основе лежит перенос не только кроветворной, но и донорской иммунной системы реципиенту. Если восстановление кроветворения у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) происходит в течение

первого месяца после алло-ТГСК, то восстановление иммунной системы занимает несколько лет [1].

С «неполной» реконституцией, то есть в первую очередь неполным восстановлением количества иммунокомпетентных клеток, связано развитие различных осложнений, и в первую очередь тяжелых инфекционных осложнений как в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня после алло-ТГСК), так и в более позднем [2]. Кроме этого, функциональные особенности и взаимодействие различных

иммунокомпетентных клеток обуславливают развитие иммунологических реакций — «трансплантат против опухоли» (РТПО) и «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [3, 4].

Условно весь посттрансплантационный период можно разделить на несколько этапов. Первый — этап до приживления трансплантата (англ. *pre-engraftment*), который занимает 30 дней после инфузии аллогенных ГСК реципиенту. Это время характеризуется полной аплазией кроветворения, что, как правило, сопровождается развитием различных инфекционных осложнений. Проведение адекватной противомикробной терапии в этот период и постепенное восстановление моноцитов и гранулоцитов позволяют успешно контролировать эти осложнения в самом раннем периоде после алло-ТГСК [2, 5].

Второй этап включает в себя непосредственно приживление трансплантата и последующий ранний посттрансплантационный период, который занимает от +30 до +100 дня (англ. *post-engraftment*). Это время характеризуется глубоким клеточным и гуморальным иммунодефицитом, что также сопровождается частыми инфекционными осложнениями, среди которых зачастую преобладают вирусные инфекции. Другой частой проблемой в этом периоде является развитие острой РТПХ. Именно на этом этапе начинается восстановление различных иммунокомпетентных клеток, таких как цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, CD4⁺ Т-хелперы, НК-клетки, Т-регуляторные клетки (Treg) (табл. 1). Полное восстановление же этих субпопуляций и других иммунокомпетентных клеток происходит в позднем посттрансплантационном периоде, который занимает от 6 месяцев до нескольких лет [5, 6].

Целью данного обзора является описание основных этапов восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Защита от инфекционных агентов и противоопухолевый контроль в первую очередь зависят от реконституции Т-клеточного звена иммунной системы. Сам процесс его восстановления условно разделяют на два самостоятельных пути: тимус-зависимый и тимус-независимый. В первый месяц после алло-ТГСК восстановление лимфоцитов происходит по тимус-независимому пути, то есть за счет зрелых донорских Т-клеток, которые содержались в самом трансплантате и были перелиты реципиенту вместе с ГСК, и в меньшей степени — за счет экспансии ранее существовавших хозяйских наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые «выжили» после проведенного кондиционирования [7]. Экспансия как донорских, так и «хозяйских» Т-клеток происходит в ответ на высокую концентрацию интерлейкина (ИЛ)-7 и ИЛ-15, которые вырабатываются самими Т-клетками в условиях лимфопении. Этот процесс называют «гомеостатической пролиферацией», которая носит компенсаторный характер и позволяет на какое-то время «восполнить» Т-клеточный дефицит [8]. Однако при такой пролиферации не меняется репертуар Т-клеточного рецептора (ТКР), так как эти клетки уже являются функционально зрелыми. Кроме этого, такая пролиферация не заменяет периферический пул наивных Т-клеток у реципиента на донорский, так как в случае пролиферации в условиях лимфопении наивные Т-клетки трансформируются в клетки, подобные клеткам памяти (memory-like), утрачивая при этом фенотип наивных Т-клеток. Таким образом, иммунный ответ является ограниченным ввиду ограниченного репертуара ТКР [7, 9, 10]. Образование нового пула Т-клеток при таком пути реконституции не происхо-

Таблица 1. Период восстановления различных субпопуляций клеток иммунной системы после алло-ТГСК [5, 6]

Table 1. Time of different immune cells recovery after allo-HSCT

Субпопуляция клеток Subsets of immune cells	Время от алло-ТГСК до восстановления нормального уровня Time from allo-HSCT to full immune recovery
Натуральные киллеры (НК-клетки) Natural killers (NK)	От 1 мес до 6 мес From 1 to 6 months
CD4⁺ Т-хелперы CD4 ⁺ T cells	Более 24 мес More than 24 months
Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки Cytotoxic CD8 ⁺ T cells	От 1 до 18 мес From 1 to 18 months
Т-регуляторные клетки (Treg) Regulatory T cells (Treg)	От 1 до 6 нед From 1 to 6 weeks
Т-наивные клетки Naïve T cells	От 8 до 9 мес From 8 to 9 months
Т-клетки памяти Memory T cells	Более 24 мес More than 24 months
В-клетки (CD19⁺) CD19 ⁺ B cells	От 4 до 24 мес From 4 to 24 months

дит, а в связи с тем что существование «хозяйских» Т-клеток и донорского Т-компартамента ограничено по времени (3–6 месяцев), то в результате иммунный ответ, который реализуется этими клетками, носит преходящий характер [7].

Образование Т-клеток *de novo* происходит по тимус-зависимому пути (рис. 1). Для дальнейшего созревания и пролиферации вновь образованные Т-клетки в костном мозге с током крови переносятся в тимус. Эти незрелые клетки являются предшественниками Т-лимфоцитов. Они не несут на своей поверхности никакого определяющего рецептора ($CD3^-CD4^-CD8^-$), в связи с чем их называют «трижды негативными» тимоцитами, или пре-Т-клетками. Дальнейшее созревание этих клеток условно можно разделить на два этапа. Первый этап происходит в кортикальном слое тимуса, где эти клетки активно делятся и пролиферируют под действием различных цитокинов, в первую очередь ИЛ-7, который вырабатывается кортикальными эпителиальными клетками [11]. Считается, что именно ИЛ-7 кортикальных эпителиальных клеток регулирует процесс дифференцировки тимоцитов, а именно формирование ТКР, который представляет собой поверхностный гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц (α -, β - или γ -, δ -), с помощью которого Т-клетка распознает и связывается с антигеном [12].

В основе дифференцировки тимоцитов лежит процесс V(D)J-реаранжировки, результатом которого и является формирование ТКР. Гены ТКР состоят из сегментов, которые относятся к трем классам: V — отвечающий за «вариабельность», D — отвечающий за «разнообразие» и J — отвечающий за «связывание». В процессе перестройки гены из каждого сегмента связываются друг с другом и образуют один экзон, который кодирует вариабельный участок ТКР, отвечающий за распознавание и связывание антигена. У млекопитающих в результате V(D)J-реаранжировки образуется несколько основных комбинации генов, которые называются локусами антигенных рецепторов, — это *TCRB* (локус β -цепи), *TCRG* (локус γ -цепи), которые располагаются на 7-й хромосоме, и α/δ -локус ТКР, расположенный на 14-й хромосоме; α/δ -локус, в свою очередь, состоит из двух локусов: *TCRA* и *TDRD*. При этом гены *TDRD* располагаются внутри локуса *TCRA* [13]. Если при перестройке происходит формирование локуса *TCRB*, то в результате эта клетка будет экспрессировать ТКР, состоящий из β -цепи. Одновременно с этим происходит подавление экспрессии генов других локусов *TCRG* и *TDRD* и запускается перестройка локуса *TCRA*, которая заключается в «вырезании» генов локуса *TCRD*, что приводит к формированию ТКР, состоящего из α - и β -цепей, и экспрессии $CD4^+$ и $CD8^+$ на поверхности Т-клетки [14]. Образовавшиеся

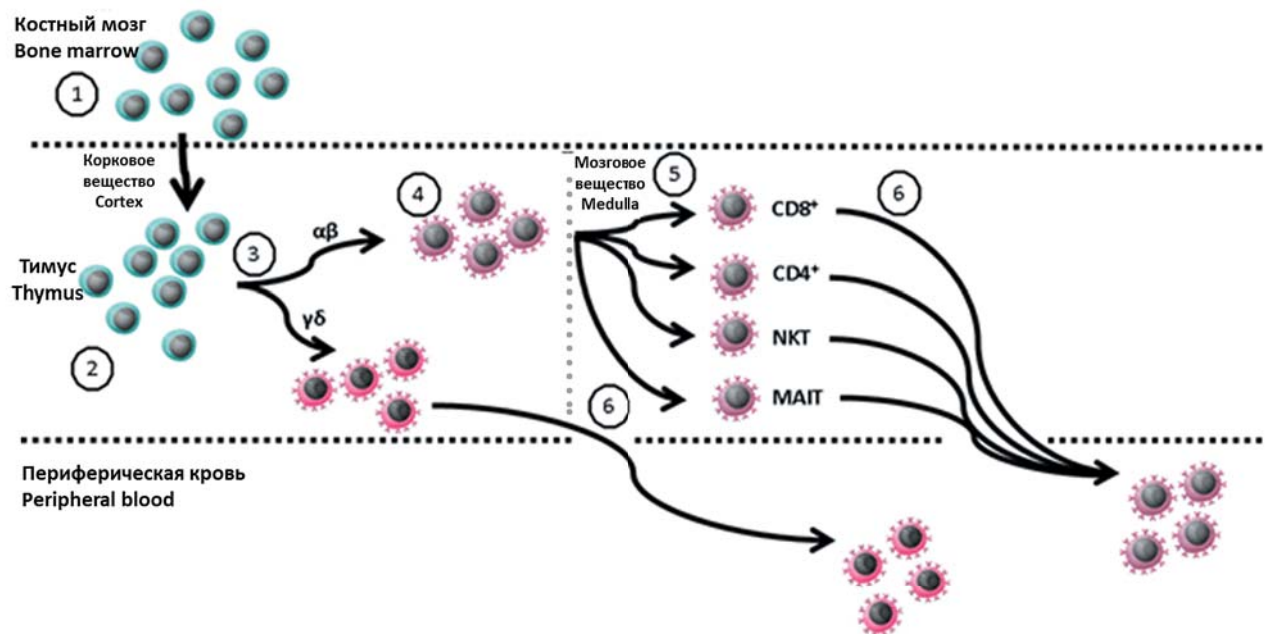


Рисунок 1. Тимус-зависимый путь образования Т-клеток [11, 13–17, 20, 21]

Figure 1. Thymus-dependent pathway for the formation of T cells [11, 13–17, 20, 21]

1. Образование предшественников Т-клеток в костном мозге.

Development of T-cell precursors in the bone marrow.

2. Миграция предшественников Т-клеток в корковое вещество тимуса.

T-cell precursors migrate to the thymus cortex.

3. Рееаранжировка ТКР.

T-cell receptor gene rearrangement.

4. Позитивная тимическая селекция.

Positive selection of T cells in the thymus

5. Негативная тимическая селекция.

Negative selection of T cells in the thymus.

6. Выход Т-клеток в периферическую кровь.

T cells moving to the peripheral blood.

CD4⁺CD8⁺ Т-клетки называются «дважды позитивными» Т-клетками, а сам процесс — «позитивной тимической селекцией». Результатом этого процесса является формирование ТКР, с помощью которого «дважды позитивные» Т-клетки могут распознавать рецепторы гистосовместимости собственных клеток микроокружения, что нужно для последующего адекватного взаимодействия Т-клеток с антиген-презентирующими клетками уже в контексте распознавания антигенов. До 75 % клеток, которые вступают в процесс позитивной селекции, подвергаются апоптозу ввиду неадекватной реаранжировки ТКР [15]. После этого CD4⁺CD8⁺ Т-клетки мигрируют в мозговой слой тимуса, где при взаимодействии с антигенами эпителиальных тимических клеток происходит второй этап дифференцировки этих клеток [16].

Второй этап созревания αβ Т-клеток заключается в формировании функциональной зрелости этих клеток, которая определяется способностью распознавать рецепторы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ — МНС, major histocompatibility complex). Большая часть (около 90 %) αβ Т-клеток связывается с молекулами ГКГ, которые презентуются клетками микроокружения, — это эпителиальные кортикальные клетки, фибробласты, макрофаги и дендритные клетки [15]. В зависимости от того, с каким рецептором ГКГ связывается Т-клетка, она превращается или CD8⁺ (связываются с молекулами ГКГ I класса) или CD4⁺ (связываются с рецептором ГКГ II класса). Этот процесс называют «негативной тимической селекцией», который является ключевым механизмом формирования Т-клеточной центральной иммунологической толерантности, то есть невосприимчивости к собственным тканям [17]. Часть CD4⁺CD8⁺ Т-клеток при взаимодействии с эпителиальными кортикальными клетками начинает экспрессировать транскрипционный фактор Foxp3, что в дальнейшем определяет формирование отдельной популяции иммунокомпетентных клеток — популяции CD4⁺CD25^{high} Т-регуляторных клеток (Treg), которая обеспечивает контроль толерантности к собственным антигенам путем подавления аутореактивных Т-клеток, по каким-то причинам избежавших селекции в тимусе и вышедших на периферию. Помимо этого, Treg регулируют активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также подавляют избыточную экспансию эффекторных Т-клеток после элиминации антигена [18, 19].

Таким образом, результатом селекции в тимусе является образование зрелых, экспрессирующих ТКР, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые далее выходят в периферическую кровь и разносятся по органам и тканям организма. Эти клетки называют недавними эмигрантами из тимуса (Recent Thymic Emigrant — RTE). Однако зрелые RTE-клетки в то же самое время являются функционально «незрелыми» или наивными

Т-клетками, ввиду того что они еще не встречались с чужеродным антигеном [16, 17].

Продукция RTE-клеток зависит от возраста (рис. 2). Известно, что у детей первого года жизни продукция RTE является максимальной, что обеспечивает разнообразие ТКР и в дальнейшем позволяет реализовать иммунный ответ против широкого спектра различных антигенов. По мере взросления выработка RTE постепенно уменьшается, а постоянство периферического Т-клеточного пула происходит не за счет продукции RTE и разнообразия ТКР, а в большей степени за счет пролиферации Т-клеток на периферии [12].

Возможность реализации иммунного ответа определяется не только этапами дифференцировки образующихся Т-клеток в тимусе, но и является антиген-зависимой, так как для реализации своей эффекторной функции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки в дальнейшем должны связаться с антигеном через молекулу ГКГ [17]. Таким образом, эта популяция Т-клеток в дальнейшем формирует адаптивный или вторичный иммунный ответ, то есть иммунный ответ против конкретного антигена.

Другая, существенно меньшая часть αβ Т-клеток взаимодействует не с молекулами ГКГ, а с подобными рецепторами MR1 (Т-клетки, ассоциированные со слизистыми, MAIT) или CD1d (Т-клетки — натуральные киллеры, NKT-клетки). MAIT представляют собой субпопуляцию Т-клеток, которые преимущественно локализуются в слизистых желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, а циркулирующий пул составляет не более 10 % от общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов. NKT-клетки — наименьшая субпопуляция иммунокомпетентных клеток, численность которой не превышает 0,1 % от общего количества циркулирующих Т-клеток. Активация и MAIT и NKT-клеток не требует распознавания ГКГ и является антиген-независимой, что обуславливает их способность взаимодействовать с любым антигеном. Эти клетки также отличаются способностью вырабатывать различные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон-γ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, что позволяет им быстро реализовать цитотоксическую функцию [20, 21].

Если при V (D)J-реаранжировке «дважды негативных» тимоцитов происходит формирование *TCRG* и *TDRD*, то в результате Т-клетка экспрессирует ТКР, состоящий из γ- и δ-цепей. γδ Т-клетки не проходят процесс позитивной тимической селекции и выходят в периферическую кровь, не неся на своей поверхности ни CD8, ни CD4 [14]. Поскольку созревание γδ Т-клеток определяется фактически только процессом V (D)J-реаранжировки, их функциональная способность зависит от разнообразия их ТКР, что в результате дает возможность этим клеткам взаимодействовать с любым антигеном, что является ключевым в реализации первичного (врожденного)

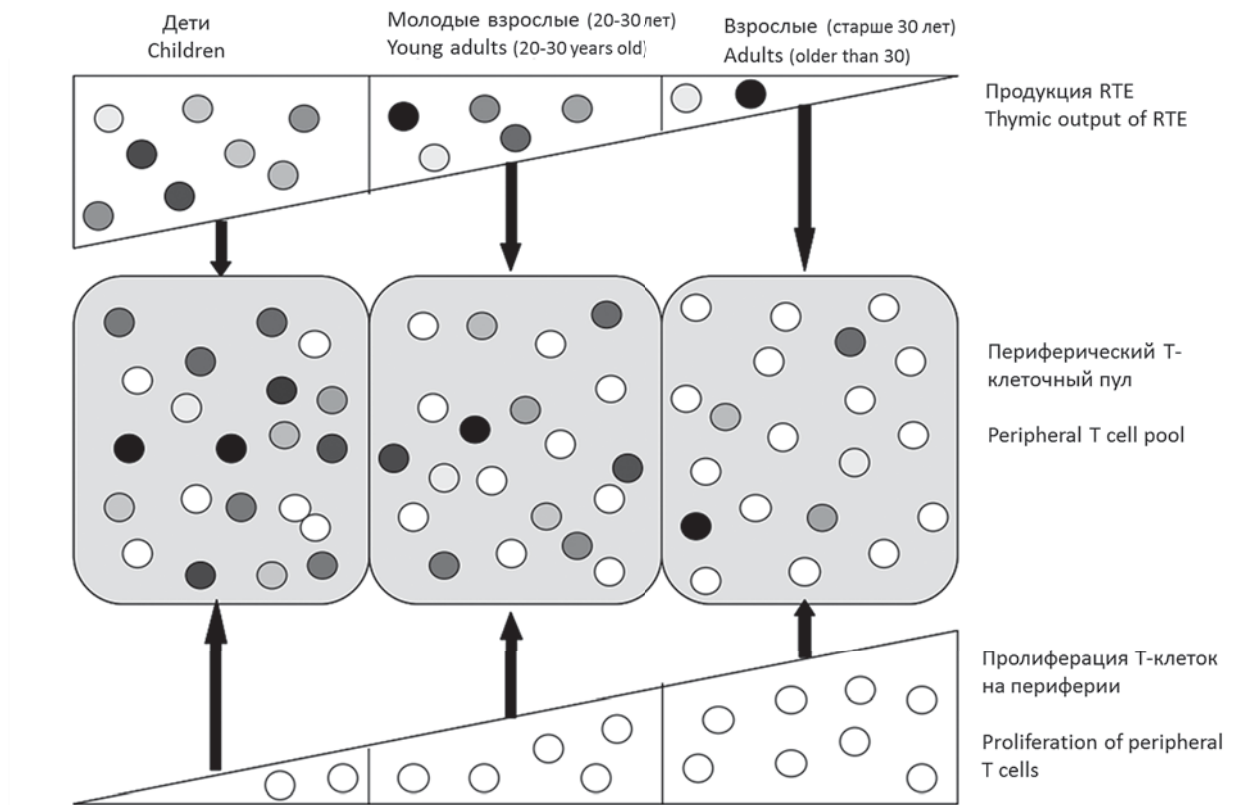


Рисунок 2. Продукция RTE в зависимости от возраста [12]

Постоянство Т-клеточного пула определяется двумя факторами: продукцией RTE и пролиферацией зрелых Т-клеток на периферии. С возрастом выработка наивных Т-клеток с различным репертуаром ТКР в тимусе уменьшается, а постоянство Т-клеточного пула осуществляется за счет зрелых Т-клеток, характеризующихся ограниченным репертуаром ТКР, на периферии.

Figure 2. Output of recent thymic emigrants depending on patients' age [12]

T-cell homeostasis is determined by two main factors. These are the thymic output of RTE and the proliferation of peripheral T cells. The thymic output of naive T cells with a diverse repertoire of T-cell receptors decreases with age, and peripheral T-cell homeostasis shifts to proliferation of peripheral mature T cells with a limited T-cell repertoire.

иммунного ответа [13, 14]. Эти клетки преимущественно локализуются в слизистых, а циркулирующий пул $\gamma\delta$ Т-клеток составляет не более 10% от общего числа Т-лимфоцитов [20].

Таким образом, в результате тимус-зависимого пути образуются две большие группы Т-клеток, функция которых определяется способностью связывания с антигеном и, соответственно, участием в формировании первичного или вторичного иммунного ответа. Большинство Т-клеток взаимодействуют с антигеном с участием молекулы ГКГ (это $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты) и участвуют в формировании адаптивного иммунного ответа. Эти клетки также называют конвенциональными Т-клетками. Другая часть Т-клеток, к которой относятся МАИТ, НКТ-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки, являются неконвенциональными Т-клетками, так как для их активации не требуется связывание с антигеном с участием ГКГ, что дает им возможность взаимодействовать фактически с любым антигеном и формирует «первую линию» иммунной защиты, другими словами, первичный иммунный ответ [20, 21].

Эффект алло-ТГСК основан на развитии аллоиммунной РТПО, которая, по сути, является реализацией

иммуноопосредованной реакции против конкретного антигена, в данном случае — опухолевого. Другими словами, феномен биологического излечения больных различными опухолевыми заболеваниями системы крови после алло-ТГСК заключается в восстановлении именно адаптивного иммунитета. После того, как чужеродный антиген впервые попал в организм, происходит его связывание с наивными Т-клетками через ТКР. Связывание антигена с наивной Т-клеткой приводит к ее активации, структурной реорганизации ее мембраны и цитоскелета, ремоделированию хроматина и экспрессии новых генов, изменениям в адгезии и миграции клеток, а также индукции клеточного деления. В результате этих перестроек формируется пул эффекторных Т-клеток, которые и уничтожают этот антиген [22].

Известно, что весь процесс трансформации наивных клеток в эффекторный пул занимает около недели [22, 23]. В исследованиях на мышах было показано, что на 8-й день после инфицирования вирусом лимфоцитарного хориоменингита в периферической крови определяется максимальное количество эффекторных Т-клеток, которые экспрессируют на своей поверхности активационный маркер CD44, утрачивая при этом

хоуминг-рецепторы и маркеры адгезии. Помимо этого, эти клетки секретируют различные цитокины, такие как интерферон- γ , посредством которых они реализуют свою цитотоксическую функцию. Нужно отметить, что наивные Т-клетки не экспрессируют CD44 и не секретируют провоспалительные цитокины, что говорит о том, что они не способны к реализации эффекторной функции. Отличительной особенностью наивных Т-клеток является экспрессия как раз хоуминг-рецепторов, например CCR-7 или L-селектина, что дает возможность этим клеткам мигрировать во вторичные лимфоидные органы, где и происходит их финальная трансформация в эффекторные Т-клетки [23, 24].

После элиминации антигена часть эффекторных клеток погибает, а часть переходит в пул долгоживущих Т-клеток памяти. Формирование этого пула Т-клеток требует длительного времени. Показано, что Т-клетки памяти начинают определяться в периферической крови только к 40-му дню после первичного инфицирования [23]. Однако помимо классического пути формирования «иммунологической памяти» (наивные Т-клетки $\rightarrow$ эффекторные Т-клетки $\rightarrow$ Т-клетки памяти) есть неклассический путь, когда при первичном инфицировании часть наивных Т-клеток трансформируется в эффекторный пул, а другая часть сразу же переходит в пул Т-клеток памяти [25, 26]. Как при классическом, так и при неклассическом пути происходит формирование популяции иммунокомпетентных клеток (популяции Т-клеток памяти), которая реализует быстрый иммунный ответ при повторном попадании чужеродного антигена без участия наивных Т-клеток [24]. Пул Т-клеток памяти является гетерогенным, так как включает в себя иммунокомпетентные клетки, которые, имея различный иммунофенотип, отличаются своими функциональными свойствами, различной пролиферативной способностью и локализацией (табл. 2) [27, 28]. Условно Т-клетки памяти разделяют на две группы: истинные клетки памяти, к которым относят Т-стволовые клетки памяти (Tscm) и Т-клетки центральной памяти (Tcm), и эффекторный пул, состоящий из переходных Т-клеток (или Т-клетки транзитной памяти, Ttm), Т-клеток эффекторной памяти (Tem), терминальных эффекторов (Tte) и Т-клеток резидентной памяти (Trm) [29, 30].

В ходе многих исследований было выявлено, что Т-клетки памяти в первую очередь имеют различный иммунофенотип [27–30]. Показано, что основными маркерами этих клеток являются CD45RA, CD45R0, CD62L, CCR-7, CD27, CD28 [30].

CD45 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на всех ядросодержащих клетках. Через этот рецептор происходит передача сигнала от ТКР. Вместе с тем выделяют несколько изоформ CD45, которые по-разному экспрессируются на Т-клетках. Иммунофенотип CD45RA⁺CD45R0⁻ ха-

рактеризует наивные Т-клетки. Есть исследования, которые показали, что при активации эти клетки начинают экспрессировать CD45R0 и утрачивают CD45RA [31, 32]. Таким образом, экспрессия CD45R0 отражает пролиферативную способность Т-клеток и характерна для популяции Т-клеток памяти (Tcm, Ttm, Tem) [31].

Экспрессия хоуминг-рецепторов и маркеров адгезии характеризует способность Т-клеток к миграции во вторичные лимфоидные органы. Экспрессия CD62L и CCR-7 характерна в большей степени для наивных Т-клеток и истинных Т-клеток памяти, что отражает их большой пролиферативный потенциал. Более дифференцированные Т-клетки эффекторного пула (Ttm, Tem, Tte) не экспрессируют эти маркеры, что свидетельствует о том, что эти клетки не способны к пролиферации во вторичных лимфоидных органах [33]. Как правило, вместе с экспрессией молекул адгезии Т-клетки экспрессируют и костимулирующие рецепторы CD27, CD28 [30].

Отличительной особенностью популяции истинных клеток памяти является их способность к длительной пролиферации даже в отсутствие антигена, что обеспечивает самоподдержание всей популяции. На этом основан феномен «иммунологической памяти», что позволяет хранить информацию о конкретном антигене и при его попадании в организм реализовать иммунный ответ против него [34–36]. Долгое время считалось, что субпопуляцией истинных клеток памяти является популяция Tcm [27, 28]. Однако в дальнейшем была выделена субпопуляция Tscm, которая функционально соответствовала популяции Tcm, однако иммунофенотипически в большей степени походила на наивные Т-клетки (CD45RA⁺CD45R0⁻CCR7⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁺) [37, 38]. В результате проведенных экспериментов по заражению макак вирусом иммунодефицита было выявлено, что эта субпопуляция способна к значимо более длительной пролиферации даже в условиях отсутствия вируса в сравнении с субпопуляцией Tcm [39, 40]. В дальнейшем было доказано, что Tscm являются предшественниками как Tcm, так и Т-клеток эффекторного пула [41, 42].

Исследования показали, что среди всей популяции Т-клеток памяти есть клетки, характеризующиеся продукцией интерферона- γ , ФНО, ИЛ-2, с помощью которых они быстро реализуют свою цитотоксическую функцию. Истинные клетки памяти сами не могут реализовать быстрый иммунный ответ. Была выделена популяция эффекторных Т-клеток памяти [27, 43]. Однако в ряде случаев было замечено, что в периферической крови встречается субпопуляция Т-клеток с иммунофенотипом CCR7⁻/CD62L⁻CD28⁺, которая является более «зрелой» и более «активной», чем субпопуляция Tcm, но менее дифференцированной, чем субпопуляция Tem. Таким образом, эти клетки были названы переходными, или транзитными,

Таблица 2. Основные субпопуляции Т-клеток памяти [30]
Table 2. Main subsets of memory T cells [30]

Субпопуляции Т-клеток памяти T-memory cell subsets		Иммунофенотип Immunophenotype	Свойства Characteristics
Истинные клетки памяти True memory cells	Т-стволовые клетки памяти (Tscm) T-memory stem cells (Tscm)	CD45RA ⁺ CD45RO ⁻ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺	Обеспечивают самообновление и самоподдержание популяции клеток памяти и хранение информации о конкретном антигене. Локализуются преимущественно в костном мозге и лимфатической ткани These cells provide self-renewal and self-maintenance of the whole population of memory T-cells and store the information about the specific antigen. They are localized in the bone marrow and lymphoid tissue
	Т-клетки центральной памяти (Tcm) T-central memory (Tcm)	CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺	Обеспечивают самоподдержание Т-клеток памяти, преимущественно локализуются в лимфатических узлах и костном мозге, способны быстро дифференцироваться в эффекторные клетки через Т-клетки транзиторной памяти These cells provide self-maintenance of T-memory cells and reside mostly in the bone marrow and lymphoid tissue. These cells are capable of differentiating promptly into transitional and effector T-cells
Эффекторный пул Effector pool of T-cells	Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) T-transitional memory (Ttm)	CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ CD62L ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁺ CD28 ⁺	Способны к быстрой дифференцировке в эффекторные клетки при контакте с антигеном, после чего они переходят в Tcm These cells are interim and transitional between memory and effector T-cells. After interaction with the antigen, these cells differentiate into effector cells and subsequently to central memory T-cells
	Т-клетки эффекторной памяти (Tem) T-effector memory (Tem)	CD45RO ⁺ CCR7 ⁻ CD27 ⁺ CD28 ⁻ (оценка CD45RA и CD62L не производится) (CD45RA and CD62L are not investigated)	Преимущественно определяются в циркулирующей крови и тканях, быстро реагируют на встречу с антигеном и обеспечивают развитие иммунного ответа These cells circulate mostly in the peripheral blood and move into different tissues, where they respond promptly to the antigen encounter thus providing the respective immune reaction
	Т-терминальные эффекторы (Tte) T-terminal effectors (Tte)	CD45RO ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁻ CD28 ⁻ (оценка CD45RA и CD62L не производится) (CD45RA and CD62L are not investigated)	Наиболее дифференцированные эффекторные клетки, обеспечивающие быстрый иммунный ответ против конкретного антигена The most mature, terminally differentiated effector T-cells that provide instant immunity against the antigen and subsequently undergo apoptosis
	Т-клетки резидуальной памяти (Trm) T-residual memory cells (Trm)	CD69 ⁺ CD103 ⁺ CD62L ⁻	Являются терминально-дифференцированными эффекторными клетками, реализующими иммунный ответ в месте своей локализации в различных органах и тканях (коже, бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта) These cells are terminally differentiated effector cells providing local immunity in the periphery (in the skin, bronchopulmonary system and gastrointestinal tract)

Т-клетками (Ttm) [44–46]. Помимо этого, в периферической крови также нередко определяются Т-клетки, которые не несут на своей поверхности ни CCR-7, CD62L, ни CD27, CD28. Отличительной чертой этой популяции является крайне низкая способность к пролиферации, что также свидетельствует о высокой дифференцировке этих клеток. Они были определены как терминальные эффекторные Т-клетки (Tte) [47].

Кроме циркулирующего пула Т-клеток памяти есть пул нециркулирующих Т-клеток резидуальной памяти (Trm), который характеризуется высокой экспрессией CD69 и провоспалительных цитокинов интерферона- γ , ФНО, ИЛ-2, ИЛ-17. Чаще всего эти клетки определяются на слизистых и функционально являются эффекторными клетками, реализующими иммунный ответ непосредственно в месте своей локализации [36, 48].

Таким образом, формирование адаптивного иммунитета основывается на формировании пула долгоживущих Т-клеток памяти (Tscm, Tcm), активация которых происходит в результате повторного контакта с антигеном, что в дальнейшем запускает формирование пула эффекторных Т-клеток, непосредственно реализующих сам иммунный ответ. Формирование адаптивного иммунитета невозможно без участия наивных Т-клеток, которые, по сути, являются предшественниками всей популяции Т-клеток памяти. Наиболее дифференцированные Т-клетки — терминальные эффекторы являются наиболее функционально активной субпопуляцией, но при этом не обладают пролиферативной способностью и погибают сразу же после реализации своей эффекторной функции.

Долгое время считалось, что аллореактивными Т-клетками, которые запускают развитие РТПХ,

являются функционально активные, терминально-дифференцированные Т-клетки [49, 50]. Однако исследования показали, что через 12 часов после инфузии аллогенных ГСК и до +3 дня большинство донорских Т-клеток экспрессируют хемокиновый рецептор CCR-7 и хоуминг-рецепторы: CD4⁺ Т-клетки экспрессируют L-селектин (CD62L), CD8⁺ Т-клетки — CD62L и $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Именно это и обуславливает возможность миграции этих клеток в различные органы и ткани, где они и запускают РТПХ [51, 52]. В эксперименте на мышах была доказана принадлежность этой аллореактивной популяции CD62L⁺CCR-7⁺ Т-клеток к наивным Т-лимфоцитам, инфильтрация которыми была выявлена в ткани желудочно-кишечного тракта тех мышей, у которых впоследствии развилась тяжелая острая РТПХ [51]. Вместе с тем было показано, что зрелые функционально активные Т-клетки не индуцируют развитие РТПХ, так как они не способны к пролиферации во вторичных лимфоидных органах и дальнейшей миграции в органы-мишени ввиду отсутствия CD62L и CCR-7 [52]. Таким образом, было доказано, что аллореактивными Т-клетками, которые индуцируют развитие острой РТПХ, являются наивные Т-лимфоциты, а не эффекторные Т-клетки. На этих данных основано использование циклофосфамида (ЦФ) на +3, +4 день после алло-ТГСК в качестве профилактики острой РТПХ, который удаляет сформировавшийся к этому времени клон аллореактивных Т-клеток и тем самым протектирует развитие острой РТПХ [53, 54]. Помимо этого, важно отметить, что ЦФ практически не оказывает влияния на истинные Т-клетки памяти (T_{cm} и T_{scm}). Это, в свою очередь, говорит о меньшем его воздействии на тимус, что обеспечивает возможность дальнейшей реконструкции адаптивного иммунитета [55, 56].

Альтернативой ЦФ в режимах профилактики острой РТПХ является антитимоцитарный глобулин (АТГ). Однако его применение значительно удлиняет время восстановления практически всех субпопуляций иммунокомпетентных клеток ввиду того, что сам препарат является поликлональным антителом, которое получают из гипериммунной сыворотки лошадей (тимоглобулин — из кроличьей сыворотки), иммунизированных Т-лимфоцитами человека. Эта сыворотка содержит широкий спектр антител, которые комплементарно связываются со своими эпитопами на Т-клетках реципиента и тем самым обеспечивают массивную Т-клеточную деплецию как в периферической крови, так и в лимфоидных тканях. Помимо того, что АТГ деплетирует весь лимфоидный компартмент, он также оказывает воздействие на тимус, вызывая апоптоз кортикальных эпителиальных клеток тимуса, что приводит к отсроченной реконструкции всего Т-клеточного пула в течение более чем 2 лет после алло-ТГСК [57, 58].

При сравнении режимов с АТГ и с ЦФ было показано, что после использования ЦФ в течение первого месяца после алло-ТГСК содержание $\alpha\beta$ Т-клеток значимо выше, чем после АТГ [59]. Содержание как CD4⁺, так CD8⁺ Т-клеток на +730 день алло-ТГСК после применения АТГ все еще не достигает нормальных значений [60]. Это объясняет и лучшие клинические результаты при использовании ЦФ по сравнению с АТГ в режимах профилактики острой РТПХ [61–63], которые показывают значимо меньшую частоту развития тяжелой острой РТПХ, лучшую общую и безрецидивную выживаемость.

Другим патогенетически обоснованным методом профилактики острой РТПХ является применение ведолизумаба — моноклонального антитела, которое, связываясь с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокирует миграцию Т-клеток в органы-мишени и предупреждает развитие РТПХ [64].

Восстановление Т-клеточного звена иммунной системы после алло-ТГСК является возможным в первую очередь благодаря способности Т-клеток к пролиферации и при необходимости генерации эффекторного пула Т-клеток *in vivo*. В экспериментах на мышах было показано, что трансплантация только лишь эффекторных Т-клеток, даже в больших дозах, не обеспечивает реконструкцию Т-клеточного звена иммунной системы, ввиду того что эти клетки не обладают пролиферативной способностью [65–67]. Трансплантация же селектированных Т-клеток центральной памяти (T_{cm}) приводит к генерации пула эффекторных Т-клеток без развития РТПХ [68]. Однако при иммунофенотипировании и анализе репертуара Т-клеточного рецептора было доказано, что только лишь наивные Т-клетки и стволовые Т-клетки памяти (T_{scm}) могут обеспечить генерацию гетерогенного пула Т-клеток памяти, включая T_{cm} и эффекторный пул [42]. На основании всего вышесказанного можно заключить, что применение деплеции $\alpha\beta$ Т-клеток *ex vivo* как метода профилактики острой РТПХ, с одной стороны, практически полностью исключает возможность развития этого осложнения, так как в его основе лежит механическое удаление из трансплантата, прежде всего, наивных Т-клеток [69]. Однако, с другой стороны, применение этого метода профилактики РТПХ, с биологической точки зрения, особенно у взрослых больных (старше 20 лет), не может обеспечить «полноценное» восстановление Т-клеточного звена иммунной системы. Это связано с тем, что в такой ситуации восстановление Т-клеточного звена осуществляется за счет гомеостатической пролиферации $\gamma\delta$ Т-клеток, которые реализуют первичный иммунный ответ, но не обеспечивают развитие адаптивного иммунитета, в том числе и противоопухолевого [70, 71]. Помимо этого, у этих больных образование *de novo* наивных $\alpha\beta$ Т-клеток ограничено повреждением

тимуса в результате предшествующей химиотерапии и проведением предтрансплантационного кондиционирования, а также возрастными изменениями (инволюцией тимуса) [72–76].

Считается, что использование миелоаблативных режимов ассоциировано с отсроченной реконструкцией Т-клеточного звена иммунной системы [77, 78]. Показано, что проведение тотального облучения тела или использование бусульфана в миелоаблативной дозе вызывает необратимую гибель эпителиальных кортикальных клеток тимуса, в результате чего образование лимфоидных популяций становится практически невозможным даже у детей [75, 76]. Использование режимов пониженной интенсивности значительно меньше повреждает эпителиальные клетки тимуса, что дает возможность для более быстрого восстановления Т-клеточного звена по сравнению с миелоаблативными режимами [79, 80]. Это доказывает выявление RTE-клеток в периферической крови больных после режима пониженной интенсивности уже

на сроках +3...+6...+12 месяцев после алло-ТГСК. При этом у больных после миелоаблативного кондиционирования RTE на этих же сроках не определяются [81, 82]. Помимо этого, было показано, что восстановление количества наивных Т-клеток у детей после алло-ТГСК в режиме пониженной интенсивности достигает физиологической нормы не менее чем через 2 года. У взрослых (старше 20 лет) даже через 3 года после алло-ТГСК количество наивных Т-клеток остается значимо ниже возрастной нормы [83].

Таким образом, полноценное восстановление Т-клеточного звена иммунной системы после алло-ТГСК зависит от продукции наивных Т-клеток *de novo*, которая в дальнейшем приводит к формированию адаптивного, в том числе противоопухолевого, иммунитета. Возраст больных, а также выбор предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики острой РТПХ влияют на скорость восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после алло-ТГСК.

Литература

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016; 7(8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866.
2. Kim B.E., Koh K.N., Im H.J., Seo J.J. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. 2012; 47(1): 44–52. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.44.
3. de Koning C., Plantinga M., Besseling P. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.028.
4. Drovkov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A. et al. Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT. *Leuk Res*. 2017; 54: 25–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.014.
5. Williams K.M., Gress R.E. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21(3): 579–96. DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
6. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
7. Krenger W., Blazar B. R., Holländer G.A. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(25): 6768–76. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334623.
8. Bourgeois C., Stockinger B. T cell homeostasis in steady state and lymphopenic conditions. *Immunol Lett*. 2006; 107(2): 89–92. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.001.
9. Ge Q., Rao V.P., Cho B.K. et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/ MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4): 1728–33. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1728.
10. Jameson S.C. T cell homeostasis: keeping useful T cells alive and live T cells useful. *Semin Immunol*. 2005; 17(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.smim.2005.02.003.
11. Pénit C., Lucas B., Vasseur F. Cell expansion and growth arrest phases during the transition from precursor (CD4-8-) to immature (CD4+8+) thymocytes in normal and genetically modified mice. *J Immunol*. 1995; 15; 154(10): 5103–13.

References

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016; 7(8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866.
2. Kim B.E., Koh K.N., Im H.J., Seo J.J. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. 2012; 47(1): 44–52. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.44.
3. de Koning C., Plantinga M., Besseling P. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.028.
4. Drovkov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A. et al. Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT. *Leuk Res*. 2017; 54: 25–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.014.
5. Williams K.M., Gress R.E. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21(3): 579–96. DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
6. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
7. Krenger W., Blazar B. R., Holländer G.A. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(25): 6768–76. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334623.
8. Bourgeois C., Stockinger B. T cell homeostasis in steady state and lymphopenic conditions. *Immunol Lett*. 2006; 107(2): 89–92. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.001.
9. Ge Q., Rao V.P., Cho B.K. et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/ MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4): 1728–33. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1728.
10. Jameson S.C. T cell homeostasis: keeping useful T cells alive and live T cells useful. *Semin Immunol*. 2005; 17(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.smim.2005.02.003.
11. Pénit C., Lucas B., Vasseur F. Cell expansion and growth arrest phases during the transition from precursor (CD4-8-) to immature (CD4+8+) thymocytes in normal and genetically modified mice. *J Immunol*. 1995; 15; 154(10): 5103–13.

12. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002; 22(5–6): 483–97.
13. Onozawa M., Aplan P.D. Illegitimate V(D)J recombination involving nonantigen receptor loci in lymphoid malignancy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(6): 525–35. DOI: 10.1002/gcc.21942.
14. Kreslavsky T., Gleimer M., Garbe A.I., von Boehmer H. $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ fate choice: counting the T-cell lineages at the branch point. *Immunol Rev.* 2010; 238(1): 169–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00947.x.
15. Albano F., Vecchio E., Renna M. et al. Insights into Thymus Development and Viral Thymic Infections. *Viruses.* 2019; 11(9): 836. DOI: 10.3390/v11090836.
16. Godfrey D.I., Kennedy J., Suda T., Zlotnik A. A developmental pathway involving four phenotypically and functionally distinct subsets of CD3⁺CD4⁺CD8⁺ triple-negative adult mouse thymocytes defined by CD44 and CD25 expression. *J Immunol.* 1993; 150(10): 4244–52.
17. Gardner J.M., Fletcher A.L., Anderson M.S., Turley S.J. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(6): 582–9. DOI: 10.1016/j.coi.2009.08.007.
18. Kondělková K., Vokurková D., Krejsek J. et al. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010; 53(2): 73–7. DOI: 10.14712/18059694.2016.63.
19. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Роль гранзима В в популяции Т-регуляторных клеток у больных после трансплантации аллогенного костного мозга. *Гематол трансфузиол.* 2016; 61(1): 32–7. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37.
20. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
21. Yamamoto R., Xu Y., Ikeda S. et al. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. *J Immunol.* 2019; 203(1): 167–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1900111.
22. Oehen S., Brduscha-Riem K. Differentiation of naive CTL to effector and memory CTL: correlation of effector function with phenotype and cell division. *J Immunol.* 1998; 161(10): 5338–46.
23. Kaech S.M., Hemby S., Kersh E., Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell.* 2002; 111(6): 837–51. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01139-X.
24. Lau C.M., Sun J.C. The widening spectrum of immunological memory. *Curr Opin Immunol.* 2018; 54: 42–9. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.013.
25. Lauvau G., Vijn S., Kong P. et al. Priming of memory but not effector CD8 T cells by a killed bacterial vaccine. *Science.* 2001; 294(5547): 1735–9. DOI: 10.1126/science.1064571.
26. Manjunath N., Shankar P., Wan J. et al. Effector differentiation is not prerequisite for generation of memory cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2001; 108(6): 871–8. DOI: 10.1172/JCI13296.
27. Sallusto F., Lenig D., Förster R. et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999; 401(6754): 708–12. DOI: 10.1038/44385.
28. Hamann D., Baars P.A., Rep M.H. et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells. *J Exp Med.* 1997; 186(9): 1407–18.
29. Mahnke Y.D., Beddall M.H., Roederer M. OMIP-013: differentiation of human T-cells. *Cytometry A.* 2012; 81(11): 935–6. DOI: 10.1002/cyto.a.22201.
30. Mahnke Y.D., Brodie T.M., Sallusto F. et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol.* 2013; 43(11): 2797–809. DOI: 10.1002/eji.201343751.
31. Johansson A., Festin R. Phenotype transition of CD4⁺ T cells from CD45RA to CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry.* 1995; 19(4): 343–52. DOI: 10.1002/cyto.990190409.
12. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002; 22(5–6): 483–97.
13. Onozawa M., Aplan P.D. Illegitimate V(D)J recombination involving nonantigen receptor loci in lymphoid malignancy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(6): 525–35. DOI: 10.1002/gcc.21942.
14. Kreslavsky T., Gleimer M., Garbe A.I., von Boehmer H. $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ fate choice: counting the T-cell lineages at the branch point. *Immunol Rev.* 2010; 238(1): 169–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00947.x.
15. Albano F., Vecchio E., Renna M. et al. Insights into Thymus Development and Viral Thymic Infections. *Viruses.* 2019; 11(9): 836. DOI: 10.3390/v11090836.
16. Godfrey D.I., Kennedy J., Suda T., Zlotnik A. A developmental pathway involving four phenotypically and functionally distinct subsets of CD3⁺CD4⁺CD8⁺ triple-negative adult mouse thymocytes defined by CD44 and CD25 expression. *J Immunol.* 1993; 150(10): 4244–52.
17. Gardner J.M., Fletcher A.L., Anderson M.S., Turley S.J. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(6): 582–9. DOI: 10.1016/j.coi.2009.08.007.
18. Kondělková K., Vokurková D., Krejsek J. et al. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010; 53(2): 73–7. DOI: 10.14712/18059694.2016.63.
19. Drovkov M.Y., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. The role of Granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2016; 61(1): 32–7. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37 (In Russian).
20. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
21. Yamamoto R., Xu Y., Ikeda S. et al. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. *J Immunol.* 2019; 203(1): 167–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1900111.
22. Oehen S., Brduscha-Riem K. Differentiation of naive CTL to effector and memory CTL: correlation of effector function with phenotype and cell division. *J Immunol.* 1998; 161(10): 5338–46.
23. Kaech S.M., Hemby S., Kersh E., Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell.* 2002; 111(6): 837–51. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01139-X.
24. Lau C.M., Sun J.C. The widening spectrum of immunological memory. *Curr Opin Immunol.* 2018; 54: 42–9. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.013.
25. Lauvau G., Vijn S., Kong P. et al. Priming of memory but not effector CD8 T cells by a killed bacterial vaccine. *Science.* 2001; 294(5547): 1735–9. DOI: 10.1126/science.1064571.
26. Manjunath N., Shankar P., Wan J. et al. Effector differentiation is not prerequisite for generation of memory cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2001; 108(6): 871–8. DOI: 10.1172/JCI13296.
27. Sallusto F., Lenig D., Förster R. et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999; 401(6754): 708–12. DOI: 10.1038/44385.
28. Hamann D., Baars P.A., Rep M.H. et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells. *J Exp Med.* 1997; 186(9): 1407–18.
29. Mahnke Y.D., Beddall M.H., Roederer M. OMIP-013: differentiation of human T-cells. *Cytometry A.* 2012; 81(11): 935–6. DOI: 10.1002/cyto.a.22201.
30. Mahnke Y.D., Brodie T.M., Sallusto F. et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol.* 2013; 43(11): 2797–809. DOI: 10.1002/eji.201343751.
31. Johansson A., Festin R. Phenotype transition of CD4⁺ T cells from CD45RA to CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry.* 1995; 19(4): 343–52. DOI: 10.1002/cyto.990190409.

32. Akbar A.N., Terry L., Timms A. et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–8.
33. Picker L.J., Treer J.R., Ferguson-Darnell B. et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993; 150(3): 1122–36.
34. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 745–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702.
35. Stemmerger C., Neuenhahn M., Gebhardt F.E. et al. Stem cell-like plasticity of naïve and distinct memory CD8⁺ T cell subsets. *Semin Immunol.* 2009; 21(2): 62–8. DOI: 10.1016/j.smim.2009.02.004.
36. Mueller S.N., Gebhardt T., Carbone F.R., Heath W.R. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 137–61. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
37. Fagnoni F.F., Vescovini R., Passeri G. et al. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000; 95(9): 2860–8.
38. Lugli E., Pinti M., Nasi M. et al. Subject classification obtained by cluster analysis and principal component analysis applied to flow cytometric data. *Cytometry A.* 2007; 71(5): 334–44. DOI: 10.1002/cyto.a.20387.
39. Gattinoni L., Lugli E., Ji Y. et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med.* 2011; 17(10): 1290–7. DOI: 10.1038/nm.2446.
40. Lugli E., Dominguez M.H., Gattinoni L. et al. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 594–9. DOI: 10.1172/JCI66327.
41. Feuerer M., Beckhove P., Bai L. et al. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med.* 2001; 7(4): 452–8. DOI: 10.1038/86523.
42. Cieri N., Oliveira G., Greco R. et al. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(18): 2865–74. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
43. Gattinoni L., Speiser D.E., Lichterfeld M., Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nat Med.* 2017; 23(1): 18–27. DOI: 10.1038/nm.4241.
44. Fritsch R.D., Shen X., Sims G.P. et al. Stepwise differentiation of CD4 memory T cells defined by expression of CCR7 and CD27. *J Immunol.* 2005; 175(10): 6489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.10.6489.
45. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation. *Int Immunol.* 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
46. Picker L.J., Reed-Inderbitzin E.F., Hagen S.I. et al. IL-15 induces CD4 effector memory T cell production and tissue emigration in nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2006; 116(6): 1514–24. DOI: 10.1172/JCI27564.
47. Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood.* 2003; 101(11): 4260–6. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3577.
48. Schreiner D., King C.G. CD4⁺ Memory T Cells at Home in the Tissue: Mechanisms for Health and Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2394. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02394.
49. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62: 21–78.
50. Krenger W., Holländer G.A. The immunopathology of thymic GVHD. *Semin Immunopathol.* 2008; 30(4): 439–56. DOI: 10.1007/s00281-008-0131-6.
51. Beilhack A., Schulz S., Baker J. et al. *In vivo* analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. *Blood.* 2005; 106(3): 1113–22. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0509.
32. Akbar A.N., Terry L., Timms A. et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–8.
33. Picker L.J., Treer J.R., Ferguson-Darnell B. et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993; 150(3): 1122–36.
34. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 745–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702.
35. Stemmerger C., Neuenhahn M., Gebhardt F.E. et al. Stem cell-like plasticity of naïve and distinct memory CD8⁺ T cell subsets. *Semin Immunol.* 2009; 21(2): 62–8. DOI: 10.1016/j.smim.2009.02.004.
36. Mueller S.N., Gebhardt T., Carbone F.R., Heath W.R. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 137–61. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
37. Fagnoni F.F., Vescovini R., Passeri G. et al. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000; 95(9): 2860–8.
38. Lugli E., Pinti M., Nasi M. et al. Subject classification obtained by cluster analysis and principal component analysis applied to flow cytometric data. *Cytometry A.* 2007; 71(5): 334–44. DOI: 10.1002/cyto.a.20387.
39. Gattinoni L., Lugli E., Ji Y. et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med.* 2011; 17(10): 1290–7. DOI: 10.1038/nm.2446.
40. Lugli E., Dominguez M.H., Gattinoni L. et al. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 594–9. DOI: 10.1172/JCI66327.
41. Feuerer M., Beckhove P., Bai L. et al. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med.* 2001; 7(4): 452–8. DOI: 10.1038/86523.
42. Cieri N., Oliveira G., Greco R. et al. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(18): 2865–74. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
43. Gattinoni L., Speiser D.E., Lichterfeld M., Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nat Med.* 2017; 23(1): 18–27. DOI: 10.1038/nm.4241.
44. Fritsch R.D., Shen X., Sims G.P. et al. Stepwise differentiation of CD4 memory T cells defined by expression of CCR7 and CD27. *J Immunol.* 2005; 175(10): 6489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.10.6489.
45. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation. *Int Immunol.* 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
46. Picker L.J., Reed-Inderbitzin E.F., Hagen S.I. et al. IL-15 induces CD4 effector memory T cell production and tissue emigration in nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2006; 116(6): 1514–24. DOI: 10.1172/JCI27564.
47. Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood.* 2003; 101(11): 4260–6. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3577.
48. Schreiner D., King C.G. CD4⁺ Memory T Cells at Home in the Tissue: Mechanisms for Health and Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2394. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02394.
49. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62: 21–78.
50. Krenger W., Holländer G.A. The immunopathology of thymic GVHD. *Semin Immunopathol.* 2008; 30(4): 439–56. DOI: 10.1007/s00281-008-0131-6.
51. Beilhack A., Schulz S., Baker J. et al. *In vivo* analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. *Blood.* 2005; 106(3): 1113–22. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0509.

52. Wysocki C.A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*. 2005; 105(11): 4191–99. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4726.
53. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Трансплантация аллогенного костного мозга без проведения предтрансплантационного кондиционирования с использованием циклофосфида и мезенхимальных стромальных клеток в качестве индукции толерантности. *Гематол трансфузиол*. 2014; 59(1): 42–6.
54. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(6): 641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
55. Cieri N., Peccatori J., Oliveiera G. et al. Tracking T cell dynamics in the first month after haploidentical HSCT with post-transplant cyclophosphamide reveals a predominant contribution of memory stem T cells to the early phase of immune reconstitution. *Blood*. 2013; 122(21): 4615. DOI: 10.1182/blood.V122.21.4615.4615.
56. Al-Homsi A.S., Roy T.S., Cole K. et al. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(4): 604–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.
57. Servais S., Menten-Dedoyart C., Beguin Y. et al. Impact of Pre-Transplant Anti-T Cell Globulin (ATG) on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130026. DOI: 10.1371/journal.pone.0130026.
58. Storek J., Mohty M., Boelens J.J. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 959–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.676.
59. Retière C., Willem C., Guillaume T. et al. Impact on early outcomes and immune reconstitution of high-dose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget*. 2018; 9(14): 11451–64. DOI: 10.18632/oncotarget.24328.
60. Bosch M., Dhadda M., Hoegh-Petersen M. et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012; 14(10): 1258–75. DOI: 10.3109/14653249.2012.715243.
61. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N. et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
62. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
63. Pagliardini T., Harbi S., Fürst S. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(7): 1067–76. DOI: 10.1038/s41409-018-0387-y.
64. Fløisand Y., Lundin K.E.A., Lazarevic V. et al. Targeting Integrin $\alpha 4\beta 7$ in Steroid-Refractory Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(1): 172–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.10.009.
65. Wherry E.J., Teichgräber V., Becker T.C. et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol*. 2003; 4(3): 225–34. DOI: 10.1038/ni889.
66. Graef P., Buchholz V.R., Stemmerger C. et al. Serial transfer of single-cell-derived immunocompetence reveals stemness of CD8(+) central memory T cells. *Immunity*. 2014; 41(1): 116–26. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.018.
52. Wysocki C.A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*. 2005; 105(11): 4191–99. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4726.
53. Drovok M.Y., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A. et al. Transplantation of allogeneic bone marrow without pre-transplant conditioning using Cyclophosphamide and Mesenchymal stromal cells as immune tolerance induction. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2014; 59(1): 42–6 (In Russian).
54. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(6): 641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
55. Cieri N., Peccatori J., Oliveiera G. et al. Tracking T cell dynamics in the first month after haploidentical HSCT with post-transplant cyclophosphamide reveals a predominant contribution of memory stem T cells to the early phase of immune reconstitution. *Blood*. 2013; 122(21): 4615. DOI: 10.1182/blood.V122.21.4615.4615.
56. Al-Homsi A.S., Roy T.S., Cole K. et al. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(4): 604–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.
57. Servais S., Menten-Dedoyart C., Beguin Y. et al. Impact of Pre-Transplant Anti-T Cell Globulin (ATG) on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130026. DOI: 10.1371/journal.pone.0130026.
58. Storek J., Mohty M., Boelens J.J. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 959–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.676.
59. Retière C., Willem C., Guillaume T. et al. Impact on early outcomes and immune reconstitution of high-dose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget*. 2018; 9(14): 11451–64. DOI: 10.18632/oncotarget.24328.
60. Bosch M., Dhadda M., Hoegh-Petersen M. et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012; 14(10): 1258–75. DOI: 10.3109/14653249.2012.715243.
61. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N. et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
62. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
63. Pagliardini T., Harbi S., Fürst S. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(7): 1067–76. DOI: 10.1038/s41409-018-0387-y.
64. Fløisand Y., Lundin K.E.A., Lazarevic V. et al. Targeting Integrin $\alpha 4\beta 7$ in Steroid-Refractory Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(1): 172–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.10.009.
65. Wherry E.J., Teichgräber V., Becker T.C. et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol*. 2003; 4(3): 225–34. DOI: 10.1038/ni889.
66. Graef P., Buchholz V.R., Stemmerger C. et al. Serial transfer of single-cell-derived immunocompetence reveals stemness of CD8(+) central memory T cells. *Immunity*. 2014; 41(1): 116–26. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.018.

67. Gattinoni L. Memory T cells officially join the stem cell club. *Immunity*. 2014; 41(1): 7–9. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.003.
68. Huang W., Mo W., Jiang J. et al. Donor Allospecific CD44^{high} Central Memory T Cells Have Decreased Ability to Mediate Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00624.
69. Масчан М.А. Деплеция альфа/бета-Т-лимфоцитов — надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Рос. журн. детской гематол. онкол.* 2015; 2(3): 34–8.
70. Lamb L.S. Jr, Henslee-Downey P.J., Parrish R.S. et al. Increased frequency of TCR gamma delta + T cells in disease-free survivors following T cell-depleted, partially mismatched, related donor bone marrow transplantation for leukemia. *J Hematother*. 1996; 5(5): 503–9. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.503.
71. Saad A., Lamb L. Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(9): 1241–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.22.
72. Weinberg K., Blazar B.R., Wagner J.E. et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001; 97(5): 1458–66. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1458.
73. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transpl Immunol*. 2006; 16(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.trim.2006.02.006.
74. Castermans E., Hannon M., Dutrieux J. et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011; 96(2): 298–306. DOI: 10.3324/haematol.2010.029702.
75. Chung B., Barbara-Burnham L., Barsky L., Weinberg K. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood*. 2001; 98(5): 1601–6. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1601.
76. Fletcher A.L., Lowen T.E., Sakkal S. et al. Ablation and regeneration of tolerance-inducing medullary thymic epithelial cells after cyclosporine, cyclophosphamide, and dexamethasone treatment. *J Immunol*. 2009; 183(2): 823–31. DOI: 10.4049/jimmunol.0900225.
77. MacVittie T.J., Bennett A.W., Cohen M.V. et al. Immune cell reconstitution after exposure to potentially lethal doses of radiation in the nonhuman primate. *Health Phys*. 2014; 106(1): 84–96. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a2a9b2.
78. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R. et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood*. 1997; 89(10): 3700–7.
79. Turner B.E., Collin M., Rice A.M. Reduced intensity conditioning for hematopoietic stem cell transplantation: has it achieved all it set out to? *Cytherapy*. 2010; 12(4): 440–54. DOI: 10.3109/14653241003709678.
80. Jiménez M., Ercilla G., Martínez C. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia*. 2007; 21(8): 1628–37. DOI: 10.1038/sj.leu.2404681.
81. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Reduced-intensity conditioning regimen preserves thymic function in the early period after hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33(10): 1240–8. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.06.016.
82. Bahceci E., Epperson D., Douek D.C. et al. Early reconstitution of the T-cell repertoire after non-myeloablative peripheral blood stem cell transplantation is from post-thymic T-cell expansion and is unaffected by graft-versus-host disease or mixed chimaerism. *Br J Haematol*. 2003; 122(6): 934–43. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04522.x.
83. 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(2): 467–80.
67. Gattinoni L. Memory T cells officially join the stem cell club. *Immunity*. 2014; 41(1): 7–9. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.003.
68. Huang W., Mo W., Jiang J. et al. Donor Allospecific CD44^{high} Central Memory T Cells Have Decreased Ability to Mediate Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00624.
69. Maschan M.A. Alfa/beta T cell depletion is a strong platform for development of haploidentical transplantation. *Rossiyskiy jurnal detskoy hematologii i onkologii*. 2015; 2(3): 34–8 (In Russian).
70. Lamb L.S. Jr, Henslee-Downey P.J., Parrish R.S. et al. Increased frequency of TCR gamma delta + T cells in disease-free survivors following T cell-depleted, partially mismatched, related donor bone marrow transplantation for leukemia. *J Hematother*. 1996; 5(5): 503–9. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.503.
71. Saad A., Lamb L. Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(9): 1241–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.22.
72. Weinberg K., Blazar B.R., Wagner J.E. et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001; 97(5): 1458–66. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1458.
73. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transpl Immunol*. 2006; 16(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.trim.2006.02.006.
74. Castermans E., Hannon M., Dutrieux J. et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011; 96(2): 298–306. DOI: 10.3324/haematol.2010.029702.
75. Chung B., Barbara-Burnham L., Barsky L., Weinberg K. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood*. 2001; 98(5): 1601–6. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1601.
76. Fletcher A.L., Lowen T.E., Sakkal S. et al. Ablation and regeneration of tolerance-inducing medullary thymic epithelial cells after cyclosporine, cyclophosphamide, and dexamethasone treatment. *J Immunol*. 2009; 183(2): 823–31. DOI: 10.4049/jimmunol.0900225.
77. MacVittie T.J., Bennett A.W., Cohen M.V. et al. Immune cell reconstitution after exposure to potentially lethal doses of radiation in the nonhuman primate. *Health Phys*. 2014; 106(1): 84–96. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a2a9b2.
78. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R. et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood*. 1997; 89(10): 3700–7.
79. Turner B.E., Collin M., Rice A.M. Reduced intensity conditioning for hematopoietic stem cell transplantation: has it achieved all it set out to? *Cytherapy*. 2010; 12(4): 440–54. DOI: 10.3109/14653241003709678.
80. Jiménez M., Ercilla G., Martínez C. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia*. 2007; 21(8): 1628–37. DOI: 10.1038/sj.leu.2404681.
81. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Reduced-intensity conditioning regimen preserves thymic function in the early period after hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33(10): 1240–8. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.06.016.
82. Bahceci E., Epperson D., Douek D.C. et al. Early reconstitution of the T-cell repertoire after non-myeloablative peripheral blood stem cell transplantation is from post-thymic T-cell expansion and is unaffected by graft-versus-host disease or mixed chimaerism. *Br J Haematol*. 2003; 122(6): 934–43. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04522.x.
83. 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(2): 467–80.

Информация об авторах

Попова Наталья Николаевна*, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nn_work15@mail.ru, тел. +7 (495) 614-90-42;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0636-4991>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.11.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Information about the authors

Natalia N. Popova*, Hematologist, High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: nn_work15@mail.ru, tel. +7 (495) 614-90-42;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0636-4991>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, General Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 20 Nov 2019

Accepted 25 Dec 2019

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У БОЛЬНОГО СИНДРОМОМ НИЙМЕГЕН, ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Зарубина К. И.^{1,*}, Паровичникова Е. Н.¹, Кохно А. В.¹, Гаврилина О. А.¹, Троицкая В. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Клясова Г. А.¹, Райкина Е. В.², Масчан М. А.²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГСП-7, 117997 Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром Ниймеген — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом, чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы (особенно лимфатической ткани). Этот синдром входит в группу заболеваний, характеризующихся хромосомной нестабильностью. Причиной развития заболевания является мутация в гене *NBS1*, который контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК.

Цель — описание клинического случая диагностики и лечения Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у больного с синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения синдрома Ниймеген у молодого человека, заболевшего *de novo* Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом. Описанное наблюдение демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических синдромов на ранних этапах болезни. С течением времени, когда начинают развиваться поздние осложнения, а именно, заболевания опухолевой природы у детей и молодых взрослых, генетическая природа этого феномена становится более очевидной. Большое значение имеет как можно более раннее выявление у ребенка наследственного генетического синдрома.

Ключевые слова: синдром Ниймеген, микроцефалия, цитогенетические нарушения, хромосомная нестабильность, первичный иммунодефицит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Клясова Г.А., Райкина Е.В., Масчан М.А., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у больного синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 39–51. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-39-51>

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN A PATIENT WITH NIIMEGEN SYNDROME FIRST DIAGNOSED IN ADULTHOOD

Zarubina K. I.^{1,2}, Parovichnikova E. N.¹, Kokhno A. V.¹, Gavrilina O. A.¹, Troitskaya V. V.¹, Obukhova T. N.¹, Kovrigina A. M.¹, Klyasova G. A.¹, Raikina E. V.², Maschan M. A.²

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

ABSTRACT

Background. Nijmegen breakage syndrome is a rare hereditary autosomal recessive disorder characterized by microcephaly, combined primary immunodeficiency, sensitivity to radioactive radiation and liability to tumours of various nature (in particular, those developing in the lymphatic tissue). This syndrome is part of a group of diseases characterized by chromosomal instability. This disease develops as a result of mutations in the *NBS1* gene, which is responsible for repairing DNA double-stranded breaks.

Aim. To describe a clinical case of the diagnosis and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in a patient with Nijmegen syndrome, which was first diagnosed in adulthood.

General findings. A clinical case of the diagnosis and treatment of Nijmegen syndrome in a young man with *de novo* T-cell acute lymphoblastic leukemia is presented. The difficulty of early diagnosis of hereditary genetic syndromes is demonstrated. The genetic character of such conditions is revealed over time, when children and young adults begin to develop long-term complications, in particular tumours of various origins. Early detection of hereditary genetic syndromes in children is of great importance.

Keywords: Nijmegen breakage syndrome, microcephaly, cytogenetic abnormalities, chromosomal instability, primary immunodeficiency

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V., Obukhova T.N., Kovrigina A.M., Klyasova G.A., Raikina E.V., Maschan M.A. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in a patient with Nijmegen syndrome first diagnosed in adulthood. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(1): 39–51 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-39-51>

Введение

Синдром Ниймеген (синдром хромосомных поломок Ниймеген, Nijmegen breakage syndrome) — редкое врожденное заболевание, которое наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Заболевание характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом и вследствие этого — предрасположенностью к рецидивирующим инфекционным заболеваниям, а также высоким риском развития злокачественных новообразований в раннем возрасте, чаще всего лимфоидной природы, что обусловлено хромосомной нестабильностью.

Первое описание ребенка с микроцефалией, отставанием в росте и развитии, лицевой эритемой, пятнами на коже цвета «кофе с молоком», дефицитом иммуноглобулина (Ig) A и хромосомными перестройками, затрагивающими хромосомы 7 и 14 с транслокациями в сайтах: 7p13, 7q35, 14q11, 14q32 (часто наблюдаемыми при атаксии-телеангиоэктазии), датируется 1979 г. [1]. В дальнейшем было установлено, что у умершего брата больного были схожие клинические проявления. Заболевание было впервые описано в 1981 г. в университетской клинике города

Ниймеген (Нидерланды) и названо синдромом хромосомных поломок Ниймеген [2].

Синдром Ниймеген входит в группу заболеваний, характеризующихся хромосомной нестабильностью, включающих также анемию Фанкони, пигментную ксеродерму, синдром Блума и атаксию-телеангиэктазию [3]. Синдром Ниймеген — редкое заболевание, достоверных данных о его распространенности нет. Число больных синдромом Ниймеген значительно увеличилось, когда был идентифицирован ген *NBN* (*NBS1* — *Nijmegen breakage syndrome 1*), обуславливающий развитие заболевания. В литературе описано более 150 случаев заболевания, и еще большее число случаев зарегистрировано в национальных регистрах, например в чешском и польском регистрах. В настоящее время крупнейшим европейским регистром, который содержит данные о таких больных, является регистр, возглавляемый Европейским обществом иммунодефицитов. Заболевание с более высокой частотой регистрируется среди населения Центральной и Восточной Европы (Чехия, Польша, Россия, Украина) [4–6]. Число больных, идентифицированных в Центральной и Восточной Европе, коррелирует с высокой частотой обнаружения мутации *NBN* (*NBS 1*), с.657_661del5, которая оценивается как 1 случай на 177 новорожденных. Такая высокая частота обнаружения указанной мутации свидетельствует об «эффekte основателя» в этих странах, то есть генетическом явлении, наблюдаемом с высокой частотой в группе, в которой один или несколько предков были носителями измененного гена и которая была географически или культурно изолирована [7]. О синдроме Ниймеген сообщается во многих других европейских странах, а также в Северной и Южной Америке, Марокко и Новой Зеландии.

Ген синдрома Ниймеген был картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q21) в 1998 г. и назван *NBS1* (*NBN*) [8]. Этот ген кодирует синтез нибрина — белка с молекулярной массой 95 кДа. Нибрин является компонентом тримерного комплекса MRE11/RAD50/NBN с двумя другими белками — MRE11 (белок репарации двойных разрывов ДНК или гомолог А мейотической рекомбинации 11 (*Saccharomyces cerevisiae*) и RAD50 (также является протеином репарации двойных разрывов ДНК). Этот комплекс контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, индуцированных ионизирующим излучением или возникающих в норме в процессе мейоза и при V (D)G-рекомбинации, которая происходит на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводит к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора [9].

Белок нибрин состоит из 754 аминокислот и содержит в своем составе три региона. N-конец состоит из фосфопептид-связывающего FHA (forkhead-associated)

(аминокислоты 24–109) домена и двух tandemных доменов BRCA1 (BRCT) (аминокислоты 114–183) и BRCT2 (аминокислоты 221–291) [8]. Центральная область *NBN* содержит две консенсусные последовательности, содержащие остатки Ser278 и Ser343, которые подвергаются фосфорилированию серин/треониновой протеинкиназой ATM (ataxia telangiectasia mutated) в ответ на ионизирующее излучение. C-конец *NBN* содержит два MRE11-связывающих мотива и ATM-связывающий мотив [10].

Примерно 90% больных синдромом Ниймеген являются гомозиготными по гипоморфной мутации 657del5 — делеция 5 пар оснований (657–661 del ACAA) в шестом экзоне гена *NBN*. Эта мутация ведет к синтезу двух усеченных белков 26 кДа (p26-нибрин) и 70 кДа (p70-нибрин). Белок p26 включает область, охватывающую аминокислоты 1–218 белка NBN, таким образом, содержащую FHA и BRCT1 домены. Трансляция белка p70 происходит через альтернативный сайт инициации трансляции, последовательность усеченного протеина идентична последовательности NBN дикого типа от аминокислоты 221 до конца и содержит домен BRCT2 и C-концевую область *NBN* [11]. Наблюдается корреляция между уровнями экспрессии белка p70 и частотой возникновения лимфом: у больных с высоким уровнем экспрессии белка p70 риск развития лимфом ниже, чем у больных с низким уровнем экспрессии [12].

Для верификации диагноза синдром Ниймеген существуют диагностические критерии международной группы по изучению синдрома Ниймеген, Европейского общества по изучению иммунодефицитов, Панамериканской группы по иммунодефицитам [13].

В клинической картине описываемого генетического заболевания выделяют несколько синдромов. Первая особенность заболевания — это характерные фенотипические особенности: прогрессирующая микроцефалия, изменяющая строение лицевого скелета по типу «птичьего» лица: высокий лоб с узким лицом и узким большим носом в сочетании с недоразвитием нижней челюсти (гипогнатия), относительно большие или деформированные ушные раковины, часто высокое или расщепленное нёбо [5]. У большинства больных отмечается монголоидный разрез глаз, эпикант, глазной гипертелоризм (увеличенное расстояние между двумя парными органами), короткая шея. Часто наблюдаются кожные проявления: пятна гипопигментации и гиперпигментации (витилиго и пятна цвета «кофе с молоком»), псориаз, кожные телеангиэктазии, пигментные невусы и гемангиомы, саркоидоз с поражением кожи, раннее поседение и выпадение волос. Иногда наблюдаются костные дефекты: клинодактилия (искривление или искажение положения пальцев относительно оси конечности) мизинцев и/или парциальная синдактилия (неполное либо полное сращение

двух или более пальцев), полидактилия, дисплазия тазобедренных суставов. Пороки развития почек, крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозолистого тела, арахноидальные кисты, гидроцефалия, гипоплазия трахеи, расщелины губ и неба, атрезия хоан, кардиоваскулярные дефекты также укладываются в рамки синдрома [14].

Второй важной особенностью болезни является врожденный иммунодефицит как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Дефицит Т-клеточного иммунитета характеризуется снижением абсолютно числа $CD3^+$ Т-клеток у подавляющего большинства больных, уменьшением количества $CD4^+$ Т-клеток (хелперов) и наивных $CD4^+$ Т-клеток, экспрессирующих $CD45RA$. Количество $CD8^+$ Т-клеток может быть нормальным, повышенным или сниженным, с уменьшением отношения $CD4^+/CD8^+ < 1,0$, что наблюдается более чем в 70% случаев. Количество естественных киллеров (NK) ($CD16^+/CD56^+$) варьирует от нормального до значительно увеличенного [15].

Абсолютное число В-клеток ($CD19^+$, $CD20^+$) снижено у 75% больных, однако у некоторых больных количество В-клеток может быть увеличено в 1,4–2 раза. Но даже у редких больных с абсолютным повышением В-лимфоцитов отмечается дефицит сывороточных иммуноглобулинов и/или специфических антител, что свидетельствует о дефекте процесса переключения классов иммуноглобулинов в В-клетках [16].

Степень гуморального иммунодефицита варьирует от агаммаглобулинемии до умеренного снижения концентрации глобулинов в крови. Наиболее характерен дефицит по меньшей мере одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов [17].

Клеточный и гуморальный иммунодефицит предрасполагает к рецидивирующим инфекциям. Большинство больных страдают от инфекций дыхательных путей (хронический бронхит, пневмонии, инфекционное поражение полости носа и придаточных пазух носа). Другими относительно распространенными инфекциями являются средний отит, мастоидит, инфекции мочеполового и желудочно-кишечного трактов [4, 18]. Как следствие тяжелых и рецидивирующих инфекций у нескольких больных отмечалось развитие амилоидоза с поражением почек, приведшего к почечной недостаточности и смерти [19].

Вирусные инфекции, вызванные лимфотропными и/или гепатотропными вирусами (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус гепатита С), могут протекать тяжело, с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и/или панцитопенией, и, таким образом, имитировать лимфопролиферативные заболевания (лимфомы и лейкозы). Более того, длительная хроническая вирусная стимуляция может приводить к злокачественным новообразованиям, таким как В- и Т-клеточные лимфомы [20, 21]. При рецидивирую-

щих и хронических инфекциях назначают противовирусные препараты в соответствии с результатами проведенных вирусологических исследований в сочетании с инфузиями иммуноглобулинов.

Третья важная особенность заболевания — это высокий риск развития злокачественных новообразований, которые являются основной причиной смерти больных синдромом Ниймеген. Более чем у 40% больных в возрасте до 20 лет развиваются злокачественные новообразования преимущественно лимфоидной природы: наиболее распространены Т- и В-клеточные неходжкинские лимфомы (диффузная В-крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, лимфома Беркитта), лимфома Ходжкина, Т- и В-клеточные острые лимфобластные лейкозы [22, 23]. Также описаны случаи развития солидных опухолей, таких как медуллобластома и рабдомиосаркома [24, 25].

Консенсус относительно подходов к лечению злокачественных новообразований, развившихся вследствие этого синдрома, пока не достигнут. Проведение химиотерапии и лучевой терапии повышает риск развития вторичных опухолей, в связи с чем в некоторых центрах уменьшают дозы алкилирующих препаратов и исключают облучение из программного лечения [26, 27]. Однако в других центрах используют интенсивные схемы химиотерапевтического воздействия, включающие трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В России исследователями из ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была показана высокая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови при развитии онкологических заболеваний (лейкозы и лимфомы) у детей с синдромом Ниймеген. Пятнадцати больным была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, у 8 из которых были онкологические заболевания. На момент публикации 12 из 15 больных живы, период наблюдения за ними составил от 0,5 месяца до 14 лет [28]. Таким образом, нет унифицированных подходов к лечению онкологических заболеваний у больных синдромом Ниймеген.

Целью настоящей работы явилось описание клинического случая диагностики и лечения Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у больного синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Больной Б., 22 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в августе 2017 г. Из анамнеза известно, что впервые увеличение паховых лимфатических узлов было выявлено в мае 2017 г., а к августу 2017 г. отмечено увеличением всех групп лимфатических узлов. При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности боль-

ного: микроцефалия, покатые плечи, ложная гинекомастия, ожирение по женскому типу.

Мальчик родился от третьей беременности. Первая беременность матери закончилась рождением здоровой девочки от другого отца, вторая беременность — медикаментозным абортom. Мальчик родился в результате вторых своевременных родов в затылочном предлежании, 7–8 баллов по шкале Апгар, масса тела при рождении — 3300 г, рост — 51 см. Внутриутробно на 40-й неделе беременности по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) было констатировано уменьшение бипариетального размера головки плода, который составлял 89 мм (10-й перцентиль) (ориентировка осуществляется на 50-й перцентиль с нормальными колебаниями от 10-го до 95-го) (рис. 1).

Родители больного в родстве между собой не состоят. Отец больного — здоров. Случаев онкологических заболеваний по отцовской линии не регистрировалось. По материнской линии в каждом поколении наблюдались онкологические заболевания. У матери, 1961 г.р., в 2009 г. по поводу рака щитовидной железы 3-й стадии была выполнена тиреоидэктомия, в 2015 г. у нее были диагностированы регионарные метастазы, в связи с чем выполнена лимфаденэктомия шейных лимфатических узлов слева. У сестры матери (родная тетя больного Б., 1969 г.р.) также в 2009 г. был диагностирован рак щитовидной железы 1-й стадии, железа была полностью удалена. Бабушка больного (годы жизни 1936–1999) умерла от рака желудка, она была по специальности химик, работала со ртутьсодержащими материалами. Прабабушка по материнской линии по матери (годы жизни 1912–1988) умерла от рака легких. Прабабушка по материнской линии по отцу

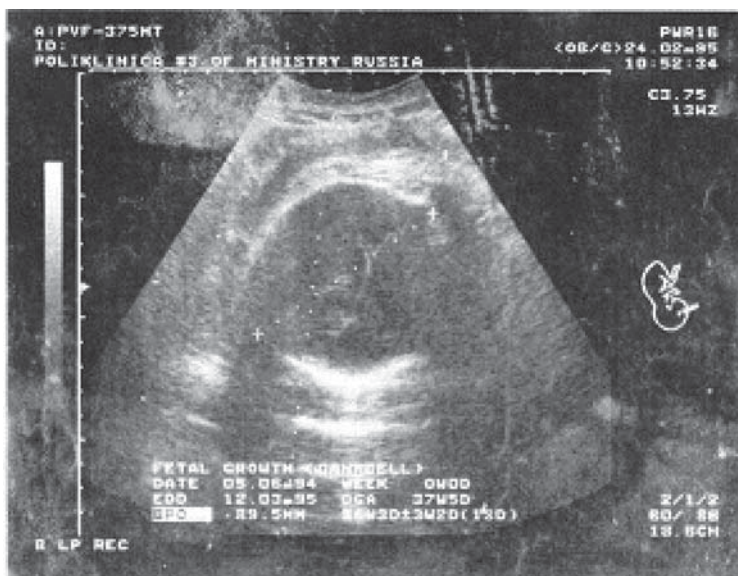
(годы жизни 1913?–1953) также умерла от рака легких (рис. 2).

С первых месяцев жизни больной отставал в физическом и психомоторном развитии. В норме у новорожденного в среднем окружность головы равна 35,5 см (нормальным считается диапазон 33,0–37,5 см). Окружность головы больного в возрасте 2 недели была 31 см, в 1 месяц 3 недели — 34 см (средней показатель нормы 37–38 см). Больной наблюдался у детских неврологов с различными диагнозами: истинная микроцефалия, резидуальная энцефалопатия, задержка психоречевого развития, конституциональный дизонтогенез, синдром раннего детского аутизма. В полтора года больному было проведено цитогенетическое исследование периферической крови — изменений кариотипа выявлено не было.

На первом году жизни больной перенес три эпизода острой респираторной вирусной инфекции, острый вирусный конъюнктивит. В детском и юношеском возрасте чаще сверстников страдал рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей.

С трехлетнего возраста с мальчиком проводились индивидуальные коррекционно-педагогические занятия дефектологом и логопедом. Окончил среднюю специальную (коррекционную) школу и колледж по специальности «столяр».

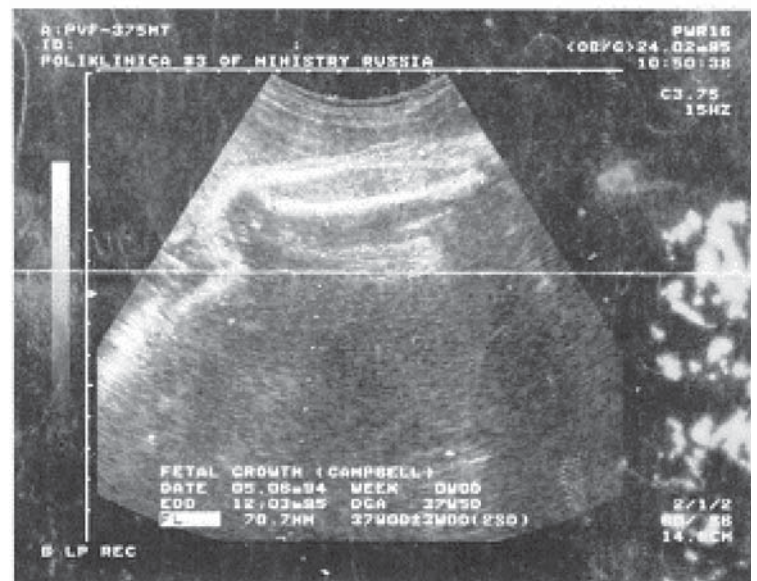
При обследовании в августе 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в клиническом анализе крови определялись бластные клетки 95 %, лейкоцитоз $12,9 \times 10^9/\text{л}$, незначительная анемия (гемоглобин 125 г/л) и тромбоцитопения ($143 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме бластные клетки костного мозга составляли 95 %. Результаты цитохимического исследования бластных



БПР ГОЛОВКИ ПЛОДА=89 мм.

Рисунок 1. УЗИ плода на сроке 40 недель беременности

Figure 1. Ultrasound examination of the fetus at 40 weeks of gestation



ДЛИНА БЕДРА=70 мм.

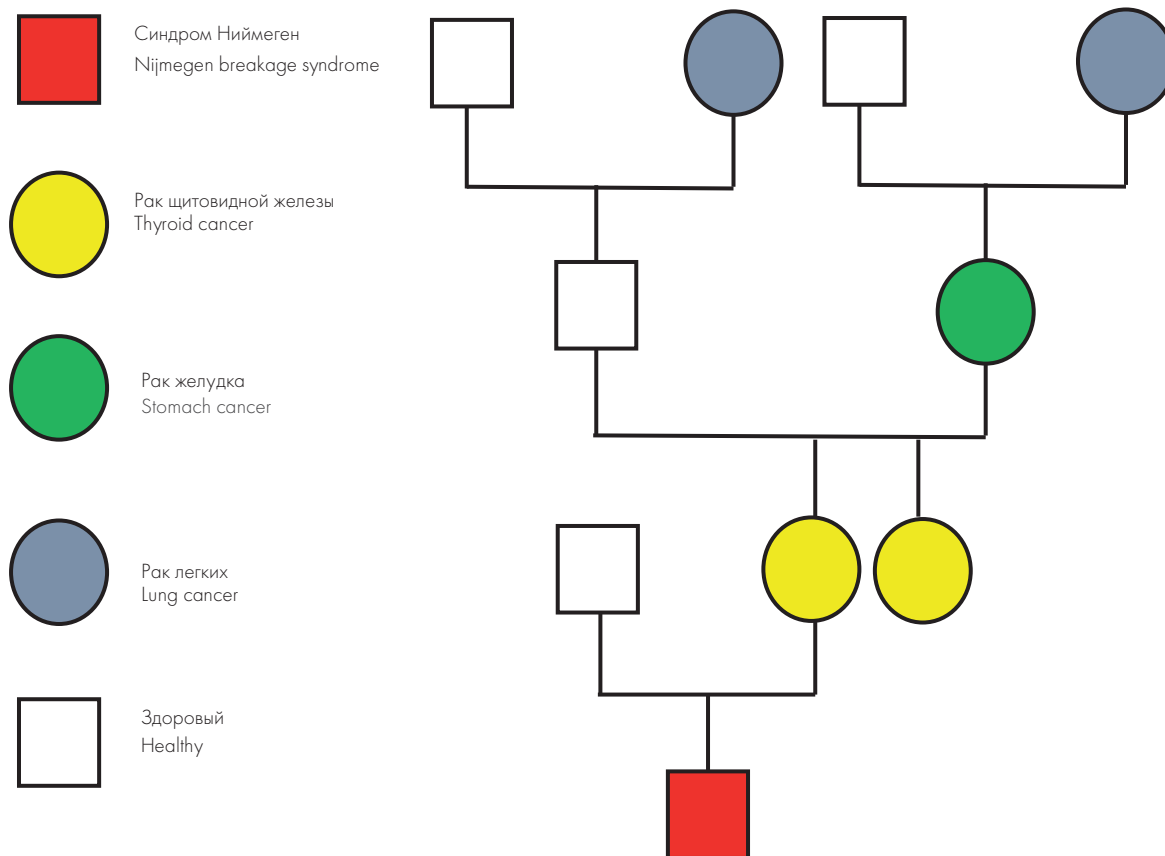


Рисунок 2. Родословная больного Б.

Figure 2. Genealogy of patient B.

клеток были следующими: миелопероксидаза отрицательная, α -нафтилэстераза следовая, PAS-позитивный материал слабо выражен в отдельных клетках в виде мелких гранул, что не позволяло верифицировать принадлежность бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга опухолевые клетки экспрессировали на своей поверхности: $CD45^{+}TdT^{+}CD38^{+}CD99^{+}CD10^{+}CD2^{+}CD3^{+}CD5^{+}CD7^{+}cyCD3^{+}$, что соответствовало Т-II острому лимфобластному лейкозу с коэкспрессией $CD10^{+}$.

При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) удалось проанализировать 7 метафаз, в которых был определен нормальный каритотип: 46, XY. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) в 79% ядер была выявлена делеция 17 p13/TP53; транслокации с вовлечением генов *MLL/11q23* выявлено не было. Нейролейкемии обнаружено не было, цитоз ликвора составил 0,8 кл/мкл.

Была выполнена биопсия подмышечного лимфатического узла, при гистологическом исследовании которого был выявлен диффузный пролиферат из мономорфных клеток среднего размера с бластной структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, морфологическими признаками апоптоза, высокой митотической активностью (до 20 митозов в поле зрения,

увеличение $\times 400$). Таким образом, морфологическая картина была характерна для лимфобластной лимфомы.

При иммуногистохимическом исследовании с панелью антител к CD1a, CD3 (клон эпсилон), CD10, CD19, CD20, CD34, CD45, PAX-5, TdT, MPO, с-Мус клетки опухолевого субстрата мономорфно экспрессировали CD45 (мембранная реакция), CD3 (цитоплазматическая реакция), TdT (интенсивная ядерная реакция), среди опухолевого пролиферата были рассеяны и расположены в виде небольших рыхлых скоплений мелкие В-клетки ($CD20^{+}$, $CD19^{+}$, $PAX5^{+}$), а также выявлена слабая гетерогенная экспрессия опухолевыми клетками с-Мус (около 40% позитивных опухолевых клеток, ядерная реакция). С остальными маркерами реакции в лимфоидных клетках были негативны. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали Т-лимфобластной тимической лимфоме/Т-острому лимфобластному лейкозу.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была выявлена лимфаденопатия аксиллярных, интерпекторальных, яремно-околоключичных и внутригрудных лимфатических узлов. При УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических узлов обнаружены спленомегалия, абдоминальная лимфаденопатия, увеличение всех групп периферических лимфатических узлов.

На основании полученных данных был установлен диагноз: «Т-клеточный тимический острый лимфобластный лейкоз, Т-II вариант с коэкспрессией CD10, с делецией гена *TP53/17 p13*, генерализованной лимфаденопатией».

При поступлении была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлены МРТ-признаки микроаденомы гипофиза, гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух, киста в левой верхнечелюстной пазухе.

Больной был консультирован эндокринологом, проводили обследование с целью исключения синдрома множественных эндокринных неоплазий. При исследовании гормонального статуса: нейронспецифическая энолаза, адренотропный гормон, соматотропный гормон, пролактин были в пределах нормы. Тиреотропный гормон был повышен до 8,5 мМЕ/л (референсные значения 0,34–5,6 мМЕ/л), антитела к тиреопероксидазе повышены до 20,9 ед/мл (референсные значения менее 5,6 ед/мл), фолликулостимулирующий гормон — в норме, тестостерон снижен до 7,6 нмоль/л (референсные значения 8,9–42 нмоль/л), глобулин, связывающий половые гормоны, снижен до 13,5 нмоль/л (референсные значения 16,2–68,5 нмоль/л), индекс свободного тестостерона был в норме — 56,3% (референсные значения 24,5–113,3%). Также был выявлен дефицит витамина D, концентрация его в сыворотке крови составляла 8,9 нг/мл (референсные значения 30–100 нг/мл). Таким образом, гормональный статус соответствовал микроаденоме гипофиза, гормонально неактивной, хроническому аутоиммунному тиреоидиту, первичному впервые выявленному гипотиреозу, нормогонадотропному гипогонадизму, дефициту витамина D. Во время госпитализации была начата терапия L-тироксинотом в дозе 50 мкг в сутки и витамином D₃.

По заключению психиатра, у больного отмечалась умственная отсталость, варьировавшая от легкой до умеренной степени.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови был выявлен дефицит IgG — 73 МЕ/мл (норма 95–235 МЕ/мл), в связи с чем выполняли инфузии иммуноглобулина человека.

После верификации диагноза Т-острого лимфобластного лейкоза больному была начата химиотерапия согласно протоколу «ОЛЛ-2016» (*ClinicalTrials.gov* NCT03462095), который состоит из двух индукционных и пяти консолидирующих курсов и построен на принципах непрерывности лечения после достижения полной ремиссии и модификации доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении [29].

После 7 дней предфазы преднизолоном (60 мг/м²/сут) ремиссии достигнуто не было, бластные клетки в периферической крови составили 60%, в костном мозге — 82%; по данным УЗИ, сохранялась периферическая лимфаденопатия всех групп лимфатических узлов.

В соответствии с протоколом «ОЛЛ-2016» преднизолон был заменен на дексаметазон с 8 дня терапии. С 10.08.2017 по 07.09.2017 была реализована 1-я фаза индукционной химиотерапии (дексаметазон 10 мг/м² 8–28-й дни, постепенная отмена дексаметазона 29–35-й дни, даунорубин 45 мг/м² и винкристин 2 мг 8, 15, 22-й дни, L-аспарагиназа 10 000 ед/м² 29 и 36-й дни, 6 люмбальных пункций). В связи с развитием токсической полинейропатии в виде парестезий и онемения кончиков пальцев рук проводилась терапия витаминами группы В.

На 36-й день терапии (07.09.2017) была выполнена контрольная пункция костного мозга: в миелограмме бластные клетки составили 1,6%. Показатель минимальной остаточной болезни (МОБ), по данным иммунофенотипирования, сохранялся высоким — 4,83%. Таким образом, была констатирована клинко-гематологическая ремиссия заболевания с сохранением МОБ.

С 15.09.2017 по 12.10.2017 была выполнена II фаза индукции (меркаптопурин 25 мг/м² 43–70-й дни, циклофосфамид 1000 мг/м² 43-й день, цитарабин 75 мг/м² на 45–48, 59–62-й дни курса химиотерапии, L-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² на 50, 57, 64-й дни курса химиотерапии, 1 люмбальная пункция). На 70-й день констатирована МОБ-негативность. Однако при повторном цитогенетическом исследовании костного мозга были выявлены дополнительные хромосомные аномалии — клон с делецией короткого плеча хромосомы 3 и субклон с дополнительной маркерной хромосомой.

По данным КТ органов грудной клетки, на 70-й день была отмечена значительная регрессия лимфаденопатии.

Во время консолидирующего этапа лечения 07.11.2017 (96-й день протокола) у больного развились инфекционные осложнения в виде острого правостороннего отита, по поводу которого получал амоксициллин/клавуланат.

14.11.2017 (103-й день протокола) у больного отмечалось усугубление течения инфекционных осложнений. Развилась двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, пансинусит, ринит, правосторонний средний отит, герпесвирусная инфекция (*Herpes simplex*) при удовлетворительных показателях гемограммы и нормотермии. По данным микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), был получен рост грибов *Aspergillus ludowii*. Таким образом, был констатирован инвазивный аспергиллез легких (категория «вероятный» согласно критериям EORTC/MSG [30]). Был назначен вориконазол внутривенно, выполнялись инфузии иммуноглобулина человека. В связи с развитием инфекционных осложнений химиотерапия была прервана. Через 9 суток применения вориконазола было

отмечено существенное уменьшение объема поражения в легких по данным КТ органов грудной клетки. Лечение острого лейкоза по протоколу было возобновлено на фоне продолжения приема вориконазола в таблетках (по 200 мг 2 раза в сутки). В последующем проводилась вторичная профилактика аспергиллеза вориконазолом в период лейкопении (количество лейкоцитов крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$).

В связи с выявленными цитогенетическими аномалиями в костном мозге на 70-й день был выполнен тест с диэпоксиданом (ДЕВ-тест) периферической крови. В фитогемагглютинин-стимулированной культуре лимфоцитов выявлен клон с дериватом хромосомы 7 (перестройка? ТСВ (7q34)); один митоз с транслокацией t (7;7;14) — (перестройка? ТСА (14q11)). Было выполнено FISH-исследование — транслокация с вовлечением локуса гена *TCR A/D/14q11* не подтвердилась.

Таким образом, обнаруженный клон отличался от клона, выявленного при СЦИ костного мозга на 70-й день терапии.

При контрольной пункции костного мозга на 105-й (27.11.2017) день протокола сохранялась клинко-гематологическая ремиссия заболевания, при СЦИ в проанализированных 6 митозах хромосомные aberrации выявлены не были — 46, XY [6]. Повторно выполненный ДЕВ-тест соответствовал пограничному значению (митозов было мало, клеток с фигурами межхроматидного обмена и хроматидными разрывами было около 30 %).

С учетом фенотипических особенностей, анамнестических данных, а также выявленных хромосомных нарушений был заподозрен генетический синдром. Наличие микроцефалии, гипогонадизма характерно для синдромов, протекающих с хромосомной

нестабильностью: Дубовица, Ниймеген, Баллера — Герольда. При анализе кодирующей последовательности гена *NBN* (экзон 6) была обнаружена делеция с. 657_651delACAAA в гомозиготном состоянии, что позволило установить синдром Ниймеген.

В дальнейшем при контрольных исследованиях костного мозга подтверждали МОБ-негативную ремиссию заболевания, однако при СЦИ определялись новые генетические поломки. На 133-й день протокола (22.12.2017) был выявлен клон с делецией короткого плеча хромосомы 3 (тот же, что и на 70-й день) с множественными хромосомными aberrациями других хромосом: дицентрики, маркерные хромосомы, а также множественные неклональные перестройки, хроматидные разрывы (хромосомная нестабильность) (рис. 3).

На 149-й день, в период IV фазы консолидации (январь 2018 г.), вновь было отмечено развитие инфекционных осложнений в виде острого бронхита. Применение моксифлоксацина, а затем амоксициллин/клавуланата привело к улучшению. Однако в феврале 2018 г. вновь было отмечено появление кашля с мокротой, а при КТ легких (от 05.02.2019) выявлены признаки распространенного бронхолита. При микробиологическом исследовании мокроты были выделены *Aspergillus niger*, и возобновлено внутривенное введение вориконазола. Затем вновь было отмечено возобновление симптомов отита и пансинусита, регрессия которых была достигнута после лечения цефтаролином.

На 190-й день терапии перед началом поддерживающего этапа было выполнено контрольное исследование костного мозга: сохранялась МОБ-негативная костномозговая ремиссия. При СЦИ определялся клон с del 3p, а также множественные неклональные хромосомные перестройки.

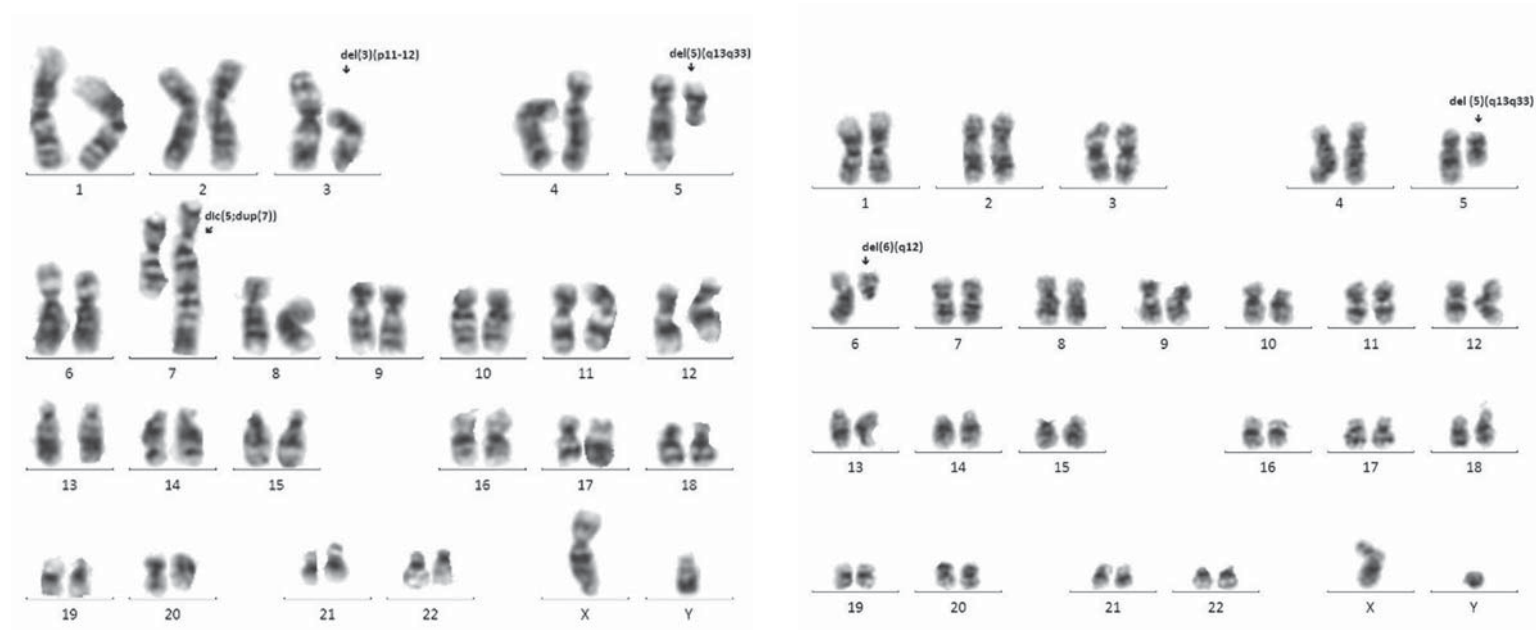


Рисунок 3. Цитогенетическое исследование на 133-й день протокола

Figure 3. Cytogenetic investigation on day 133 of the protocol

К моменту завершения V фазы консолидации в апреле 2018 г. развился миелотоксический агранулоцитоз, и вновь было отмечено появление симптомов пансинусита, отита среднего уха. Была возобновлена терапия антибиотиками, и продолжено лечение инвазивного аспергиллеза легких. Микробиологическое исследование содержимого гайморовой пазухи справа не выявило микроорганизмов.

После восстановления кроветворения и купирования инфекционных осложнений была начата поддерживающая терапия. Всего было проведено 4 курса поддерживающей терапии, затем 10.08.2018 была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора из российского регистра.

Восстановление гранулоцитов было зарегистрировано на 25-е сутки после трансплантации. В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи. Рецидива инвазивного аспергиллеза легких в посттрансплантационном периоде не было. В настоящее время срок наблюдения за больным составляет 23 месяца от момента диагностики острого лейкоза. Сохраняется полная ремиссия заболевания и хроническая РТПХ с поражением кожи.

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических синдромов на ранних этапах. В некоторых случаях больные с раннего детского возраста наблюдаются у специалистов различного профиля с симптомами основного заболевания, при этом генетическая диагностика не проводится и диагноз остается долгое время неустановленным. У описываемого больного Б. синдром Ниймеген был диагностирован во взрослом возрасте, в 22 года, когда у него развилось позднее осложнение, а именно Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, и генетическая природа этого феномена стала более очевидной. В свете всего вышеописанного большое значение имеет как можно более раннее выявление у ребенка наследственного генетического синдрома.

В случае больного Б. отличительная фенотипическая особенность (микроцефалия) была выявлена еще в период внутриутробного развития: обращали на себя внимание отставание в физическом и психомоторном развитии, частые вирусные инфекции. В полтора года СЦИ периферической крови не выявило изменений кариотипа, однако стоит отметить, что данное исследование выполнялось более 20 лет назад. В настоящее время современные методы диагностики, такие как ДЕВ-тест, полимеразная цепная реакция, позволяют быстро и точно верифицировать врожденные генетические синдромы.

У представленного больного диагноз синдрома Ниймеген установлен на основе критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов: микроцефалия, увеличенное количество хромосомных разрывов в культивируемых клетках (ДЕВ-тест), мутация гена *NBS1* в гомозиготном состоянии [13]. Таким образом, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим анализом, выявившим в гомозиготном состоянии одну из наиболее частых мутаций 657del5 — делецию 5 пар оснований (657–661 del АСААА) в шестом экзоне гена *NBN*.

Развитие острого лимфобластного лейкоза у больного является хорошо известным осложнением описываемого генетического синдрома. Основная проблема, с которой сталкиваются онкологи и онкогематологи, связана с подходами к лечению этих больных.

Воздействие химиотерапевтических агентов и ионизирующего излучения только увеличивает уже имеющуюся хромосомную нестабильность. У больных с дефектами в системе восстановления ДНК во многих исследованиях продемонстрирована токсичность, связанная с химиотерапией. Поэтому в ряде медицинских центров уменьшают дозы алкилирующих препаратов (в соответствии с индивидуальной переносимостью) и не используют ионизирующее облучение в качестве лучевой терапии. Кроме того, резко ограничивается использование рентгенологических методов обследования, их замещают другими методами визуализационной диагностики (УЗИ и МРТ).

В настоящем наблюдении не наблюдали выраженной токсичности в процессе лечения больного. Все препараты вводили в полной дозе, и не было перерывов между курсами индукций и консолидаций, обусловленных токсичностью проводимого лечения. Перерыв в лечении на 9 суток был связан с развитием тяжелых инфекционных осложнений. Имеющийся врожденный иммунодефицит увеличивает частоту инфекционных осложнений, в том числе и во время проведения химиотерапии, вне периодов миелотоксического агранулоцитоза, что диктует необходимость профилактического введения препаратов иммуноглобулинов, а также проведения антибактериальной терапии с учетом выявленного возбудителя инфекционного процесса.

Вопрос о выполнении больным синдромом Ниймеген трансплантации аллогенных стволовых клеток крови еще до развития онкологических заболеваний стоит еще более остро, так как нет доказательств, что этот метод лечения снижает риск развития злокачественных новообразований, обладая при этом токсичностью, связанной с кондиционированием. Сторонники трансплантационного подхода утверждают, что безопаснее избегать опасных для жизни инфекционных осложнений и злокачественных новообразований, чем лечить их [28, 31, 32]. Однако противники аргументируют, что небольшая группа больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных стволовых

клеток крови, и относительно короткий период наблюдения (около 10 лет) не позволяют сделать окончательные выводы о долгосрочных перспективах и рисках этой терапии [33].

Опыт лечения больных синдромом Ниймеген со злокачественными новообразованиями в мировой практике очень небольшой и основывается на описании всего нескольких десятков больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных стволовых клеток крови [28, 31, 32]. Связано это, вероятнее всего, с тем, что синдром Ниймеген является редким генетическим заболеванием, которое, кроме того, имеет ограниченное территориальное распределение (наиболее распространен в славянской популяции).

Литература

1. Hustinx T.W., Scheres J.M., Weemaes C.M. et al. Karyotype instability with multiple 7/14 and 7/7 rearrangements. *Hum Genet. Germany.* 1979; 49(2): 199–208. DOI: 10.1007/bf00277643.
2. Weemaes C.M., Hustinx T.W., Scheres J.M. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70(4): 557–64.
3. Jaspers N.G., Taalman R.D., Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(1): 66–73.
4. Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 61–7. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6.
5. Seemanova E., Passarge E., Beneskova D. et al. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 639–48. DOI: 10.1002/ajmg.1320200410.
6. Chrzanowska K.H., Kleijer W.J., Krajewska-Walasek M. et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 57(3): 462–71. DOI: 10.1002/ajmg.1320570321.
7. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K. et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(11): 900–2. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200554.
8. Varon R., Vissinga C., Platzer M. et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell. United States.* 1998; 93(3): 467–76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81174-5.
9. Iijima K., Ohara M., Seki R., Tauchi H. Dancing on damaged chromatin: functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 complex in cellular responses to DNA damage. *J Radiat Res.* 2008; 49(5): 451–64. DOI: 10.1269/jrr.08065.
10. Schiller C.B., Lammens K., Guerini I. et al. Structure of Mre11-Nbs1 complex yields insights into ataxia-telangiectasia-like disease mutations and DNA damage signaling. *Nat Struct Mol Biol.* 2012; 19(7): 693–700. DOI: 10.1038/nsmb.2323.
11. Becker E., Meyer V., Madaoui H., Guerois R. Detection of a tandem BRCT in Nbs1 and Xrs2 with functional implications in the DNA damage response. *Bioinformatics.* 2006; 22(11): 1289–92. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl075.
12. Kruger L., Demuth I., Neitzel H. et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis.* 2007; 28(1): 107–17. DOI: 10.1093/carcin/bgl126.

В случае больного Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в состоянии МОБ-негативной ремиссии было принято решение о выполнении трансплантации аллогенных стволовых клеток крови от неродственного донора из российского регистра, и на момент публикации больной находится в полной ремиссии заболевания, срок наблюдения 23 месяца.

Таким образом, клинические признаки и фенотипические особенности у взрослого больного лейкозом, а также наличие хромосомной нестабильности позволяют заподозрить врожденные генетические синдромы, ассоциированные с развитием опухолей, и определить соответствующую тактику ведения больного.

References

1. Hustinx T.W., Scheres J.M., Weemaes C.M. et al. Karyotype instability with multiple 7/14 and 7/7 rearrangements. *Hum Genet. Germany.* 1979; 49(2): 199–208. DOI: 10.1007/bf00277643.
2. Weemaes C.M., Hustinx T.W., Scheres J.M. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70(4): 557–64.
3. Jaspers N.G., Taalman R.D., Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(1): 66–73.
4. Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 61–7. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6.
5. Seemanova E., Passarge E., Beneskova D. et al. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 639–48. DOI: 10.1002/ajmg.1320200410.
6. Chrzanowska K.H., Kleijer W.J., Krajewska-Walasek M. et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 57(3): 462–71. DOI: 10.1002/ajmg.1320570321.
7. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K. et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(11): 900–2. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200554.
8. Varon R., Vissinga C., Platzer M. et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell. United States.* 1998; 93(3): 467–76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81174-5.
9. Iijima K., Ohara M., Seki R., Tauchi H. Dancing on damaged chromatin: functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 complex in cellular responses to DNA damage. *J Radiat Res.* 2008; 49(5): 451–64. DOI: 10.1269/jrr.08065.
10. Schiller C.B., Lammens K., Guerini I. et al. Structure of Mre11-Nbs1 complex yields insights into ataxia-telangiectasia-like disease mutations and DNA damage signaling. *Nat Struct Mol Biol.* 2012; 19(7): 693–700. DOI: 10.1038/nsmb.2323.
11. Becker E., Meyer V., Madaoui H., Guerois R. Detection of a tandem BRCT in Nbs1 and Xrs2 with functional implications in the DNA damage response. *Bioinformatics.* 2006; 22(11): 1289–92. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl075.
12. Kruger L., Demuth I., Neitzel H. et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis.* 2007; 28(1): 107–17. DOI: 10.1093/carcin/bgl126.

13. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. et al. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93(3): 190–7. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.
14. Hiel J.A., Weemaes C.M., van den Heuvel L.P. et al. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child.* 2000; 82(5): 400–6. DOI: 10.1136/ad.82.5.400.
15. Michalkiewicz J., Barth C., Chrzanowska K. et al. Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(3): 482–90. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02285.x.
16. Reina-San-Martin B., Nussenzweig M.C., Nussenzweig A., Difilippantonio S. Genomic instability, endoreduplication, and diminished Ig class-switch recombination in B cells lacking Nbs1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(5): 1590–5. DOI: 10.1073/pnas.0406289102.
17. Piqtosa B., van der Burg M., Siewiera K. et al. The defect in humoral immunity in patients with Nijmegen breakage syndrome is explained by defects in peripheral B lymphocyte maturation. *Cytometry A.* 2012; 81(10): 835–42. DOI: 10.1002/cyto.a.22108.
18. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Dzierzanowska-Fangrat K. et al. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clin Immunol.* 2010; 135(3): 440–7. DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.008.
19. Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families. *J Pediatr.* 2002; 140(3): 355–61. DOI: 10.1067/mpd.2002.122724.
20. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Michalkiewicz J. et al. Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: an 8-year follow-up study in a single centre. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130(2): 319–24. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01971.x.
21. Lim S-T., Fei G., Quek R. et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol.* 2007; 79(2): 132–7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00878.x.
22. Dembowska-Baginska B., Perek D., Brozyna A. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(2): 186–90. DOI: 10.1002/pbc.21789.
23. Gladkowska-Dura M., Dzierzanowska-Fangrat K., Dura W.T. et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J Pathol.* 2008; 216(3): 337–44. DOI: 10.1002/path.2418.
24. Meyer S., Kingston H., Taylor A.M. et al. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004; 154(2): 169–74. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.02.022.
25. Distel L., Neubauer S., Varon R. et al. Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41(1): 44–8. DOI: 10.1002/mpo.10275.
26. de Villartay J-P. V(D)J recombination and DNA repair: lessons from human immune deficiencies and other animal models. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2(6): 473–9. DOI: 10.1097/01.all.0000044531.45448.e3.
27. Seidemann K., Henze G., Beck J.D. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 1: 141–5.
28. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y. et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol.* 2017; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807.
13. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. et al. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93(3): 190–7. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.
14. Hiel J.A., Weemaes C.M., van den Heuvel L.P. et al. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child.* 2000; 82(5): 400–6. DOI: 10.1136/ad.82.5.400.
15. Michalkiewicz J., Barth C., Chrzanowska K. et al. Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(3): 482–90. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02285.x.
16. Reina-San-Martin B., Nussenzweig M.C., Nussenzweig A., Difilippantonio S. Genomic instability, endoreduplication, and diminished Ig class-switch recombination in B cells lacking Nbs1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(5): 1590–5. DOI: 10.1073/pnas.0406289102.
17. Piqtosa B., van der Burg M., Siewiera K. et al. The defect in humoral immunity in patients with Nijmegen breakage syndrome is explained by defects in peripheral B lymphocyte maturation. *Cytometry A.* 2012; 81(10): 835–42. DOI: 10.1002/cyto.a.22108.
18. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Dzierzanowska-Fangrat K. et al. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clin Immunol.* 2010; 135(3): 440–7. DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.008.
19. Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families. *J Pediatr.* 2002; 140(3): 355–61. DOI: 10.1067/mpd.2002.122724.
20. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Michalkiewicz J. et al. Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: an 8-year follow-up study in a single centre. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130(2): 319–24. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01971.x.
21. Lim S-T., Fei G., Quek R. et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol.* 2007; 79(2): 132–7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00878.x.
22. Dembowska-Baginska B., Perek D., Brozyna A. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(2): 186–90. DOI: 10.1002/pbc.21789.
23. Gladkowska-Dura M., Dzierzanowska-Fangrat K., Dura W.T. et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J Pathol.* 2008; 216(3): 337–44. DOI: 10.1002/path.2418.
24. Meyer S., Kingston H., Taylor A.M. et al. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004; 154(2): 169–74. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.02.022.
25. Distel L., Neubauer S., Varon R. et al. Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41(1): 44–8. DOI: 10.1002/mpo.10275.
26. de Villartay J-P. V(D)J recombination and DNA repair: lessons from human immune deficiencies and other animal models. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2(6): 473–9. DOI: 10.1097/01.all.0000044531.45448.e3.
27. Seidemann K., Henze G., Beck J.D. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 1: 141–5.
28. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y. et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol.* 2017; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807.

29. De-escalated treatment approach for adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov; 2018. <https://clinicaltrials.gov>.
30. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
31. Slack J., Albert M.H., Balashov D. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(1): 322–8.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.
32. Albert M.H., Gennery A.R., Greil J. et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(4): 622–6. DOI: 10.1038/bmt.2009.207.
33. Dvorak C.C., Cowan M.J., Radiosensitive severe combined immunodeficiency disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(1): 125–42. DOI: 10.1016/j.iac.2009.10.004.

Информация об авторах

Зарубина Ксения Игоревна*, аспирант, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anilako@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Гаврилина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

29. De-escalated treatment approach for adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov; 2018. <https://clinicaltrials.gov>.
30. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
31. Slack J., Albert M.H., Balashov D. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(1): 322–8.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.
32. Albert M.H., Gennery A.R., Greil J. et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(4): 622–6. DOI: 10.1038/bmt.2009.207.
33. Dvorak C.C., Cowan M.J., Radiosensitive severe combined immunodeficiency disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(1): 125–42. DOI: 10.1016/j.iac.2009.10.004.

Information about the authors

Kseniya I. Zarubina*, Post-graduate student, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Elena N. Parovnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Hematopoiesis Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology e-mail: anilako@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Olga A. Gavrilina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

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

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лаборатория клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klias@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-20>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 14.08.19

Принята к печати: 25.12.2019

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology
e-mail: verat@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Tatiana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Research Center for Hematology
e-mail: obukhova.t@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

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

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic therapy, National Research Center for Hematology,
e-mail: klias@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Elena V. Raikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-20>

*** Corresponding author**

Received 14 Aug 19

Accepted 25 Dec 2019

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ДОНОРА С РЕДКИМ ФЕНОТИПОМ -D-

Ламзин И. М.^{1,*}, Соколова М. Н.¹, Хайруллин Р. М.², Минеева Н. В.³, Хапман М.Э.¹

¹ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови», 432017, Ульяновск, Россия

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, Россия

³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Настоящее исследование посвящено редкому варианту фенотипа -D-. Впервые фенотип -D- обнаружили R. Race, R. Sanger и J. G. Selwyn в 1951 г. В России фенотип -D- был впервые обнаружен Мороковым в 1985 г. Обычно фенотип -D- обнаруживают при анализе причин посттрансфузионных осложнений или гемолитической болезни новорожденных, так как у таких больных выявляется высокий титр антител к отсутствующим антигенам. В настоящем исследовании фенотип -D- был выявлен в клинической лаборатории ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» у первичного донора крови.

Цель — изучить особенности иммуногематологических и гематологических показателей крови донора с редким фенотипом -D-.

Материалы и методы. Выявление фенотипа -D- иммуногематологическими методами проводилось с помощью автоматических анализаторов. Для подтверждения фенотипа -D- использовалось молекулярное типирование ДНК. Форма эритроцитов донора с фенотипом -D- оценивалась с помощью атомно-силового микроскопа, характеристики эритроидного ростка изучались с помощью автоматического гематологического анализатора.

Результаты. Фенотип -D- был выявлен у первичного донора крови. Из-за крайней редкости фенотипа -D- и вследствие отсутствия запрограммированного алгоритма валидация результатов автоматическими анализаторами проходила некорректно. Решающее значение играла визуальная оценка гелевых ID-карт персоналом. Генотипирование подтвердило отсутствие специфичностей C, c, E, e, C⁺ гена *RHCE*. Гематологические показатели донора находились в пределах возрастной нормы. Оценка изображения цитологического препарата крови донора не выявила изменений формы эритроцитов и их размера.

Заключение. Первичное определение фенотипа -D- с помощью автоматических иммуногематологических анализаторов может осложняться невозможностью валидации результатов, некорректной работой их программного обеспечения и необходимостью экспертной оценки проб крови персоналом. Рассматриваемый случай фенотипа -D- не сопряжен с изменениями формы эритроцитов и гематологических показателей крови.

Ключевые слова: фенотип -D-, система Rh

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хайруллин Р.М., Минеева Н.В., Хапман М.Э. Особенности иммуногематологических и гематологических показателей крови донора с редким фенотипом -D-. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 52–60. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-52-60>

FEATURES OF IMMUNOHEMATOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF A DONOR WITH A RARE PHENOTYPE -D-

Lamzin I. M.^{1,*}, Sokolova M. N.¹, Khayrullin R. M.², Mineeva N. V.³, Khapman M. E.¹

¹Ulyanovsk regional blood transfusion station, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

²Ulyanovsk State University, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. This study is devoted to a rare variation of the -D- phenotype. The -D- phenotype was first discovered by R. Race, R. Sanger and J.G. Selwyn in 1951. In Russia, the phenotype -D- was first discovered by V. Morokov in 1985. Typically, the -D- phenotype is detected when physicians examine post-transfusion complications or hemolytic disease of the newborn, since such patients demonstrate high antibody titres to absent antigens. In the present study, the -D- phenotype was detected in a primary blood donor at the clinical laboratory of the Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station (Ulyanovsk, Russia).

Aim. To study specific features of immunohematological and hematological blood parameters in a donor with a rare variation of the -D- phenotype.

Materials and methods. The detection of the -D- phenotype by immunohematological methods was carried out using automatic analysers. Molecular DNA typing was used to confirm the -D- phenotype. The shape of erythrocytes of the donor with the -D- phenotype was evaluated using an atomic force microscope. The characteristics of the erythroid lineage were studied using an automatic hematological analyser.

Results. The -D- phenotype was detected in a primary blood donor. Due to the extreme rarity of the -D- phenotype and the lack of programmed algorithms, the validation of the results by automatic analysers was incorrect. Of critical importance was the visual assessment of gel ID cards by the medical staff. Genotyping confirmed the lack of C, c, E, e, C^w specificities in the *RHCE* gene. The hematological parameters of the donor were within the age norm. An assessment of the image of a cytological blood preparation did not reveal changes in the shape of erythrocytes and their size.

Conclusions. The primary determination of the -D- phenotype using automatic immunohematological analysers can be complicated by the impossibility of validating the results, the incorrect operation of the installed software and the need for expert evaluation of blood samples by the staff. The presented case of the -D- phenotype was not associated with changes in the shape of erythrocytes and blood hematological parameters.

Keywords: phenotype -D-, Rh system

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lamzin I.M., Sokolova M.N., Khayrullin R.M., Mineeva N.V., Khapman M.E. Features of immunohematological and hematological parameters of a donor with a rare phenotype -D-. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 52–60 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-52-60>

Введение

В настоящее время учреждения службы крови на основании существующих нормативных документов проводят определение антигенов эритроцитов, в том числе и антигенов системы Rh, у всех доноров РФ [1]. При использовании обозначения фенотип -D- имеются в виду следующие типированные специфичности: D+, C-, c-, E-, e. Обычно фенотип -D- обнаруживают при выявлении причин посттрансфузионных осложнений или гемолитической болезни новорожденных, так как у таких больных выявляется высокий титр антител к отсутствующим антигенам [2]. В настоящем исследовании фенотип -D- был выявлен в клинической лаборатории ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» у первичного донора крови, а в последующем у его родного брата.

Впервые фенотип -D- обнаружили R. Race, R. Sanger и J.G. Selwyn в 1951 г. [3]. В России фенотип -D- был впервые обнаружен В. А. Мороковым в 1985 г. и исследован Т. М. Пискуновой и соавт. [4] при разборе клинического случая привычного невынашивания беременности женщины, также проживавшей на территории Ульяновской области. Для уточнения фенотипа было проведено молекулярное типирование ДНК исследуемого донора крови и его ближайших родственников. Кроме иммуногематологического выявления фенотипа и его генетического подтверждения были изучены некоторые показатели крови исследуемых лиц. Был проведен общий анализ крови с помощью автоматического гематологического анализатора для уточнения состояния эритроидного ростка. Для оценки формы эритроцитов в настоящей работе был применен атомно-силовой микроскоп, который ранее уже использовался для исследования качества эритроцитов донорской крови, заготовленной на базе ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» [5].

Цель — изучить особенности иммуногематологических и гематологических показателей крови донора с редким фенотипом -D-.

Материалы и методы

Исследование выполнено в ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» в соответствии с требованиями этических норм и принципов Декларации Хельсинки (1964 г.) со всеми последующими изменениями и дополнениями, а также действующего законодательства РФ. Все первичные документальные данные исследованных образцов крови были обезличены в соответствии с требованиями п. 3 ст. 6 действующего Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных».

Для иммуногематологического исследования донора крови и его ближайших родственников (мать, отец, брат) был проведен сбор четырех образцов крови в вакуумные пробирки Vacuette с K₃ЭДТА фирмы Greiner-

Bio-One (Австрия). Исследования на наличие антигенов АВ0 и антигенов системы Rh (D, C, c, E, e) проводились двумя методами. Первый метод — агглютинация эритроцитов в геле на иммуногематологическом анализаторе HEMOS SP компании Bio Rad (США). Выбор метода был обусловлен тем, что принцип гелевого метода позволяет с высокой степенью достоверности трактовать полученный результат при визуальной оценке. Второй метод — магнитизация эритроцитов на автоматизированном иммуногематологическом анализаторе QWALYS компании Diagast (Франция). Принцип метода магнитизации эритроцитов основан на использовании магнитных частиц в процессе подготовки образцов крови для исследований, которые абсорбируются на эритроцитах. Под действием магнитного поля эритроциты с абсорбированными магнитными частицами перемещаются в дно лунки и вступают в реакцию с сухим реагентом (агглютинация) [6].

Для подтверждения фенотипа было проведено молекулярное типирование ДНК [7]. Исследование проводилось в лаборатории изосерологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Для анализа использовали лейкоцитарную ДНК, которую выделяли с помощью набора ДНК-сорб-В («Амплипрайм») из образцов крови, отобранных в вакуумные пробирки Vacuette с K₃ЭДТА фирмы Greiner-Bio-One (Австрия). Типирование проводили с помощью анализатора FluoVista. Молекулярная система детекции FluoVista основана на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфическими праймерами SSP и флуоресцентной детекцией «по конечной точке» производства компании Inno-train Diagnostik GmbH (Германия). Детекцию флуоресценции до и после проведения ПЦР осуществляли с помощью термоциклера C1000 Touch компании Bio Rad (США).

Для оценки состояния эритроидного ростка исследуемых лиц с фенотипом -D- был проведен общий анализ крови с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex 1000i (Япония). Образцы капиллярной крови, полученные путем прокола скарификатором кожи дистальной фаланги пальца, отбирали в микропробирки фирмы Sarstedt-Microvttte® 200 K3 E (Германия). Далее микропробирки устанавливали в специальные разъемы анализатора.

Исследование формы поверхности эритроцитов и их размера проводили с помощью атомно-силового микроскопа на базе лаборатории Научно-исследовательского технологического института ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки РФ. Атомно-силовая микроскопия — метод, основанный на измерении положения микрозонда, движущегося по поверхности образца, и обработке этой информации с помощью специальной компьютерной программы с построением

ем изображения [8]. Для исследования образцов крови с помощью атомно-силового микроскопа готовили цитологические препараты: каплю капиллярной крови, полученную путем прокола скарификатором кожи дистальной фаланги пальца, наносили на чистое обезжиренное предметное стекло и равномерно распределяли краем пластикового шпателя. Препарат фиксировали методом высушивания на воздухе в течение 20 минут при комнатной температуре. Возможность сканирования с помощью атомно-силового микроскопа цитологических препаратов эритроцитов с фиксацией методом высушивания на открытом воздухе и получением корректных результатов приводится в работе М. Takeuchi и соавт. [9], при этом авторами отмечали, что высушивание эритроцитов практически не изменяло их форму. В данной работе использовали атомно-силовой микроскоп фирмы NT-MDT (Россия), модель Solver P47-Pro. Для создания изображений образцов применяли резонансный метод с генерируемой частотой 300 kHz. Сканируемая площадь образцов составляла 120 × 120 мкм. С помощью программы NOVA строили изображения поверхности препаратов. Далее на компьютерных моделях сканированных препаратов оценивали форму эритроцитов и их размер [10].

Результаты

Первоначальная диагностика антигенной структуры эритроцитов проводилась с помощью иммуногематологических методов. На рисунке 1 представлен протокол исследования, полученный с помощью автоматизированного иммуногематологического анализатора QWALYS, на котором можно увидеть, что в образцах крови пробанда и его брата (образцы С и D) отсутствуют антигены С, с, Е, е и К. При этом анализатор при валидации проведенного фенотипирования крови донора с отсутствующими антигенами системы Rh в графе «Результат» выводит «*****» (рис. 1). Аппарат корректно интерпретировал фенотипы матери и отца, содержащие антигены системы Rh (образцы А и В). Предположительно это произошло из-за того, что вследствие исключительной редкости фенотипа -D- в программное обеспечение не был заложен алгоритм интерпретации подобного результата. При проведении исследования с использованием иммуногематологического анализатора Hemos SP обнаружили похожую проблему валидации результатов. Фенотипы пробанда и его брата были расценены программой

Таблица 1. Антигены эритроцитов пробанда и его родственников
Table 1. Red blood cells antigens of the proband and his relatives

Исследуемые образцы: Test samples:	Антигены эритроцитов: Red blood cells antigens:
Отец (Father)	O _{αβ} (II) D+ C+ c- E- e+ K-
Мать (Mother)	O _{αβ} (II) D+ C- c+ E- e+ K-
Пробанд (Proband)	O _{αβ} (II) D+ C- c- E- e- K-
Брат (Brother)	O _{αβ} (II) D+ C- c- E- e- K-

как ошибочные, и протокол зафиксировать не удалось. Для демонстрации фенотипа образца крови пробанда приводилось изображение гелевой ID-карты компании Bio Rad (рис. 2). Результаты, полученные при исследовании образцов крови с помощью иммуногематологических методов, представлены в таблице 1.

Результаты, полученные с помощью молекулярного типирования ДНК, подтвердили отсутствие специфичностей С, с, Е, е, С^w гена *RHCE* у пробанда и его брата. Ген *RHD* при этом в обоих случаях присутствовал. Типирование родителей полностью подтвердило фенотипы, выявленные иммуногематологическими методами. К сожалению, техническая возможность поиска всего разнообразия вероятных аллелей гена *RHCE* в рамках этого исследования отсутствовала. На рисунке 3 приведена фотография протокола молекулярного типирования ДНК пробанда с помощью наборов фирмы Inno-train Diagnostik GmbH (Германия). Исходя из теории сцепленного двухгенного наследования и учитывая то, что дети, вероятно, имеют гаплотип -D- в гомозиготном состоянии, можно предположить, что родители имеют гаплотип -D- в гетерозиготном состоянии [11]. Генотип исследованных в настоящей работе лиц можно представить следующим образом: отец: CDe/-D- или Cde/-D-; мать: cde/-D- или cDe/-D-; пробанд и его брат: -D-/-D-.

Для оценки состояния эритроидного ростка было проведено исследование образцов крови с помощью автоматического гематологического анализатора. Результаты стандартных гематологических показателей приведены в таблице 2. У исследуемых лиц с фенотипом -D- не выявлено отклонений показателей, характеризующих состояние эритроцитов: количество

Таблица 2. Гематологические показатели крови пробанда и его брата

Table 2. Hematological blood indicators of the proband and his brother

	RBC (10 ¹² /l)	HGB (g/l)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	RDW-SD (fl)	RDW-CV (%)
Пробанд (Proband)	5,45	155	44,4	81,5	28,4	349	39,0	13,4
Брат (Brother)	5,29	154	42,7	80,7	29,1	361	40,8	14,0

эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците и его концентрация, стандартное отклонение и коэффициент вариации распределения популяции эритроцитов по величине находились в пределах возрастной нормы. Изображения цитологических препаратов крови пробанда и его брата, полу-

ченные с помощью атомно-силового микроскопа, подтвердили отсутствие изменений формы эритроцитов и их размера (рис. 4 и 5). Большинство эритроцитов имели двояковогнутую форму и типичный для этого типа клеток размер 7–9 мкм. Для сравнения приведено контрольное изображение цитологического препарата донора крови с фенотипом D+ C+ с– E+ e– (рис. 6).

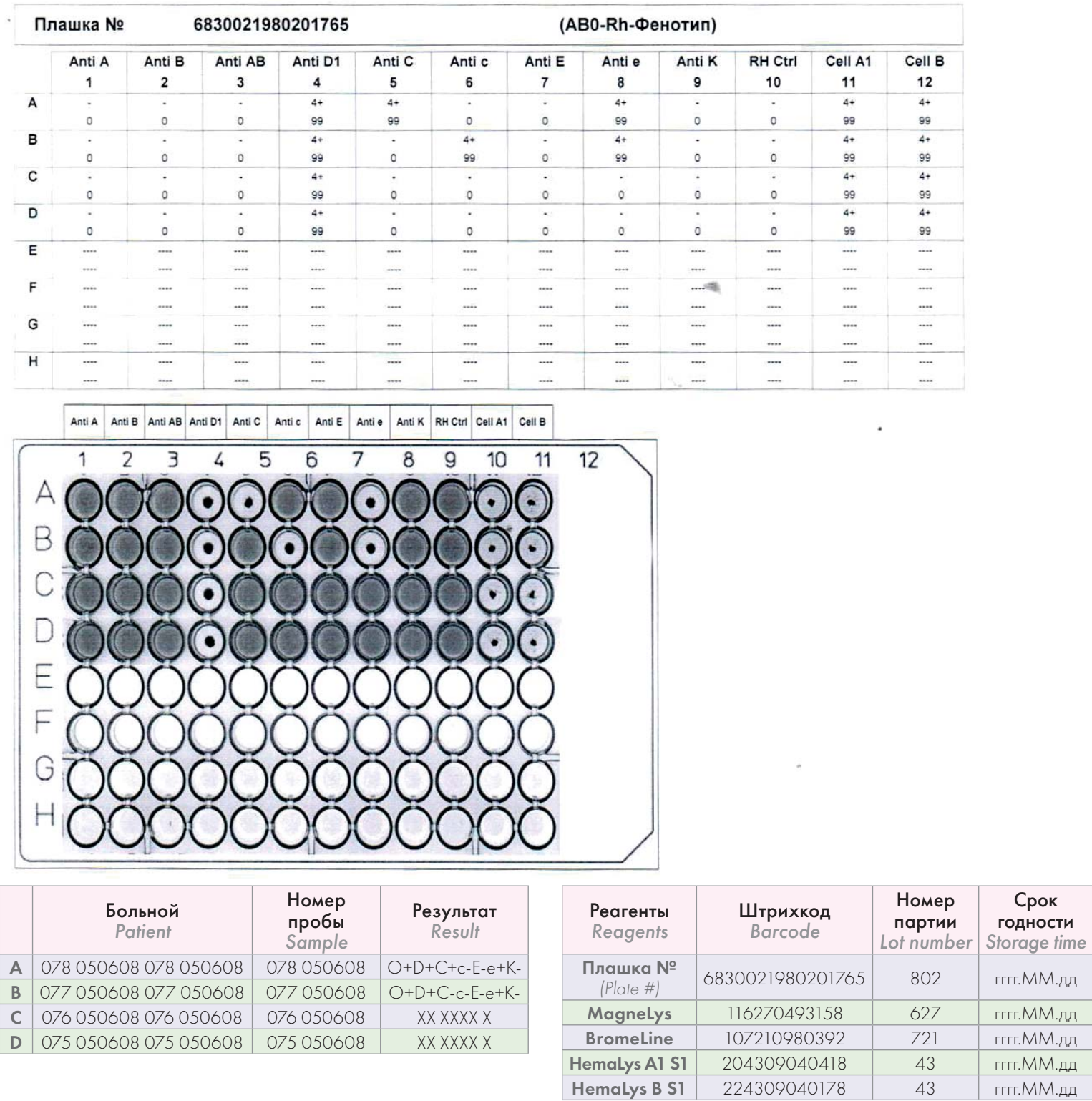


Рисунок 1. Изображение протокола исследования образцов крови пробанда и его родственников, полученного с помощью автоматического иммуногематологического анализатора

Figure 1. The protocol of the study of blood samples from the proband and his relatives using an automatic immunohematological analyser

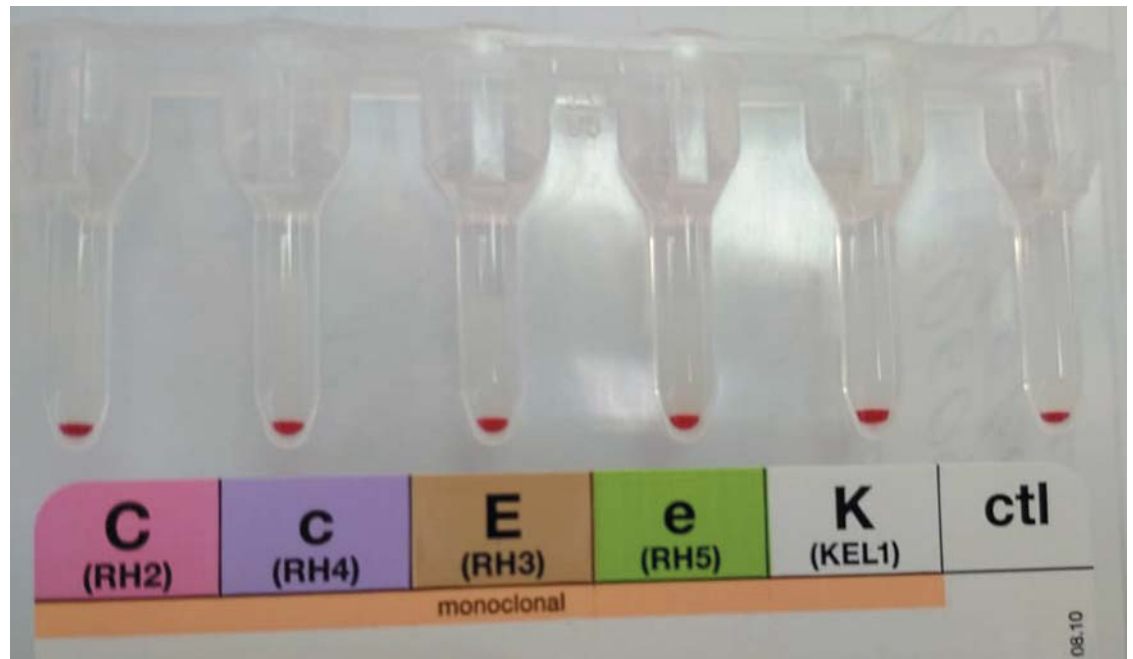


Рисунок 2. Изображение гелевой ID-карты донора с фенотипом делеций
Figure 2. The gel ID-card of the donor with the deletion phenotype

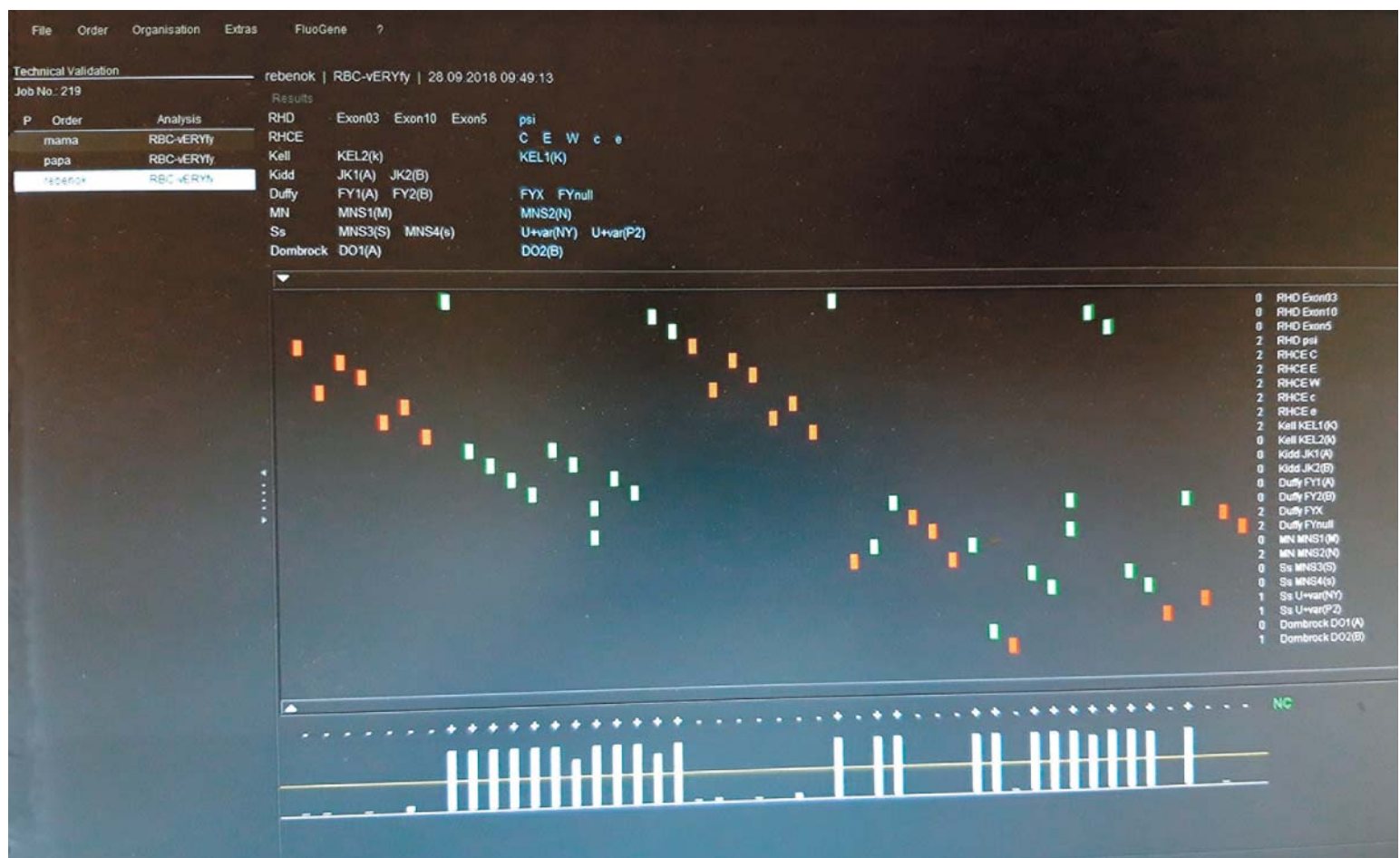


Рисунок 3. Изображение протокола молекулярного типирования ДНК донора с фенотипом делеций
Figure 3. Molecular DNA typing protocol of the donor with the deletion phenotype

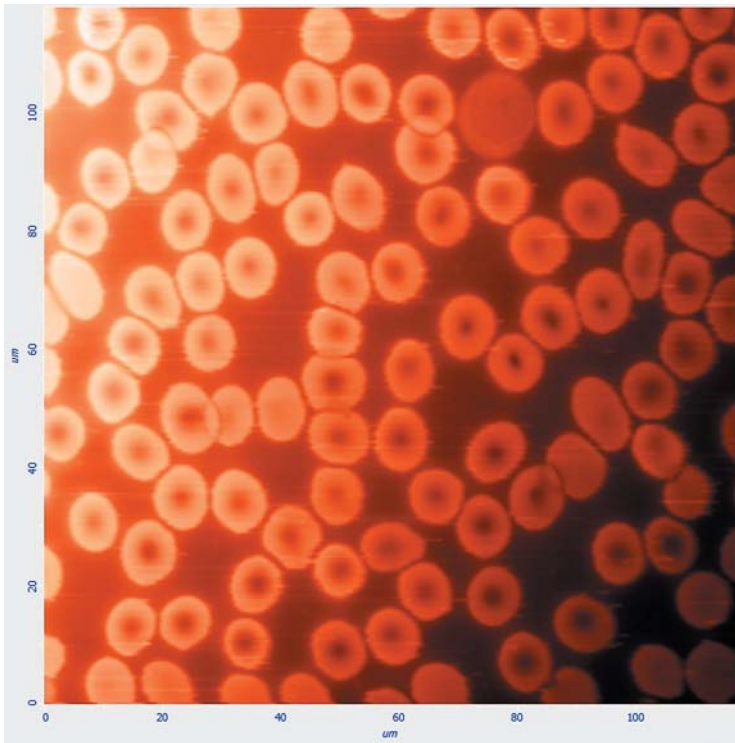


Рисунок 4. Изображение цитологического препарата крови пробанда, полученное с помощью атомно-силового микроскопа

Figure 4. An atomic force microscope image of a cytological blood preparation from the proband

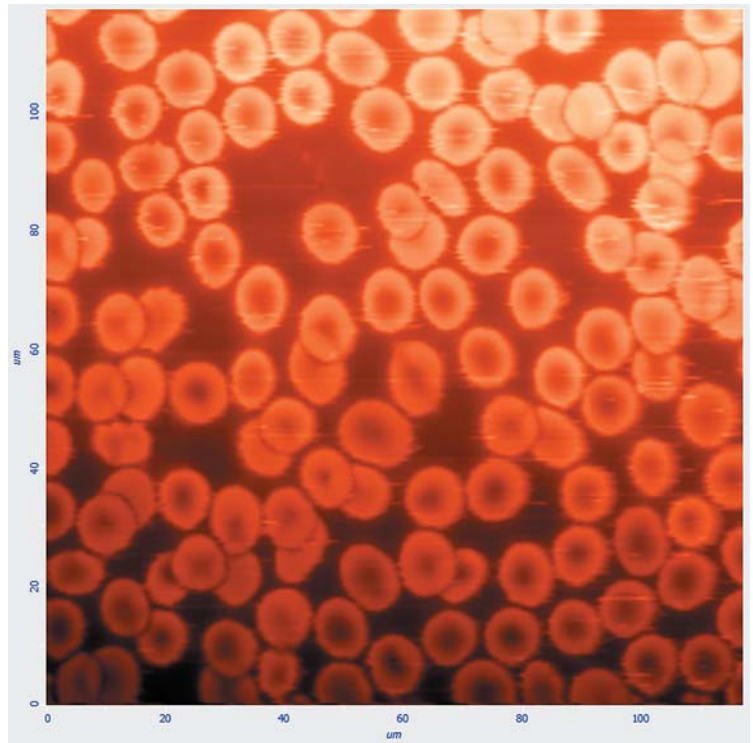


Рисунок 5. Изображение цитологического препарата крови брата пробанда, полученное с помощью атомно-силового микроскопа

Figure 5. An atomic force microscope image of a cytological blood preparation from the proband's brother

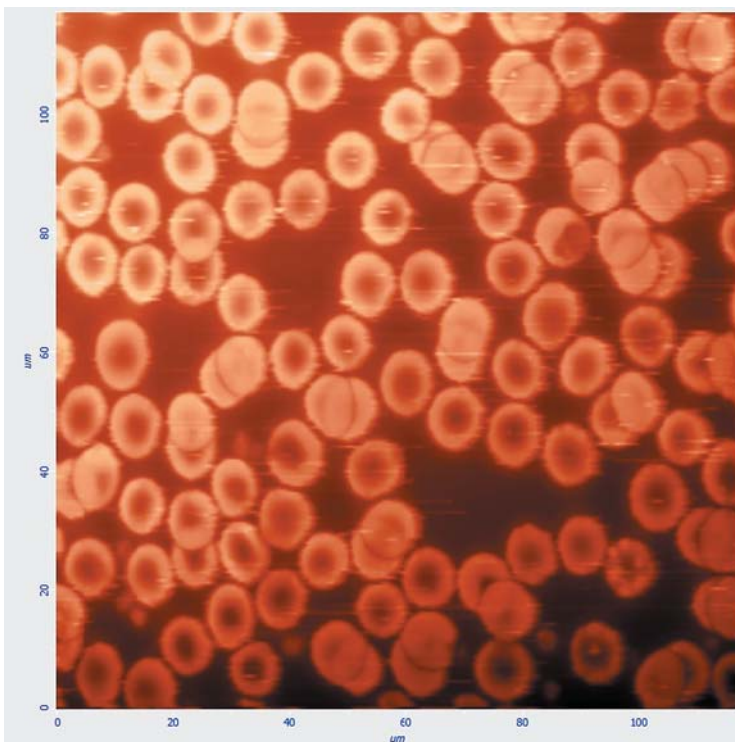


Рисунок 6. Изображение цитологического препарата крови донора с фенотипом D+ C+ c- E+ e-, полученное с помощью атомно-силового микроскопа

Figure 6. An atomic force microscope image of a cytological blood preparation from a donor with the phenotype D+ C+ c- E+ e-

Обсуждение

В настоящей работе продемонстрированы особенности выявления фенотипа -D- с помощью современного оборудования и интерпретации полученных результатов специализированным программным обеспечением. Несмотря на укомплектованность современных центров крови и лечебных учреждений соответствующими анализаторами, квалификация и опыт персонала могут сыграть решающую роль в принятии решений в нетипичных ситуациях. В случаях ошибок, выявляемых в работе автоматической аппаратуры иммуногематологических лабораторий, необходимо производить визуальную оценку гелевых ID-карт и анализ полученных результатов.

Учитывая редкость выявления фенотипа -D-, представлялось интересным проанализировать этиологию его возникновения. По данным R. Race и R. Sanger [12], у большинства выявленных лиц с фенотипом -D- родители состояли в родстве. При подробном сборе анамнеза у родителей пробанда выявлено, что их близкие родственники проживают на территории небольшого населенного пункта Ульяновской области, в котором они познакомились и создали семью. Принимая во внимание тот факт, что традиционно представители национальности, к которой принадлежат оба родителя, вступают в брак предпочтительно с представителями той же национальности, предположение о дальнейшем родстве родителей исследуемых лиц полностью исключить невозможно. Это может объяснять наличие у обоих родителей редкого гаплотипа -D-.

Антигены системы Rh являются структурными частями мембраны эритроцитов и принимают участие в обменных процессах, а их полное отсутствие, так называемый фенотип Rh_{null}, сопровождается изменением формы эритроцитов и склонностью к гемолизу [13]. Проведенные исследования образцов крови с помощью автоматического гематологического анализатора и атомно-силового микроскопа не выявили изменений эритроидного ростка и формы эритроцитов. Отсутствие патологии мембраны эритроцитов в рассматриваемом случае, вероятно, связано с наличием других специфичностей системы Rh.

Наличие редкого фенотипа -D- сопровождается опасностью выработки высокого титра антиэритроцитарных аллоантител к отсутствующим антигенам C, c, E, e, C^w при трансфузии донорских эритроцитов [14].

Литература

1. Постановление Правительство Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов».
2. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии. М.: ИП Скороходов В.А., 2011. 243 с.
3. Race R., Sanger R., Selwyn J.G. A possible deletion in a human Rh chromosome: a serological and genetical study. *Brit. J. Exp. Path.* 1951; 32: 124–35.
4. Пискунова Т.М., Мороков В.А., Шамшина Н.М., Тананов А.Т., Зотиков Е.А. Редкий генотип системы Резус Rh (-D-/-D). *Гематология и трансфузиология*. 1988; 34(10): 45–47.
5. Lamzin I, Khayrullin R. The quality assessment of stored red blood cells probed using atomic force microscopy. *Anat Res Int.* 2014; 869683. DOI: 10.1155/2014/869683.
6. Минеева Н.В., Бутина Е.В. Иммуногематологическое обследование доноров крови и (или) ее компонентов и реципиентов: Методологические указания. СПб., 2017. 45 с.
7. Каландаров Р.С., Головкина Л.Л., Васильева М.Н. и др. Генотипирование групп крови систем ABO и резус у пациентов после множественных гемотрансфузий. *Онкогематология*. 2017; 12(2): 70–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-70-79.
8. Горшкова Е., Плескова С., Михеева Э. Атомно-силовая микроскопия клеток крови человека. *Наноиндустрия*. 2012; 34(4): 50–3.
9. Takeuchi M, Miyamoto H, Sako Y. et al. Structure of the erythrocyte membrane skeleton as observed by atomic force microscopy. *Biophys J.* 1998; 74(5): 2171–83.
10. Ламзин И.М., Хайруллин Р.М., Хапман М.Э. Оценка структуры популяции эритроцитсодержащих сред, находящихся на хранении в банке крови, по данным атомно-силовой микроскопии. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; (7): 16–20.
11. Tippet P. Rh Blood group system: genes 1,2 or 3? *Biotest Bulletin*. 1997; 5: 393–8.
12. Race R., Sanger R. *Blood Groups in Man*. 6-th ed. Blackwell scientific publications. 1975. 659 p.
13. Cartron J.P. RH blood group system and molecular basis of Rh-deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol.* 1999; 12(4): 655–89. DOI: 10.1053/beha.1999.0047.
14. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л., Митерев Г.Ю. Иммуногематологическое обследование больных перед трансфузией донорских эритроцитов: пути оптимизации и улучшения качества тестирования. *Справочник заведующего КДЛ*. 2014; (6): 34–6.

В связи с этим для исключения потенциальной иммунизации исследуемым лицам было рекомендовано проведение процедуры аутодонорства с последующим замораживанием эритроцитов. Этот метод позволяет хранить эритроциты в течение нескольких лет и осуществлять аутоотрансфузию в случае возникновения показаний.

Таким образом, первичное определение фенотипа -D- с помощью автоматических иммуногематологических анализаторов может осложняться невозможностью валидации результатов, некорректной работой их программного обеспечения и необходимостью экспертной оценки проб крови персоналом. Рассматриваемый случай фенотипа -D- не сопряжен с изменениями формы эритроцитов и гематологических показателей крови.

References

1. Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019, No. 797 "On approval of the rules for the producing, storing, transportation and clinical use of donor's blood and its components" (in Russian).
2. Donskov S.I., Morokov V.A. Human blood types: a guide to immuno-serology. Moscow: IP Skorokhodov V.A., 2011. 243 p. (in Russian).
3. Race R., Sanger R., Selwyn J.G. A possible deletion in a human Rh chromosome: a serological and genetical study. *Brit. J. Exp. Path.* 1951; 32: 124–135.
4. Piskunova T.M., Morokov V.A., Shamshina N.M., Tananov A.T., Zotikov E.A. Rare Rh genotype of the system Rh (-D-/-D). *Gematologiya i transfuziologiya*. 1988; 34(10): 45–7 (in Russian).
5. Lamzin I, Khayrullin R. The quality assessment of stored red blood cells probed using atomic force microscopy. *Anat Res Int.* 2014; 869683. DOI: 10.1155/2014/869683.
6. Mineeva N.V., Butina E.V. Immunohematological research of blood donors and /or its components and recipients: Methodological guidelines. St. Petersburg, 2017. 45 p. (in Russian).
7. Kalandarov R.S., Golovkina L.L., Vasil'eva M.N. i dr. Genotyping of ABO blood groups and rhesus of patients after multiple blood transfusions. *Onkologematologiya*. 2017; 12(2): 70–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-70-79 (in Russian).
8. Gorshkova E., Pleskova S., Mikheeva E. Atomic force microscopy of human blood cells. *Nanoindustriya*. 2012; 34(4): 50–3 (in Russian).
9. Takeuchi M. et al. Structure of the erythrocyte membrane skeleton as observed by atomic force microscopy. *Biophys J.* 1998; 74(5): 2171–83.
10. Lamzin I.M., Khayrullin R.M., Khapman M.E. Evaluation of the population structure of the storing in a blood bank erythrocytes using atomic force microscopy. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7(5): 16–20 (in Russian).
11. Tippet P. Rh Blood group system: genes 1,2 or 3? *Biotest Bulletin*. 1997; 5: 393–8.
12. Race R., Sanger R. *Blood Groups in Man*. 6-th ed. Blackwell scientific publications. 1975. 659 p.
13. Cartron J.P. RH blood group system and molecular basis of Rh-deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol.* 1999; 12(4): 655–89. DOI: 10.1053/beha.1999.0047.
14. Olovnikova N.I., Nikolaeva T.L., Miterev G.Yu. Immunohematological examination of patients before transfusion of donor red blood cells: ways to optimize and improve the quality of testing. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2014; (6): 34–6 (in Russian).

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>

Соколова Марина Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, заведующая клинической лабораторией ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови»,
e-mail: marina.sokol-mare@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-7706>

Хайруллин Радик Магзинурович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
e-mail: prof.khayrullin@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-7508>

Минеева Наталья Витальевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изосерологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: a_mineev@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

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>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.09.19

Принята к печати: 25.12.2019

Information about the authors

Ivan M. Lamzin*, Cand. Sci. (Med.), Head of Blood Component Production Department, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station
e-mail: ivanlamzin@gmail.com

Marina N. Sokolova, Pathologist the Highest Qualification Category, Head of the Clinical Laboratory, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station
e-mail: marina.sokol-mare@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-7706>

Radik M. Khairullin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Anatomy, Ulyanovsk State University,
e-mail: prof.khayrullin@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-7508>

Natalya V. Mineeva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Isoserology Laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
e-mail: a_mineev@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Marat E. Hapman, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station
e-mail: hme19191@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>

* Corresponding author

Received 21 Sep 19

Accepted 25 Dec 2019

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

СЛУЧАЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ПРОТЕИНА С У БОЛЬНОГО, ОПЕРИРОВАННОГО ПО ПОВОДУ ЦИАНОТИЧЕСКОГО ПОРОКА СЕРДЦА

Гончаров А. А.^{*}, Рыбка М. М., Хинчагов Д. Я., Рогальская Е. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Дефицит протеина С является редким заболеванием. Однако у недоношенных детей с цианотическими пороками сердца данная патология может встречаться часто.

Цель — представить клиническое наблюдение интраоперационного выявления дефицита протеина С у новорожденного больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца.

Основные сведения. Описано клиническое наблюдение интраоперационного рецидивирующего тромбоза системно-легочных шунтов у новорожденного больного с цианотическим пороком сердца. Новорожденные и недоношенные дети с цианотическими пороками сердца являются категорией высокого риска развития интраоперационных тромбозов из-за дефицита естественных антикоагулянтов, который может возникнуть как вследствие генетически обусловленного дефицита протеина С, так и вследствие недоношенности ребенка, незрелости печени, снижения ее синтетической функции, сердечной недостаточности и гипоксемии. Необходим дополнительный предоперационный скрининг на наличие дефицита естественных антикоагулянтов у данной группы больных, а в стационарах, в которых им выполняют операции, должна быть возможность проведения заместительной терапии концентратом протеина С.

Ключевые слова: дефицит протеина С, естественные антикоагулянты, врожденные цианотические пороки сердца

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 61–69. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

A CLINICAL CASE OF PROTEIN C DEFICIENCY REVEALED IN A PATIENT DURING SURGERY FOR CYANOTIC HEART DEFECT

Goncharov A. A.^{*}, Rybka M. M., Khinchagov D. Ya., Rogalskaya E. A.

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Protein C deficiency is a rare condition. However, this pathology occurs more frequently in premature babies with cyanotic heart disease.

Aim. To present a clinical case of an intraoperative detection of protein C deficiency in a patient operated for cyanotic heart disease.

General findings. A clinical case of an intraoperative recurrent thrombosis of systemic-to-pulmonary shunts in a newborn patient with cyanotic heart disease is described. Newborn and premature babies with cyanotic heart defects belong to a high risk group of developing intraoperative thrombosis due to a deficiency of natural anticoagulants, which can occur as a result of genetically conditioned protein C deficiency, prematurity, immaturity of the liver or its reduced synthetic function, heart failure and hypoxemia. Additional pre-operative screening is required for detecting a deficiency of natural anticoagulants in this group of patients. The hospitals that perform such surgery should be equipped with protein C concentrates.

Keywords: protein C deficiency, natural anticoagulants, congenital cyanotic heart defects

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Goncharov A.A., Rybka M.M., Khinchagov D.Ya., Rogalskaya E.A. A clinical case of protein C deficiency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 61–69 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

Введение

Система гемостаза представляет собой комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное состояние агрегатного состояния форменных элементов крови. Она включает: свертывающую систему, обеспечивающую коагуляцию белков крови и тромбообразование; противосвертывающую систему, обуславливающую торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования; фибринолитическую систему, реализующую процессы лизиса фибрина [1].

Противосвертывающая система состоит из первичных и вторичных антикоагулянтов. Первичные антикоагулянты (антитромбин III, гепарин, протеин С,

протеин S, антитромбопластины, липидный ингибитор) всегда присутствуют в циркулирующей крови. Вторичные антикоагулянты (антитромбин I, продукты деградации фибрина) образуются в результате протеолитического расщепления факторов свертывания, в процессе образования и растворения фибринового сгустка [2].

В первые 5–7 дней жизни у здоровых доношенных детей наблюдается уменьшение в плазме крови концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания и развитие физиологической гипокоагуляции, что сопряжено с транзитным дефицитом естественных физиологических антикоагулянтов и основных

компонентов фибринолиза. Такое соотношение свидетельствует о сбалансированности между отдельными звеньями системы гемостаза, хотя и на более низком функциональном уровне, чем у взрослых. В дальнейшем концентрация факторов свертывания и естественных антикоагулянтов начинает постепенно нарастать. Протромбиновый тест, зависящий от активности факторов свертывания X, V, VII и II, нормализуется к 14-му дню жизни. К этому же сроку восстанавливается фибринолитическая активность крови [3].

В период новорожденности, когда снижена продукция плазминогена, жидкое состояние крови поддерживается с помощью полиморфноядерных лейкоцитов, то есть альтернативным механизмом фибринолиза [4].

Установлено, что у новорожденных, приложенных к груди в первые два часа после рождения, концентрация в крови витамин К-зависимых прокоагулянтов в среднем на 25% больше, чем у детей, получивших грудное молоко через 8–10 часов после рождения [5]. В таблице 1 приведены данные о динамике активности протеина С в зависимости от возраста.

В 1976 г. J. Stenflo из бычьей плазмы выделил протеин С [7]. Однако его функция в физиологии регуляции гемостаза была определена J. H. Griffin и соавт. в 1982 г. [8]. Протеин С находится в плазме в качестве предшественника сериновой протеазы в концентрации 3–5 мг/л. Период его полураспада в циркулирующей крови короткий и составляет около 8 часов [9]. Активность протеина С у новорожденных гораздо ниже, чем у взрослых. Средняя плазменная активность протеина С и протеина S у здоровых доношенных детей составляет 35%. Плазменная активность протеина С у недоношенных детей более низкая, чем у доношенных. Она увеличивается после рождения и достигает нижней границы референтных значений для взрослых (~50 МЕ/дл) в течение от 6 месяцев до 1 года [4].

Протеин С синтезируется в печени при помощи витамина К и циркулирует в кровотоке в неактивной форме. Активация происходит при участии небольшого количества тромбина [6]. Значительное ускорение этой реакции происходит при воздействии тромбомодулина — поверхностного белка эндотелиальных клеток, связывающегося с тромбином. В присутствии своего кофактора, протеина S, активированный протеин С на фосфолипидной поверхности расщепляет, а затем и инактивирует факторы Va и VIIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма. Оба естественных антикоагулянта (протеин С и протеин S) являются важными модуляторами активации свертывания крови. Поэтому у больных, имеющих врожденный их дефицит, имеется склонность к тяжелым тромботическим нарушениям [6, 9].

Второй важной функцией протеина С является подавление продукции эндотелиальными клетками ин-

Таблица 1. Изменение активности протеина С в зависимости от возраста [6]

Table 1. Changes in the plasma activity of protein C depending on age [6]

Возраст Age	Активность протеина С (%) Activity of protein C (%)
До 5-го дня жизни Before 5th day of life	17–53
5–30 дней 5–30 days	20–64
1–3 месяца 1–3 months	21–65
3–6 месяцев 3–6 months	28–80
6–12 месяцев 6–12 months	37–81
1–6 лет 1–6 years	40–92
6–10 лет 6–10 years	45–93
10–16 лет 10–16 years	55–111
>16 лет >16 years	70–140

Таблица 2. Классификация степени тяжести дефицита протеина С [12]

Table 2. Classification of the severity of protein C deficiency [12]

Плазменная активность протеина С Plasma protein C activity		Выраженность дефицита протеина С Severity of PC deficiency
МЕ/дл IU/dL	%	
65–135 МЕ/дл 65–135 IU/dL	64–135	Норма Healthy adult
>20 МЕ/дл >20 IU/dL	>20	Умеренный Mild
20–1 МЕ/дл 20–1 IU/dL	1–20	Средней тяжести Moderately severe
<1 МЕ/дл <1 IU/dL	< 1	Тяжелый Severe

гибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) по механизму обратной отрицательной связи, что выводит из-под контроля тканевой активатор плазминогена (ТАП). Следствием этого является косвенная стимуляция системы фибринолиза и усиление антикоагулянтной активности активированного протеина С [10].

Протеин С можно определять различными методами: хромогенными, клоттинговыми и иммунохимическими. Оптимальные для клинической интерпретации результаты получаются при использовании хромогенного метода [6, 11].

Уменьшение синтеза протеина С и протеина S у недоношенных детей может быть следствием заболевания печени или ее «незрелости». Выделяют два основных состояния, влияющих на активность протеина С в плазме: дефицит витамина К и инфекция. Оба этих состояния нередко встречаются в раннем

младенчестве. Аутоиммунные синдромы могут также ассоциироваться с приобретенным дефицитом протеина С и протеина S вследствие наличия аутоантител [3].

P. Tientadakul и соавт. [12] предложили классификацию дефицита протеина С в зависимости от уровня активности (табл. 2).

Хотя частота тяжелых генетически обусловленных гомозиготных форм дефицита протеина С низкая и составляет примерно 1: 4 000 000 населения [13], распространенность других форм выше и составляет 1 на 20 000 [9]. Ген дефицита протеина С передается по наследству представителям обоего пола (до 0,5 % случаев). Определяется два типа носительства мутированного гена: гомозиготное носительство — диагностируется у новорожденных и сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, неонатальной пурпурой и т. д.; и гетерозиготное носительство — проявляется после полового созревания [14].

Различают два типа дефицитных состояний протеина С: тип I — количественный дефицит, при котором снижен синтез протеина С, и тип II, при котором нарушена структура протеина С [9]. В соответствии с этим при диагностике патологии, обусловленной дефицитом или структурными изменениями протеина С, определяют два показателя: количество и активность протеина С в плазме крови. У новорожденных с тяжелым дефицитом протеина С прогноз неблагоприятный. Осложнения от частых трансфузий плазмы способствуют высокому уровню детской смертности [15]. Имеются ограниченные данные об отдаленных результатах лечения больных с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С [16].

Общенациональное исследование в Японии включило 301 случай детских тромбозов у больных с 2006 по 2010 гг. У 48 (15 %) больных была диагностирована врожденная тромбофилия. Среди них дефицит протеина С был выявлен у 22 (46 %) больных, протеина S — у 7 (15 %), антитромбина III — у 5 (10 %), другие причины — у 14 (29 %) больных. Отмечено, что 25 % больных с врожденным дефицитом протеина С родились у здоровых родителей, у которых была нормальная активность протеина С. Низкая активность протеина С у этих детей постепенно увеличивалась и достигала с возрастом нормальных значений. У таких больных может быть диагностирован неонатальный ненаследственный дефицит протеина С [17].

Анализ на протеин С также проводят для определения прогноза при септических состояниях. Если плазменная активность протеина С у больных сепсисом снижается менее 40 % и в динамике уменьшается на 10 % в сутки, то прогноз неблагоприятный [9].

В 1993 г. была обнаружена устойчивость к активированному протеину С, что чаще всего являлось причиной в мутации фактора V Лейдена [18]. Фактор V

становится не чувствительным к ингибирующему воздействию протеина С, что и определяет склонность к тромбозам.

Устойчивость к активированному протеину С выявляется и у детей с низким насыщением артериальной крови кислородом [19].

S. Ohga и D. Kang [20] при метаанализе исследований, в которые были включены дети с артериальным ишемическим инсультом, установили, что для детей с дефицитом протеина С отношение рисков составляет 8,46. Эти данные свидетельствуют о важности скрининга наследственной тромбофилии, в первую очередь дефицита протеина С, у молодых больных с артериальными тромботическими осложнениями. Уменьшение плазменной активности протеина С в послеоперационном периоде является одним из факторов риска развития тромботических осложнений.

M. L. Moster [21] показал, что больные с дефицитом протеина С, перенесшие инфаркт миокарда и ишемический инсульт, были на 10 лет моложе по сравнению с больными, не имевшими дефицита протеина С.

Описан случай артериального тромбоза брюшной аорты с переходом на подвздошные артерии у девятидневного ребенка, при обследовании у него был выявлен дефицит протеина С [22].

Y. Matsunaga и соавт. [23] описали случай острого почечного повреждения у новорожденного, ассоциированного с изолированным ненаследственным дефицитом протеина С. Активность протеина С у этого младенца составила 6 %, активность протеина S — 61 %, при этом не было выявлено генетически обусловленных мутаций в гене, кодирующем протеин С. Гиперкоагуляция и различие в величине активностей протеина С и протеина S были необъяснимы. Это состояние сопровождалось также высокой концентрацией D-димера. Авторы расценили это состояние как неонатальный ненаследственный дефицит протеина С, проявляющийся тромбофилией и имитирующий наследственный дефицит протеина С [23].

Установлено, что дети с врожденными пороками сердца, в отличие от здоровых, чаще подвержены риску тромбообразования в результате снижения активности протеина С ($71,1 \pm 29,8$ против $117,8 \pm 24,8$ %, $p = 0,02$) [11]. У подростков с цианотическими пороками сердца (средний возраст 15 лет) активность протеина С была ниже, чем у подростков с врожденными пороками сердца, не сопровождающимися цианозом ($88,8$ против 106 %, $p < 0,01$) [24].

Взаимосвязь между случаями тромбоза системно-легочных анастомозов/шунтов и тромбофилиями до конца не изучена. Тромбоз анастомоза/шунта может возникнуть вследствие механических и гемодинамических причин, но их причиной может быть и тромбофилия. С 2010 по 2012 гг. было проведено исследование, включавшее 77 детей, которым была проведена

операция наложения системно-легочных анастомозов. При тромбозе анастомоза выполнялось исследование на наличие тромбофилии. Тромбоз возник у 8 (10%) из 77 детей. Тромбофилия была выявлена у 3 из этих 8 детей: у одного ребенка с антифосфолипидным синдромом, у одного с мутацией V фактора и у одного с дефицитом протеина С [25]. Дефицит протеина С также может явиться причиной тромбоза ветвей аорты у новорожденных детей [26].

Средством для лечения дефицита протеина С являются свежезамороженная плазма и концентрат протеина С [15]. Описано применение прямого ингибитора X фактора эндоксабана для лечения врожденного дефицита протеина С [27].

Эффективность внутривенного введения концентрата протеина С для предотвращения дальнейших тромботических эпизодов у лиц, страдающих тяжелым дефицитом протеина С, была впервые описана М. Dreyfus и соавт. [28] в 1991 г. В 2002 г. В. Moritz и соавт. [29] описали еще один случай успешного введения внутривенного введения концентрата протеина С, приведя режим проведения поддерживающей терапии с помощью внутривенного введения концентрата протеина С по 30–50 МЕ/кг каждые 1–3 дня [9]. Введение концентрата протеина С подкожно было впервые описано А. Minford и соавт. в 1996 г. [30]. Позднее последовали и другие сообщения о подкожном введении протеина С [31–33]. Единого подхода к использованию этой формы препарата до сих пор нет [6].

Существует несколько вариантов поддерживающей терапии при тяжелом дефиците протеина С. Это может быть комбинация пероральных антикоагулянтов с препаратами протеина С или монотерапия пероральными антикоагулянтами.

При использовании одного только варфарина иногда возникали трудности с подбором дозы при лечении маленьких детей с дефицитом протеина С [34]. Такой вариант лечения приемлем у детей старшего возраста и оказался экономически выгодным. Для проведения длительной заместительной терапии внутривенной формой протеина С у детей раннего возраста обычно требуется центральный венозный доступ. Эти больные имеют склонность к гиперкоагуляции, поэтому при наличии центрального венозного катетера риск тромбоза и инфекции у них очень высок. Отсутствие осложнений, ассоциированных с центральным венозным катетером, является главным преимуществом подкожного пути введения протеина С. Если у больных отсутствует необходимость в центральном венозном доступе по причинам, не связанным с терапией внутривенной формой препарата протеина С, то применение подкожной формы протеина С в такой группе больных является оправданным [9].

Эффективность скрининга больных группы риска изучается, и для обоснования эффективности тако-

го скрининга требуются дополнительные исследования [35].

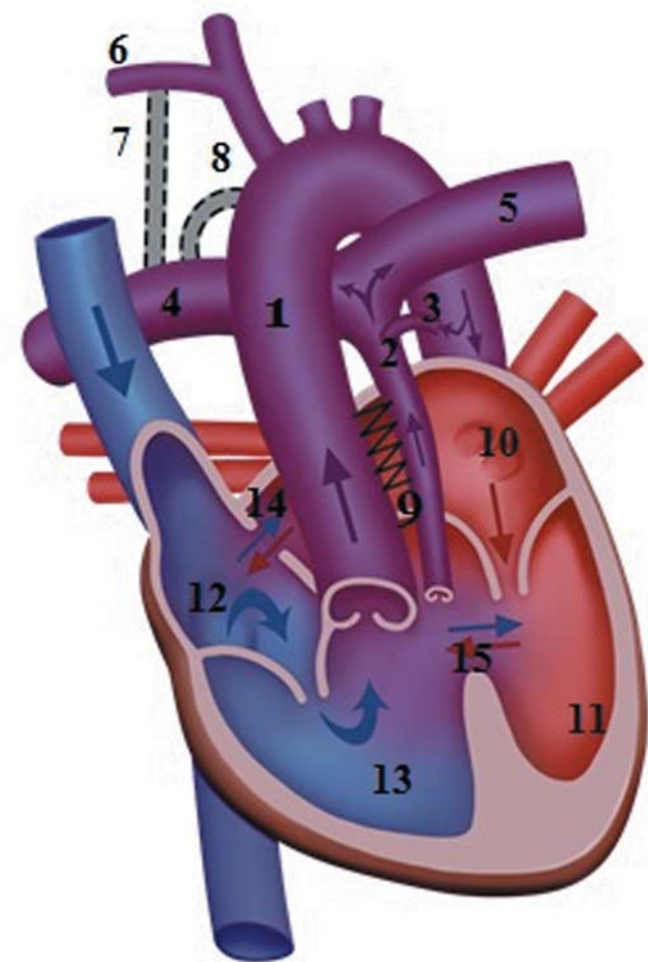
Цель работы — представить клиническое наблюдение интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца.

Клиническое наблюдение

Больной Б., возраст — 6 дней, масса тела — 2,7 кг. Диагноз: «Атрезия легочной артерии I тип, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение, недостаточность кровообращения 2 Б степени, церебральная ишемия I степени, синдром церебральной депрессии, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, синдром гипотонии. Недоношенность, родился на 36-й неделе беременности».

Больному была запланирована плановая операция: реконструкции путей оттока из правого желудочка. Состояние ребенка было крайне тяжелым, тяжесть обусловлена врожденным пороком сердца. Гемодинамика стабильная: артериальное давление (АД) 68/40 мм рт. ст., ритм сердца синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд/мин. Насыщение гемоглобина крови кислородом, по данным пульсоксиметрии (SpO_2), составляло 82%. Индукция в анестезию прошла без особенностей. В ходе оперативного вмешательства план операции был изменен в связи с анатомическими особенностями больного: коронарная артерия пересекала выводной отдел правого желудочка. Было принято решение о наложении подключично-легочного анастомоза справа для увеличения кровотока по малому кругу кровообращения. Был введен гепарин в дозе 100 ед/кг, начат основной этап операции, который проходил без особенностей. С помощью синтетического протеза Gore-tex № 3,5 создан подключично-легочный анастомоз справа (рис. 1).

Отпущен анастомоз, отмечен прирост насыщения крови кислородом. Пальпаторно ощущалась пульсация работающего анастомоза. Через 5 минут после отпущения анастомоза стала прогрессировать артериальная гипотония до 50/33 мм рт. ст., уменьшился показатель SpO_2 до 40%, выросла брадикардия до 90 уд/мин. Была налажена инсuffляция оксида азота, инфузия вазопростана со скоростью 0,01 мкг/кг/мин, повторно введен гепарин в дозе 100 ед/кг, увеличена доза кардиотонических препаратов: адреналин 0,1 мкг/кг/мин, норадреналин 0,1 мкг/кг/мин. В результате была достигнута стабилизация гемодинамики: АД 72/44 мм рт. ст., SpO_2 56%. Ситуация расценена как тромбоз анастомоза. Оперировавший хирург отметил, что пальпаторно перестал ощущать пульсацию работающего анастомоза. Было принято решение о наложении центрального аортолегочного анастомоза с правой легочной артерией



1 — аорта/aorta; 2 — ствол легочной артерии/truncus of pulmonary artery; 3 — открытый артериальный проток/persistent arterial duct; 4 — правая легочная артерия/right pulmonary artery; 5 — левая легочная артерия/left pulmonary artery; 6 — правая подключичная артерия/right subclavian artery; 7 — подключично-легочный анастомоз справа из синтетического протеза/systemic-to-pulmonary shunt (right subclavian artery to right pulmonary artery) Gore-tex; 8 — центральный анастомоз между аортой и правой легочной артерией из синтетического протеза/central-to-pulmonary shunt (aorta to right pulmonary artery) Gore-tex; 9 — центральный анастомоз между аортой и стволом легочной артерии/central shunt (aorta to truncus of pulmonary artery); 10 — левое предсердие/left atrium; 11 — левый желудочек/left ventricle; 12 — правое предсердие/right atrium; 13 — правый желудочек/right ventricle; 14 — дефект межпредсердной перегородки/atrial septal defect; 15 — дефект межжелудочковой перегородки/ventricular septal defect

Рисунок 1. Схема операции (Хинчагов Д.Я., Гончаров А.А.)
Figure 1. Plan of operation (Khinchagov D.Ya., Goncharov A.A.)

синтетическим протезом Gore-tex (рис. 1). После наложения и запуска анастомоза отмечено увеличение показателя SpO_2 и стабилизация гемодинамики. Однако через 3 мин после наложения анастомоза вновь резко снизился показатель SpO_2 , выросли брадикардия и гипотония. Диагностирован тромбоз центрального анастомоза. Выполнены прямой массаж сердца, увеличены дозы кардиотонических препаратов (адреналин 0,15 мкг/кг/мин, норадреналин 0,3 мкг/кг/мин), болюсно введены мезатон, гидрокарбонат натрия, атропин, дексаметазон в возрастных дозах, повторно введен гепарина в дозе 100 ед/кг. Проведенные мероприятия вновь привели к стабилизации гемодинамики и окси-

Таблица 3. Результаты клоттинговых тестов
Table 3. Clotting test results

Показатель Parameter	Результаты Results	Референсные значения Reference range
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	21	10–15
МНО INR	1,99	0,8–1,1
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen concentration, g/l	2,17 г/л	1,6–4,2
АЧТВ, сек APTT, s	Не свернулось No clotting	27–74

Примечание. МНО — международное нормализованное соотношение, АРТТ — активированное частичное время тромбопластина.

Note. INR — International Normalized Ratio, APTT — Activated Partial Thromboplastin Time.

Таблица 4. Активности естественных антикоагулянтов
Table 4. Activity of natural anticoagulants

Показатель Parameter	Результаты Results
Протеин, С % Protein, C %	<10
Протеин S, % Protein S, %	46
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	32
D — димеры мкг/л D — dimer mcg/l	1812

генации: АД 75/41 мм рт. ст., SpO_2 54 %. Было принято решение о наложении центрального аортолегочного анастомоза с подшиванием ствола легочной артерии к восходящей аорте без использования синтетического протеза Gore-tex. После окончания операции гемодинамика была компенсирована инфузией адреналина в дозе 0,15 мкг/кг/мин, норадреналина 0,3 мкг/кг/мин, АД 69/42 мм рт. ст., ритм сердца — синусовый с ЧСС 112 уд./мин, SpO_2 49 %. Для дальнейшего наблюдения и лечения больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении в ОРИТ состояние ребенка было крайне тяжелым: гемодинамика — нестабильная, АД 55/32 мм рт. ст. при постоянной инфузии адреналина 0,2 мкг/кг/мин, норадреналина 0,3 мкг/кг/мин. Ритм был синусовый, ЧСС 120 уд./мин, SpO_2 65 %, кожные покровы цианотичные. Результаты клоттинговых тестов при поступлении в ОРИТ приведены в таблице 3.

Полученные данные можно было интерпретировать как гипокоагуляцию, обусловленную введением гепарина. Однако, учитывая клиническую картину, обследование было дополнено определением активности естественных антикоагулянтов (табл. 4).

Вероятнее всего, причиной рецидивирующих интраоперационных тромбозов явился дефицит протеина С. Можно предположить, что тромбообразование на синтетической поверхности протеза, не выстланной эндотелием, происходило в течение нескольких минут, даже в условиях системной гипокоагуляции, вызванной введением гепарина. Эндотелизированная поверхность центрального анастомоза оказалась более устойчивой к тромбообразованию. Однако в течение суток, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, тромбоз произошел и там, что привело к смерти ребенка.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении причиной тромбирования анастомозов послужил дефицит протеина С. Невозможно однозначно утверждать, был этот дефицит врожденным или приобретенным. Частота тя-

желого генетически обусловленного дефицита протеина С составляет 1:4 000 000 [8]. Вероятнее всего, в приведенном клиническом наблюдении физиологический дефицит был усугублен недоношенностью ребенка, «незрелостью» печени, снижением ее синтетической функции, сердечной недостаточности, гипоксемии. Дефицит естественных антикоагулянтов — это нередкое явление у новорожденных с пороками сердца. Новорожденные и недоношенные дети с цианотическими пороками сердца являются категорией высокого риска развития интраоперационных тромбозов по причине дефицита естественных антикоагулянтов. Поэтому необходим дополнительный скрининг наличия дефицита естественных антикоагулянтов у данной группы больных, а в стационарах, в которых осуществляется хирургическое лечение таких пациентов, должна быть возможность проведения заместительной или корригирующей терапии концентратом протеина С.

Литература

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. Том 2. М.: ГЭОТАР-Мед, 2011. 64 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 27 с.
3. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор). Бюллетень СО РАМН. 2005; (4): 13–19.
4. Чупрова А.В. Состояния фибринолитической системы новорожденных. Педиатрия. 1987; (9): 13–16.
5. Чупрова А.В., Баркаган Л.З., Малаховский Ю.Е. Роль раннего кормления и введение викасола в становлении гемокоагуляции у новорожденных. Педиатрия. 1983; (10): 8–10.
6. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.12102.
7. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem.* 1976; 251: 355–63.
8. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1370–3. DOI: 10.1172/jci110385.
9. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НьюДиамед, 2001. 36 с.
11. Kajimoto H., Nakazawa M., Murasaki K. et al. Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J.* 2007; 71(6): 948–53. DOI: 10.1253/circj.71.948.
12. Tientadakul P., Chinthamit Y., Sanpakit K. et al. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(6): 593–600. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01332.x.
13. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995; 77(1): 1–43. DOI: 10.1016/0049-3848(94)00138-4.
14. Marlar R.A., Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies *Semin Thromb Hemost.* 1990; 16(4): 299–309. DOI: 10.1055/s-2007-1002683.

Reference

1. Litvitsky P.F. Pathophysiology Vol. 2. Moscow: GEOTAR Med, 2011. 64 p. (In Russian).
2. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. Moscow: Medicine, 1988. 27 p. (In Russian).
3. Chuprova A.V. System of neonatal hemostasis in norm and pathology. *Bulletin of SB RAMS.* 2005; (4): 13–19. (In Russian).
4. Chuprova A.V. Conditions of the fibrinolytic system of newborns. *Pediatrics.* 1987; (9): 13–6. (In Russian).
5. Chuprova A.V., Barkagan L. Z., Malakhovsky Yu. E. The role early nutrition and the injection of vicasol in the formation of hemocoagulation in newborns. *Pediatrics.* 1983; (10): 8–10. (In Russian).
6. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.12102.
7. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem.* 1976; 251: 355–63.
8. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1370–3. DOI: 10.1172/jci110385.
9. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
10. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. Moscow: NewDiamed, 2001. 22, 36 p. (In Russian).
11. Kajimoto H., Nakazawa M., Murasaki K. et al. Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J.* 2007; 71(6): 948–53. DOI: 10.1253/circj.71.948.
12. Tientadakul P., Chinthamit Y., Sanpakit K. et al. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(6): 593–600. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01332.x.
13. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995; 77(1): 1–43. DOI: 10.1016/0049-3848(94)00138-4.
14. Marlar R.A., Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies *Semin Thromb Hemost.* 1990; 16(4): 299–309. DOI: 10.1055/s-2007-1002683.

15. Watanabe K., Kato M., Ishimru T., et al. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(8): 646–9. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000654.
16. Alhenc-Gelas M., Gandrille S., Aubry M.L., et al. Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *Thromb Haemost*. 2000; 83(1): 86–92.
17. Ishiguro A., Taki M. The first national survey of thrombotic disorders in Japanese children (OS-3-116). *Jan. J. Clin. Hematol*. 2011; 52: 1139.
18. Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(3): 1004–8. DOI: 10.1073/pnas.90.3.1004.
19. Sambasivan A., Tibble A., Donahue B.S. Low arterial saturation is associated with increased sensitivity to activated protein C in children with congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(1): 38–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.025.
20. Ohga S., Kang D. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia*. 2013; 19(3): 378–84. DOI: 10.1111/hae.12097.
21. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003; 23(1): 63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
22. Chakravarty S., Acharyya S., Mahapatra M.K. Congenital protein C deficiency causing major arterial thrombosis in a neonate. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(7): e230034. DOI: 10.1136/bcr-2019-230034.
23. Matsunaga Y., Ohga S., Kinjo T. et al. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe Protein C deficiency. *J Perinatol*. 2013; 33: 239–41. DOI: 10.1038/jp.2012.55.
24. Horigome H., Murakami T., Isobe T. et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res*. 2003; 112(4): 223–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.12.011.
25. Ergul Y., Kiplapinar N., Tanidir I.C. et al. Role of thrombophilia factors in acute systemic-pulmonary shunt obstruction. *Pediatr Int*. 2015; 57(6): 1072–7. DOI: 10.1111/ped.12727.
26. Wieland I., Jack T., Seidemann K. et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young*. 2014; 24(1): 33–9. DOI: 10.1017/S1047951112002077.
27. Watanabe K., Arakawa Y., Yanagi M. et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): e27686 DOI: 10.1002/pbc.27686.
28. Dreyfus M., Magny J., Bridey F. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1565–8. DOI:10.1056/NEJM199111283252207.
29. Moritz B., Rogy S., Tonetta S. et al. Efficacy and Safety of a High Purity Protein C Concentrate in the Management of Patients with severe Congenital Protein C Deficiency. 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000: Epidemiology Inhibitors in Hemophilia Therapy and Monitoring of Bleeds in Acute and Intensive Care Medicine Pediatric Hemostaseology Case Reports (pp. 101–109). DOI: 10.1007/978-3-642-59383-3_12.
30. Minford A.M., Parapia L.A., Stainforth C. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Br J Haematol*. 1996; 93(1): 215–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4691021.x.
31. Hertfelder H.-J., Horneff S., Rey M. et al. Longterm treatment of a severely protein C deficient infant by protein C concentrate substitution. 53rd annual meeting of the Gesellschaft fuer Thrombose und Haemostaseforschung (GTH) Vienna. 2009: A86, abstract PP6.5-2.
15. Watanabe K., Kato M., Ishimru T., et al. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(8): 646–9. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000654.
16. Alhenc-Gelas M., Gandrille S., Aubry M.L., et al. Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *Thromb Haemost*. 2000; 83(1): 86–92.
17. Ishiguro A., Taki M. The first national survey of thrombotic disorders in Japanese children (OS-3-116). *Jan. J. Clin. Hematol*. 2011; 52: 1139.
18. Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(3): 1004–8. DOI: 10.1073/pnas.90.3.1004.
19. Sambasivan A., Tibble A., Donahue B.S. Low arterial saturation is associated with increased sensitivity to activated protein C in children with congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(1): 38–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.025.
20. Ohga S., Kang D. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia*. 2013; 19(3): 378–84. DOI: 10.1111/hae.12097.
21. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003; 23(1): 63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
22. Chakravarty S., Acharyya S., Mahapatra M.K. Congenital protein C deficiency causing major arterial thrombosis in a neonate. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(7): e230034. DOI: 10.1136/bcr-2019-230034.
23. Matsunaga Y., Ohga S., Kinjo T. et al. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe Protein C deficiency. *J Perinatol*. 2013; 33: 239–41. DOI: 10.1038/jp.2012.55.
24. Horigome H., Murakami T., Isobe T. et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res*. 2003; 112(4): 223–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.12.011.
25. Ergul Y., Kiplapinar N., Tanidir I.C. et al. Role of thrombophilia factors in acute systemic-pulmonary shunt obstruction. *Pediatr Int*. 2015; 57(6): 1072–7. DOI: 10.1111/ped.12727.
26. Wieland I., Jack T., Seidemann K. et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young*. 2014; 24(1): 33–9. DOI: 10.1017/S1047951112002077.
27. Watanabe K., Arakawa Y., Yanagi M. et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): e27686 DOI: 10.1002/pbc.27686.
28. Dreyfus M., Magny J., Bridey F. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1565–8. DOI:10.1056/NEJM199111283252207.
29. Moritz B., Rogy S., Tonetta S. et al. Efficacy and Safety of a High Purity Protein C Concentrate in the Management of Patients with severe Congenital Protein C Deficiency. 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000: Epidemiology Inhibitors in Hemophilia Therapy and Monitoring of Bleeds in Acute and Intensive Care Medicine Pediatric Hemostaseology Case Reports (pp. 101–109). DOI: 10.1007/978-3-642-59383-3_12.
30. Minford A.M., Parapia L.A., Stainforth C. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Br J Haematol*. 1996; 93(1): 215–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4691021.x.
31. Hertfelder H.-J., Horneff S., Rey M. et al. Longterm treatment of a severely protein C deficient infant by protein C concentrate substitution. 53rd annual meeting of the Gesellschaft fuer Thrombose und Haemostaseforschung (GTH) Vienna. 2009: A86, abstract PP6.5-2.

32. Olivieri, M., Bidlingmaier C., Behnisch W. et al. Management of subcutaneous protein C substitution in children with severe protein C deficiency. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl. 2): abstractPP-WE-453. DOI: 10.1111/bjh.12640.
33. De Kort E.H.M., Vrancken, S.L.A.G., van Heijst, A.F.J. et al. Longterm subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics.* 2011; 127: e1338–42. DOI: 10.1542/peds.2009-2913.
34. Minford A., Behnisch W., Brons P. et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency — experience from 12 centres. *Br J Haematol.* 2014; 164(3): 414–21. DOI: 10.1111/bjh.12640.
35. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005; 131(1): 80–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x.

Информация об авторах

Гончаров Андрей Андреевич*, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: goncharov141290@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2122-7813

Рыбка Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rybkamikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8206-8794>

Хинчагов Джумбер Яковлевич, кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: khinch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4161-7416>

Рогальская Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rogalskaya.ea@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3327-1723>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 13.07.19

Принята к печати: 25.12.2019

32. Olivieri, M., Bidlingmaier C., Behnisch W. et al. Management of subcutaneous protein C substitution in children with severe protein C deficiency. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl. 2): abstractPP-WE-453. DOI: 10.1111/bjh.12640.
33. De Kort E.H.M., Vrancken, S.L.A.G., van Heijst, A.F.J. et al. Longterm subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics.* 2011; 127: e1338–42. DOI: 10.1542/peds.2009-2913.
34. Minford A., Behnisch W., Brons P. et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency — experience from 12 centres. *Br J Haematol.* 2014; 164(3): 414–21. DOI: 10.1111/bjh.12640.
35. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005; 131(1): 80–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x.

Information about the authors

Andrey A. Goncharov*, Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: goncharov141290@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2122-7813>

Mikhail M. Rybka, Dr. Sci. (Med.), Head of the Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: rybkamikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8206-8794>

Djumber Ya. Khinchagov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: khinch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4161-7416>

Ekaterina A. Rogalskaya, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Hematology, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: rogalskaya.ea@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3327-1723>

* Corresponding author

Received 13 Jul 19

Accepted 25 Dec 2019

МАССИВНАЯ КРОВОПОТЕРЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пшениснов К. В.*, Александрович Ю. С.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Массивная кровопотеря является одной из основных причин летальных исходов и осложнений как у больных, нуждающихся в обширных хирургических вмешательствах, так и у пострадавших с тяжелой травмой.

Цель — анализ публикаций, посвященных определению, патогенезу, диагностике и интенсивной терапии острой массивной кровопотери у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ 102 отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме массивной кровопотери у детей и доступных в базе данных PubMed.

Основные сведения. Представлены современные определения массивной кровопотери у детей, особенности патогенеза, диагностики и лечения массивной кровопотери при тяжелой травме. Рассмотрены принципы коррекции дефицита объема циркулирующей крови, применения инотропных и вазопрессорных препаратов, устранения тяжелой анемии и расстройств гемостаза. Представлены работы, посвященные поиску оптимального соотношения глобулярного и плазменного объемов при проведении трансфузий компонентов крови. Продемонстрирована противоречивость и неоднозначность мнений в отношении применения антифибринолитических препаратов, отражены высокая эффективность использования транексамовой кислоты и ее положительное влияние на функциональный исход у больных с тяжелой травмой. Для оптимизации интенсивной терапии массивной кровопотери у детей необходимо проведение дальнейших мультицентровых исследований в зависимости от основного заболевания, ставшего причиной развития массивной кровопотери, и лечебно-диагностических возможностей стационара, где находится ребенок.

Ключевые слова: массивная кровопотеря, травма, дети, трансфузия, антифибринолитические препараты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 70–86. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86>

MASSIVE BLOOD LOSS IN PEDIATRIC PRACTICE

Pshenishov K. V.*; Aleksandrovich Yu. S.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Massive blood loss is one of the main causes of deaths and complications both in patients requiring extensive surgical interventions and those with severe trauma.

Aim. To analyse available publications devoted to the definition, pathogenesis, diagnosis and intensive care of acute massive blood loss in children.

Materials and methods. The conducted analysis involved 102 publications by Russian and foreign authors from the PubMed database devoted to the problem of massive blood loss in children.

General findings. The paper presents modern definitions of massive blood loss in children. Special attention is paid to the pathogenesis, diagnosis and treatment of massive blood loss in severe trauma cases. The principles of correcting the deficiency of circulating blood volume, the use of inotropic and vasopressor drugs, as well as the elimination of severe anemia and hemostasis disorders, are considered. Publications devoted to the search for an optimal ratio of globular and plasma volumes during the transfusion of blood components are reviewed. It is shown that the reviewed publications report conflicting opinions regarding the use of antifibrinolytic medications. At the same time, the high efficiency of tranexamic acid and its positive effect on the functional outcome in patients with severe trauma is demonstrated. In order to optimize approaches to the management of massive blood loss in children, additional multicenter studies are required. These studies should consider the effect of the underlying disease that caused massive blood loss, as well as the treatment and diagnostic capacity of hospitals.

Keywords: massive blood loss, trauma, children, transfusion, antifibrinolytic drugs

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Pshenishov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Massive blood loss in pediatric practice. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 70–86 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86>

Введение

Массивная кровопотеря — наиболее частая причина развития жизнеугрожающих осложнений и летальных исходов как у детей, так и у взрослых, особенно у пострадавших с тяжелой травмой и больных, нуждающихся в обширных хирургических вмешательствах. Тяжелая механическая травма является одной из основных проблем здравоохранения [1, 2]. Ежегодно в мире погибает более 5,8 млн человек от тяжелой травмы и ее осложнений, среди которых первое место занимает массивная кровопотеря и травматическая

коагулопатия, приводящие к развитию полиорганной недостаточности [3–12]. По мнению многих авторов, именно гиповолемический шок в результате острой массивной кровопотери является фактором риска летального исхода у пострадавших с тяжелой травмой на догоспитальном этапе и в течение первых суток после получения повреждений [13, 14].

Цель обзора — анализ исследований, посвященных определению, патогенезу, диагностике и интенсивной терапии острой массивной кровопотери у детей.

Определения массивной кровопотери

Несмотря на несомненную актуальность рассматриваемой проблемы и многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, в настоящее время отсутствует однозначное определение массивной кровопотери, о чем свидетельствует наличие нескольких определений, предложенных различными авторами для разных категорий больных. Широко известно определение, которое гласит, что массивная кровопотеря — это потеря более чем одного объема циркулирующей крови за сутки после травмы или обширного хирургического вмешательства [15]. Однако оно не получило широкого распространения и не может использоваться в клинической практике для принятия решения в режиме реального времени, поскольку объем кровопотери может быть оценен только ретроспективно. Более конкретное определение предложено В. А. Мазурком и соавт. [16], в котором указано, что массивная кровопотеря — это одномоментная утрата более тридцати процентов объема циркулирующей крови (ОЦК) или постепенная утрата 60–70% ОЦК. Однако это определение тоже малопригодно для практического использования, поскольку имеет недостатки, указанные выше. Наиболее удачными определениями являются те, где авторами указывается объем потери крови в мл/кг массы тела за определенный временной интервал. Особого внимания заслуживают определения, представленные Олманом К. и соавт. [17, 18] и другими авторами.

1. *Массивной кровопотерей, возникшей во время хирургического вмешательства, считается кровопотеря в объеме 2–3 мл/кг/мин, или 50% от ОЦК, развившаяся в течение 3 часов* [17].

2. *Массивная кровопотеря — замещение полного объема циркулирующей крови менее чем за 24 часа или темп кровопотери, превышающий 1 мл/кг/мин* [18].

Е. Rosenfeld и соавт. [19] предложили определение массивной кровопотери у детей с тяжелой травмой и повреждением головного мозга, согласно которому под массивной кровопотерей у детей с тяжелой травмой, полученной в мирное время, следует понимать кровопотерю, составляющую 37 мл/кг массы тела за 4 часа и требующую проведения массивной гемотрансфузии. У детей с тяжелой травмой головного мозга критерием массивной кровопотери является скорость кровотечения, превышающая 40 мл/кг/час, что ассоциируется с высоким риском летального исхода и может использоваться в качестве прогностического маркера [20].

В отличие от травмы в педиатрической кардиохирургии для верификации диагноза «послеоперационное кровотечение» используется определение, предложенное R. S. Bercovitz и соавт. [21], согласно которому кровотечением в послеоперационном периоде является темп кровопотери по торакальному дренажу 84 мл/кг массы тела или более в первые сутки после операции или более 7 мл/кг/час в течение двух и более часов

в первые двенадцать часов после завершения хирургического вмешательства с использованием аппарата искусственного кровообращения. С этим определением в клинической практике согласны и другие авторы [22].

Факторы риска массивной кровопотери

Факторами риска массивной кровопотери являются тяжелая сочетанная травма с повреждением внутренних органов, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии, ранение магистрального артериального сосуда, разрыв аневризмы аорты, коагулопатия различного генеза, травматичные хирургические манипуляции [18].

Среди хирургических вмешательств, высокий риск массивной кровопотери возникает при операциях на сердце, головном мозге и позвоночнике. Крайне высок риск массивной кровопотери при коррекции врожденных аномалий черепа, особенно при краниостенозе [23, 24].

Факторами риска развития массивной кровопотери являются особенности хирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения. При операциях на позвоночнике к хирургическим факторам риска относятся величина разреза, число фиксируемых позвонков, длительность операции, место забора, количество костных трансплантатов, этап их получения, предварительные операции фиксации позвоночника и хирургическая техника. В качестве особенностей анестезии следует отметить повышение системного артериального и венозного давлений, интраабдоминальную гипертензию, обусловленную положением больного на животе, и длительную респираторную поддержку с положительным давлением на вдохе, которые также могут стать причиной увеличения объема кровопотери [25].

Риск развития массивной кровопотери высок у больных неонатального и раннего детского возраста, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями. В периоде новорожденности имеется значительный дефицит факторов, принимающих участие в гемостазе, особенно витамин К-зависимых факторов свертывания крови [26–29]. Кроме этого, у данной категории больных отмечается и существенный дефицит естественных антикоагулянтов — активность протеинов С и S у новорожденных составляет лишь 35%, и система гемостаза окончательно формируется лишь к шести месяцам [30].

У детей старшего возраста высокий риск массивной кровопотери может быть обусловлен анатомо-физиологическими особенностями, особенностями гемостаза, наличием инфекционно-воспалительного процесса в качестве сопутствующего заболевания и применением различных лекарственных препаратов, оказывающих отрицательное влияние на гемостаз: аспирин, гепарин, простагландины [31–33].

Патогенез массивной кровопотери

Массивная кровопотеря опасна не только значительным снижением объема циркулирующей крови за минимально короткое время, но и развитием ряда патофизиологических и патофизиохимических каскадов, которые приводят к полиорганной недостаточности. Массивная кровопотеря всегда сопровождается развитием гипотермии, коагулопатии и метаболического ацидоза, сочетание которых известно как «летальная» триада [3, 34, 35]. Значительные сдвиги отмечаются

в деятельности вегетативной и иммунной систем, развиваются массивный фибринолиз, иммунный дисбаланс и синдром системного воспалительного ответа, требующие проведения максимально ранней, патогенетически обоснованной интенсивной терапии [36–40]. Наиболее опасным осложнением массивной кровопотери является тяжелая коагулопатия, механизм развития которой при тяжелой травме представлен на рисунке 1 [41].

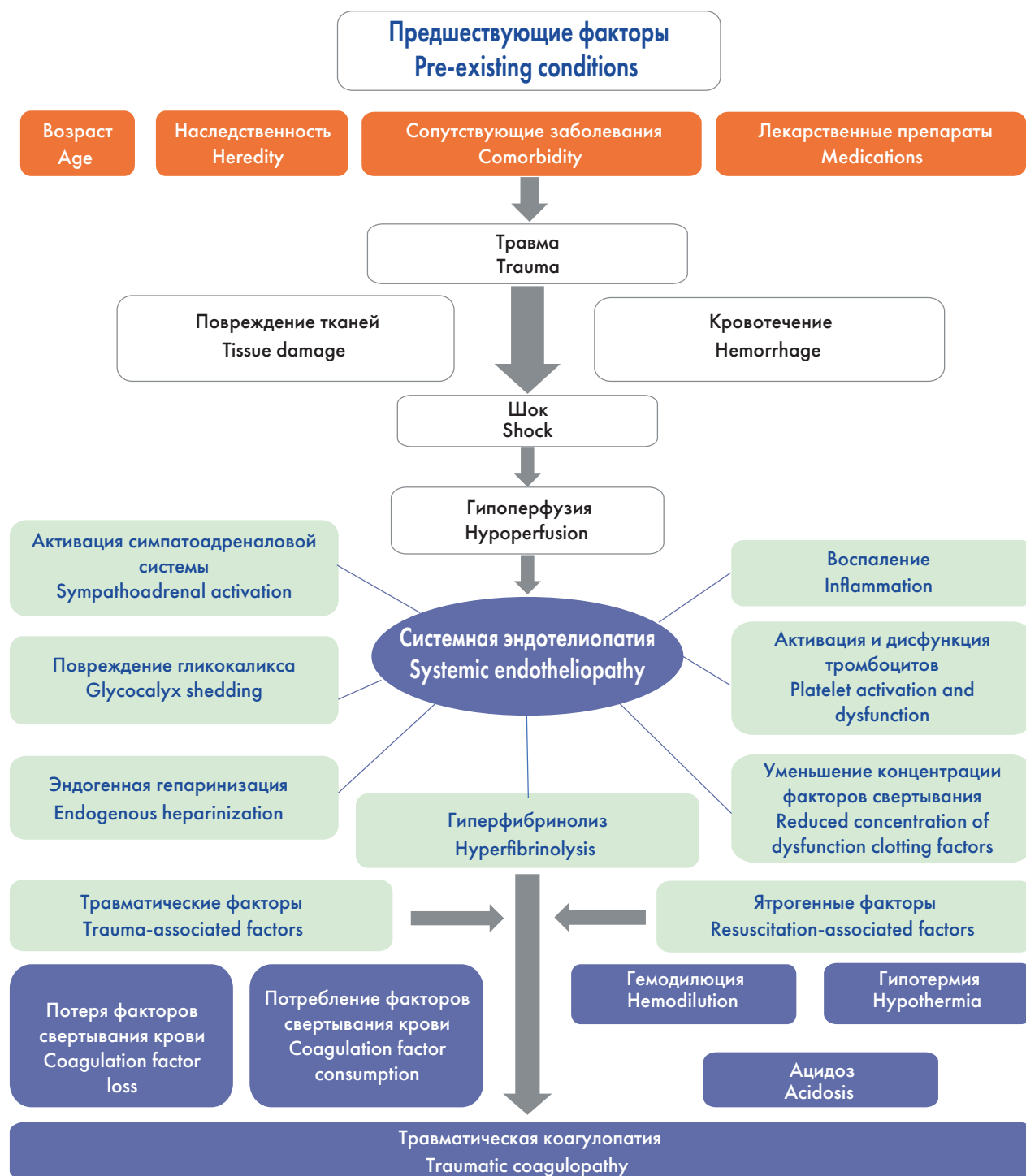


Рисунок 1. Травматическая коагулопатия [41]

Figure 1. Traumatic coagulopathy [41]

Сочетание гиповолемического шока на фоне продолжающегося кровотечения с травматическим повреждением тканей приводит к дисбалансу регуляции тромбо модулина, выбросу тканевого тромбопластина, который запускает развитие травматической коагулопатии и синдрома полиорганной недостаточности [38]. Ятрогенные воздействия также могут стать причиной нарушений гемостаза. К ним относятся: введение большого количества несогретых кристаллоидных растворов, для которых характерен низкий уровень pH, несвоевременная коррекция метаболического ацидоза и гипокальциемии, позднее устранение гипотермии [39–41].

Оценка степени тяжести массивной кровопотери

Для оценки степени тяжести кровопотери, как у детей, так и у взрослых, используют классификацию, предложенную Американской ассоциацией хирургов в 2012 г. (табл. 1), однако она не учитывает особенности детского возраста и имеет определенные ограничения для применения в педиатрической практике [40].

В десятом издании руководства Advanced Trauma Life Support [40] авторы предлагают критерии системного ответа для оценки тяжести кровопотери у детей, представленные в таблице 2.

В качестве критериев тяжести острой кровопотери у детей рассматриваются лишь клинические признаки (табл. 3), в то время как у взрослых используется оценка дефицита оснований как показатель тяжести гиповолемического шока и системной гипоперфузии. Дефицит оснований до -2 ммоль/л свидетельствует о гиповолемии легкой степени, дефицит оснований до -6 ммоль/л — об умеренной гиповолемии, до -10 ммоль/л — о гиповолемии средней степени тяжести, а дефицит оснований, превышающий 10 ммоль/л, является достоверным признаком гиповолемии тяжелой степени и соответствует четвертому классу тяжести кровопотери по классификации Американской ассоциации хирургов [40, 42]. В пользу того, что дефицит оснований является достоверным маркером тяжести кровопотери и полученных травматических повреждений, свидетельствует ряд работ, в которых показана высокая прогностическая ценность шкалы BIG, оценивающей дефицит оснований, международное нормализованное отношение и оценку по шкале комы Глазго у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой [43–46].

В европейском руководстве по коррекции кровопотери и коагулопатии у больных с травмой с целью оценки степени тяжести гиповолемического шока также рекомендуют использовать шоковый индекс, дефицит оснований и концентрацию лактата [41].

Интенсивная терапия массивной кровопотери

Основной задачей интенсивной терапии острой массивной кровопотери является устранение дефицита объема циркулирующей крови, системной гипоперфу-

зии и коагулопатии, причем чем раньше начато лечение, тем благоприятнее исход [41, 47].

На догоспитальном этапе в первую очередь необходимо предпринять меры для остановки наружного кровотечения, для чего могут использоваться различные методы, начиная от прижатия и заканчивая применением турникетов и специальных противошоковых костюмов. Больные с тяжелой сочетанной травмой должны быть максимально быстро госпитализированы в специализированный центр, что укладывается в концепцию «золотого часа» [48].

При поступлении больного в стационар должны быть предприняты меры по максимально быстрой остановке кровотечения путем оперативного вмешательства и устранения повреждений внутренних органов, что отражено в концепции damage control [49–51].

Коррекция дефицита объема циркулирующей крови

Для устранения дефицита объема циркулирующей крови препаратом первой линии является сбалансированные кристаллоидные растворы или 0,9%-й раствор хлорида натрия, однако избыточного введения последнего следует избегать, поскольку это может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу и стать причиной развития дилуционной коагулопатии и гемодинамических нарушений [52–54]. Применение гипоосмолярных растворов (раствор Рингера-лактата) у больных с черепно-мозговой травмой противопоказано, поскольку их введение может стать причиной прогрессирования внутричерепной гипертензии [55, 56]. Использование коллоидных растворов должно быть ограничено вследствие их негативного влияния на гемостаз и функцию почек [41].

Как на догоспитальном этапе, так и на этапе оказания помощи пострадавшему в специализированном стационаре, с целью профилактики прогрессирования кровотечения применяется стратегия пермиссивной гипотензии и рестриктивной инфузионной терапии вплоть до полной остановки кровотечения и стабилизации состояния больного [57]. В ряде работ было установлено, что агрессивная инфузионная терапия, начатая уже на догоспитальном этапе, оказывает негативное влияние на исход тяжелой травмы [58–68]. Показано, что введение больших объемов жидкости увеличивало частоту развития компартмент-синдрома [67], лапаротомий в рамках реализации концепции damage control [65], коагулопатии [64, 68], полиорганной недостаточности [66], нозокомальных инфекций [66], частоты и объемов гемотрансфузий [68], а также увеличивало продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии и в стационаре [61, 66].

У взрослых больных с тяжелой травмой без поражения головного мозга целевое систолическое артериальное давление должно находиться в диапазоне 80–90 мм рт. ст. (среднее артериальное давление 50–60 мм рт. ст.) до остановки кровотечения. При тяже-

Таблица 1. Оценка тяжести кровопотери [39]
Table 1. Assessment of the severity of blood loss [39]

Характеристики Characteristics	I степень Class I	II степень Class II	III степень Class III	IV степень Class IV
Объем кровопотери Blood loss, %	< 15 <15	15–30	30–40	> 40
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	<750 < 750	750–1500	1500–2000	> 2000
Частота сердечных сокращений, ударов/минуту Heart rate, bpm	<100	100–120	120–140	>140
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	Норма Normal	Норма Normal	Снижено Decreased	Очень низкое Very decreased
Пульсовое артериальное давление, мм рт. ст. Pulse pressure, mm Hg	Норма или повышено Normal or increased	Снижено Decreased	Снижено Decreased	Снижено Decreased
Частота дыхания, в минуту Respiratory rate, per min	14–20	20–30	30–40	>35
Диурез, мл/час Urine output, mL/h	>30	20–30	5–15	0–10
Центральная нервная система Central nervous system	Легкое возбуждение Slightly anxious	Умеренное возбуждение Mildly anxious	Возбуждение, угнетение сознания Anxious, confused	Угнетение сознания, летаргия Confused, lethargic
Стартовая волемическая нагрузка Initial fluid load	Кристаллоиды Crystalloid	Кристаллоиды Crystalloid	Кристаллоиды и кровь Crystalloid and blood	Кристаллоиды и кровь Crystalloid and blood

Таблица 2. Оценка тяжести кровопотери у детей [40]
Table 2. Assessment of the severity of blood loss in children [40]

Степень тяжести кровопотери Severity of blood loss	Легкая степень тяжести (менее 30 % ОЦК) Mild blood volume loss (<30 % of blood volume)	Средняя степень тяжести (30–45 % ОЦК) Moderate blood volume loss (30–45 % of blood volume)	Тяжелая степень тяжести (более 45 % ОЦК) Severe blood volume loss (>45 % of blood volume)
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Увеличение ЧСС*, слабый, нитевидный пульс на периферических артериях, нормальное САД и пульсовое АД Increased heart rate; weak, threadlike peripheral pulse; normal systolic blood pressure; normal pulse pressure	Значительное увеличение ЧСС, слабый, нитевидный пульс на магистральных артериях, отсутствие пульса на периферических артериях, уменьшение пульсового АД Markedly increased heart rate; weak, threadlike central pulse; absent peripheral pulse; low normal systolic blood pressure; narrowed pulse pressure	Тахикардия с переходом в брадикардию, слабый, нитевидный пульс на магистральных артериях, отсутствие пульса на периферических артериях, уменьшение САД и пульсового АД (ДАД не определяется!) Tachycardia followed by bradycardia; very weak or absent central pulses; absent peripheral pulses; hypotension; narrowed pulse pressure (or undetectable diastolic blood pressure!)
Центральная нервная система Central nervous system	Беспокойство, возбуждение, дезориентация Anxious; irritable, confused	Летаргия, отсроченный ответ на боль Lethargic; dulled response to pain	Кома Comatose
Кожа Skin	Холодная, мраморность, увеличение времени наполнения капилляров Cool, mottled; prolonged capillary refill	Цианоз, значительное увеличение времени наполнения капилляров Cyanotic, markedly prolonged capillary refill	Бледная, холодная Pale, cold
Диурез Urine output	Низкий или очень низкий Low or very low	Олигурия Oliguria	Анурия Anuria

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Note. ЧСС — heart rate, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure.

Таблица 3. Гемодинамические эффекты норадреналина**Table 3.** Circulation effects of norepinephrine

Показатель гемодинамики <i>Hemodynamic parameter</i>	Эффекты <i>Effects</i>
ЧСС <i>Heart rate</i>	Зависимая величина: остается без изменений или уменьшается при увеличении АД; возрастает, если АД остается сниженным <i>Dependent value: remains unchanged or decreases as arterial pressure increases; Increases if arterial pressure remains reduced</i>
Сократимость миокарда <i>Contractility</i>	Незначительно возрастает <i>Slightly increases</i>
Сердечный выброс <i>Cardiac output</i>	Увеличивается или уменьшается, в зависимости от ОПСС <i>Increases or decreases, depending on systemic vascular resistance</i>
Артериальное давление <i>Arterial pressure</i>	Возрастает <i>Increases</i>
Периферическое сосудистое сопротивление <i>Systemic vascular resistance</i>	Заметно увеличивается <i>Considerably increases</i>
Легочное сосудистое сопротивление <i>Pulmonary vascular resistance</i>	Возрастает <i>Increases</i>

лой черепно-мозговой травме среднее артериальное давление должно быть выше 80 мм рт. ст. [41]. В педиатрической практике в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по целевым показателям систолического артериального давления у детей с тяжелыми травматическими повреждениями и массивной кровопотерей, однако доказано, что как артериальная гипотензия, так и гипертензия ассоциируются с неблагоприятными исходами тяжелой черепно-мозговой травмы у детей [69, 70]. При лечении массивной кровопотери у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой следует поддерживать такие показатели системного артериального давления, при которых обеспечивается оптимальное церебральное перфузионное давление.

При наличии жизнеугрожающей артериальной гипотензии оправдано назначение вазопрессоров, препаратом выбора является норадреналин, который обладает вазоконстрикторным эффектом и существенно повышает периферическое сосудистое сопротивление [41, 71]. Терапевтические эффекты норадреналина представлены в таблице 3 [72]. Следует использовать только минимально необходимые дозы препарата, чтобы не вызвать чрезмерного вазоспазма и прогрессии недостаточности кровообращения [73]. Применение инотропных препаратов оправдано лишь при наличии дисфункции миокарда, которая может возникнуть при ушибе сердца, наличии выпота в полости перикарда или быть проявлением тяжелой внутричерепной гипертензии [41, 74].

Применение норадреналина или фенилэфрина оправдано у больных со спинальной травмой, особенно при поражении средней и нижней трети грудного отдела позвоночника и спинного мозга [75].

Y. R. Lin и соавт. [76] показали, что раннее применение адреналина у детей с тяжелой травмой позволило обеспечить более длительное выживание больных

в постреанимационном периоде. Однако авторы отметили, что применение адреналина в ранние сроки после травмы сопровождалось как положительными эффектами, в частности увеличением сердечного выброса, так и негативными эффектами в виде снижения диуреза, метаболического ацидоза, увеличения риска летального исхода.

Коррекция гипоксемии и нарушений газообмена

При наличии тяжелой травмы и массивной кровопотери показан максимально ранний перевод больного на искусственную вентиляцию легких с целью устранения гипоксемии, при этом следует избегать как гиповентиляции, так и гипервентиляции, которые могут усугубить уже имеющиеся гемодинамические нарушения. Кратковременная гипервентиляция показана лишь при наличии признаков дислокационного синдрома [41]. Кроме этого, алкалоз может стать причиной гипокальциемии и снижения сердечного выброса: увеличение рН на 0,1 единицы приводит к снижению концентрации кальция примерно на 0,05 ммоль/л [77].

Коррекция анемии и коагулопатии

Низкие начальные показатели концентрации гемоглобина крови являются индикатором кровотечения тяжелой степени. Показатели концентрации гемоглобина в пределах референсных значений могут стать причиной ложной интерпретации состояния больного и замаскировать кровотечение, поэтому целесообразно повторное исследование концентрации гемоглобина крови с целью исключения продолжающегося кровотечения. Целевая концентрация гемоглобина у больных с острой кровопотерей в структуре сочетанной травмы составляет 70–90 г/л, поэтому должны быть предприняты все усилия для достижения указанных показателей.

Оптимальное соотношение объема свежезамороженной плазмы к объему эритроцитов при проведении трансфузии компонентов крови у взрослых больных с тяжелой травмой составляет 1:2. При жизнеугрожающем геморрагическом шоке соотношение объема эритроцитов к объему плазмы и тромбоцитов должно быть равно 2:1:1 или 1:1:1, при отсутствии риска для жизни соотношение компонентов крови должно составлять 1:1:1 [78]. Однако в обзоре G. Maw и C. Furryk [79], в который было включено 35 публикаций, показано, что в настоящее время отсутствуют доказательства того, что соотношение компонентов крови 1:1:1 способствует значительному улучшению исходов кровопотери, а повышенные соотношения не влияют на смертность. Авторы [79] полагают, что перспективным является подход, основанный на оценке показателей гемостаза с помощью вискоэластических тестов, раннем введении транексамовой кислоты и концентрата фибриногена.

С этих позиций особого внимания заслуживает исследование, в которое было включено 465 детей с тяжелой механической травмой [80]. Из исследования были исключены больные с термической травмой, умершие при поступлении и имевшие не совместимую с жизнью травму. В зависимости от соотношения объема плазмы к объему эритроцитов дети были разделены на три группы. В первую группу были включены больные с низким соотношением объема плазмы к объему форменных элементов (менее 1:2), во вторую — со средним (более 1:2, но менее 1:1) и в третью — с высоким соотношением (более 1:1). Установлено, что высокое соотношение объема плазмы по отношению к объему форменных элементов сопровождалось улучшением показателей выживаемости, при этом объем трансфузии тромбоцитов не оказывал никакого влияния на исход [80]. Имеющиеся в настоящее время отечественные нормативные документы, регламентирующие проведение трансфузий компонентов крови, уже значительно устарели и не содержат современных рекомендаций по оптимизации соотношения глобулярного и плазменного компонентов донорской крови [81, 82].

Показанием к назначению свежезамороженной плазмы является удлинение протромбинового времени или активированного частичного тромбинового времени более чем в 1,5 раза более нормы. Однако введение чрезмерно больших объемов этого компонента крови чревато объемной перегрузкой и развитием острого трансфузионного повреждения легких, связанного с трансфузией, который в англоязычной литературе известен как TRALI — transfusion acute lung injury [83].

Назначение факторов свертывания крови оправдано лишь при наличии доказанного дефицита конкретного фактора. Концентрат фибриногена назначается, когда его концентрация в плазме крови снижается до 1,5 г/л и ниже. Стартовая доза концентрата фибриногена у взрослых составляет 3–4 г [41]. К сожалению,

в Российской Федерации он отсутствует, поэтому его применение в рутинной практике в настоящее время невозможно и вместо него может быть использован криопреципитат (табл. 4).

Количество тромбоцитов у больных с тяжелой травмой должно быть не ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. У больных с продолжающимся кровотечением или тяжелой черепно-мозговой травмой целевое количество тромбоцитов должно быть не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Трансфузия тромбоцитов проводится в стартовой дозе 4–8 единиц концентрата тромбоцитов или одна доза аферезного концентрата тромбоцитов [41].

Для устранения гипокоагуляции необходимы максимально ранняя профилактика и устранение гипотермии.

У больных с жизнеугрожающим кровотечением оправдано максимально раннее назначение транексамовой кислоты в дозе, соответствующей возрасту (табл. 5). У взрослых она назначается в дозе 1 г в течение 10 минут с последующей инфузией 1 грамма препарата в течение 8 часов [41]. Назначение транексамовой кислоты показано в первые три часа после травмы как на догоспитальном этапе, так и на этапе стационарного лечения. Показания к назначению транексамовой кислоты у детей с тяжелой травмой включают наличие тяжелой артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 80 мм рт. ст. у детей до 5 лет и менее 90 мм рт. ст. у детей старше 5 лет); отсутствие или плохая реакция на волемическую нагрузку в объеме 20–40 мл/кг и продолжающееся выраженное кровотечение [84]. S. M. Goobie и D. Faraoni [85] полагают, что применение транексамовой кислоты в нагрузочной дозе 10–30 мг/кг с последующей продленной инфузией 5–10 мг/кг/час обладает максимальным терапевтическим эффектом и минимальными побочными реакциями. Назначение транексамовой кислоты оправдано и в нейрохирургии при коррекции врожденных аномалий развития черепа. N. M. Kurnik и соавт. [86] установили, что объем интраоперационной кровопотери (25 против 34 мл/кг; $p < 0,0143$) и трансфузий компонентов крови ((264 против 428 мл; $p < 0,0001$) был значительно меньше у детей, получавших транексамовую кислоту. Трансфузии компонентов крови после операции им также не проводилась, в то время как у больных, которым транексамовая кислота не назначалась, трансфузия компонентов крови потребовалась в 45 % случаев. Аналогичные результаты были получены и в исследовании E. J. Kim и соавт. [87], которые, оценивая эффективность транексамовой кислоты на основе показателей ротационной тромбоэластометрии, показали, что инфузия транексамовой кислоты позволяла уменьшить кровопотерю и потребность в переливании компонентов крови во время хирургического лечения краниосиностоза. Кроме этого, было отмечено, что введение транексамовой кислоты предотвращало повышение плазменной концентрации D-димера, не воздействуя на системный гемостаз.

Одним из показаний к назначению транексамовой кислоты являются обширные операции на позвоночнике. D. J. Johnson и соавт. [88] установили, что применение больших доз транексамовой кислоты обладало более выраженным гемостатическим эффектом по сравнению с малыми дозами и способствовало уменьшению объема кровопотери и трансфузий компонентов крови у детей с идиопатическим сколиозом, нуждавшихся в хирургическом лечении. Однако J. McNeil и соавт. [89] при анализе результатов операций на позвоночнике у 604 детей показали: несмотря на то, что антифибринолитические препараты широко использовались в данной области хирургии, их назначение не оказывало положительного влияния на частоту и объем трансфузий аллогенных компонентов крови как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В то же время в метаанализе K. Siotou и соавт. [90] было отмечено, что применение антифибринолитических препаратов в черепно-лицевой и ортопедической хирургии представляется перспективным методом терапии нарушений гемостаза. Авторы [90] показали, что применение антифибринолитиков приводило к статистически значимому уменьшению кровопотери и трансфузий компонентов крови при черепно-лицевых операциях у взрослых и детей и к значительно меньшей кровопотере во время ортопедических хирургических вмешательств. На основании полученных результатов они сделали вывод, что антифибринолитики могут значительно уменьшить кровопотерю при краниофациальных хирургических вмешательствах, включая краниосиностоз у детей и ринопластику у взрослых. Применение указанных препаратов способствовало уменьшению частоты трансфузий компонентов крови при краниофациальных операциях у детей, однако безопасность применения этих лекарственных средств по-прежнему вызывает сомнения из-за относительной скудности информации о неблагоприятных эффектах, что сопоставимо и с заключениями ранее проведенных исследований [90, 91].

Таблица 4. Лекарственные препараты для коррекции гипокоагуляции
Table 4. Drugs for correction of hypocoagulation

Препарат Drug	Доза Dose
Криопреципитат Cryoprecipitate	5–10 мл/кг
Концентрат протромбинового комплекса Prothrombin complex concentrate	25–50 ME/кг
Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII Recombinant activated factor VII	90 мкг/кг
Транексамовая кислота Tranexamic acid	Насыщающая доза — 15 мг/кг, поддерживающая доза — 2 мг/кг/час в течение 8 ч, если кровотечение остановлено

Особого внимания заслуживает работа D. K. Nishijima и соавт. [92], в которой оценивалось влияние транексамовой кислоты на функциональный исход у 13432 больных с тяжелой травмой, из которых 6679 получали плацебо и 6753 — транексамовую кислоту. Авторами [91] установлено, что применение транексамовой кислоты оказывало существенное позитивное влияние на исход у взрослых больных с тяжелой сочетанной травмой. По данным многоцентрового рандомизированного исследования CRASH-3 [93], в которое было включено 12737 больных с черепно-мозговой травмой из 175 госпиталей 29 стран, ранее, в течение первых трех часов после получения травмы, назначение транексамовой кислоты эффективно, безопасно и позволяло уменьшить смертность. Делается вывод, что лечение транексамовой кислотой должно быть начато в максимально ранние сроки после получения травмы.

Применение антифибринолитиков в педиатрической кардиохирургии в настоящее время спорно в связи с отсутствием достоверной информации о побочных эффектах, осложнениях и дозах препаратов в зависимости от возраста ребенка [94, 95]. Аминокапроновая кислота вводится в нагрузочной дозе 75 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 75 мг/кг/час. Помимо этого, она еще добавляется в контур аппарата искусственного кровообращения (АИК) в дозе 75 мг/кг. У новорожденных доза насыщения аминокапроновой кислоты составляет 40 мг/кг, а скорость инфузии — 30 мг/кг/час. В контур АИК она добавляется из расчета 100 мг/л. Транексамовая кислота назначается в насыщающей дозе 100 мг/кг с последующей постоянной инфузией 10 мг/кг в течение всей операции. В контур АИК она добавляется в дозе 100 мг/кг [96].

С целью коррекции гипокальциемии показано назначение кальция хлорида, однако осмолярность этого раствора крайне высока (3000 мОсм/л), поэтому вводить его можно только в магистральные венозные сосуды [97]. У детей старшего возраста целевая концентрация ионизированного кальция составляет 1,12–1,23 ммоль/л. Терапевтические дозы препаратов для коррекции гипокоагуляции представлены в таблице 4 [98].

После устранения острой массивной кровопотери показано применение терапевтических средств, направленных на устранение тромбозов и профилактику тромбообразования [41].

При отсутствии эффекта от проводимых терапевтических мероприятий, прогрессировании коагулопатии и наличии дефицита факторов свертывания целесообразно назначение концентратов протромбинового комплекса [41].

При развитии острой массивной кровопотери во время операции целесообразно применение протокола массивной гемотрансфузии, который должен быть создан в каждой медицинской организации, исходя из ее лечебно-диагностических возможностей и наличия банка крови. Вариант протокола массивной гемотрансфузии представлен на рисунке 2 [99, 100]. Кроме

Острая массивная кровопотеря с признаками шока и/или коагулопатии Massive blood loss with the signs of shock and/or coagulopathy

Обеспечить доставку в отделение переливания крови образца крови больного Ensure delivery of cross-match specimen to blood bank

0–10 кг / 0–10 kg

1 доза ЭСК взрослого человека O(I) Rh(–)
или группы крови больного 15 мл/кг
1 unit of adult RBC O (I) Rh (–) or patient's
blood group 15 ml/kg

11–20 кг / 11–20 kg

1 доза ЭСК взрослого человека O(I)
Rh(–) или группы крови больного 150 мл
1 unit of adult RBC O(I) Rh(–) or patient's
blood group 150 mL

21–45 кг / 21–45 kg

1 доза ЭСК взрослого человека O(I) Rh(–)
или 1 доза или группы крови больного
1 unit of adult RBC O(I) Rh(–) or patient's
blood group

Активация протокола массивной гемотрансфузии Activation of the massive blood transfusion protocol

ШАГ 1 / STEP 1

1 доза ЭСК, 1 доза СЗП, 1 доза крио,
1 доза КТ
1 unit of RBC, 1 unit of FFP, 1 unit of
cryo, 1 unit of PC

Назначить в дозе 10 мл/кг
1. ЭСК+ СЗП 2. ЭСК + КТ
3. 10% CaCl₂ 0,15 мл/кг
Transfuse 10ml/kg of each in the
following order
1. RBC, FFP
2. RBC, Plt
3. 0.15 ml/kg 10% CaCl₂

Можно повторить 1–3 раза
Контроль концентрации К⁺
в сыворотке крови
Repeat 1–3 above
Serum K⁺ control

ШАГ 1 / STEP 1

1 доза цельной крови или 1 доза ЭСК,
1 доза СЗП, 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг
1 unit of whole blood or 1 unit of RBC, 1
unit of FFP, 0.1 ml/kg 10% CaCl₂

ШАГ 2 / STEP 2

1 доза ЭСК, 1 доза СЗП, 1 доза крио
+ 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг
1 unit of RBC, 1 unit of FFP, 1 unit of cryo +
0.1 ml/kg CaCl₂

ШАГ 3 / STEP 3

1 доза ЭСК, 1 доза СЗП, 150 мл КТ
+ 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг
1 unit of RBC, 1 unit of FFP, 150 ml of PC +
0.1 ml/kg 10% CaCl₂

ШАГ 1 / STEP 1

2 дозы цельной крови или 2 дозы ЭСК
+ 2 дозы СЗП, 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг /
2 units of whole blood or 2 units of RBC
and 2 units of FFP, 0.1 ml/kg 10% CaCl₂

ШАГ 2 / STEP 2

2 дозы ЭСК, 1 доза СЗП, 2 дозы крио
+ 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг
2 units of RBC, 1 unit of FFP, 2 units of cryo
+ 0.1 ml/kg 10% CaCl₂

ШАГ 3 / STEP 3

2 дозы ЭСК, 2 дозы СЗП, 1 доза КТ
+ 10% CaCl₂ 0,1 мл/кг
2 units of RBC, 2 units of FFP, 1 PC unit + 0.1
ml/kg 10% CaCl₂

Исследование газового
состава и КОС крови,
концентраций фибриногена,
К⁺, Ca²⁺
ABG, fibrinogen, K⁺, Ca²⁺

Транексамовая кислота,
доза насыщения 15 мл/кг,
постоянная инфузия:
2 мл/кг/ч
TXA, loading 15 ml/kg,
Infusion 2 mg/kg/hr

Исследование газового
состава и КОС крови,
концентраций фибриногена,
К⁺, Ca²⁺
ABG, fibrinogen, K⁺, Ca²⁺

Чередование 2 и 3 шагов, контроль концентрации К⁺ в сыворотке крови Alternation of steps 2 & 3, Serum K⁺ concentration control

Рисунок 2. Протокол гемотрансфузии при массивной кровопотере у детей [97, 98]

Примечания. ЭСК — эритроцитосодержащие компоненты крови, крио — свежемороженая плазма, КТ — концентрат тромбоцитов

Figure 2. Blood transfusion protocol for massive blood loss in children [97, 98]

Notes. RBC — RBC-containing blood components, Cryo — cryoprecipitate, FFP — Fresh frozen plasma, PC — platelet concentrate

трансфузий аллогенных компонентов крови необходимо обязательно использовать методы предварительной заготовки и переливания аутологичных эритроцитов больного, применение которых в клинической практике впервые предложил наш соотечественник В. В. Сутугин. В 1865 г. в Военно-медицинской академии им была защищена диссертация на степень доктора медицины, в которой он впервые в мире предложил консервировать кровь для ее последующего применения, а также высказал идею о возможности возвращения (реинфузии) излившейся крови в сосудистое русло больному. Таким образом, он является основоположником двух методов трансфузиологии, спасших впоследствии тысячи, если не миллионы, жизней больных и раненых людей, однако его имя в настоящее время практически забыто [101].

Литература

1. G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. World Health Organization (ed.): Injuries and violence: the facts 2014, Publication edn. On line: World Health Organization; 2014: https://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/.
3. Brohi K., Singh J., Heron M., Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54(6): 1127–30.
4. Frith D., Goslings J.C., Gaarder C. et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 1919–25. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x.
5. Khan S., Davenport R., Raza I. et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015; 41(2): 239–47. DOI: 10.1007/s00134-014-3584-1.
6. MacLeod J.B., Lynn M., McKenney M.G., Cohn S.M. et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003; 55(1): 39–44.
7. Maegele M., Lefering R., Yucel N. et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38(3): 298–304.
8. Maegele M., Schöchl H., Cohen M.J. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014; 41(Suppl 1): 21–5. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000088.
9. Schöchl H., Frietsch T., Pavelka M., Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009; 67(1): 125–31. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818b2483.
10. Schöchl H., Nienaber U., Maegele M. et al. Transfusion in trauma: thrombelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011; 15(2): R83. DOI: 10.1186/cc10078.
11. Cap A., Hunt B.J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015; 70(Suppl 1): 96–101 e132–104. DOI: 10.1111/anae.12914.
12. Moore E.E., Knudson M.M., Jurkovich G.J. et al. Emergency traumatologist or trauma and acute care surgeon: decision time. *J Am Coll Surg*. 2009; 209(3): 394–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.06.003.
13. Кешишян Р.А., Амчеславский В.Г., Саруханян О.О., Янюшкина О.Г. Пятилетний мониторинг детского травматизма со смертельным исходом в городе Москве. Неотложная медицинская помощь. 2012; 2: 34–41.

Одним из перспективных направлений для исследований является оценка эффективности синтетических аналогов вазопрессина с целью коррекции нарушений гемостаза, однако доказательства целесообразности его использования как у детей, так и взрослых отсутствуют, хотя имеется ряд работ, в которых показаны положительные эффекты применения вазопрессина [102, 103].

Таким образом, несмотря на наличие значительного количества публикаций, большинство представленных результатов являются дискуссионными, а порой даже носят противоречивый характер, что требует проведения дальнейших многоцентровых исследований в зависимости от основного заболевания, ставшего причиной развития массивной кровопотери, и лечебно-диагностических возможностей стационара, где находится ребенок.

References

1. G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. World Health Organization (ed.): Injuries and violence: the facts 2014, Publication edn. On line: World Health Organization; 2014: https://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/.
3. Brohi K., Singh J., Heron M., Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54(6): 1127–30.
4. Frith D., Goslings J.C., Gaarder C. et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 1919–25. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x.
5. Khan S., Davenport R., Raza I. et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015; 41(2): 239–47. DOI: 10.1007/s00134-014-3584-1.
6. MacLeod J.B., Lynn M., McKenney M.G., Cohn S.M. et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003; 55(1): 39–44.
7. Maegele M., Lefering R., Yucel N. et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38(3): 298–304.
8. Maegele M., Schöchl H., Cohen M.J. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014; 41(Suppl 1): 21–5. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000088.
9. Schöchl H., Frietsch T., Pavelka M., Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009; 67(1): 125–31. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818b2483.
10. Schöchl H., Nienaber U., Maegele M. et al. Transfusion in trauma: thrombelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011; 15(2): R83. DOI: 10.1186/cc10078.
11. Cap A., Hunt B.J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015; 70(Suppl 1): 96–101 e132–104. DOI: 10.1111/anae.12914.
12. Moore E.E., Knudson M.M., Jurkovich G.J. et al. Emergency traumatologist or trauma and acute care surgeon: decision time. *J Am Coll Surg*. 2009; 209(3): 394–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.06.003.
13. Keshishian R.A., Amcheslavsky V.G., Saruhanian O.O., Yanyushkina O.G. A five-year monitoring of children's traumatism with fatal outcome in the city of Moscow. *Neotlozhnaya medicinskaya pomoshh'*. 2012; 2: 34–41 (In Russian).

14. Cothren C.C., Moore E.E., Hedegaard H.B., Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg.* 2007; 31(7): 1507–11.
15. Worasak Keeyapaj. Bleeding and Coagulation Catastrophes in the Operating Room. <https://emedicine.medscape.com/article/2500074-overview#a2>.
16. Кровообращение и анестезия. Под ред. К.М. Лебединского. 2-е изд-е. СПб.: Человек, 2015. 1076 с.
17. Massive blood loss in children. NHS: East of England Regional Transfusion Committee.
18. Олман К. Неотложные состояния в анестезиологии. М.: Бином-Пресс, 2013. 367 с.
19. Rosenfeld E., Lau P., Zhang W. et al. Defining massive transfusion in civilian pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(5): 975–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.029.
20. Rosenfeld E.H., Lau P., Cunningham M.E. et al. Defining massive transfusion in civilian pediatric trauma with traumatic brain injury. *J Surg Res.* 2019; 236:44–50. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.053.
21. Bercovitz R.S., Shewmake A.C., Newman D.K. et al. Validation of a definition of excessive postoperative bleeding in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155(5): e2 2112–24. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.038.
22. Maroney S.A., Peterson J.A., Zwifelhofer W. et al. Plasma proteolytic cascade activation during neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost.* 2018; 118(9): 1545–55. DOI: 10.1055/s-0038-1667198.
23. Mogensen S., Lubenow N., Nilsson P. et al. An evaluation of the mixed pediatric unit for blood loss replacement in pediatric craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27(7): 711–7. DOI: 10.1111/pan.13140.
24. Thottathil P., Sesok-Pizzini D., Taylor J.A. et al. Whole blood in pediatric craniofacial reconstruction surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(5): 1175–8. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003594.
25. Грегори Д.А. Анестезия в педиатрии. М.: Медицина, 2003. 1181 с.
26. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
27. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник для вузов. СПб.: Питер, 2019.
28. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г. и др. Коррекция гемостаза препаратами крови при хирургическом лечении врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60(5): 42–6.
29. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII — эптаког альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014; 1(57): 9–14.
30. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.1210231.
31. Klauwer D., Neuhäuser C., Thul J., Zimmermann R. Pädiatrische Intensivmedizin — Kinderkardiologische Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, 2013. 410 с.
32. Ghasemi A., Horri M., Salahshour Y. Coagulation abnormalities in pediatric patients with congenital heart disease: a literature review. *Int J Pediatr.* 2014; 2(5): 141–3. DOI: 10.22038/IJP.2014.2458.
33. Zabala L.M., Guzzetta N.A. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(10): 981–9. DOI: 10.1111/pan.12705.
34. Cannon J.W. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378: 370–9. DOI: 10.1056/NEJMr1705649.
35. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (suppl 3): iii31–43.
14. Cothren C.C., Moore E.E., Hedegaard H.B., Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg.* 2007; 31(7): 1507–11.
15. Worasak Keeyapaj. Bleeding and Coagulation Catastrophes in the Operating Room. <https://emedicine.medscape.com/article/2500074-overview#a2>.
16. Circulation and anesthesia. Ed by Lebedinskiy K.M. 2-e izd-e. St. Petersburg, 2015. 1076 p. (In Russian).
17. Massive blood loss in children. NHS: East of England Regional Transfusion Committee.
18. Olman K. Urgent conditions in anesthesiology. Moscow: 2013. 367 p. (In Russian).
19. Rosenfeld E., Lau P., Zhang W. et al. Defining massive transfusion in civilian pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(5): 975–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.029.
20. Rosenfeld E.H., Lau P., Cunningham M.E. et al. Defining massive transfusion in civilian pediatric trauma with traumatic brain injury. *J Surg Res.* 2019; 236:44–50. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.053.
21. Bercovitz R.S., Shewmake A.C., Newman D.K. et al. Validation of a definition of excessive postoperative bleeding in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155(5): e2 2112–24. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.038.
22. Maroney S.A., Peterson J.A., Zwifelhofer W. et al. Plasma proteolytic cascade activation during neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost.* 2018; 118(9): 1545–55. DOI: 10.1055/s-0038-1667198.
23. Mogensen S., Lubenow N., Nilsson P. et al. An evaluation of the mixed pediatric unit for blood loss replacement in pediatric craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27(7): 711–7. DOI: 10.1111/pan.13140.
24. Thottathil P., Sesok-Pizzini D., Taylor J.A. et al. Whole blood in pediatric craniofacial reconstruction surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(5): 1175–8. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003594.
25. Gregory D.A. Anesthesia in pediatrics. Moscow, 2003 (In Russian).
26. Shabalov N.P. Neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russian).
27. Shabalov N.P. Children's diseases St. Petersburg, 2019 (In Russian).
28. Rybka M.M., Samsonova N.N., Klimovich L.G. et al. Correction of hemostasis with blood products in the surgical treatment of congenital heart disease in infants and young children. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60(5): 42–6 (In Russian).
29. Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V. et al. Effectiveness and safety of COAGIL-VII — eptacog alfa (activated) in surgical correction of congenital heart diseases in newborns and infants. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2014; 1(57): 9–14 (In Russian).
30. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.1210231.
31. Klauwer D., Neuhäuser C., Thul J., Zimmermann R. Pädiatrische Intensivmedizin — Kinderkardiologische Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, 2013. 410 с.
32. Ghasemi A., Horri M., Salahshour Y. Coagulation abnormalities in pediatric patients with congenital heart disease: a literature review. *Int J Pediatr.* 2014; 2(5): 141–3. DOI: 10.22038/IJP.2014.2458.
33. Zabala L.M., Guzzetta N.A. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(10): 981–9. DOI: 10.1111/pan.12705.
34. Cannon J.W. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378: 370–9. DOI: 10.1056/NEJMr1705649.
35. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (suppl 3): iii31–43.

36. Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg.* 2012; 99 Suppl 1: 40–50. DOI: 10.1002/bjs.7770.
37. Tanaka K.A., Bader S.O., Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; (1): 72–80. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000025.
38. Diab Y.A., Wong E.C., Luban N.L. Massive transfusion in children and neonates. *Br J Haematol.* 2013; 161(1): 15–26. DOI: 10.1111/bjh.12247.
39. American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS® Student Manual 9th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012.
40. American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS® Student Manual 10th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018.
41. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019; 23(1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
42. Mutschler A., Nienaber U., Brockamp T. et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation.* 2013; 84: 309–313.
43. Davis A., Wales P.W., Malik T. et al. The BIG score and prediction of mortality in pediatric blunt trauma. *J Pediatr.* 2015; 167(3): 593–8.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.041.
44. El-Gamasy M.A., Elezz A.A., Basuni A.S., Elrazek M.E. Pediatric trauma BIG score: Predicting mortality in polytraumatized pediatric patients. *Indian J Crit Care.* 2016; 20(11): 640–6.
45. Grandjean-Blanchet C., Emeriaud G., Beaudin M., Gravel J. Retrospective evaluation of the BIG score to predict mortality in pediatric blunt trauma. *CJEM.* 2018;20(4):592-599. DOI: 10.1017/cem.2017.379.
46. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В. Объективизация оценки тяжести травмы. учебное пособие для врачей. СПб.: изд-во СПбГПМУ, 2019. 24 с.
47. Klein K., Lefering R., Jungbluth P. et al. Is prehospital time important for the treatment of severely injured patients? a matched-triplet analysis of 13,851 patients from the TraumaRegister DGU. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5936345. DOI: 10.1155/2019/5936345.
48. Tribute to R Adams Cowley, M.D., University of Maryland Medical Center, R Adams Cowley Shock Trauma Center [Прочитировано 07.01.2020.] Доступно: <https://www.umms.org/ummc/health-services/shock-trauma/about/history>.
49. Hornez E., Monchal T., Boddaert G. et al. Penetrating pelvic trauma: initial assessment and surgical management in emergency. *J Visc Surg.* 2016; 153(4 Suppl): 79–90. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.04.006.
50. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Shatz D.V. et al. Management of traumatic lung injury: a Western Trauma Association multicenter review. *J Trauma.* 2001; 51(6): 1049–53.
51. de Lesquen H., Avaro J.-P., Gust L. et al. Surgical management for the first 48 h following blunt chest trauma: state of the art (excluding vascular injuries). *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20(3): 399–408. DOI: 10.1093/icvts/ivu397.
52. Vincent J.L. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int.* 2019; 96(1): 52–7. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.047.
53. Song J.W., Shim J.K., Kim N.Y. et al. The effect of 0.9 % saline versus plasma-lyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery; a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2015; 20: 128–34. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.065.
54. Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Мартынов Л.А. Стратегия инфузионно-трансфузионной терапии при операциях с массивной кровопотерей у детей с опухолями торакоабдоминальной локализации. *Рос. вест. дет. хирургии, анестезиол. реаниматол.* 2018; 8(2): 56–64. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-56-64.
36. Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg.* 2012; 99 Suppl 1: 40–50. DOI: 10.1002/bjs.7770.
37. Tanaka K.A., Bader S.O., Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; (1): 72–80. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000025.
38. Diab Y.A., Wong E.C., Luban N.L. Massive transfusion in children and neonates. *Br J Haematol.* 2013; 161(1): 15–26. DOI: 10.1111/bjh.12247.
39. American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS® Student Manual 9th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012.
40. American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS® Student Manual 10th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018.
41. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019; 23(1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
42. Mutschler A., Nienaber U., Brockamp T. et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation.* 2013; 84: 309–313.
43. Davis A., Wales P.W., Malik T. et al. The BIG score and prediction of mortality in pediatric blunt trauma. *J Pediatr.* 2015; 167(3): 593–8.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.041.
44. El-Gamasy M.A., Elezz A.A., Basuni A.S., Elrazek M.E. Pediatric trauma BIG score: Predicting mortality in polytraumatized pediatric patients. *Indian J Crit Care.* 2016; 20(11): 640–6.
45. Grandjean-Blanchet C., Emeriaud G., Beaudin M., Gravel J. Retrospective evaluation of the BIG score to predict mortality in pediatric blunt trauma. *CJEM.* 2018;20(4):592-599. DOI: 10.1017/cem.2017.379.
46. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Baindurashvili A.G., Vissarionov S.V. Objective assessment of injury severity. St. Petersburg: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 2019. 24 p. (In Russian).
47. Klein K., Lefering R., Jungbluth P. et al. Is prehospital time important for the treatment of severely injured patients? a matched-triplet analysis of 13,851 patients from the TraumaRegister DGU. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5936345. DOI: 10.1155/2019/5936345.
48. Tribute to R Adams Cowley, M.D., University of Maryland Medical Center, R Adams Cowley Shock Trauma Center [Прочитировано 07.01.2020.] Доступно: <https://www.umms.org/ummc/health-services/shock-trauma/about/history>.
49. Hornez E., Monchal T., Boddaert G. et al. Penetrating pelvic trauma: initial assessment and surgical management in emergency. *J Visc Surg.* 2016; 153(4 Suppl): 79–90. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.04.006.
50. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Shatz D.V. et al. Management of traumatic lung injury: a Western Trauma Association multicenter review. *J Trauma.* 2001; 51(6): 1049–53.
51. de Lesquen H., Avaro J.-P., Gust L. et al. Surgical management for the first 48 h following blunt chest trauma: state of the art (excluding vascular injuries). *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20(3): 399–408. DOI: 10.1093/icvts/ivu397.
52. Vincent J.L. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int.* 2019; 96(1): 52–7. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.047.
53. Song J.W., Shim J.K., Kim N.Y. et al. The effect of 0.9 % saline versus plasma-lyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery; a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2015; 20: 128–34. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.065.
54. Belousova E.I., Matinjan N.V., Martynov L.A. Strategy of infusion-transfusion therapy in operations with massive blood loss in children with thoracoabdominal localization tumors. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anestezologii i reanimatologii.* 2018; 8(2):56-64. DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-2-56-64 (In Russian).

55. Alvis-Miranda H.R., Castellar-Leones S.M., Moscote-Salazar L.R. Intravenous fluid therapy in traumatic brain injury and decompressive craniectomy. *Bull Emerg Trauma*. 2014; 2(1): 3–14.
56. Rossi S., Picetti E., Zoerle T. et al. Fluid management in acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018. 11; 18(11): 74. DOI: 10.1007/s11910-018-0885-8.
57. Drucker N.A., Wang S.K., Newton C. Pediatric trauma-related coagulopathy: Balanced resuscitation, goal-directed therapy and viscoelastic assays. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 28(1): 61–66. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.01.011.
58. Hussmann B., Lefering R., Waydhas C. et al. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013; 44(5): 611–7. DOI: 10.1016/j.injury.2012.02.004.
59. Brown J.B., Cohen M.J., Minei J.P. et al. Goal-directed resuscitation in the prehospital setting: a propensity-adjusted analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(5): 1207–12. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828c44fd.
60. Champion H.R. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2014; 259(2): e19. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182456b51.
61. Driessen A., Frohlich M., Schafer N. et al. Prehospital volume resuscitation—did evidence defeat the crystalloid dogma? An analysis of the TraumaRegister DGU(R) 2002–2012. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 42. DOI: 10.1186/s13049-016-0233-4.
62. Harada M.Y., Ko A., Barmparas G. et al. 10-Year trend in crystalloid resuscitation: reduced volume and lower mortality. *Int J Surg*. 2017; 38: 78–82. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.12.073.
63. Haut E.R., Kalish B.T., Cotton B.A. et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Ann Surg*. 2011; 253(2): 371–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207c24f.
64. Maegele M., Lefering R., Yucel N. et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38(3): 298–304.
65. Joseph B., Azim A., Zangbar B., et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the evolution of damage control resuscitation: analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82(2): 328–33. DOI: 10.1097/TA.0000000000001273.
66. Kasotakis G., Sideris A., Yang Y. et al. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(5): 1215–212. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182826e13.
67. Madigan M.C., Kemp C.D., Johnson J.C., Cotton B.A. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma*. 2008; 64(2): 280–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181622bb6.
68. Morrison C.A., Carrick M.M., Norman M.A. et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011; 70(3): 652–63. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e77ea.
69. Suttipongkaset P., Chaikittisilpa N., Vavilala M.S. et al. Blood pressure thresholds and mortality in pediatric traumatic brain injury. *Pediatrics*. 2018; 142(2): pii: e20180594. DOI: 10.1542/peds.2018-0594.
70. Johnson M.A., Borgman M.A., Cannon J.W. et al. Severely elevated blood pressure and early mortality in children with traumatic brain injuries: the neglected
55. Alvis-Miranda H.R., Castellar-Leones S.M., Moscote-Salazar L.R. Intravenous fluid therapy in traumatic brain injury and decompressive craniectomy. *Bull Emerg Trauma*. 2014; 2(1): 3–14.
56. Rossi S., Picetti E., Zoerle T. et al. Fluid management in acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018. 11; 18(11): 74. DOI: 10.1007/s11910-018-0885-8.
57. Drucker N.A., Wang S.K., Newton C. Pediatric trauma-related coagulopathy: Balanced resuscitation, goal-directed therapy and viscoelastic assays. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 28(1): 61–66. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.01.011.
58. Hussmann B., Lefering R., Waydhas C. et al. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013; 44(5): 611–7. DOI: 10.1016/j.injury.2012.02.004.
59. Brown J.B., Cohen M.J., Minei J.P. et al. Goal-directed resuscitation in the prehospital setting: a propensity-adjusted analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(5): 1207–12. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828c44fd.
60. Champion H.R. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2014; 259(2): e19. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182456b51.
61. Driessen A., Frohlich M., Schafer N. et al. Prehospital volume resuscitation—did evidence defeat the crystalloid dogma? An analysis of the TraumaRegister DGU(R) 2002–2012. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 42. DOI: 10.1186/s13049-016-0233-4.
62. Harada M.Y., Ko A., Barmparas G. et al. 10-Year trend in crystalloid resuscitation: reduced volume and lower mortality. *Int J Surg*. 2017; 38: 78–82. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.12.073.
63. Haut E.R., Kalish B.T., Cotton B.A. et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Ann Surg*. 2011; 253(2): 371–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207c24f.
64. Maegele M., Lefering R., Yucel N. et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38(3): 298–304.
65. Joseph B., Azim A., Zangbar B., et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the evolution of damage control resuscitation: analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82(2): 328–33. DOI: 10.1097/TA.0000000000001273.
66. Kasotakis G., Sideris A., Yang Y. et al. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(5): 1215–212. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182826e13.
67. Madigan M.C., Kemp C.D., Johnson J.C., Cotton B.A. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma*. 2008; 64(2): 280–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181622bb6.
68. Morrison C.A., Carrick M.M., Norman M.A. et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011; 70(3): 652–63. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e77ea.
69. Suttipongkaset P., Chaikittisilpa N., Vavilala M.S. et al. Blood pressure thresholds and mortality in pediatric traumatic brain injury. *Pediatrics*. 2018; 142(2). pii: e20180594. DOI: 10.1542/peds.2018-0594.
70. Johnson M.A., Borgman M.A., Cannon J.W. et al. Severely elevated blood pressure and early mortality in children with traumatic brain injuries: the neglected

end of the spectrum. *West J Emerg Med.* 2018; 19(3): 452–9. DOI: 10.5811/westjem.2018.2.36404.

71. Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 2018: <http://www.far.org.ru/recomendation>.

72. Практическая кардиоанестезиология. Ред. Ф.А. Хенсли, мл., Д.Е. Мартин, Г.П. Грэвли; пер. с англ. под ред. А.А. Бунятяна. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2017. 1084 с.

73. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20(3): 249–60. DOI: 10.1177/1074248414559838.

74. Krishnamoorthy V., Rowhani-Rahbar A., Gibbons E.F. et al. Early systolic dysfunction following traumatic brain injury: a cohort study. *Crit Care Med.* 2017; 45(6): 1028–36. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002404.

75. Saadeh Y.S., Smith B.W., Joseph J.R. et al. The impact of blood pressure management after spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2017; 43(5): E20. DOI: 10.3171/2017.8.FOCUS17428.

76. Lin Y.R., Wu M.H., Chen T.Y. et al. Time to epinephrine treatment is associated with the risk of mortality in children who achieve sustained ROSC after traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care.* 2019; 23(1): 101. DOI: 10.1186/s13054-019-2391-z.

77. Lier H., Krep H., Schroeder S., Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma.* 2008; 65(4): 951–60. DOI: 10.1097/TA.0b013e318187e15b.

78. Valentine S.L., Bembea M.M., Muszynski J.A., Cholette J.M. Consensus recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(9): 884–98. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001613.

79. Maw G., Furry C. Pediatric Massive Transfusion: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care.* 2018; 34(8): 594–8. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001570.

80. Cunningham M.E., Rosenfeld E.H., Zhu H. et al. A high ratio of plasma: RBC improves survival in massively transfused injured children. *J Surg Res.* 2019; 233: 213–20. DOI: 10.1016/j.jss.2018.08.007. 1.

81. Приказ № 183н от 2 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов» МЗ РФ. <http://www.garant.ru>.

82. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009.

83. Неймарк М.И. TRALI-синдром: диагностика, профилактика, лечение. *Вест. анестезиол. реаниматол.* 2019; 16(2): 44–50. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-44-50.

84. Beno S., Ackery A.D., Callum J., Rizoli S. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not? *Crit Care.* 2014; 18(4): 313. DOI: 10.1186/cc13965.

85. Goobie S.M., Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32(3): 343–52. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000728.

86. Kurnik N.M., Pflibsen L.R., Bristol R.E., Singh D.J. Tranexamic acid reduces blood loss in craniostomosis surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(5): 1325–9. DOI: 10.1097/SCS.00000000000003731.

87. Kim E.J., Kim Y.O., Shim K.W. et al. Effects of tranexamic acid based on its population pharmacokinetics in pediatric patients undergoing distraction osteogenesis for craniostomosis: rotational thromboelastometry (ROTEM™) analysis. *Int J Med Sci.* 2018; 15(8): 788–95. DOI: 10.7150/ijms.25008.

end of the spectrum. *West J Emerg Med.* 2018; 19(3): 452–9. DOI: 10.5811/westjem.2018.2.36404.

71. Protocol of reanimation and intensive therapy of acute massive blood loss. Recommendations of Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. 2018. <http://www.far.org.ru/recommendation>. (In Russian).

72. Practice cardioanaesthesiology. Eds. F.A. Hensli, D.E. Martin, G.P. Grievli. Translation ed. A.A. Bunjatjana et al. Moscow: «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2017. 1084 p. (In Russian).

73. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20(3): 249–60. DOI: 10.1177/1074248414559838.

74. Krishnamoorthy V., Rowhani-Rahbar A., Gibbons E.F. et al. Early systolic dysfunction following traumatic brain injury: a cohort study. *Crit Care Med.* 2017; 45(6): 1028–36. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002404.

75. Saadeh Y.S., Smith B.W., Joseph J.R. et al. The impact of blood pressure management after spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2017; 43(5): E20. DOI: 10.3171/2017.8.FOCUS17428.

76. Lin Y.R., Wu M.H., Chen T.Y. et al. Time to epinephrine treatment is associated with the risk of mortality in children who achieve sustained ROSC after traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care.* 2019; 23(1): 101. DOI: 10.1186/s13054-019-2391-z.

77. Lier H., Krep H., Schroeder S., Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma.* 2008; 65(4): 951–60. DOI: 10.1097/TA.0b013e318187e15b.

78. Valentine S.L., Bembea M.M., Muszynski J.A., Cholette J.M. Consensus recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(9): 884–98. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001613.

79. Maw G., Furry C. Pediatric Massive Transfusion: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care.* 2018; 34(8): 594–8. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001570.

80. Cunningham M.E., Rosenfeld E.H., Zhu H. et al. A high ratio of plasma: RBC improves survival in massively transfused injured children. *J Surg Res.* 2019; 233: 213–20. DOI: 10.1016/j.jss.2018.08.007. 1.

81. Order # 183 n of Ministry of Health of Russian Federation of 2 April, 2013. On approval of rules for the clinical use of blood and (or) its components. <http://www.garant.ru> (In Russian).

82. National standard of the Russian Federation. Donor's blood and its components. *Rukovodstvo po primeneniju komponentov donorskoj krvi.* GOST R 53470-2009 (In Russian).

83. Neymark M.I. TRALI-syndrome: diagnostics, prevention, treatment. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2019; 16(2): 44–50 (In Russian). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-44-50.

84. Beno S., Ackery A.D., Callum J., Rizoli S. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not? *Crit Care.* 2014; 18(4): 313. DOI: 10.1186/cc13965.

85. Goobie S.M., Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32(3): 343–52. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000728.

86. Kurnik N.M., Pflibsen L.R., Bristol R.E., Singh D.J. Tranexamic acid reduces blood loss in craniostomosis surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(5): 1325–9. DOI: 10.1097/SCS.00000000000003731.

87. Kim E.J., Kim Y.O., Shim K.W. et al. Effects of tranexamic acid based on its population pharmacokinetics in pediatric patients undergoing distraction osteogenesis for craniostomosis: rotational thromboelastometry (ROTEM™) analysis. *Int J Med Sci.* 2018; 15(8): 788–95. DOI: 10.7150/ijms.25008.

88. Johnson D.J., Johnson C.C., Goobie S.M. et al. High-dose versus low-dose tranexamic acid to reduce transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery. *J Pediatr Orthop.* 2017; 37(8): e552–e557. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000820.
89. McNeil J., Raphael J., Chow J.H. et al. Antifibrinolytic drugs and allogeneic transfusion in pediatric multi-level spine surgery: a propensity score matched cohort study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003273.
90. Siotou K., Siotos C., Azizi A. et al. The role of antifibrinolytics in reducing blood loss during craniofacial or orthognathic surgical procedures: a meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77(6): 1245–60. DOI: 10.1016/j.joms.2019.01.032.
91. McLeod L.M., French B., Flynn J.M. et al. Antifibrinolytic use and blood transfusions in pediatric scoliosis surgeries performed at us children's hospitals. *J Spinal Disord Tech.* 2015; 28(8): E460–6. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3182a22a54.
92. Nishijima D.K., Kuppermann N., Roberts I. et al. The effect of tranexamic acid on functional outcomes: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2019; 74(1): 79–87. DOI: 10.1016/j.annemerg-med.2018.11.018.70.
93. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; pii: S0140-6736(19)32233-0. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
94. Chauhan S. Comparison of tranexamic acid with aprotinin in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18(1): 27–8. DOI: 10.4103/0971-9784.148317.
95. Muthialu N., Balakrishnan S., Sundar R., Muralidharan S. Efficacy of tranexamic acid as compared to aprotinin in open heart surgery in children. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18(1): 23–6. DOI: 10.4103/0971-9784.148316.
96. Gottlieb E.A., Andropoulos D.B. Current and future trends in coagulation management for congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(6): 1511–5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.075.
97. Александрович Ю.С., Пшениснв К.В. Сердечно-легочная реанимация у детей. Изменения и дополнения 2015 года. СПб.: Тактик-Студио, 2016. 200 с.
98. Blain S., Paterson N. Paediatric massive transfusion. *BJA Education.* 2016; 16(8): 269–75. DOI: 10.1093/bjaed/mkv051.
99. Reeve K., Jones H. Transfusion guidelines in children: I, Anaesthesia and intensive care medicine. 2017. DOI: 10.1016/j.mpaic.2017.07.008.
100. Александрович Ю.С., Пшениснв К.В. Вolemическая поддержка у детей. СПб., 2019. 124 с.
101. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Алешина Е.И. и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. Том 2 (Изд. 2-е, переработанное и дополненное). СПб., 2019.
102. Desborough M.J., Oakland K., Brierley C. et al. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD001884. DOI: 10.1002/14651858.CD001884.pub3.
103. Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Кононова Е.С. и др. Применение терлипессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении. *Вест. анестезиол. реаниматол.* 2018; 15(6): 20–27. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27.
88. Johnson D.J., Johnson C.C., Goobie S.M. et al. High-dose versus low-dose tranexamic acid to reduce transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery. *J Pediatr Orthop.* 2017; 37(8): e552–e557. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000820.
89. McNeil J., Raphael J., Chow J.H. et al. Antifibrinolytic drugs and allogeneic transfusion in pediatric multi-level spine surgery: a propensity score matched cohort study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003273.
90. Siotou K., Siotos C., Azizi A. et al. The role of antifibrinolytics in reducing blood loss during craniofacial or orthognathic surgical procedures: a meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77(6): 1245–60. DOI: 10.1016/j.joms.2019.01.032.
91. McLeod L.M., French B., Flynn J.M. et al. Antifibrinolytic use and blood transfusions in pediatric scoliosis surgeries performed at us children's hospitals. *J Spinal Disord Tech.* 2015; 28(8): E460–6. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3182a22a54.
92. Nishijima D.K., Kuppermann N., Roberts I. et al. The effect of tranexamic acid on functional outcomes: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2019; 74(1): 79–87. DOI: 10.1016/j.annemerg-med.2018.11.018.70.
93. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; pii: S0140-6736(19)32233-0. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
94. Chauhan S. Comparison of tranexamic acid with aprotinin in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18(1): 27–8. DOI: 10.4103/0971-9784.148317.
95. Muthialu N., Balakrishnan S., Sundar R., Muralidharan S. Efficacy of tranexamic acid as compared to aprotinin in open heart surgery in children. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18(1): 23–6. DOI: 10.4103/0971-9784.148316.
96. Gottlieb E.A., Andropoulos D.B. Current and future trends in coagulation management for congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(6): 1511–5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.075.
97. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Cardiovascular resuscitation in children. 2015 changes and additions. St. Petersburg, 2016. 200 p. (In Russian).
98. Blain S., Paterson N. Paediatric massive transfusion. *BJA Education.* 2016; 16(8): 269–75. DOI: 10.1093/bjaed/mkv051.
99. Reeve K., Jones H. Transfusion guidelines in children: I, Anaesthesia and intensive care medicine. 2017. DOI: 10.1016/j.mpaic.2017.07.008.
100. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Volemic support in children. SPb. 2019. 124 p. (In Russian).
101. Ivanov D.O., Avrel'kina E.V., Aleshina E.I. et al. Perinatology Manual. Saint-Petersburg, 2019; 2. 2nd edition (In Russian).
102. Desborough M.J., Oakland K., Brierley C. et al. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD001884. DOI: 10.1002/14651858.CD001884.pub3.
103. Aleksandrovich Yu. S., Rostovtsev A.V., Kononova E.S. et al. Using terlipressin aimed to reduce blood loss in cesarean section. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2018; 15(6): 20–7 (In Russian). DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27.

Информация об авторах

Пшениснoв Константин Виктoрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: Psh_K@mail.ru, тел. 8-911-265-82-00;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1113-5296>

Александрoвич Юрий Станиславoвич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: jalex1963@mail.ru, тел. 591-791-9;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2131-4813>;
eLibrary SPIN: 2225-1630

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 14.12.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Information about the authors

Konstantin V. Pshenishnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
e-mail: Psh_K@mail.ru, tel. 8-911-265-82-00;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1113-5296>

Yuriy S. Aleksandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics,, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
e-mail: jalex1963@mail.ru, тел. 591-791-9;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2131-4813>;
eLibrary SPIN: 2225-1630

* Corresponding author

Received 14 Dec 2019

Accepted 25 Dec 2019

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОПРЕЦИПИТАТА

Галстян Г.М.^{1,*}, Гапонова Т.В.¹, Жибурт Е.Б.², Балашова Е.Н.³, Берковский А.Л.¹, Быстрых О.А.³, Купряшов А.А.⁴, Оловникова Н.И.¹, Ошоров А.В.⁵, Рыбка М.М.⁴, Троицкая В.В.¹, Буланов А.Ю.⁶, Журавель С.В.⁷, Лубнин А.Ю.⁵, Мазурок В.А.⁸, Недомолкин С.В.⁹, Певцов Д.Э.¹⁰, Рогачевский О.В.³, Салимов Э.Л.¹¹, Трахтман П.Е.¹², Чжао А.В.¹³, Шерстнев Ф.С.¹⁴, Савченко В.Г.¹

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

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова», 105203, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», 121552, Москва, Россия

⁵ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», 125047, Москва, Россия

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», 123182, Москва, Россия

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Россия

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

⁹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

¹²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

¹⁴ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», 610027, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Криопреципитат — компонент донорской крови человека, получаемый при оттаивании свежзамороженной плазмы и содержащий факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген.

Цель рекомендаций — предоставить сведения о производстве, составе, методах заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования криопреципитата.

Основные сведения. Криопреципитат получают при размораживании свежзамороженной плазмы при температуре от 1 до 6 °С, что приводит к преципитации криопротеинов, содержащих факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген, ее последующем центрифугировании, ресуспендировании осажженных белков в небольшом объеме плазмы и повторном замораживании. Криопреципитат хранят при температуре не выше –25 °С в течение 36 месяцев. Показания к переливанию криопреципитата: гемофилия А, болезнь Виллебранда, дефицит фактора XIII, врожденная афибриногенемия и гипофибриногенемия, приобретенная гипофибриногенемия. Эти показания могут возникнуть в акушерстве, неонатологии, кардиохирургии, нейрохирургии, гематологии, ортопедии, общей хирургии, при трансплантации печени, диссеминированном внутрисосудистом свертывании.

Ключевые слова: криопреципитат, фибриноген, гипофибриногенемия, гемофилия А, болезнь Виллебранда, фактор свертывания VIII, фактор свертывания XIII, фибронектин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., Балашова Е.Н., Берковский А.Л., Быстрых О.А., Купряшов А.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Рыбка М.М., Троицкая В.В., Буланов А.Ю., Журавель С.В., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Недомолкин С.В., Певцов Д.Э., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Трахтман П.Е., Чжао А.В., Шерстнев Ф.С., Савченко В.Г. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 87–114. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>

CLINICAL GUIDELINES FOR CRYOPRECIPITATE TRANSFUSIONS

Galstyan G. M.^{1,*}, Gaponova T. V.¹, Zhiburt E. B.², Balashova E. N.³, Berkovskiy A. L.¹, Bystrykh O. A.³, Kupryashov A. A.⁴, Olovnikova N. I.¹, Oshorov A. V.⁵, Rybka M. M.⁴, Troitskaya V. V.¹, Bulanov A. Yu.⁶, Zhuravel S. V.⁷, Lubnin A. Yu.⁵, Mazurok V. A.⁸, Nedomolkin S. V.⁹, Pevtsov D. E.¹⁰, Rogachevskiy O. V.³, Salimov E. L.¹¹, Trakhtman P. E.¹², Chzhao A. V.¹³, Sherstnev F. S.¹⁴, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russia

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, 105203, Russia

³V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, 117198, Russia

⁴Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russia

⁵Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, 125047, Russia

⁶Moscow City municipal hospital 52, Moscow, 123182, Russia

⁷N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, 129090, Russia

⁸Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russia

⁹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia

¹⁰I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, 197022, Russia

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russia

¹²Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, 117198, Russia

¹³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, 117997, Russia

¹⁴Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russia

ABSTRACT

Background. Cryoprecipitate is made from fresh-frozen plasma (FFP) and contains fibrinogen, factor VIII, factor XIII, von Willebrand factor, fibronectin and fibrinogen.

Aim. To provide information on the composition and methods of production, storage, transportation and clinical use of cryoprecipitate.

General findings. Cryoprecipitate is manufactured by slowly thawing FFP at 1–6°C. This precipitates out cryoproteins: factor VIII, von Willebrand factor, factor XIII, fibronectin and fibrinogen. After centrifugation, the cryoproteins are resuspended in a reduced volume of plasma. Cryoprecipitate is stored at temperatures not exceeding –25° C for 36 months. Indications for cryoprecipitate transfusion are hemophilia A, von Willebrand disease, factor XIII deficiency, congenital afibrinogenemia and hypofibrinogenemia, acquired hypofibrinogenemia. These indications can occur in obstetrics, neonatology, cardiac surgery, neurosurgery, hematology, orthopaedics, and general surgery during liver transplantation and disseminated intravascular coagulation.

Keywords: cryoprecipitate, fibrinogen, hypofibrinogenemia, hemophilia A, von Willebrand disease, factor VIII, factor XIII, fibronectin

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., Balashova E.N., Berkovskiy A.L., Bystrykh O.A., Kupryashov A.A., Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Rybka M.M., Troitskaya V.V., Bulanov A.Yu., Zhuravel S.V., Lubnin A.Yu., Mazurok V.A., Nedomolkin S.V., Pevtsov D.E., Rogachevskiy O.V., Salimov E.L., Trakhtman P.E., Chzhao A.V., Sherstnev F.S., Savchenko V.G. Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 87–114 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>

Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск публикаций в электронных базах данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE, публикации, вошедших в Кокрановскую библиотеку, с использованием ключевых слов «криопреципитат», «исследования», «рандомизированные», «рекомендации», а также на опыте участников.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

Общая характеристика криопреципитата

Криопреципитат разработан доктором Judith Pool [1], которая в 1965 г. обнаружила, что при медленном оттаивании замороженной плазмы получается «глобулиновый преципитат», содержащий факторы свертывания.

Относительно низкая стоимость полученного продукта и простота получения способствовали его широкому распространению для лечения гемофилии А и болезни Виллебранда.

Ежегодное потребление криопреципитата в Великобритании составляет 2 единицы на 1000 населения, или 126 170 единиц на 63 млн человек; в Канаде — 1,8 единиц на 1000 населения, или 46 000 единиц на 25 млн населения [2]. В России в 1997–2004 гг. количество выпущенных ежегодно единиц криопреципитата колебалось от 263 897 (в 2000 г.) до 297 890 (в 2002 г.) (1,8 единицы на 1000 населения), затем в течение 8 последующих лет количество выпущенных ежегодно единиц криопреципитата сокращалось, достигнув исторического минимума в 2012 г. — 23 663 единицы (0,16 единицы на 1000 населения) [3]. Можно выделить две основные причины снижения выпуска и потребления криопреципитата: в 1991–2009 гг. криопреципитат в России классифицировали как лекарственное средство, для производства которого требовалась соответствующая лицензия; с 2005 г. все больные гемофилией в Российской Федерации обеспечены концентратами факторов свертывания крови [3].

В настоящее время криопреципитат — компонент донорской крови человека, содержащий фракцию криоглобулинов плазмы, получаемый при оттаивании свежемороженой плазмы (СЗП), что приводит к преципитации криопротеинов, содержащих фактор свертывания VIII (FVIII), фактор XIII (FXIII), фактор

Таблица 1. Классификация уровней доказательности и надежности рекомендаций

Table 1. Classification of the levels of the validity and reliability of recommendations

Качество научных доказательств: градация по уровням Validity of scientific evidence: Levels	
Ia	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований Evidence obtained from systematic reviews (meta-analyses) of randomized controlled trials
Ib	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований Evidence obtained from randomized controlled trials
IIa	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization
IIb	Доказательства, полученные из полуконтролируемых исследований с хорошим дизайном (перспективные или ретроспективные когортные исследования «случай-контроль») Evidence obtained from well-designed semi-experimental studies (prospective or retrospective case-control cohort studies)
III	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев) Evidence obtained from well-designed, non-experimental descriptive studies (comparative studies, correlation studies, case descriptions)
IV	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or expert clinical experience
Степени надежности клинических рекомендаций: градация по категориям Reliability of clinical recommendations: Categories	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах Recommendations based on high-quality and reliable scientific evidence
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах Recommendations based on limited or weak scientific evidence
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте Recommendations based mainly on consensus expert opinion or clinical experience

Виллебранда (FW), фибронектин и фибриноген, которые подвергают центрифугированию и ресуспендируют в небольшом объеме плазмы [4–6]. Каждая единица криопреципитата содержит не менее 70 МЕ FVIII и примерно 75–100 ЕД FW. Считается, что криопреципитат содержит большое количество фибриногена, на самом деле в нем остается лишь 32 % от фибриногена, бывшего в СЗП, однако поскольку криопреципитат ресуспендируют в малом объеме плазмы, концентрация фибриногена в нем значительно выше, чем в плазме, варьируя от 3 до 32 г/л [2].

Замораживание и оттаивание плазмы генерирует процесс образования микрочастиц мембран тромбоцитов, которых в криопреципитате в 265 раз больше, чем в плазме [7]. Эти микрочастицы содержат гликопротеины, которые взаимодействуют с фибриногеном, тромбоцитами, фактором Виллебранда и другими белками, усиливая гемостатическое действие криопреципитата [8].

Методы получения

Контейнер с СЗП, полученной методом афереза либо восстановленной из единицы донорской крови, размораживают в течение 10–12 часов при температуре от +2 до +6 °С. После медленного размораживания плазму переводят в один из сдвоенных контейнеров путем прокола штуцером порта первичного контейнера в асептических условиях либо с использованием устройства для стерильного соединения магистралей. Магистраль второго контейнера из системы сдвоенных, предназначенного для криосупернатанта, должна быть перекрыта. Систему сдвоенных контейнеров (один — с плазмой, другой — пустой с перекрытой магистралью, их соединяющей) устанавливают в центрифужный стакан портами вверх, уравнивают, центрифугируют с силой ускорения 3000 *g* при температуре от +2 до +6 °С в течение 10 минут (режим и время центрифугирования могут меняться в соответствии с инструкцией по эксплуатации центрифуги). После центрифугирования систему сдвоенных контейнеров аккуратно вынимают из центрифужного стакана. Для вторичного фракционирования пригодна плазма, в которой после проведения вышеуказанных манипуляций образовался видимый белесоватый хлопьевидный осадок. Контейнер с плазмой устанавливают в полуавтоматический плазмэкстрактор магистралью вверх, открывают зажим и максимально переводят криосупернатант в пустой контейнер. При этом в изначальном контейнере должен остаться хлопьевидный осадок (фракция криоглобулинов), ресуспендированный в определенном объеме криосупернатанта. Конечный объем целевого продукта должен составлять от 30 до 40 мл, допустимо при излишнем удалении криосупернатанта вернуть его часть в контейнер с криопреципитатом для достижения необходимого объема компонента донорской крови. Магистраль

контейнеров с готовыми компонентами донорской крови — криопреципитатом и криосупернатантом — отделяют друг от друга с использованием медицинского запаивателя магистралей, замораживают повторно и хранят при надлежащих условиях.

В ряде стран криопреципитат производят в виде небольших пулов. В Великобритании 334 из 423 случаев лечения криопреципитатом были проведены с помощью пулированного криопреципитата [9]. Однако частота пулирования криопреципитата в разных странах неизвестна. Как правило, 5 единиц криопреципитата пулируют в один контейнер. Средняя доза для взрослого больного состоит обычно из двух пулов (10 единиц) криопреципитата, что позволяет повысить плазменную концентрацию фибриногена на 1 г/л.

Хранение и транспортировка

Стабильность криопреципитата зависит от условий хранения, в том числе от возможной температуры хранения. Хранение криопреципитата осуществляется в медицинском холодильном оборудовании, предназначенном для хранения компонентов донорской крови, при температуре не выше –25 °С в течение 36 месяцев (включая срок годности карантинизированной СЗП, из которой заготовлен криопреципитат). При транспортировке необходимо поддерживать температуру, приближенную к температуре хранения, но не выше –18 °С. Необходимо наличие средств измерения температуры при хранении, а также при транспортировке, если ее время превышает 30 минут. Медицинская организация, получающая криопреципитат, должна удостовериться, что контейнеры оставались замороженными в течение всего времени транспортировки.

Размороженный криопреципитат может храниться при комнатной температуре не более 4 ч [6]. Имеются данные, что хранение размороженного криопреципитата в течение 6 ч при комнатной температуре, а затем еще 18 ч в холодильнике при температуре 1–6 °С, т. е. всего 24 ч [10] и даже 72 ч [11] после размораживания, приводит к значительному уменьшению активности FVIII, но при этом концентрация фибриногена меняется не существенно. Однако при таком длительном хранении возрастает риск бактериальной контаминации [6].

Маркировка

Маркировка должна соответствовать требованиям нормативной документации.

На этикетке должна присутствовать следующая информация:

- 1) наименование организации-производителя;
- 2) уникальный идентификационный номер компонента, состоящий из номера донации и дополнительного кода для конкретного компонента;
- 3) номер донора
- 4) наименование компонента крови;
- 5) группа крови по системе АВ0;

- 6) дата донации;
- 7) дата окончания срока годности;
- 8) наименование антикоагулянта;
- 9) дополнительная информация о компоненте (карантинизация, патогенредукция);
- 10) объем и масса компонента;
- 11) условия хранения и транспортировки.

Обеспечение качества

Криопреципитат получают из карантинизированной или патогенредуцированной СЗП. Одна единица криопреципитата несет в себе такой же риск передачи вирусной инфекции, как и одна единица плазмы [7]. Реципиенту, как правило, переливается множество единиц криопреципитата, что увеличивает риск инфицирования. Обработка метиленовым синим в сочетании с ультрафиолетовым облучением приводит к уменьшению количества фибриногена в криопреципитате на 18–41 % [12–14].

Содержание факторов свертывания крови и объем различных единиц криопреципитата могут варьировать. При анализе 260 проб отечественного криопреципитата объем единиц варьировал от 8 до 90 мл (медиана 24 мл), а содержание фибриногена — от 108 до 711 мг (медиана 276 мг) [15].

Помимо исследований качества плазмы, из которой изготавливается криопреципитат, необходим контроль качества самого криопреципитата (табл. 2) [4].

Таблица 2. Требования к контролю качества криопреципитата

Table 2. Cryoprecipitate quality control requirements

Проверяемый параметр Controlled parameter	Требования качества (спецификация) Quality requirements (specification)	Частота проведения контроля Monitoring frequency	Кем осуществляется контроль Who provides control
Объем Volume	30–40 мл 30–40 mL	Все единицы All units	Отдел, осуществляющий заготовку, переработку, хранение и транспортировку донорской крови и ее компонентов Department of processing, storage and transportation of donated blood and its components
FVIII:C	Не менее 70 МЕ в единице Not less than 70 IU per unit	Каждые 3 месяца: пул из 6 единиц криопреципитата смешанных групп крови в течение 1-го месяца хранения; пул из 6 единиц криопреципитата смешанных групп крови в течение последнего месяца хранения Every 3 months: a pool of 6 mixed blood cryoprecipitate units during the 1st month of storage; a pool of 6 mixed blood cryoprecipitate units during the last month of storage	Лаборатория контроля качества Quality control laboratory
Фибриноген Fibrinogen	Не менее 140 мг в единице Not less than 140 mg per unit	1 % всех единиц, но не менее 4 единиц в месяц 1 % of all units, but not less than 4 units per month	Лаборатория контроля качества Quality control laboratory

Примечание: если криопреципитат используется в качестве фармацевтической субстанции для производства препаратов крови, то контроль качества осуществляется в соответствии с требованиями технологических регламентов производства.

Note: In cases where cryoprecipitate is used as a pharmaceutical substance for the production of blood products, the quality control is carried out in accordance with the requirements of respective technological regulations.

Меры предосторожности

Размораживание компонентов донорской крови производится с использованием специально предназначенных медицинских изделий, обеспечивающих контроль температурного режима, с регистрацией параметров температурного режима по каждой единице компонента донорской крови в медицинской документации. Контейнер с криопреципитатом следует размораживать при +37 °C сразу же после извлечения из условий хранения. Соблюдение условий размораживания обеспечивает растворение преципитата. При низкой температуре пластиковый контейнер может повредиться, поэтому в течение размораживания его следует тщательно осмотреть на предмет протекания. При наличии любого протекания контейнер бракуют. Криопреципитат нельзя замораживать повторно.

Иммуногематология переливания криопреципитата

Для исключения риска гемолиза, обусловленного несовместимостью по системе АВ0, рекомендуется переливать в качестве первой линии идентичный по системе АВ0 криопреципитат. В экстренных случаях по жизненным показаниям допустимо переливание неидентичного по АВ0 криопреципитата, т.е. без учета группы крови по системе АВ0. Риск аллоиммунизации по системе резус при переливании RhD положительного криопреципитата RhD отрицательному

Таблица 3. Принципы выбора криопреципитата в зависимости от группы крови реципиента и донора по системе ABO [16]

Table 3. Principles of cryoprecipitate choice depending on the ABO blood groups of the recipient and donor [16]

Группа крови реципиента по системе ABO Recipient ABO blood group	Групповая принадлежность криопреципитата по системе ABO ABO group of cryoprecipitate		
	1 выбор 1-st choice	2 выбор 2-nd choice	3 выбор 3-rd choice
O	O	A или B A or B	–
A	A	O или B O or B	–
B	B	O или A O or A	–
AB	AB	A или B A or B	O

реципиенту незначителен, поэтому при переливании криопреципитата совместимость донора и реципиента по резус-принадлежности и антигенам эритроцитов C, c, E, e, K не учитывается [6].

По данным Британского профессионального консультативного комитета переливания крови и трансплантации тканей [16], нет сообщений о случаях гемолиза, вызванного трансфузией иногруппного по системе ABO криопреципитата, в связи с чем с целью формирования достаточного запаса СЗП группы крови АВ представляется целесообразным ограничить производство криопреципитата из плазмы АВ-группы. Криопреципитат группы крови по системе ABO второго выбора доступен вследствие достаточного количества доноров.

Переливание криопреципитата

Размороженный криопреципитат должен быть использован немедленно. Если необходимо отложить трансфузию, то криопреципитат может храниться при комнатной температуре не более 4 ч [6]. При переливании криопреципитата биологическая проба может не выполняться в связи с малым объемом компонента.

Неблагоприятные реакции и осложнения после переливания криопреципитата

Частота побочных реакций при переливании криопреципитата составляет 6,57 случая на 10 000 единиц криопреципитата [17]. Наиболее частыми неблагоприятными реакциями и осложнениями при трансфузии криопреципитата являются следующие.

- Негемолитические трансфузионные реакции. Криопреципитат по сравнению с СЗП имеет меньший риск аллергических и фебрильных реакций, хотя возможны и негемолитические трансфузионные реакции (озноб, лихорадка и крапивница) [6].

- Трансфузионно обусловленное острое повреждение легких (transfusion related acute lung injury — TRALI) описано после трансфузий криопреципитата [18], риск TRALI оценен как 1 на 317 000 единиц криопреципитата [19].

- Появление ингибитора FVIII выявляют у 10–17% больных гемофилией после лечения криопреципитатом [4, 20, 21].

- Образование антител к фибриногену возможно при лечении врожденной афибриногенемии и гипофибриногенемии криопреципитатом. Эти антитела не нейтрализуют фибриноген, но укорачивают период полужизни вводимого фибриногена, вследствие чего требуется непрерывное введение препаратов и компонентов, содержащих фибриноген [22].

- Передача вирусов (гепатит, ВИЧ и т.д.) возможна, несмотря на тщательность отбора доноров и проводимые исследования.

- Сепсис как результат непреднамеренной бактериальной контаминации.

- Гемолиз эритроцитов реципиента. Редко гемолиз возникает вследствие высокого титра аллоагглютининов у донора.

- Передача других патогенов, которые не исследуются или еще не известны [4].

Использование криопреципитата в различных клинических ситуациях

Показаниями к переливанию криопреципитата могут быть:

- гемофилия А;
- болезнь Виллебранда;
- дефицит FXIII;
- врожденная гипофибриногенемия/афибриногенемия;
- приобретенная гипофибриногенемия.

Клиническое использование криопреципитата при гемофилии А

В основе лечения больных неосложненной формой гемофилии А лежит специфическая заместительная терапия концентратами FVIII (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А).

Использование криопреципитата возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой [23] (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Количество единиц криопреципитата для лечения больных гемофилией А рассчитывается по формуле [24, 25]:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{ОЦП} \times \Delta \text{FVIII} : \text{С}}{100} \times 0,8,$$

где ОЦП — объем циркулирующей плазмы, мл, $\Delta \text{FVIII} : \text{С}$ — на сколько % надо повысить плазменную активность FVIII:С.

Время полужизни FVIII колеблется от 8 до 12 ч, следовательно, необходимы повторные трансфузии криопреципитата для поддержания терапевтического эффекта (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С). Ответ на введение криопреципитата по FVIII: С может быть вариабельным.

У 10–17% больных гемофилией А после лечения криопреципитатом вырабатывается ингибитор FVIII [20, 21] и может отсутствовать прирост плазменной активности FVIII. Потому необходимо измерять плазменную активность FVIII после лечения. О повышении активности FVIII выше 30–50% свидетельствует укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Рекомендации

- Для лечения больных гемофилией А рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные, плазматические или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А).

- Использование криопреципитата для лечения больных гемофилией А возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации В).

Клиническое использование криопреципитата при болезни Виллебранда

Для проведения заместительной терапии при лечении болезни Виллебранда препаратом выбора являются вирус-инактивированные концентраты FW/FVIII. Криопреципитат является препаратом второй линии, он вводится при болезни Виллебранда только больным, у которых не получен ответ на десмопрессин, или при отсутствии концентратов факторов, содержащих FW/FVIII [25]. При болезни Виллебранда взрослым вводят 10–12 единиц криопреципитата каждые 12 ч, детям — 1 единица на каждые 6 кг массы тела [25] (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С).

Рекомендации

- Для лечения больных болезнью Виллебранда рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные, плазматические концентраты факторов свертывания (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А).

- Использование криопреципитата для лечения болезни Виллебранда возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой

(уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации В).

- Взрослым больным вводят 10–12 единиц криопреципитата каждые 12 ч, детям — 1 единица на каждые 6 кг массы тела (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С).

Клиническое использование криопреципитата при дефиците FXIII

Коагуляционный FXIII состоит из четырех полипептидных цепей — двух А-цепей и двух В-цепей. В-цепи синтезируются в печени, А-цепи — в печени и костном мозге. FXIII хранится в тромбоцитах, мегакариocyтах, клетках матки, плаценты, простаты [26]. Активация плазменной формы FXIII протекает в 2 этапа. Вначале под действием тромбина или FXa происходит расщепление А-цепей с освобождением пептида активации, затем тетрамер распадается с образованием активного фермента, состоящего из А-цепей. Под действием FXIIIa происходит сшивание смежных молекул фибрин-мономеров в полимере, стабилизируя сеть фибрина. Такие лабораторные тесты, как АЧТВ, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), не выявляют дефицит FXIII. Дефицит FXIII может отразиться на результатах вискоэластичных тестов в виде уменьшения максимальной амплитуды на тромбоэластограмме (ТЭГ) [27] или максимальной плотности сгустка (maximum clot firmness — MCF) на тромбоэластометре при ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) [28]. Однако для подтверждения дефицита FXIII необходимо его количественное измерение. Референсные значения плазменной активности FXIII составляют 70–140%. Тенденция к кровоточивости появляется при уменьшении его активности ниже 30% [29].

Врожденный дефицит FXIII — редкое генетическое заболевание, встречается с частотой 1 случай на 2–3 млн населения [30]. Клинически проявляется подкожными гематомами (57%), отсроченными кровотечениями из пуповины у новорожденных (56%), межмышечными гематомами (49%), кровотечениями после операций (40%), внутримозговыми гематомами (34%), высоким риском спонтанных абортс [29, 30]. Приобретенный дефицит FXIII коррелирует с гипофибриногенемией и может возникнуть при кровотечениях в акушерстве, травме, кардиохирургии, ортопедии и т. д.

Гемостаз достигается при плазменной активности FXIII всего 2–3% [30]. По сравнению с другими факторами свертывания FXIII имеет большой период полужизни (9–10 дней) [25]. При врожденном дефиците FXIII вводят 1 единицу криопреципитата на каждые 5 кг массы тела больного, что обеспечивает плазменную активность 10 ед/кг FXIII. Расчет количества единиц криопреципитата для лечения дефицита FXIII проводится по формуле:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = 0,2 \times \text{масса тела (кг)}.$$

Поскольку период полужизни FXIII большой, трансфузии криопреципитата повторяют через 3–6 недель (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Рекомендации

- Для лечения больных с дефицитом FXIII может быть использован криопреципитат (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

- Для лечения больных с дефицитом FXIII трансфузии криопреципитата повторяют через 3–6 недель (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Клиническое использование криопреципитата при кровотечении, обусловленном тромболитической терапией

При развитии геморрагического синдрома, обусловленного тромболитической терапией и развившейся вследствие нее гипофибриногенемии <1 г/л, необходимо прекратить введение тканевого активатора плазминогена, перелить 10 единиц криопреципитата (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Клиническое использование криопреципитата при сепсисе

Для больных сепсисом характерно повышение плазменной концентрации фибриногена как белка острой фазы. Гипофибриногенемия при сепсисе менее 1,5 г/л развивается обычно вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в 3,5% случаев и может быть причиной возникновения геморрагического синдрома [31]. Помимо фибриногена, при сепсисе отмечается уменьшение концентрации фибронектина плазмы. Фибронектин является основным опсоном для макрофагов. В ранних неконтролируемых исследованиях трансфузия криопреципитата, используемая для восполнения фибронектина у больных с сепсисом, улучшала у них функции почек и легких, гемодинамику [5]. Однако последующие контролируемые исследования не подтвердили эти положительные эффекты криопреципитата, поэтому трансфузии криопреципитата не показаны для восполнения содержания фибронектина плазмы при сепсисе [5, 32].

Рекомендации

- У больных сепсисом трансфузии криопреципитата показаны при развитии геморрагического синдрома и уменьшения плазменной концентрации фибриногена менее 1,5 г/л (уровень доказательности VI, степень надежности рекомендации C).

- У больных сепсисом трансфузии криопреципитата не показаны для восполнения содержания фибронектина плазмы (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации A).

Клиническое использование криопреципитата при гипофибриногенемии

Фибриноген — глобулин молекулярной массой 350 000 дальтон. В норме содержание фибриногена в плазме крови поддерживается в пределах 2–4 г/л. Средний период физиологического распада фибриногена составляет $93,6 \pm 13,7$ суток. За сутки его образуется около 0,04 г/л. Фибриноген превращается в фибрин под действием тромбина. Расщепление фибриногена тромбином приводит к высвобождению фибринопептида А и фибринопептида В. Затем происходит спонтанная полимеризация образовавшихся фибрин-мономеров в сгустки, которые стабилизируются свертывающим фактором XIIIa в прочный фибрин-полимер. Под действием плазмина фибрин расщепляется до продуктов деградации. Гипофибриногенемия приводит к удлинению АЧТВ, тромбинового времени, однако это происходит лишь при уменьшении плазменной концентрации фибриногена менее 1 г/л [33]. Наиболее распространено определение плазменной концентрации фибриногена по методу Клаусса [33]. Концентрация фибриногена по Клауссу может быть ложно снижена при использовании прямых ингибиторов тромбина и ложно повышена при переливании растворов крахмалов [34]. Оценку полимеризации фибрина можно дать также с помощью ТЭГ или РОТЭМ. В обоих методах максимальная амплитуда кривой, отражающая прочность образовавшегося сгустка (МА) на ТЭГ или MCF на РОТЭМ, определяется функциями тромбоцитов и фибриногена. Подавление функции тромбоцитов с помощью цитохалазина D, являющегося ингибитором реорганизации цитоскелета (в тесте FIBTEM на РОТЭМ), или антагониста рецепторов GPIIb/IIIa абциксимаба (ReoPro®) (в тесте «Функциональный фибриноген» на ТЭГ) позволяет вычленивать из максимальной амплитуды «вклад» тромбоцитов и оценить величину функционального фибриногена [35, 36]. Содержание фибриногена в плазме крови может претерпевать качественные и количественные изменения. Качественные изменения фибриногена происходят при дисфибриногенемиях, при которых изменена структура фибриногена, однако содержание самого белка в крови (антигена) нормальное или снижено непропорционально функции. Дисфибриногенемии могут проявляться кровотечениями, тромбозами или не иметь никаких проявлений. Клинические проявления геморрагических дисфибриногенемий сходны с проявлениями гипофибриногенемии.

Наиболее выраженное количественное снижение плазменной концентрации фибриногена регистрируется при врожденном дефиците фибриногена. Чаще встречается приобретенная гипофибриногенемия, к которой могут приводить кровопотеря, нарушение синтеза при патологии печени, потребление при синдроме ДВС, дилуция, гиперфибринолиз.

Расчет количества единиц криопреципитата при гипофибриногенемии

Взрослому больному должно переливаться не менее 5 единиц криопреципитата.

Количество единиц криопреципитата для коррекции гипофибриногенемии может быть рассчитано одним из следующих способов. Следует отметить, что все способы являются приблизительными, и потребность в трансфузиях криопреципитата может быть больше при наличии потребления, продолжающегося кровотечения, гиперфибринолиза.

1. Расчет по массе тела:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{5}.$$

Пример. Масса тела больного 70 кг, необходимо перелить 14 единиц криопреципитата

2. Расчет по объему циркулирующей крови

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{(\text{ФГНж} - \text{ФГНим}) \times \text{МТ} \times 70 \times (1 - \text{Hct})}{250},$$

где ФГНж — желаемая концентрация фибриногена (г/л), ФГНим — имеющаяся концентрация фибриногена (г/л), МТ — масса тела (кг), 70 — коэффициент пересчета массы тела в объем циркулирующей крови, Hct — гематокрит, 250 — среднее количество фибриногена в мг в одной единице криопреципитата [3, 15, 37].

Пример. У больного массой тела 80 кг концентрация фибриногена плазмы 0,7 г/л, гематокрит 0,35. Для повышения концентрации фибриногена плазмы до 2 г/л ему требуется перелить 19 единиц криопреципитата:

$$\frac{(2 - 0,7) \times 80 \times 70 \times (1 - 0,35)}{250} = 19.$$

3. Расчет по результатам ротационной тромбоэластометрии

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{Целевой FIBTEM MCF} - \text{Имеющийся FIBTEM MCF}}{24} \times \text{МТ},$$

где МТ — масса тела (кг).

Пример. FIBTEM MCF у больного массой тела 70 кг равно 5 мм, необходимо достичь 9 мм. Количество единиц криопреципитата которое надо перелить:

$$\frac{9 - 5}{24} \times 70 = 15$$

При выполнении тромбоэластографии для пересчета FIBTEM MCF в МА теста «Функциональный фибриноген» на тромбоэластографии на основании сопоставления данных, полученных с помощью ТЭГ и РОТЭМ, была эмпирически разработана формула [38]:

$$\text{FF MA} \times (\text{FIBTEM MCF} + 8,13).$$

Клиническое использование криопреципитата при врожденном дефиците фибриногена

Афибриногенемия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется кровотечениями, частота в популяции составляет 1:1 000 000 [39]. Лечение врожденного дефицита фибриногена зависит от тяжести и локализации геморрагического синдрома, ургентности ситуации. Гемостатическая терапия может проводиться по требованию и в профилактическом режиме. При геморрагическом синдроме лечение начинают с нетрансфузионных методов (антифибринолитики, местное применение фибринового клея, эстрогены-прогестероны при менструальном кровотечении у женщин и т. д.). Лишь при неэффективности этих методов применяют криопреципитат. Криопреципитат назначают при геморрагическом синдроме у больных с врожденным дефицитом фибриногена из расчета: начало терапии — 1 единица на каждые 5 кг массы тела больного; поддержание — 1 единица на каждые 15 кг массы тела больного. Терапия продолжается ежедневно или через день, если отсутствуют признаки потребления [24]. Цель трансфузий криопреципитата — поддержание плазменной концентрации фибриногена более 1 г/л до прекращения лечения кровотечения [40].

Профилактика у больных с врожденным дефицитом фибриногена рутинно не проводится, поскольку кровотечения у них редки [41]. Профилактика проводится у детей, чтобы предупредить у них кровотечение (первичная профилактика). Профилактика может быть использована у взрослых с врожденным дефицитом фибриногена, у которых есть склонность к тяжелому геморрагическому синдрому (межмышечные гематомы, гемартрозы, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, внутричерепные гематомы и т. д. (вторичная профилактика). Фибриноген имеет период полужизни 3–5 дней. С профилактической целью для поддержания плазменной концентрации достаточно переливать криопреципитат раз в 7–10 дней [41].

Особую группу больных составляют женщины с афибриногенемией. Большинство женщин с афибриногенемией страдают тяжелыми меноррагиями. Часто у них не наступает беременность из-за вагинальных кровотечений. Это также объясняет большую частоту повторных спонтанных аборт в течение первых 5–8 недель. У беременных с афибриногенемией рекомендуется начинать профилактику как можно раньше (с 6–7-й недели гестации), чтобы предотвратить потерю плода [42]. Чтобы предотвратить потерю плода и профилактировать кровотечение у беременных, страдающих афибриногенемией, рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена во время беременности как минимум $\geq 0,6$ г/л (оптимально >1 г/л). Во время родов рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена $\geq 1,5$ г/л (оптимально >2 г/л) [42] (уровень доказательности VI, степень надежности рекомендации C).

Клиническое использование криопреципитата при приобретенной гипофибриногенемии

Клиническое использование криопреципитата в акушерстве

Кровотечение — одна из основных причин летальности в акушерстве [34]. Множество работ свидетельствует, что плазменная концентрация фибриногена является предиктором послеродового кровотечения. Приобретенная гипофибриногенемия при кровотечении у акушерских пациенток была одним из первых показаний к введению компонентов крови, содержащих фибриноген [43]. При беременности плазменная концентрация фибриногена в норме может повыситься до 5–6 г/л, поэтому плазменная концентрация фибриногена 2 г/л уже представляет риск кровотечения [34]. По данным S. Ahmed и соавт. [44], за 2,5 года массивные (более 2,5 л) акушерские кровотечения возникли при 77 (0,3%) из 21 614 родов, из них в половине случаев (34 родов, или 0,15%) кровотечение началось при плазменной концентрации фибриногена менее 2 г/л. Среди 128 женщин с послеродовым кровотечением риск кровотечения увеличивался в 2,63 раза при снижении концентрации фибриногена на каждые 1 г/л [45]. Плазменная концентрация фибриногена более 4 г/л являлась 79%-ным негативным предиктором кровотечения, в то время как менее 2 г/л — 100%-ным позитивным предиктором кровотечения [45]. В исследовании по типу «случай-контроль», в которое включены были 3 группы женщин после первой беременности (тяжелое послеродовое кровотечение, нетяжелое послеродовое кровотечение и контрольная группа без признаков кровотечения, по 317 женщин в каждой группе), фибриноген менее 2 г/л ассоциировался с риском тяжелого послеродового кровотечения [46]. В исследовании, в которое было включено 356 женщин с послеродовым кровотечением объемом 100–1500 мл, плазменная концентрация фибриногена <2 г/л и показатель FIBTEM A5 <10 мм ассоциировались с пролонгированным кровотечением, потребностью в инвазивных вмешательствах, длительным пребыванием в отделении реанимации [47]. В исследование M. Cortet и соавт. [48] были включены 738 женщин с послеродовым кровотечением объемом 500 мл и более, возникшим в течение 24 часов после вагинальных родов. Авторы сравнили плазменную концентрацию фибриногена у 323 женщин, у которых кровотечение усилилось и стало массивным, с 415 женщинами, у которых сохранялось умеренное послеродовое кровотечение. Установлено, что у женщин с плазменной концентрацией фибриногена $4,2 \pm 1,2$ г/л кровотечение не усиливалось, в то время как у женщин, у которых концентрация фибриногена была $3,4 \pm 0,9$ г/л, темп кровотечения увеличивался. Отношение шансов (ОШ) составило 1,90 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–3,09) для концентра-

ции фибриногена 2–3 г/л и 11,99 (95% ДИ 2,56–56,06) для плазменной концентрации фибриногена менее 2 г/л [48]. Концентрация фибриногена плазмы менее 2 г/л явилась предиктором выполнения в послеродовом периоде эмболизации сосудов или хирургического вмешательства для остановки кровотечения [49]. У 456 женщин с послеродовым кровотечением более 1500 мл плазменная концентрация фибриногена коррелировала с величиной кровопотери [50].

Согласно принятым в Великобритании рекомендациям по лечению послеродового кровотечения, трансфузии криопреципитата рекомендуются, если плазменная концентрация фибриногена менее 1 г/л [51]. Однако, учитывая имеющиеся данные о том, что при плазменной концентрации фибриногена ниже уже 2 г/л возрастает риск послеродового кровотечения, в 2013 г. были приняты Европейские рекомендации, согласно которым при тяжелом периперационном кровотечении показанием для введения криопреципитата и концентрата фибриногена является концентрация фибриногена от 1,5 до 2 г/л, или FIBTEM A5 менее 12 мм [52, 53]. Согласно рекомендациям Французского общества гинекологов и акушеров, а также анестезиологов и специалистов интенсивной терапии [54], при послеродовом кровотечении следует поддерживать плазменную концентрацию фибриногена 2 г/л и более (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Плазменная концентрация фибриногена явилась независимым фактором эффективности баллонной тампонады матки при послеродовом кровотечении. Среди родильниц, у которых она была эффективна, концентрация фибриногена плазмы составила в среднем 2,4 г/л, а у которых не ответили на лечение — 1,7 г/л [55].

Рекомендации

- В акушерстве при периперационном кровотечении триггером для трансфузии криопреципитата является концентрация фибриногена плазмы <2 г/л, или FIBTEM A5 <12 мм, или функциональный фибриноген (FLEV) <2 г/л (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

- При кровотечении в родах, если FIBTEM MCF >12 мм, трансфузии криопреципитата не улучшат гемостаз (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C).

- При послеродовом кровотечении следует поддерживать плазменную концентрацию фибриногена ≥ 2 г/л (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Клиническое использование криопреципитата у новорожденных и детей

У новорожденных нижняя граница плазменной концентрации фибриногена колеблется от 0,7 до 1,6 г/л

в зависимости от гестационного и постнатального возраста. При рождении нижняя граница концентрации фибриногена у недоношенных новорожденных в возрасте менее 28 недель составляет 0,7 г/л, а от 29 до 36 недель — 0,8–1,0 г/л [56–58]. В последующем, к 5-му дню жизни, плазменная концентрация фибриногена возрастает до 1,6 г/л [59]. У доношенных новорожденных нижней границей плазменной концентрации фибриногена считается 1,6 г/л [60].

Для принятия решения о проведении гемостатической терапии у детей могут использоваться вискоэластичные методы оценки гемостаза (ТЭГ, РОТЭМ) [61, 62]. Криопреципитат может применяться для коррекции гипофибриногенемии, при дефиците FXIII, а также в случаях острой гипофибриногенемии при ДВС-синдроме и печеночной недостаточности. У детей с врожденными коагуляционными нарушениями криопреципитат **не должен** использоваться, если имеются специфические концентраты факторов свертывания. Криопреципитат **не назначается** только на основании лабораторных показателей при отсутствии кровотечения.

При гипофибриногенемии криопреципитат **показан** новорожденным при кровотечении во время кардиохирургических операций и массивных кровотечениях. Профилактически криопреципитат **не назначается** детям без кровотечения, включая предоперационный период. Криопреципитат **может быть назначен** профилактически при плазменной концентрации фибриногена <1,0 г/л и значительном риске кровотечения или при критических состояниях (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). При ДВС криопреципитат у новорожденных **может быть применен**, если сохраняется плазменная концентрация фибриногена <1,0 г/л, несмотря на проводимые трансфузии СЗП (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). [63]. Криопреципитат **может быть назначен** перед трансфузией СЗП либо в сочетании с трансфузией СЗП в случае очень низкой концентрации фибриногена (менее 0,5 г/л), или быстрого ее уменьшения, или при массивном кровотечении [63]. Целевая плазменная концентрация фибриногена при использовании криопреципитата у новорожденных составляет >1,0 г/л [64]. Согласно британским рекомендациям, у детей и новорожденных при кардиохирургических вмешательствах и массивной кровопотере (80 мл/кг за 24 ч, или 40 мл/кг за 3 часа, или 2–3 мл/кг/мин) целевой плазменной концентрацией фибриногена при переливании криопреципитата является 1,5 г/л [63].

Правила переливания криопреципитата у новорожденных такие же, как и у детей. Рекомендуемые дозы составляют от 1 ед криопреципитата на каждые 5 кг массы тела до 1–2 ед криопреципитата на каждые

10 кг массы тела [65–69]. Согласно британским рекомендациям по трансфузиям у детей и новорожденных, объем криопреципитата составляет 5–10 мл/кг массы тела [63, 70]. Учитывая небольшие переливаемые объемы криопреципитата, сокращению количества доноров у новорожденных может способствовать правило «1 донор — 1 ребенок» [71]. На основании опыта трансфузий 144 единиц криопреципитата 103 новорожденным показано, что изменения фибриногена при переливаниях криопреципитата от одного донора были такие же, как при переливаниях от нескольких доноров [71].

Рекомендации

- Профилактически криопреципитат **не назначается** детям без кровотечения, включая предоперационный период. У детей с врожденными коагуляционными нарушениями, если имеются специфические концентраты факторов, криопреципитат **не должен** использоваться. Он **может быть назначен** профилактически при плазменной концентрации фибриногена <1,0 г/л и значительном риске кровотечения или при критических состояниях (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- При синдроме ДВС криопреципитат у новорожденных применяется, если сохраняется плазменная концентрация фибриногена <1,0 г/л, несмотря на проводимые трансфузии СЗП. Криопреципитат **может быть назначен** перед СЗП либо в сочетании с СЗП в случае очень низкой концентрации фибриногена плазмы (менее 0,5 г/л), или быстрого его снижения, или массивного кровотечения. Целесообразно придерживаться целевой концентрации фибриногена >1,0 г/л, а при кардиохирургических вмешательствах и массивной кровопотере — 1,5 г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- Новорожденным показано придерживаться трансфузий криопреципитата, полученного от одного донора (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в кардиохирургии

При кардиохирургических операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения множество причин могут приводить к возникновению гипофибриногенемии.

1. До подключения к больному аппарат искусственного кровообращения первично заполняется сбалансированными растворами (priming). Большой объем заполнения вызывает уменьшение концентрации фибриногена. Если же для заполнения используют желатин, то он также может способствовать уменьшению плотности фибринового сгустка [72, 73].

2. Кровопотеря при кардиохирургических операциях также способствует гипофибриногенемии

3. Гипофибриногенемия при кардиохирургических операциях возникает вследствие потребления фибриногена при ДВС-синдроме и активации фибринолиза.

4. Уменьшению содержания фибриногена в крови при кардиохирургических операциях способствует использование Cell-Saver, который, отмывая эритроциты, приводит к потере коагуляционных факторов [29].

5. Причиной, вызывающей гипофибриногенемии при использовании аппаратов искусственного кровообращения, является адгезия фибриногена с помощью гидрофобных рецепторов к поверхности экстракорпорального контура и оксигенатора.

6. На выраженность гипофибриногенемии в кардиохирургии влияют продолженное использование аппарата искусственного кровообращения, повреждение тканей, дилуция, повторные операции, характер процедуры (операции на аорте), почечная дисфункция, тромбоцитопения [74, 75].

Предоперационная концентрация фибриногена плазмы. Имеются отдельные работы, показывающие, что плазменная концентрация фибриногена до операции менее 3 г/л повышает риск кровотечения после аортокоронарного шунтирования [76]. В то же время, по другим данным [77], концентрация фибриногена плазмы <2,5 г/л явилась положительным предиктором кровотечения в послеоперационном периоде с темпом кровопотери >1000 мл за 12 ч лишь в 19% случаев. Поэтому, согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов и рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [78], предоперационная плазменная концентрация фибриногена может использоваться для стратификации риска послеоперационного кровотечения лишь с уровнем доказательности II, степень надежности рекомендации В. Профилактические (до операции) трансфузии криопреципитата не уменьшают вероятности кровотечения [78]. Профилактические трансфузии криопреципитата не рекомендуются (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации В).

Интраоперационные трансфузии криопреципитата. Среди 30 больных, у которых выполнялись операции на аорте и которые получали либо СЗП, либо СЗП и криопреципитат, кровопотеря была меньше у больных, получавших криопреципитат, и им потребовалось меньше переливать СЗП [79]. В многоцентровом исследовании [80], в которое были включены 1047 больных, оперированных на аорте, оценили безопасность терапии препаратами фибриногена. Всего 247 из 1047 больных получили концентрат фибриногена или пулированный криопреципитат, показанием к их введению была плазменная концентрация фибриногена <1,5 г/л. Считали, что один пул криопреципитата (5 единиц) содержит 2 г фибриногена. Медиана дозы введенного фибриногена была 3 г (межквартильный интервал от 2 до 4 г). Введение фибриногена или криопреципи-

тата не ассоциировалось с увеличением смертности и тромбозмболических осложнений. Эффективность интраоперационного введения фибриногена проверена в нескольких крупных рандомизированных исследованиях. В первом из них, выполненном в 2013 г. [81], больных, оперированных на аорте, случайным образом разделили на группу, получавшую концентрат фибриногена, и группу плацебо. Больные из группы концентрата фибриногена по сравнению с больными из группы плацебо получили значительно меньше компонентов аллогенной крови (медиана 2 единицы против 13 единиц, $p < 0,001$). Кроме того, у 45% из них удалось избежать трансфузий компонентов крови, в то время как в группе плацебо трансфузии получили все. В рандомизированном контролируемом исследовании REPLACE [82] были получены противоположные результаты: при выполнении операций на аорте больные из группы концентрата фибриногена по сравнению с группой плацебо получили больше компонентов крови (медиана 5 единиц против 3 единиц, $p = 0,026$), и у них реже удавалось избежать трансфузий компонентов крови, чем в группе плацебо (15,4% против 28,4%, $p = 0,047$). В исследовании ZEPLAST [83] были включены больные во время кардиохирургических операций, у которых аппарат искусственного кровообращения использовали более 90 мин. После введения протамина больные в группе фибриногена получали концентрат фибриногена, в контрольной группе — 0,9%-ный раствор натрия хлорида. У больных в группе фибриногена по сравнению с контролем чаще удавалось избежать трансфузий компонентов крови (67,2% против 44,8%, ОШ 0,40, $p = 0,015$), у них была меньше кровопотеря в течение первых 12 ч (медиана 330 мл против 355 мл, $p = 0,042$).

В четвертом рандомизированном исследовании [84], в которое были включены 120 больных, между больными, получавшими концентрат фибриногена или плацебо, не выявлено значимой разницы в интраоперационной кровопотере, однако была меньше кровопотеря через 24 ч.

В качестве показания к трансфузии криопреципитата в кардиохирургии указывается концентрация фибриногена плазмы <1,5 г/л [34].

В то же время при кардиохирургических операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения, на результат определения плазменной концентрации фибриногена по Клауссу сильно влияет наличие гепарина в крови. В этом отношении предпочтительным может быть использование ТЭГ или РОТЭМ, выполняемых в пробах с гепариназой, что позволяет нивелировать действие гепарина при определении функции фибриногена крови [29, 34, 85, 86]. По данным нативной ТЭГ таким показанием является угол $\alpha < 45^\circ$ [87]. По данным РОТЭМ, пороговыми значениями амплитуды сгустка, являющимися показанием к коррекции гипофибриногенемии, являются: EXTEM A10

<40 мм [34] либо A10 теста FIBTEM для переливания криопреципитата, которые составили <6 мм перед реверсией гепарина с помощью протамина [34,88] и 3 мм за 30 мин до прекращения искусственного кровообращения [88].

В исследовании S.H. Lee и соавт. [88] больным при операциях на аорте в условиях гипотермии 10 единиц криопреципитата назначали до трансфузии концентрата тромбоцитов и СЗП при уменьшении A10 в тесте FIBTEM, что приводило к повышению плазменной концентрации фибриногена с 1,54 до 1,93 г/л ($p = 0,01$) и увеличению амплитуды сгустка A10 в тесте FIBTEM с 3,5 до 5,8 мм ($p = 0,04$) [88].

Трансфузия двух единиц криопреципитата в среднем увеличивает FIBTEM MCF на 1 мм у больного массой тела 70 кг.

Послеоперационная концентрация фибриногена плазмы. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде ниже у больных с кровотечением ($2,5 \pm 0,8$ г/л против $2,1 \pm 0,8$ г/л) и была предиктором кровотечения [26]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов и рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [78], предиктором кровотечения в послеоперационном периоде является концентрация фибриногена плазмы <1,5 г/л, а согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов [53] — <1,5–2,0 г/л.

Концентрация фибриногена плазмы 1,15 г/л является «точкой отсечения», ниже которой с 50%-ной вероятностью может развиваться послеоперационное кровотечение с темпом кровопотери 1000 мл за 12 ч и более, а концентрация фибриногена плазмы 2,85 г/л или MCF в тесте FIBTEM 14 мм и более являются 98%-ми негативными предикторами послеоперационного кровотечения [89, 90].

В целом, плазменная концентрация фибриногена в послеоперационном периоде $\leq 1,5$ г/л или MCF FIBTEM 6–8 мм приняты как «сигнал», свидетельствующий о возможном кровотечении, и показание к коррекции концентрации фибриногена [29, 90].

Отдельно должны рассматриваться больные, у которых выполняются операции на аорте, прежде всего, на восходящем отделе аорты, независимо от того, выполняются они отдельно либо в комбинации с операциями на клапанах сердца (например, операция Бенталла). У этой категории больных низкая плазменная концентрация фибриногена до операции является предиктором возникновения неврологических послеоперационных осложнений со 100%-ной чувствительностью и 51%-ной специфичностью [91].

Рекомендации

- У кардиохирургических больных предоперационная плазменная концентрация фибриногена является ненадежным предиктором интраоперационного кро-

вотечения (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B).

- Профилактические трансфузии криопреципитата не рекомендуются перед кардиохирургической операцией (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B).

- Интраоперационно в случае кровотечения кардиохирургическим больным показаны трансфузии криопреципитата при концентрации фибриногена плазмы $\leq 1,5$ г/л, или FLEV $\leq 1,5$ г/л, FIBTEM A 10 <6 мм, или FIBTEM MCF ≤ 6 мм, или EXTEM A10 <40 мм, угол $\alpha < 45^\circ$ на нативной ТЭГ (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C) [26].

- В послеоперационном периоде у кардиохирургических больных при кровотечении триггером для трансфузии криопреципитата является концентрация фибриногена плазмы $\leq 1,5$ –2 г/л, или FIBTEM MCF ≤ 6 мм (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C) [89].

Клиническое использование криопреципитата при заболеваниях печени и трансплантации печени

Патофизиология нарушений обмена фибриногена при конечных стадиях печеночной недостаточности разнообразна. Плазменная концентрация фибриногена как белка острой фазы может быть повышена у больных при легкой или умеренной тяжести нарушения функции печени [92]. Концентрация фибриногена плазмы повышается при желтухе, билиарном циррозе печени, гепатомах, метастатическом раке печени, острых воспалительных процессах в печени, обструкции желчных путей [93]. Однако при тяжелых поражениях печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается [92]. Медиана плазменной концентрации фибриногена у здоровых волонтеров — 1,8 г/л, в то время как у больных циррозом печени, относящихся по классификации Чайлд-Пью к классу А, — 2,1 г/л, к классу В — 2,4 г/л, а в случаях декомпенсации цирроза до класса С — 1,3 г/л [94]. Гипофибриногенемия при заболеваниях печени развивается вследствие уменьшения синтеза фибриногена, его повышенного потребления при хроническом ДВС, повышенного разрушения при активации фибринолиза [29, 93]. Помимо уменьшения концентрации фибриногена, при заболеваниях печени наблюдается дисфибриногенемия, обусловленная накоплением остатков сиаловой кислоты в α -цепях и β -цепях, что приводит к нарушениям полимеризации фибрина и стабилизации сгустка [95]. К формированию рыхлого сгустка, легко поддающегося протеолитической деградации, приводит и приобретенный дефицит FXIII [93]. При ортотопической трансплантации печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается также вследствие кровопотери и гемодилюции.

В перекрестном исследовании 17 больных с коагулопатией, вызванной заболеваниями печени, были рандомизированы на 2 группы и получали либо 4 единицы СЗП, либо 5 единиц криопреципитата. Результаты исследования показали, что трансфузия криопреципитата улучшала показатели гемостаза, хотя трансфузия СЗП более значимо улучшала показатели АЧТВ и МНО, но при этом у одного из больных после переливания плазмы возник отек легких, на основании чего авторы делают вывод, что у больных с коагулопатией, вызванной патологией печени, при угрозе развития отека легких следует отдавать предпочтение криопреципитату [17].

По данным С. Kirchner и соавт. [96], проанализировавших результаты 266 трансплантаций печени, интраоперационно показанием к восполнению фибриногена был показатель FIBTEM MCF <8 мм. Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата при трансплантации печени является концентрация фибриногена в плазме <1,2 г/л. Цель трансфузионной терапии — поддержание плазменной концентрации фибриногена $\geq 1,2$ г/л [97]. При интраоперационном кровотечении показанием к трансфузии является концентрация фибриногена <1,5 г/л.

Рекомендации

- Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата при циррозе печени в случае выполнения инвазивных процедур (включая гастроскопию, колоноскопию) является концентрация фибриногена <1,2 г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- В интраоперационном периоде при неконтролируемом кровотечении показанием к трансфузии криопреципитата является плазменная концентрация фибриногена <1,5 г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- Показатели FIBTEM–MCF <8 мм или EXTEM–MCF <25 мм являются показанием к трансфузии криопреципитата при кровотечении в интраоперационном периоде (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в нейрохирургии

Среди больных с изолированной черепно-мозговой травмой гипофибриногенемия <2 г/л встречается в 7 % случаев, причем она может осложнить течение как тяжелой черепно-мозговой травмы (шкала комы Глазго ≤ 8 баллов), так и умеренной тяжести (9–12 баллов по шкале комы Глазго) [98]. Причем выраженность гипофибриногенемии коррелирует с тяжестью травмы, а у умерших больных она более выражена, чем у выживших (в среднем 1,616 г против 1,203 г, $p < 0,001$) [99]. Показанием для коррекции гипофибриногенемии в нейрохирургии является концентрация фибриногена в плазме <1,5 г/л или MCF FIBTEM ≤ 7 мм [100].

Отдельное показание для использования криопреципитата может возникнуть у нейрохирургических больных с ишемическим инсультом при развитии такого осложнения, как симптоматическое внутричерепное кровоизлияние в результате использования рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Формирование и дальнейшее увеличение объема внутричерепного кровоизлияния является предиктором неблагоприятного исхода. Профессиональное сообщество нейроинтенсивной терапии и критических состояний [101] разработало рекомендации по реверсии действия тканевого активатора плазминогена, осложнившихся внутричерепным кровоизлиянием.

Рекомендации

- Гипофибриногенемия при изолированной черепно-мозговой травме коррелирует с тяжестью травмы и ассоциируется с неблагоприятным исходом (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Показанием к трансфузии криопреципитата при нейрохирургических операциях является концентрация фибриногена плазмы <1,5 г/л или MCF FIBTEM ≤ 7 мм (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- При лечении острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу тканевым активатором плазминогена, введение которого осложнилось гипофибриногенемией и внутричерепным кровоизлиянием, рекомендуется прекратить введение тромболитического препарата и начать трансфузии криопреципитата, использовать антифибринолитическое средство (транексамовая кислота 10–15 мг/кг в/в в течение 20 минут или ϵ -аминокапроновая кислота 4–5 г в/в) (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется использовать криопреципитат у нейрохирургических больных с симптоматическим внутричерепным кровоизлиянием, которое возникло в течение 24 часов с момента использования тканевого активатора плазминогена (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- При реверсии действия тканевого активатора плазминогена рекомендуется контролировать концентрацию фибриногена в плазме; если концентрация фибриногена в плазме составляет <1,5 г/л, рекомендуется повторная трансфузия криопреципитата (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в гематологии

Гипофибриногенемия нередко встречается среди гематологических больных, но при разных нозологических формах ее частота и значимость различны. Частота гипофибриногенемии при острых миелоидных лейкозах (за исключением острого промиелоци-

тарного лейкоза) колеблется от 1 до 12 %, в среднем 5 % [102]. При остром промиелоцитарном лейкозе до начала лечения на момент диагностики гипофибриногенемия выявляется в 89 % случаев, а ранняя смерть от геморрагических осложнений достигает 21,4 % [103]. Различные механизмы обуславливают гипофибриногенемия при остром промиелоцитарном лейкозе. Урокиназоподобные активаторы плазминогена [104], выделяются из гранул и палочек Ауэра, находящихся в цитоплазме бластных клеток [105]. Кроме того, для острого промиелоцитарного лейкоза характерен приобретенный дефицит ингибиторов фибринолиза, который возникает вследствие прямого действия на альфа-2-антиплазмин эластазы, выделяющийся из лейкоцитов [105]. Дефицит антиплазминов наряду с выбросом урокиназоподобных активаторов плазминогена резко повышает фибринолитическую активность крови. Бластные клетки с транслокацией (15; 17) на поверхности клеточной стенки содержат большое количество рецепторов аннексина II [106]. Бластные клетки стимулируют образование на клеточной поверхности тканевого активатора плазминогена, плазмина, повышенная продукция которого усиливает фибринолиз [106]. Среди 1630 больных острыми лейкозами (211 больных острым промиелоцитарным лейкозом, 781 больной острыми миелоидными лейкозами (кроме острого промиелоцитарного лейкоза) и 312 больных острыми лимфобластными лейкозами) плазменная концентрация фибриногена $\leq 1,87$ г/л явилась «точкой отсечения» с чувствительностью 80,1 % и специфичностью 88,8 %, отличающих больных острым промиелоцитарным лейкозом от остальных вариантов острых лейкозов [107]. Гипофибриногенемия $\leq 1,87$ г/л у больных острым промиелоцитарным лейкозом ассоциировалась с большей концентрацией в крови лейкоцитов, более выраженной тромбоцитопенией и большей ранней летальностью. При помощи регрессионного анализа показано, что ОШ смерти в течение месяца у больных острыми миелоидными лейкозами, у которых плазменная концентрация фибриногена была $> 1,87$ г/л, по сравнению с больными, у которых концентрация фибриногена была $\leq 1,87$ г/л, составляет 0,117 (95 % ДИ 0,007–2,002; $p = 0,045$). Таким образом, гипофибриногенемия является предиктором ранней смерти не только больных острым промиелоцитарным лейкозом, но и больных острыми миелоидными лейкозами [107].

В развитии гипофибриногенемии при острых лимфобластных лейкозах значительную роль играет проводимая химиотерапия. Первое сообщение о развитии транзиторной гипофибриногенемии у 3 больных острыми лимфобластными лейкозами после лечения винкристином и преднизолоном сделал в 1975 г. Н. Al-Mondhiry [108]. Препаратом, наиболее часто вызывающим гипофибриногенемия при лечении острых лимфобластных лейкозов, является L-аспарагиназа. Однако

гипофибриногенемия может развиваться не только вследствие действия L-аспарагиназы, но и при проведении индукционной химиотерапии без L-аспарагиназы [109]. Среди больных острыми лимфобластными лейкозами, которым была проведена химиотерапия винкристином, дексаметазоном и доксорубицином без использования L-аспарагиназы, частота гипофибриногенемии составила 10 % [110]. Назначение L-аспарагиназы может повысить частоту гипофибриногенемии у больных острыми лимфобластными лейкозами до 21 % [111]. В ретроспективном исследовании [112] при лечении 214 больных острыми лимфобластными лейкозами L-аспарагиназой ($7500 \text{ ME/m}^2 \times 6$) плазменная концентрация фибриногена < 1 г/л была у 73 % больных. У детей с острыми лимфобластными лейкозами после лечения L-аспарагиназой концентрация фибриногена плазмы снижалась с 3,18 (1,29–7,28) г/л до 1,56 (0,84–2,13) г/л и восстановилась до исходных значений в течение 1–4 нед. после прекращения введения L-аспарагиназы [113]. Частота интракраниальных кровоизлияний при лечении L-аспарагиназой 1547 детей с острыми лимфобластными лейкозами составила 0,58 % [114]. По другим данным [115], частота геморрагических осложнений при острых лимфобластных лейкозах составляла 2 %. Помимо действия химиопрепаратов, имеет значение и развитие синдрома ДВС: гипофибриногенемия $\leq 1,6$ г/л вследствие ДВС была выявлена в процессе лечения у 37 (55 %) из 67 больных острыми лимфобластными лейкозами [116]. Рекомендуется ежедневно определять концентрацию фибриногена в плазме у больных острыми лейкозами и синдромом ДВС до полного его разрешения [117]. Учитывая значения гипофибриногенемии в геморрагическом синдроме при остром промиелоцитарном лейкозе, профилактические трансфузии криопреципитата при этой форме следует начинать при снижении плазменной концентрации фибриногена $< 1,5$ г/л, в отличие от остальных форм острого лейкоза, при которых порогом для трансфузии криопреципитата является плазменная концентрация фибриногена 1,0 г/л. У 30 больных острым промиелоцитарным лейкозом при проведении индукционной терапии переливание СЗП в среднем 12 единиц понадобилось в 53 % случаев, а криопреципитата в среднем 39 единиц — в 40 % случаев [118]. Согласно рекомендации Общества гематологов Великобритании [119], рекомендуется переливать не менее 10 единиц криопреципитата, что повышает концентрацию фибриногена плазмы на 1 г/л. Цель — поддержание концентрации фибриногена в плазме не менее 2 г/л [120].

Рекомендации

- Рекомендуется ежедневно исследовать концентрацию фибриногена плазмы у больных острыми лейкозами и синдромом ДВС (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*)

- Рекомендуются профилактические трансфузии криопреципитата у больных острыми лейкозами (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза) при снижении плазменной концентрации фибриногена $<1,0$ г/л (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуются профилактические трансфузии криопреципитата у больных острым промиелоцитарным лейкозом при снижении плазменной концентрации фибриногена $\leq 1,5$ г/л, цель — поддержание концентрации фибриногена не менее 2 г/л (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуются переливать не менее 10 единиц криопреципитата (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при травме

Гипофибриногемия при травме ассоциирована с тяжестью травмы. В проспективном исследовании [121] у 517 больных с травмой определяли плазменную концентрацию фибриногена по Клауссу. Гипофибриногемии менее 1,5 г/л, 1,0 г/л и 0,8 г/л были у 14, 5 и 3% больных соответственно. У больных с коагулопатией фибриноген был снижен на 33%, гипотензия ассоциировалась с низкой плазменной концентрацией фибриногена. Гипофибриногемия явилась фактором летального исхода при травме (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,11–0,47, $p < 0,001$). Трансфузии криопреципитата позволяли повысить концентрацию фибриногена плазмы у больных, которые выжили в течение первых 12 ч после поступления, риск смерти снижался у них на каждый грамм фибриногена, введенного в течение первых 12 ч (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,81–1,01, $p = 0,08$). Однако при более длительной оценке в течение 24 часов и 28 дней смертность у больных, которые получали и не получали криопреципитат, не различалась. В то же время при кровопотере вследствие травмы важно возмещение не только фибриногена, но и других факторов свертывания, а также объема циркулирующей крови, и в этих условиях СЗП имеет преимущество перед криопреципитатом [122]. Профилактическое введение криопреципитата при травме не проводится [122].

По данным исследования VISOR (Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma) [123], критериями гипофибриногемии при использовании каолин-ТЭГ являются период К $<2,4$ мм и угол $\alpha <61^\circ$.

Имеет значение время начала заместительной терапии криопреципитатом. Среди больных с множественной травмой, которым трансфузии криопреципитата начинали в течение первых 90 мин как один из первых компонентов массивной трансфузионной терапии, была меньше потребность в компонентах крови (эритроцитсодержащих компонентах, концент-

ратов тромбоцитов, СЗП), а также имелась тенденция к снижению летальности (8% против 13%) по сравнению с больными, которым трансфузии криопреципитата начинали после хирургических вмешательств [11]. В то же время в исследовании Cryostat [124], хотя и было установлено, что раннее, в течение первых 90 мин после травмы, переливание криопреципитата эффективно поддерживает концентрацию фибриногена плазмы, не удалось показать разницы в смертности по сравнению с группой больных со стандартным (до 147 мин после травмы) временем трансфузии криопреципитата. В исследовании, проведенном в военном госпитале [125], трансфузия 10 единиц криопреципитата на каждые 10 единиц перелитых эритроцитсодержащих компонентов ассоциировалась с меньшей смертностью от кровотечения по сравнению с больными, получавшими в 4,8 раза меньше криопреципитата (24% против 52%, $p < 0,01$). В исследовании MATTERS (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation) применение криопреципитата, криопреципитата в сочетании с транексамовой кислотой и только транексамовой кислоты использовали для лечения раненных в боевых действиях. Смертность была меньше у тех, кто получал криопреципитат, чем у тех, кто его не получал (21,4% против 23,6% соответственно, ОШ 0,61; 95% ДИ 0,40–0,94). Для больных, получавших одновременно криопреципитат и транексамовую кислоту, смертность была ниже вдвое (11,6%). В исследовании PROMMTT (PRospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) [126] 359 (29%) из 1238 больных получали криопреципитат. Под одной трансфузией криопреципитата понимали переливание 10 единиц. Время до начала трансфузии криопреципитата составило 2,7 часа (межквартильный интервал 1,7–4,4 часа). Трансфузии криопреципитата не ассоциировались с внутригоспитальной смертностью. На основании всего вышеупомянутого в 2007 г. в первой версии Европейских рекомендаций по лечению кровотечения при травме были рекомендованы трансфузии криопреципитата при массивном кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена менее 1 г/л [127]. Однако при обновлении этих рекомендаций в 2010 г. [128] и в 2013 г. [129] стали рекомендовать начинать трансфузии криопреципитата при концентрации фибриногена плазмы менее 1,5–2,0 г/л или уменьшении функционального фибриногена, определенного с помощью вискоэластичных тестов. При травме трансфузия в среднем 8,7 единицы криопреципитата повышала концентрацию фибриногена плазмы на 0,55 г/л, или 0,06 г/л на 1 единицу криопреципитата [130]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению травмы [129], рекомендуется переливать 15–20 единиц криопреципитата на 70 кг массы тела больного.

При острой массивной кровопотере в настоящее время реализуется тактика массивной гемотрансфузии, которая позволяет не только компенсировать постгеморрагическую анемию, но и восполнить объем циркулирующей крови и ее коагуляционный потенциал. Объем СЗП, переливаемый при этом, позволяет компенсировать дефицит фибриногена до приемлемых значений в ряде случаев без криопреципитата. Поэтому трансфузии криопреципитата становятся актуальными при сохраняющейся гипофибриногемии и недостаточной его функции после проведения массивной гемотрансфузии, а также у пострадавших с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, со сниженной сократительной способностью миокарда на фоне травмы (ушиб сердца), т.е. с высоким риском перегрузки объемом.

Рекомендации

- Профилактическое введение криопреципитата при травме не рекомендуется (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена плазмы по Клауссу $\leq 1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением содержания или функции фибриногена плазмы, определенных с помощью вискоэластичных методов (FLEV $< 1,5$ г/л, EXTEM A10 < 30 мм или FIBTEM A10 < 7 мм) (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Показаниями к коррекции гипофибриногемии во время кровотечения при травме по данным ТЭГ с каолином являются период К $< 2,4$ мм и угол $\alpha < 61^\circ$.

- Рекомендуется начальная доза криопреципитата 15–20 единиц, решение о повторной трансфузии может быть принято по результатам исследования концентрации фибриногена плазмы или на основании данных вискоэластичных методов (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в ортопедии

Обширные ортопедические операции могут осложниться массивной кровопотерей [131]. В наблюдательное исследование [131] было включено 245 больных, которым выполняли ортопедические операции — спондилодез ($n = 52$), эндопротезирование тазобе-

дренного сустава ($n = 114$) и артропластика коленного сустава ($n = 79$). Лишь у больных, которым выполняли спондилодез, низкая концентрация фибриногена до операции ($\leq 2,5$ г/л) сопровождалась большей кровопотерей, чем у больных с нормальной концентрацией фибриногена плазмы до операции (2430 (400–6560) мл против 1390 (400–7420) мл, $p = 0,029$). При артропластике и эндопротезировании низкая концентрация фибриногена плазмы до операции не влияла на кровопотерю. При операциях на позвоночнике, выполняемых по поводу сколиоза, объем периперационной кровопотери коррелировал с предоперационной концентрацией фибриногена плазмы [132].

Клиническое использование криопреципитата в общей хирургии, при ДВС синдроме и при коагулопатических кровотечениях в других областях

Показания к трансфузии криопреципитата могут возникнуть в различных клинических ситуациях, сопровождающихся гипофибриногемией. В крупном многопрофильном госпитале показаниями к трансфузии криопреципитата явились в 38 % случаев кардиохирургические операции, в 15 % — экстракорпоральная мембранная оксигенация, в 11 % — некардиохирургические операции, в 18 % — другие показания, в том числе ДВС-синдром [133].

Рекомендации

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена плазмы по Клауссу $\leq 1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением содержания или функции фибриногена плазмы, определенных с помощью вискоэластичных методов (ТЭГ или РОТЭМ) (EXTEM A10 < 30 мм или FIBTEM A10 < 7 мм) или на ТЭГ угол альфа $< 45^\circ$, FLEV $\leq 1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Решение о повторной трансфузии криопреципитата может быть принято по результатам повторного исследования концентрации фибриногена плазмы или на основании данных вискоэластичных методов (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Литература

1. Pool J.G., Shannon A.E. Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965; 273(27): 1443–7. DOI: 10.1056/NEJM196512302732701.
2. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 922–34. DOI: 10.1093/bja/aeu158.
3. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(1): 16–20. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Российская ассоциация трансфузиологов. Донорская кровь и ее компоненты: характеристики и контроль качества. XIII. Криопреципитат. Стандарт организации. 2005. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Chiofolo J., Chandrasekaran V., Hilbert T., et al. Guidelines for the administration of cryoprecipitate. Fourth edi. Chiofolo J, editor. Albany, New York: Blood and Tissue Resources Program New York State Department of Health Wadsworth; 2012. 1–7 p.
6. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., et al. BCSH (2018): Fresh frozen plasma and cryoprecipitate products. *Br J Haematol.* 2018; 181(1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
7. Callum J.L.J., Karkouti K., Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009; 3: 177–88.
8. George J.N., Pickett E.B., Heinz R. Platelet membrane microparticles in blood bank fresh frozen plasma and cryoprecipitate. *Blood.* 1986; 68(1): 307–9.
9. Tinegate H., Allard S., Grant-Casey J., et al. Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 356–61. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01158.x.
10. Soundar E.P., Reyes M., Korte L., et al. Characteristics of thawed pooled cryoprecipitate stored at refrigerated temperature for 24 hours. *Blood Transfus.* 2018; 16: 443–6. DOI: 10.2450/2017.0133-17.
11. Fenderson J.L., Meledeo M.A., Rendo M.J., et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures. *Transfusion.* 2019; 59(S2): 1560–7. DOI: 10.1111/trf.15180.
12. Aznar J.A., Bonanad S., Montoro J.M., et al. Influence of methylene blue photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. *Vox sang.* 2000; 79(3): 156–60. DOI: 10.1159/000031234.
13. Hornsey V.S., Krailadsiri P., MacDonald S., et al. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Brit J Haematol.* 2000; 109(3): 665–70. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02078.x.
14. Seghatchian J., Krailadsiri P. What's happening? The quality of methylene blue treated FFP and cryo. *Transfus Apher Sci.* 2001; 25(3): 227–31.
15. Галстян Г.М., Берковский А.Л., Журавлев В.В. и др. Нужны ли в России препараты фибриногена? *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 57(4): 49–59.
16. Norfolk D., editor. Handbook of Transfusion Medicine. 5th ed. Sheffield: United Kingdom Blood Services; 2014.
17. French C.J.C., Bellomo R., Angus P., et al. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Transfus Apher Sci.* 2003; 31(4): 179–82. DOI: 10.1016/j.transci.2010.07.004.
18. Bolton-Maggs P.H.B. The 2015 Annual SHOT Report. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-2015-Annual-Report-Web-Edition-Final-bookmarked-1.pdf> (22 February 2017). 2016.
19. Chapman C.E., Stainsby D., Jones H., et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact

References

1. Pool J.G., Shannon A.E. Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965; 273(27): 1443–7. DOI: 10.1056/NEJM196512302732701.
2. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 922–34. DOI: 10.1093/bja/aeu158.
3. Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Shestakov E.A. Cryoprecipitate production in Russia: past, present and future. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(1): 16–20 (in Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Russian association of transfusionologists. Donor blood and its components: characteristics and quality control. XIII. Cryoprecipitate. Standard of organization. 2005. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Chiofolo J., Chandrasekaran V., Hilbert T., et al. Guidelines for the administration of cryoprecipitate. Fourth edi. Chiofolo J, editor. Albany, New York: Blood and Tissue Resources Program New York State Department of Health Wadsworth; 2012. 1–7 p.
6. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., et al. BCSH (2018): Fresh frozen plasma and cryoprecipitate products. *Br J Haematol.* 2018; 181(1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
7. Callum J.L.J., Karkouti K., Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009; 3: 177–88.
8. George J.N., Pickett E.B., Heinz R. Platelet membrane microparticles in blood bank fresh frozen plasma and cryoprecipitate. *Blood.* 1986; 68(1): 307–9.
9. Tinegate H., Allard S., Grant-Casey J., et al. Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 356–61. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01158.x.
10. Soundar E.P., Reyes M., Korte L., et al. Characteristics of thawed pooled cryoprecipitate stored at refrigerated temperature for 24 hours. *Blood Transfus.* 2018; 16: 443–6. DOI: 10.2450/2017.0133-17.
11. Fenderson J.L., Meledeo M.A., Rendo M.J., et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures. *Transfusion.* 2019; 59(S2): 1560–7. DOI: 10.1111/trf.15180.
12. Aznar J.A., Bonanad S., Montoro J.M., et al. Influence of methylene blue photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. *Vox sang.* 2000; 79(3): 156–60. DOI: 10.1159/000031234.
13. Hornsey V.S., Krailadsiri P., MacDonald S., et al. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Brit J Haematol.* 2000; 109(3): 665–70. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02078.x.
14. Seghatchian J., Krailadsiri P. What's happening? The quality of methylene blue treated FFP and cryo. *Transfus Apher Sci.* 2001; 25(3): 227–31.
15. Galstian G.M., Berkovskiy A.L., Zhuravlev V.V., et al. Whether fibrinogen concentrates are necessary in Russia? *Anesteziol Reanimatol.* 2012; 57(4): 49–59 (in Russian).
16. Norfolk D., editor. Handbook of Transfusion Medicine. 5th ed. Sheffield: United Kingdom Blood Services; 2014.
17. French C.J.C., Bellomo R., Angus P., et al. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Transfus Apher Sci.* 2003; 31(4): 179–82. DOI: 10.1016/j.transci.2010.07.004.
18. Bolton-Maggs P.H.B. The 2015 Annual SHOT Report. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-2015-Annual-Report-Web-Edition-Final-bookmarked-1.pdf> (22 February 2017). 2016.
19. Chapman C.E., Stainsby D., Jones H., et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact

- of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009; 49(3): 440–52. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01948.x.
20. El Alfy M.S., Tantawy A.A.G., Ahmed M.H., et al. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia A children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Haemophilia*. 2000; 6(6): 635–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00449.x.
21. Mauser-Bunschoten E.P., Van Der Bom J.G., Bongers M., et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7(4): 364–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00513.x.
22. Bevan D.H. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res*. 2009; 124(Suppl 2):S12–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70159-8.
23. Зозуля Н.И., Свириной П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Москва: Национальное гематологическое общество; 2014. С. 1–38.
24. Lundberg G. Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA*. 1994; 271(10): 771–81.
25. Droubatchevskaia N., Wong M.P., Chipperfield K.M., et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. *BC Med J*. 2007; 49(8): 441–5.
26. Kindo M., Hoang Minh T., Gerelli S., et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014; 134(2): 360–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.008.
27. Martinuzzo M., Barrera L., Altuna D., et al. Effects of factor XIII deficiency on thromboelastography. Thromboelastography with calcium and streptokinase addition is more sensitive than solubility tests. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2106037. DOI: 10.4084/MJHID.2016.037.
28. Theusinger O.M., Baulig W., Asmis L., et al. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 385–91. DOI: 10.1160/TH09-12-0858.
29. Kietaihl S. Fibrinogen replacement therapy in acquired perioperative bleeding. 1st editio. Bremen-London-Boston: UNI-MED Science; 2018.
30. Bertamino M., Banov L., Molinari A.C. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the emergency department: Lessons from a “model” family. *Blood Transfus*. 2015; 13(2): 324–7. DOI: 10.2450/2014.0024-14.
31. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: автореф. дис. канд мед. наук. М.: Гематологический научный центр; 2011.
32. Hesselvik F., Brodin B., Carlsson C., et al. Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock. *Crit Care Med*. 1987; 15(5): 475–83.
33. Долгов В., Свириной П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва — Тверь: Триада, 2005. 227 с.
34. Levy J.H., Goodnough L.T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015; 125(9): 1387–93. DOI: 10.1182/blood-2014-08-552000.
35. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л. и др. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; (1): 5–11.
36. Solomon C., Cadamuro J., Ziegler B., et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*. 2011; 51(8): 1695–706. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03066.x.
37. Приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». М.: Министерство здравоохранения; 2002. 23 с.
- of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009; 49(3): 440–52. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01948.x.
20. El Alfy M.S., Tantawy A.A.G., Ahmed M.H., et al. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia A children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Haemophilia*. 2000; 6(6): 635–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00449.x.
21. Mauser-Bunschoten E.P., Van Der Bom J.G., Bongers M., et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7(4): 364–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00513.x.
22. Bevan D.H. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res*. 2009; 124(Suppl 2):S12–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70159-8.
23. Zozulya N.I., Svirin P.V. Diagnosis and treatment of Hemophilia. National clinical Guidelines. Moscow. National Society of Hematology. 2014. 1–38 p. (in Russian).
24. Lundberg G. Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA*. 1994; 271(10): 771–81.
25. Droubatchevskaia N., Wong M.P., Chipperfield K.M., et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. *BC Med J*. 2007; 49(8): 441–5.
26. Kindo M., Hoang Minh T., Gerelli S., et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014; 134(2): 360–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.008.
27. Martinuzzo M., Barrera L., Altuna D., et al. Effects of factor XIII deficiency on thromboelastography. Thromboelastography with calcium and streptokinase addition is more sensitive than solubility tests. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2106037. DOI: 10.4084/MJHID.2016.037.
28. Theusinger O.M., Baulig W., Asmis L., et al. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 385–91. DOI: 10.1160/TH09-12-0858.
29. Kietaihl S. Fibrinogen replacement therapy in acquired perioperative bleeding. 1st editio. Bremen—London—Boston: UNI-MED Science; 2018.
30. Bertamino M., Banov L., Molinari A.C. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the emergency department: Lessons from a “model” family. *Blood Transfus*. 2015; 13(2): 324–7. DOI: 10.2450/2014.0024-14.
31. Krechetova A.V. Hemostasis disturbances in septic oncohematology patients with myelotoxic agranulocytosis. Synopsis of PhD thesis. Moscow, National Center for Hematology; 2011 (in Russian).
32. Hesselvik F., Brodin B., Carlsson C., et al. Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock. *Crit Care Med*. 1987; 15(5): 475–83.
33. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. Triada. Moscow — Tver; 2005. 227 p. (in Russian).
34. Levy J.H., Goodnough L.T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015; 125(9): 1387–93. DOI: 10.1182/blood-2014-08-552000.
35. Bulanov A.Yu., Yatskov K.V., Bulanova E.L., et al. Thromboelastography: clinical significance of the test for functional fibrinogen. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2017; (1): 5–11 (in Russian).
36. Solomon C., Cadamuro J., Ziegler B., et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*. 2011; 51(8): 1695–706. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03066.x.
37. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation November, 25th, 2002 No 363 “About the statement of the Instruction on application of components of blood”. 2002 p. 23.

38. Meyer M.A.S., Ostrowski S.R., Sørensen A.M., et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015; 194(2): 581–90. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.021.
39. Stanciakova L., Kubisz P., Dobrotova M., et al. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 639–48. DOI: 10.1080/17474086.2016.1200967.
40. Acharya S.S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1151–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x.
41. Rodriguez R.C., Buchanan G.R., Clanton M.S. Prophylactic cryoprecipitate in congenital afibrinogenemia. *Clin Pediatr.* 1988; 27(11): 543–5. DOI: 10.1177/000992288802701106.
42. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl. 2): S7–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70004-5.
43. Moloney W.C., Egan W.J., Gorman A.J. Acquired afibrinogenemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 1949; 240: 596–8.
44. Ahmed S., Harrity C., Johnson S., et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 344–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x.
45. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
46. Chauleur C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., et al. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(12): 2067–74. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03168.x.
47. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
48. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 984–9. DOI: 10.1093/bja/aes096.
49. Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011; 37(11): 1816–25. DOI: 10.1007/s00134-011-2315-0.
50. de Lloyd L., Bovington R., Kaye A., et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2): 135–41. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. 2009.
52. Kozek-langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.
53. Kozek-langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
54. Sentilhes L., Vayssi re C., Deneux-Tharaux C., et al. Postpartum hemorrhage : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198: 12–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012.
55. Nakashima A., Ogita K., Chita M., et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2018; 46(1): 53–7. DOI: 10.1515/jpm-2016-0238.
38. Meyer M.A.S., Ostrowski S.R., Sørensen A.M., et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015; 194(2): 581–90. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.021.
39. Stanciakova L., Kubisz P., Dobrotova M., et al. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 639–48. DOI: 10.1080/17474086.2016.1200967.
40. Acharya S.S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1151–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x.
41. Rodriguez R.C., Buchanan G.R., Clanton M.S. Prophylactic cryoprecipitate in congenital afibrinogenemia. *Clin Pediatr.* 1988; 27(11): 543–5. DOI: 10.1177/000992288802701106.
42. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl. 2): S7–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70004-5.
43. Moloney W.C., Egan W.J., Gorman A.J. Acquired afibrinogenemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 1949; 240: 596–8.
44. Ahmed S., Harrity C., Johnson S., et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 344–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x.
45. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
46. Chauleur C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., et al. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(12): 2067–74. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03168.x.
47. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
48. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 984–9. DOI: 10.1093/bja/aes096.
49. Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011; 37(11): 1816–25. DOI: 10.1007/s00134-011-2315-0.
50. de Lloyd L., Bovington R., Kaye A., et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2): 135–41. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. 2009.
52. Kozek-langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.
53. Kozek-langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
54. Sentilhes L., Vayssi re C., Deneux-Tharaux C., et al. Postpartum hemorrhage : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198: 12–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012.
55. Nakashima A., Ogita K., Chita M., et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2018; 46(1): 53–7. DOI: 10.1515/jpm-2016-0238.

56. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K., et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014; 54(3): 627–32. DOI: 10.1111/trf.12322.
57. Neary E., McCallion N., Kevane B., et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 2021–30. DOI: 10.1111/jth.13130.
58. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1): 113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8.
59. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988; 72(5): 1651–7.
60. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70(1): 165–72.
61. Pekelharing J., Furck A., Banya W., et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36(4): 465–71. DOI: 10.1111/ijlh.12171.
62. Kady N. El, Khedr H., Yosry M., et al. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(4): 293–7. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32831c8b5f.
63. New H. V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016; 175(5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233.
64. Kelly A.M., Williamson L.M. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev*. 2013; 89(11): 855–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.025.
65. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., et al. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 741–51. DOI: 10.1055/s-0036-1593415.
66. Sesok-Pizzini D.A., editor. Neonatal transfusion practices. Springer International Publishing Switzerland; 2017. 128 p. DOI: 10.1007/978-3-319-42764-5.
67. de Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 428 p.
68. Shaz B., Hillyer C., Gil M., editors. Transfusion Medicine and Hemostasis. 3rd ed. Elsevier Science; 2019. 1050 p.
69. MacDonald M.G., Ramasethu J., Rais-Bahrami K., editors. Atlas of Procedures in Neonatology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 421 p.
70. Gibson B.E.S., Todd A., Roberts I., et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Brit J Haematol*. 2004; 124(4): 433–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04815.x.
71. Tkach E.K., Mackley A., Brooks A., et al. Cryoprecipitate transfusions in the neonatal intensive care unit: A performance improvement study to decrease donor exposure. *Transfusion*. 2018; 58(5): 1206–9. DOI: 10.1111/trf.14555.
72. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16: 461–71.
73. Niemi T.T., Suojäranta-Ylinen R.T., Kukkonen S.I., et al. Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2006; 102(4): 998–1006. DOI: 10.1213/01.ane.0000200285.20510.b6.
74. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a Simple Intraoperative Transfusion Algorithm for Nonerythrocyte Component Utilization after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 2001; 94(5): 773–81. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00014.
75. Sniecinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(3): 662–7.
56. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K., et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014; 54(3): 627–32. DOI: 10.1111/trf.12322.
57. Neary E., McCallion N., Kevane B., et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 2021–30. DOI: 10.1111/jth.13130.
58. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1): 113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8.
59. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988; 72(5): 1651–7.
60. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70(1): 165–72.
61. Pekelharing J., Furck A., Banya W., et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36(4): 465–71. DOI: 10.1111/ijlh.12171.
62. Kady N. El, Khedr H., Yosry M., et al. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(4): 293–7. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32831c8b5f.
63. New H. V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016; 175(5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233.
64. Kelly A.M., Williamson L.M. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev*. 2013; 89(11): 855–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.025.
65. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., et al. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 741–51. DOI: 10.1055/s-0036-1593415.
66. Sesok-Pizzini D.A., editor. Neonatal transfusion practices. Springer International Publishing Switzerland; 2017. 128 p. DOI: 10.1007/978-3-319-42764-5.
67. de Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 428 p.
68. Shaz B., Hillyer C., Gil M., editors. Transfusion Medicine and Hemostasis. 3rd ed. Elsevier Science; 2019. 1050 p.
69. MacDonald M.G., Ramasethu J., Rais-Bahrami K., editors. Atlas of Procedures in Neonatology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 421 p.
70. Gibson B.E.S., Todd A., Roberts I., et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Brit J Haematol*. 2004; 124(4): 433–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04815.x.
71. Tkach E.K., Mackley A., Brooks A., et al. Cryoprecipitate transfusions in the neonatal intensive care unit: A performance improvement study to decrease donor exposure. *Transfusion*. 2018; 58(5): 1206–9. DOI: 10.1111/trf.14555.
72. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16: 461–71.
73. Niemi T.T., Suojäranta-Ylinen R.T., Kukkonen S.I., et al. Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2006; 102(4): 998–1006. DOI: 10.1213/01.ane.0000200285.20510.b6.
74. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a Simple Intraoperative Transfusion Algorithm for Nonerythrocyte Component Utilization after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 2001; 94(5): 773–81. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00014.
75. Sniecinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(3): 662–7.

76. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2152–8.
77. Ranucci M., Jeppsson A., Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(4): 427–33. DOI: 10.1111/aas.12469.
78. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiorac Surg*. 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
79. Tomita Y., Shimode N., Ide T., et al. Efficacy of cryoprecipitate transfusion for coagulopathy after cardiopulmonary bypass in thoracic aortic surgery. *Masui*. 2011; 60: 830–4.
80. Maeda T., Miyata S., Usui A., et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(2): 321–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.06.001.
81. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A., et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118(1): 40–50. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182715d4d.
82. Rahe-Meyer N., Levy J.H., Mazer C.D., et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (Replace): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*. 2016; 117(1): 41–51. DOI: 10.1093/bja/aew169.
83. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
84. Bilecen S., de Groot J.A.H., Kalkman C.J., et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(7): 738. DOI: 10.1001/jama.2016.21037.
85. Peng H.T., Nascimento B., Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Res Int*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/7020539.
86. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(7): 687–91. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e4228.
87. Redfern R.E., Fleming K., March R.L., et al. Thrombelastography-Directed Transfusion in Cardiac Surgery: Impact on Postoperative Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(5): 1313–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.018.
88. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*. 2014; 54(5): 1379–87. DOI: 10.1111/trf.12479.
89. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
90. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth*. 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aev539.
91. Guan X., Gong M., Wang X., et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection. *Medicine*. 2018; 97(21): e10830. DOI: 10.1097/MD.00000000000010830.
76. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2152–8.
77. Ranucci M., Jeppsson A., Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(4): 427–33. DOI: 10.1111/aas.12469.
78. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiorac Surg*. 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
79. Tomita Y., Shimode N., Ide T., et al. Efficacy of cryoprecipitate transfusion for coagulopathy after cardiopulmonary bypass in thoracic aortic surgery. *Masui*. 2011; 60: 830–4.
80. Maeda T., Miyata S., Usui A., et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(2): 321–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.06.001.
81. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A., et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118(1): 40–50. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182715d4d.
82. Rahe-Meyer N., Levy J.H., Mazer C.D., et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*. 2016; 117(1): 41–51. DOI: 10.1093/bja/aew169.
83. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
84. Bilecen S., de Groot J.A.H., Kalkman C.J., et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(7): 738. DOI: 10.1001/jama.2016.21037.
85. Peng H.T., Nascimento B., Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Res Int*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/7020539.
86. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(7): 687–91. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e4228.
87. Redfern R.E., Fleming K., March R.L., et al. Thrombelastography-Directed Transfusion in Cardiac Surgery: Impact on Postoperative Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(5): 1313–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.018.
88. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*. 2014; 54(5): 1379–87. DOI: 10.1111/trf.12479.
89. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
90. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth*. 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aev539.
91. Guan X., Gong M., Wang X., et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection. *Medicine*. 2018; 97(21): e10830. DOI: 10.1097/MD.00000000000010830.

92. Forkin K.T., Colquhoun D.A., Nemergut E.C., et al. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg.* 2018; 126(1): 46–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394.
93. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. 2014; (1): 162–71.
94. de Maat M.P., Nieuwenhuizen W., Knot E.A., et al. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrin(ogen) degradation products and their influence on several fibrinogen assays. 1995; 78: 353–362. *Thromb Res.* 1995; 78: 353–62.
95. Lisman T., Ariëns R.A. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42: 389–96.
96. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion.* 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
97. O’Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
98. Chhabra G., Rangarajan K., Subramanian A., et al. Hypofibrinogenemia in isolated traumatic brain injury in Indian patients. *Neurol India.* 2010; 58(5): 756–7. DOI: 10.4103/0028-3886.72175.
99. Sikka M., Sodhi R., Kotru M., et al. Markers of Fibrinolysis in Indian Patients with Isolated Head Trauma. *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(1): 118–21. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_278_17.
100. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., et al. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia and Analgesia.* 2008; 106(3): 725–31. DOI: 10.1213/ane.0b013e318163fb26.
101. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016; 24(1): 6–46. DOI: 10.1007/s12028-015-0222-x.
102. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998; 12: 1182–86. 1998; 12: 1182–6.
103. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation >6: a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013; 30(478): 3–7. DOI: 10.1007/s12032-013-0478-y.
104. Wada K., Takahashi H., Hanano M., et al. Plasma urokinase-type plasminogen activator in patients with leukemias. *Leukemia & lymphoma.* 1994; 15(5–6): 499–502. DOI: 10.3109/10428199409049754.
105. Avvisati G., ten Cate J.W., Sturk A., et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology.* 1988; 70(1): 43–8.
106. Menell J.S., Cesarman G.M., Jacovina A.T., et al. Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340(13): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJM199904013401303.
107. Lou Y., Suo S., Tong H., et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2016; 50: 11–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.006.
108. Al-Mondhry H. Hypofibrinogenemia associated with vincristine and prednisone therapy in lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1975; 35(1): 144–7.
109. Raikar S.S., Felker J., Patel K.N., et al. Acquired Hypofibrinogenemia before Asparaginase Exposure during Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(7): e470–2. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001114.
92. Forkin K.T., Colquhoun D.A., Nemergut E.C., et al. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg.* 2018; 126(1): 46–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394.
93. Morozov Yu.A., Mednikov R.V. Charnaya M.A. Hemostasis disorders and their diagnosis in liver pathology. Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii. 2014; (1): 162–71 (In Russian).
94. de Maat M.P., Nieuwenhuizen W., Knot E.A., et al. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrin(ogen) degradation products and their influence on several fibrinogen assays. 1995; 78: 353–362. *Thromb Res.* 1995; 78: 353–62.
95. Lisman T., Ariëns R.A. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42: 389–96.
96. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion.* 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
97. O’Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
98. Chhabra G., Rangarajan K., Subramanian A., et al. Hypofibrinogenemia in isolated traumatic brain injury in Indian patients. *Neurol India.* 2010; 58(5): 756–7. DOI: 10.4103/0028-3886.72175.
99. Sikka M., Sodhi R., Kotru M., et al. Markers of Fibrinolysis in Indian Patients with Isolated Head Trauma. *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(1): 118–21. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_278_17.
100. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., et al. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia and Analgesia.* 2008; 106(3): 725–31. DOI: 10.1213/ane.0b013e318163fb26.
101. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016; 24(1): 6–46. DOI: 10.1007/s12028-015-0222-x.
102. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998; 12: 1182–86. 1998; 12: 1182–6.
103. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation >6: a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013; 30(478): 3–7. DOI: 10.1007/s12032-013-0478-y.
104. Wada K., Takahashi H., Hanano M., et al. Plasma urokinase-type plasminogen activator in patients with leukemias. *Leukemia & lymphoma.* 1994; 15(5–6): 499–502. DOI: 10.3109/10428199409049754.
105. Avvisati G., ten Cate J.W., Sturk A., et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology.* 1988; 70(1): 43–8.
106. Menell J.S., Cesarman G.M., Jacovina A.T., et al. Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340(13): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJM199904013401303.
107. Lou Y., Suo S., Tong H., et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2016; 50: 11–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.006.
108. Al-Mondhry H. Hypofibrinogenemia associated with vincristine and prednisone therapy in lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1975; 35(1): 144–7.
109. Raikar S.S., Felker J., Patel K.N., et al. Acquired Hypofibrinogenemia before Asparaginase Exposure during Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(7): e470–2. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001114.

110. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21(1–2): 85–92.
111. Larson R.A., Fretzin M., Dodge R.K., et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(5): 660–5.
112. Hunault-Berger M., Chevallier P., Delain M., et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: The CAPELAL study. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1488–94. DOI: 10.3324/haematol.12948.
113. Merlen C., Bonnefoy A., Wagner E., et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Antithrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1381–1387. 2015; 62(8): 1381–7. DOI: 10.1002/pbc.25515.
114. Priest J.R., Ramsay N.K., Steinherz P.G., et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr*. 1982; 100(6): 984–9.
115. Caruso V., Iacoviello L., Castelnovo A. Di, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studie. *Blood*. 2006; 108(7): 2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
116. Sarris A.H., Kempin S., Berman E., et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992; 79(5): 1305–10.
117. NCCN. Acute Myeloid Leukemia (NCCN Guidelines).Version 1.2018. Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. 2018.
118. Wassenaar T., Black J., Kahl B., et al. Acute promyelocytic leukaemia and acquired α -2-plasmin inhibitor deficiency: a retrospective look at the use of epsilon- aminocaproic acid (Amicar) in 30 patients. *Hematol Oncol*. 2008; 26(4): 241–6. DOI: 10.1002/hon.867.
119. Levi M., Toh C.H., Thachil J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
120. O’Shaughnessy D., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol*. 2004; 126(1): 11–28. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x.
121. Rourke C., Curry N., Khan S., et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1342–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
122. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006; 60(6 Suppl.): S51–8. DOI: 10.1097/01.ta.0000199432.88847.0c.
123. Chow J.H., Richards J.E., Morrison J.J., et al. Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma. *Anesth Analg*. 2019; 129(6): 1482–91. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004315.
124. Curry N., Rourke C., Davenport R., et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: A randomised controlled feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(1): 76–83. DOI: 10.1093/bja/aev134.
125. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008; 64(February Supplement): S79–85. DOI: 10.1097/ta.0b013e318160a57b.
110. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21(1–2): 85–92.
111. Larson R.A., Fretzin M., Dodge R.K., et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(5): 660–5.
112. Hunault-Berger M., Chevallier P., Delain M., et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: The CAPELAL study. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1488–94. DOI: 10.3324/haematol.12948.
113. Merlen C., Bonnefoy A., Wagner E., et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Antithrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1381–1387. 2015; 62(8): 1381–7. DOI: 10.1002/pbc.25515.
114. Priest J.R., Ramsay N.K., Steinherz P.G., et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr*. 1982; 100(6):984–9.
115. Caruso V., Iacoviello L., Castelnovo A. Di, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studie. *Blood*. 2006; 108(7): 2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
116. Sarris A.H., Kempin S., Berman E., et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992; 79(5): 1305–10.
117. NCCN. Acute Myeloid Leukemia (NCCN Guidelines).Version 1.2018. Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. 2018.
118. Wassenaar T., Black J., Kahl B., et al. Acute promyelocytic leukaemia and acquired α -2-plasmin inhibitor deficiency: a retrospective look at the use of epsilon- aminocaproic acid (Amicar) in 30 patients. *Hematol Oncol*. 2008; 26(4): 241–6. DOI: 10.1002/hon.867.
119. Levi M., Toh C.H., Thachil J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
120. O’Shaughnessy D., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol*. 2004; 126(1): 11–28. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x.
121. Rourke C., Curry N., Khan S., et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1342–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
122. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006; 60(6 Suppl.): S51–8. DOI: 10.1097/01.ta.0000199432.88847.0c.
123. Chow J.H., Richards J.E., Morrison J.J., et al. Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma. *Anesth Analg*. 2019; 129(6): 1482–91. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004315.
124. Curry N., Rourke C., Davenport R., et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: A randomised controlled feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(1): 76–83. DOI: 10.1093/bja/aev134.
125. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008; 64(February Supplement): S79–85. DOI: 10.1097/ta.0b013e318160a57b.

126. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X., et al. Cryoprecipitate Use in the Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion study (PROMMTT). The journal of trauma and acute care surgery. 2013; 75(1 Suppl 1):S31–9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed.
127. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. Critical Care. 2007; 11. DOI: 10.1186/cc5686.
128. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical Care. 2010; 14(2): R52. DOI: 10.1186/cc8943.
129. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2013; 17(2):R76. DOI: 10.1186/cc12685.
130. Jensen N.H.L., Stensballe J., Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 2016; 60(8): 1033–42. DOI: 10.1111/aas.12734.
131. Carling M.S., Zarhoud J., Jeppsson A., et al. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: A prospective observational study. Thrombosis Research. 2016; 139: 142–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.001.
132. Carling M.S., Jeppsson A., Wessberg P., et al. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. Spine. 2011; 36(7): 549–55. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d952dc.
133. Lieberman L., Pendergrast J., Lin Y., et al. Utilization of frozen plasma, cryoprecipitate, and recombinant factor VIIa for children with hemostatic impairments: An audit of transfusion appropriateness. Pediatr Blood Cancer. 2017; e26933: 1–8. DOI: 10.1002/pbc.26933.

Информация об авторах

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

Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующий отделом трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gaponova.tat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Жибурт Евгений Борисович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови, профессор, врач-трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ezhiburt@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

126. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X., et al. Cryoprecipitate Use in the Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion study (PROMMTT). The journal of trauma and acute care surgery. 2013; 75(1 Suppl 1):S31–9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed.
127. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. Critical Care. 2007; 11. DOI: 10.1186/cc5686.
128. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical Care. 2010; 14(2): R52. DOI: 10.1186/cc8943.
129. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2013; 17(2):R76. DOI: 10.1186/cc12685.
130. Jensen N.H.L., Stensballe J., Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 2016; 60(8): 1033–42. DOI: 10.1111/aas.12734.
131. Carling M.S., Zarhoud J., Jeppsson A., et al. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: A prospective observational study. Thrombosis Research. 2016; 139: 142–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.001.
132. Carling M.S., Jeppsson A., Wessberg P., et al. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. Spine. 2011; 36(7): 549–55. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d952dc.
133. Lieberman L., Pendergrast J., Lin Y., et al. Utilization of frozen plasma, cryoprecipitate, and recombinant factor VIIa for children with hemostatic impairments: An audit of transfusion appropriateness. Pediatr Blood Cancer. 2017; e26933: 1–8. DOI: 10.1002/pbc.26933.

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Intensive care, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Tatiana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Transfusionology, Head of the Department of Blood cell Processing and Cryopreservation, National Research Center for Hematology; Chief External Specialist in Transfusionology, Ministry of Health of the Russian Federation e-mail: gaponova.tat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Eugene B. Zhiburt, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, e-mail: ezhiburt@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

Балашова Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр отделения реанимации и интенсивной терапии имени профессора А.Г. Антонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katbal99@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Берковский Арон Леонидович, кандидат биологических наук, консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: aron_56@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Быстрых Оксана Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови, врач трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: o_bystrykh@oparina4.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Купряшов Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением переливания крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kupriashov2007@rambler.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Оловникова Наталья Ивановна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, биолог-биохимик, лаборатория физиологии кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olovnikova@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>

Ошоров Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: agvan2@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>

Рыбка Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rybkamikh@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2663-2236>

Ekaterina N. Balashova, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Neonatologist, Neonatal Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
e-mail: katbal99@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Aron L. Berkovskiy, Cand. Sci. (Biol.), Consultant, National Research Center for Hematology,
e-mail: aron_56@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Oxana A. Bystrykh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusion Immunology and Blood Component Production, Transfusiologist, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
e-mail: katbal99@gmail.com;
e-mail: o_bystrykh@oparina4.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Alexey A. Kupryashov, Dr. Sci. (Med.), Head of Blood Transfusion Department, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: kupriashov2007@rambler.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Natalia I. Olovnikova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Blood Formation Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: olovnikova@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>

Andrey V. Oshorov, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Department, Burdenko Neurosurgery Institute,
e-mail: agvan2@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>

Mikhail M. Rybka, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Anesthesiologist-Resuscitator, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: rybkamikh@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2663-2236>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.troitskaya@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Буланов Андрей Юльевич, доктор медицинских наук, руководитель консультативной трансфузиологической бригады, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,
e-mail: buldoc68@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-814>

Журавель Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, заведующий научным отделом анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
e-mail: zhsergey5@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Лубнин Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог, профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lubnin@nsi.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Мазурок Вадим Альбертович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vmazurok@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>

Недомолкин Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
e-mail: sergio.ned@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7251-8309>

Певцов Дмитрий Эдуардович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitriipevtcov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>

Рогачевский Олег Владимирович, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: v.troitskaya@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Andrey Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Advisory Blood Transfusion Team, Moscow City Municipal Hospital 52,
e-mail: buldoc68@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-814>

Sergey V. Zhuravel, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
e-mail: zhsergey5@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Andrei Yu. Lubnin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, Professor, Burdenko Neurosurgery Institute,
e-mail: lubnin@nsi.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Vadim A. Mazurok, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Centre,
e-mail: vmazurok@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>

Sergei V. Nedomolkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, S.M. Kirov Military Medical Academy,
e-mail: sergio.ned@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7251-8309>

Dmitrii E. Pevtsov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: dmitriipevtcov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Extracorporeal Treatment Methods and Dethoxication, V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Салимов Эмин Львович, доктор медицинских наук, заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, врач-трансфузиолог, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dc13@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3329-5434>

Трахтман Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: trakhtman@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель центра абдоминальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chzhao@ixv.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Шерстнев Филипп Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.12.2019

Принята к печати: 25.12.2019

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

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Blood Transfusion, Production and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: trakhtman@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Alexey V. Chzhao, Dr. Sci. (Med.), Head of the Abdominal Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery,
e-mail: chzhao@ixv.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

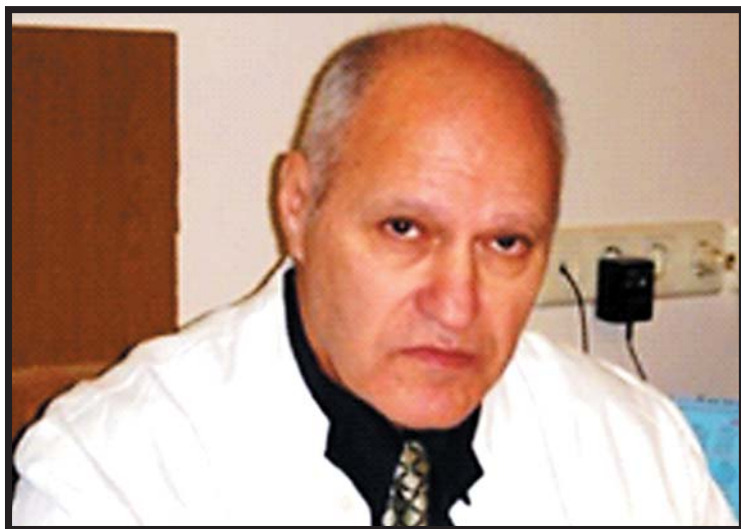
Filipp S. Sherstnev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 17 Dec 2019

Accepted 25 Dec 2019



ГЕННАДИЙ ИВАНОВИЧ КОЗИНЕЦ (14.10.1931–23.02.2020)

23 февраля 2020 года на 89-м году жизни скончался Геннадий Иванович Козинец — заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Выпускник Военно-медицинского факультета Куйбышевского медицинского института, военный врач Геннадий Иванович Козинец в 1958 г. после службы в армии стал младшим научным сотрудником радиобиологической лаборатории Центрального ордена В.И. Ленина института переливания крови (ЦОЛИПК). Защитив кандидатскую диссертацию, Козинец Г.И. был назначен заведующим отделением компонентов крови, одновременно исполняя обязанности главного врача станции переливания крови института. Приняв в 1973 г. от профессора Э.И. Терентьевой лабораторию гемоцитологии, он сделал ее ведущей лабораторией страны.

Более 50 лет Геннадий Иванович занимался изучением морфофункциональных свойств клеток костного мозга и периферической крови человека и экспериментальных животных, используя для этого методы современного цитологического анализа: электронную микроскопию, количественную цитохимию, цитогенетику, автордиографию, цитометрию. Под его руководством разработаны и внедрены в практику гематологии метод цитофотометрии и оценки распределения клеток по фазам клеточного цикла, компьютерный анализ изображений клеток системы крови и метод количественного анализа цитохимических реакций. Полученные Геннадием Ивановичем результаты легли в основу дифференциальной диагностики заболеваний крови.

Существенную часть своей научной судьбы Геннадий Иванович посвятил изучением крови космонавтов, а также специалистов, непосредственно работающих с ракетной техникой. Ученый достойно представлял Советский Союз в Международном агентстве по атомной энергии (МАГАТЭ). При его непосредственном участии была создана международная программа по исследованию действия различных видов ионизирующего излучения на клетки крови. Г.И. Козинец явился одним из авторов и редактором «Руководства по радиационной гематологии» (1971) — первой книги, выпущенной совместно ВОЗ и МАГАТЭ.

Степень доктора медицинских наук Геннадий Иванович получил после защиты диссертации «Функционально-морфологические исследования лимфоцитов периферической крови в норме и при некоторых заболеваниях системы крови» в 1973 г.

Геннадий Иванович — автор более 500 научных работ, в том числе 40 монографий, глав в руководствах и справочниках, 24 патентов на изобретения.

Выдающийся исследователь, гематолог и педагог Геннадий Иванович воспитал целую плеяду кандидатов и докторов наук. Организовал цикл, а затем стал профессором кафедры клинической трансфузиологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Являясь в течение многих лет председателем Ученого совета Гематологического научного центра, Геннадий Иванович ревностно радел за чистоту научных кадров и всегда добивался высокого качества научных трудов. Будучи членом редакционных коллегий и советов журналов «Гематология и трансфузиология» и «Клиническая лабораторная диагностика», активно работал в этих периодических изданиях.

Несмотря на болезнь, Геннадий Иванович активно и плодотворно работал до последних дней своей жизни. Основные труды Геннадия Ивановича навсегда останутся в фундаменте мировой медицины. Его монографии «Учебник по гематологии» (2018), «Гематологический атлас. Настольное руководство врача-лаборанта» (2017), «Гемоглобин и спорт» (2016), «Цветной атлас клеток системы крови» (2016) или «Кровь» (2014) являются настольными книгами для врачей и научных работников.

Научную судьбу и педагогическую деятельность Геннадия Ивановича можно считать счастливыми. Ученики и последователи продолжают разработку его идей. Память о нем навсегда останется дорогой для его родных, учеников, коллег, для его многочисленных почитателей.

Редакционная коллегия журнала выражает соболезнования родственникам и друзьям Геннадия Ивановича.

*Редакционная коллегия журнала
«Гематология и трансфузиология»*



Сепротин®

Протеин С человеческий для терапии молниеносной пурпуры и кумарин-индуцированного некроза кожи при врожденной недостаточности протеина С¹

- Быстрое повышение уровня протеина С¹
- Способствует разрешению клинических проявлений тромбообразования^{2,3,4}
- Контроль и профилактика тромботических осложнений^{1,3,4}



Краткая инструкция по применению лекарственного препарата СЕПРОТИН®

Регистрационный номер: ЛС-002446

Международное непатентованное или группировочное наименование: протеин С человеческий

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Фармакотерапевтическая группа: антигиперкоагуляционный препарат.

Код АТХ: B01AD12

Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Протеин С – витамин К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации комплексом тромбин/тромбомодулин на поверхности эндотелия сосудов протеин С превращается в активированный протеин С (activated protein C-APC). APC – сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием.

Показания к применению. Препарат Сепротин показан при молниеносной пурпуре и кумарин-индуцированном некрозе кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Кроме того, назначение препарата Сепротина с целью кратковременной профилактики показано пациентам с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях: при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства; в начале курса лечения производными кумарина; при недостаточной эффективности терапии только производными кумарина; при невозможности проведения курса лечения производными кумарина.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, а также к мышьяку белкам или к гепарину, за исключением случаев, когда необходимо лечение угрожающих жизни тромботических осложнений.

С осторожностью. Для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью рекомендуется применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Польза от применения препарата Сепротин в периоды беременности и лактации должна быть сопоставлена с риском для матери и младенца, а его назначение возможно только в случае явной необходимости.

Способ применения и дозы. Доза, частота введения, длительность терапии препаратом Сепротин зависят от степени выраженности недостаточности протеина С, возраста пациента, его клинического состояния и уровня протеина С в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 80 МЕ/кг и позволяет определить интенсивность терапевтического ответа и период полувыведения. Пациенты, проходящие лечение во время острой фазы их заболевания, могут демонстрировать гораздо более низкие уровни повышения активности протеина С. Серьезные вариации индивидуальных реакций подразумевают, что воздействия препарата Сепротин на параметры свертывания крови должны проходить регулярную проверку уровня протеина С. При переводе пациента на постоянную терапию пероральными антикоагулянтами отмену терапии протеином С следует проводить только при достижении стабильного антикоагулянтного состояния. Более того, начинать терапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется не со стандартной нагрузочной дозы, а с низкой дозы с последующим постепенным повышением. Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью должны подвергаться более тщательному мониторингу, поскольку опыт лечения таких пациентов отсутствует. Клинические данные об эффективности и безопасности применения Сепротина у пациентов с комбинированным тяжелым врожденным дефицитом протеина С и резистентностью к активированному протеину С ограничены. Дети. Дозы препарата Сепротин, применяемые для взрослых пациентов, могут назначаться детям и новорожденным согласно данным педиатрического клинического опыта, известного из отчетов и клинического исследования, в целом охватывающих 83 пациента.

Побочное действие. Как и в случае других препаратов для внутривенного введения, возможны аллергические реакции. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакции гиперчувствительности, таких как: ангионевротический отек, жжение и болезненность в месте введения,

озноб, гиперемия, кожная сыпь; крапивница, в том числе генерализованная; головная боль, артериальная гипотензия, заторожность, тошнота, беспокойство, тахикардия, ощущения стеснения в груди, ощущения покалывания, рвота и свистящее дыхание. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении этих симптомов. В ходе исследований был повышен С-реактивный белок. Сообщения о повышенной температуре и повышенном уровне С-реактивного белка относились к одному и тому же субъекту. Если препарат применяется у пациентов с тяжелым врожденным дефицитом протеина С, могут развиваться антитела, ингибирующие активность протеина С. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.**

Передозировка. Какие-либо сообщения о симптомах передозировки препарата Сепротина отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия. На сегодняшний день взаимодействие препарата Сепротин с другими лекарственными средствами не отмечено. У пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (например, варфарином), до наступления антикоагулянтного эффекта возможно преходящее состояние гиперкоагуляции. Именно по этой причине при переводе пациента на прием пероральных антикоагулянтов заместительную терапию протеином С следует продолжать до наступления стабильного антикоагулянтного эффекта.

Несовместимость. Поскольку исследования по оценке совместимости препарата Сепротин не проводили, препарат Сепротин не следует смешивать с другими препаратами.

Особые указания. Меры предосторожности при применении. Так как существует риск развития аллергических реакций, пациенты должны быть информированы о ранних симптомах аллергии, таких как крапивница (в том числе генерализованная), ощущение стеснения в груди, свистящее дыхание, артериальная гипотензия и анафилаксия. При появлении этих симптомов пациенты должны сообщить о них лечащему врачу. Рекомендуется немедленно прекратить применение препарата. В случае развития шока следует придерживаться действующих стандартов его лечения. Препарат Сепротин может содержать следовые количества гепарина. Поэтому у пациентов могут наблюдаться гепарин-индуцированные аллергические реакции, сопровождающиеся быстрым снижением количества тромбоцитов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)). При ГИТ могут наблюдаться артериальный или венозный тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), пурпура, пекетии и желудочно-кишечное кровотечение (мелена). При подозрении на ГИТ необходимо как можно быстрее определить уровень тромбоцитов и, если это необходимо, прервать лечение препаратом Сепротин. Выявление ГИТ осложняется тем, что аналогичные симптомы уже могут иметь место в острой фазе заболевания у пациентов с тяжелой наследственной недостаточностью протеина С. Пациентам с ГИТ в дальнейшем следует избегать приема препаратов, содержащих гепарин. При применении препарата Сепротин в клинической практике было отмечено несколько случаев кровотечений. Это могло быть связано с сопутствующим применением антикоагулянтов (например, гепарина). Однако нельзя полностью исключить и то, что введение препарата Сепротин дополнительно способствовало возникновению указанных случаев кровотечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Препарат Сепротин не влияет на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Претензии потребителей, рекламации по качеству препарата и сообщения о развитии нежелательных реакций принимаются по адресу АО «Эс Джи Биотех»: 601125, Российская Федерация, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26 Тел. (факс): +7(49243) 7-31-15 (доб. 5005)

Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.2) от 04.06.2018 на основании ИМП от 30.08.2017

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сепротин. 2. Manco-Johnson MJ, et al. Thromb Haemost. 2016;116:56-68. 3. CEPROTIN Summary of Product Characteristics. 2017. 4. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with SCPCD. Ester D, de Kleijn, Ronald de Groot & others. Pediatric Critical Care 2003 Vol.31, № 6dellant lam entint por magnit, to doluptaspis cone sintempossin es dest dolutatusa nobilitam quibus volum suntum.

Материал предназначен для работников здравоохранения.

ООО «Шайер Биотех Рус» является частью биофармацевтической компании Takeda 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, помещение 1, ком. № 6, 8, 12. Телефон: +7 495 787 04 77. Факс: +7 495 787 04 78 www.takeda.com



Сепротин®
Протеин С человеческий



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы^{1,2}
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше²
- Высокая безопасность при длительном применении²
- Улучшение качества жизни пациентов²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует гликозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаще других могут отмечаться (от ≥1/100 до <1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от ≥1/10000 до <1/10000) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, rv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**³

1. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14(4): 73-83; 2. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавычак Р.Б. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) у больных с болезнью Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1); 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



Generium
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



V Конгресс
Гематологов
России

V КОНГРЕСС ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

16–18 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА, МОСКВА

Глубокоуважаемые коллеги!

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

**ПРОВОДЯТ 16–18 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА В МОСКВЕ
V КОНГРЕСС ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ**

**Место проведения: Конгресс-Парк гостиницы
«Украина», г. Москва, Кутузовский пр., 2/1, стр. 1
Вся информация по Конгрессу будет размещена
на сайте Национального гематологического
общества (НГО) <https://npngo.ru>**

**На сайте НГО открыта регистрация
и подача тезисов на
V Конгресс гематологов России!**

Регистрация on-line открыта до

01.04.2020

Прием тезисов on-line открыт до

30.11.2019

Все зарегистрировавшиеся участники
будут обеспечены материалами
Конгресса. Участие в Конгрессе не
предусматривает регистрационных
взносов.

Программа секционных заседаний,
а также постерная сессия будут
формироваться на основе отбора лучших
тезисов экспертным советом Конгресса.

